

ИОНОВ

Михаил Васильевич

**ЦЕННОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РАЗЛИЧНЫХ
СПОСОБОВ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.01.05 – кардиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург
2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Конради Александра Олеговна

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, заместитель директора по научной работе.

Тюрина Татьяна Венедиктовна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», главный врач.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» марта 2021 г. в 13 часов 15 минут на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; адрес сайта www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук, профессор

**Недошивин
Александр Олегович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В начале XXI столетия наблюдается сдвиг привычной парадигмы доказательной медицины в сторону ценностно-ориентированного подхода. Пионерами внедрения такой стратегии были выделены три ее принципиальных компонента – выбор лечебного вмешательства, который при меньших затратах позволяет добиться лучших клинических и пациент-ориентированных результатов (Brown G. et al., 2003). Внедрение подобной тактики в рутинную клиническую работу ожидаемо сопровождается рядом проблем и ограничений: требует разработки специфичных для отдельных заболеваний критериев эффективности и качества оказываемой помощи, безопасной автоматизации подобной оценки и обеспечения доступности данных. Одним из «оптимальных» заболеваний для отработки принципов ценностно-ориентированного подхода является артериальная гипертензия (АГ).

Во-первых, АГ чрезвычайно распространена (30-45% взрослого населения планеты) и вносит ощутимый вклад в бремя глобальной заболеваемости и смертности (GBD Risk Factor Collaborators, 2017). Согласно научным данным (Lim S.S. et al., 2012) АГ приводит к 9,4 млн. смертельных исходов ежегодно и снижает количество трудоспособного взрослого населения, что выражается в огромных экономических потерях. Известно, что общий сердечно-сосудистый риск удваивается при стабильно повышенных показателях артериального давления (АД) (Lewington S. et al., 2002), при этом устойчивое снижение уровня АД — это ключевой компонент профилактики, влияющий на «жёсткие» конечные точки (Ettehad D. et al., 2016).

Во-вторых, несмотря на распространность, значимость заболевания и широкий спектр доступных медикаментозных и интервенционных подходов, одной из важнейших проблем остается недостаточный контроль АГ: в странах Европейского Союза, США и Канаде доля пациентов, с должным контролем АД составляет 40, 53 и 60%, соответственно (Chow C.K. et al., 2013); в Российской Федерации по данным ЭССЕ-РФ эффективно лечатся немногим больше 47% принимающих терапию пациентов (Бойцов С.А. и соавт., 2015). Среди возможных причин обсуждается низкая приверженность пациентов, терапевтическая инертность, особенности антигипертензивной терапии (АГТ) и самого заболевания, в первую очередь, истинная резистентность (Carey R.M. et al., 2018). Поэтому поиск оптимальных путей к эффективному лечению АГ остается крайне актуальным.

Важным остается также вопрос оптимального способа оценки эффективности АГТ в ежедневной врачебной практике. Общепризнанными остаются три способа, из которых эталонным считается «офисное» или клиническое АД. Однако вслед за результатами научных поисков второй половины XX века (Perloff D. et al., 1983) в практику вошло и укрепилось использование амбулаторных (или «внеофисных») способов – суточного мониторирования АД (СМАД) и самоконтроля АД (СКАД). Эти способы контроля эффективности лечения не

уступают традиционному клиническому исходя из данных нескольких крупных клинических исследований (Hara A. et al., 2012; Sega R., 2005). Тем не менее, в связи с недостаточностью доказательной базы, в сообществе специалистов существуют разногласия относительно того является ли стратегия лечения, основанная на амбулаторных показателях более выгодной по отношению к таковой с использованием только клинических данных, а также, какой из амбулаторных способов измерения АД обладает преимуществами (Williams B. et al., 2018).

При этом метод СКАД вследствие простоты использования и экономичности приветствуется не только специалистами, но и пациентами, поэтому эксперты считают его практическим, эффективным и выгодным (Cappuccio F.P. et al., 2004). В своем классическом варианте его ограничивает низкая информативность и отсутствие автоматизации, что приводит к парадоксальному росту терапевтической инертности. Интеграция с телемедицинскими (ТМ) технологиями видится перспективным в усовершенствовании СКАД (O'Brien E. et al., 2013). Темпы развития цифрового здравоохранения, и телемедицины в частности, чрезвычайно высоки, а результаты исследований удаленного наблюдения пациентов с АГ показывали, в целом, положительные результаты (Omboni S. et al., 2015).

Несмотря на свой потенциал, успехи телемедицины спорны из-за определенного спектра проблем, в числе которых: комплекс человеческих и культурных факторов, неясность правовых аспектов и безопасности, трудности технической поддержки (Глобальная обсерватория ВОЗ по электронному здравоохранению, 2011). С позиций ценностно-ориентированного подхода демонстрация ощущаемых преимуществ отдельных способов контроля АГТ для пациентов и экономическая эффективность настолько же важна, как и возможные различия клинических результатов лечения.

Для персонифицированной оценки состояния (качества жизни – КЖ) и качества медицинской помощи эксперты FDA с 2009г. (US Department of Health and Human Services, 2009) рекомендуют использовать показатели исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП или patient-reported outcome measures, PROMs). Эти “пациент-ориентированные” конечные точки, общие и болезнь-специфические, представляют интерес для определения эффективности новых вмешательств, а в условиях реальной клинической практики - для оптимизации лечения хронических заболеваний (Weldring T. et al, 2013). В то время как большое количество зарубежных работ посвящены успешному применению ПИСП в довольно узких областях (к примеру, офтальмология (Denniston A.K. et al., 2014), урология (Larsen M.D. et al., 2016), ортопедия (Rolfson O. et al., 2016)), не вызывает сомнения ценность подобного анализа среди огромной популяции пациентов с АГ.

Стоит сказать, что поскольку современное здравоохранение сталкивается с настоящими вызовами, главный из которых - строго ограниченные финансовые ресурсы, то и концепция распределения бюджета и финансирования характеризуется смещением акцентов на первостепенность качества оказанной помощи и ее ценность для пациента (Bae J-M., 2015). Анализ “затраты-

полезность” с оценкой качественно прожитых лет жизни (QALY) - ядро ценностно-ориентированной экономики (Brown M.M. et al., 2013).

Резонно предположить, что телемедицинские технологии на современном этапе ведения пациентов с АГ должны быть клинически эффективны, рентабельны и отвечать запросам и ожиданиям пациентов. Поэтому для адекватного внедрения подобного алгоритма и при выборе наилучшего варианта наблюдения требуется оценить пациент-ориентированные конечные точки, определить оптимальный способ контроля эффективности лечения с использованием современных возможностей и рассчитать экономическую эффективность исходя из отдаленной клинической выгоды и пользы для пациента.

Цель исследования

Оценить эффективность различных способов контроля уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией в процессе лечения, в том числе, с использованием современных телемедицинских технологий, с позиции ценностно-ориентированного подхода.

Задачи исследования

1. Создание и валидация специфичного показателя исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией, для анализа пациент-ориентированных конечных точек (критерии эффективности);
2. Оценить востребованность телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования пациентов с артериальной гипертензией и его применимость в обычной клинической практике;
3. Проанализировать какая из стратегий контроля эффективности антигипертензивной терапии (основанная на офисном артериальном давлении; основанная на показателях самоконтроля артериального давления, совмещенном с телемониторированием и дистанционным консультированием) характеризуется наибольшей клинической эффективностью;
4. Оценить пациент-ориентированные конечные точки и экономическую эффективность с последующим выбором оптимальной стратегии контроля эффективности антигипертензивной терапии с позиции ценностно-ориентированного подхода

Научная новизна исследования

1. Показана востребованность и применимость телемедицинского наблюдения в реальной клинической практике у больных с артериальной гипертензией;
2. Определены преимущества телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования с позиции ценностно-ориентированного подхода. Краткосрочная эффективность дистанционного наблюдения и консультирования заключается в более стремительном и значительном

снижении офисного и внеофисного артериального давления, обеспечивая трехкратное увеличение доли пациентов с контролируемым течением заболевания и на 55% повышая успех проводимой антигипертензивной терапии. Пациенты с артериальной гипертензией, наблюдение за которыми осуществляется продленно и дистанционно, демонстрируют одновременно повышение качества жизни, связанного со здоровьем, и регресс проявлений тревоги и депрессии, вне связи с объективными показателями эффективности;

3. С помощью Марковского моделирования продемонстрировано увеличение продолжительности качественной жизни при кратковременном использовании цифрового программного обеспечения на начальном этапе наблюдения. Показано, что практика телемедицинского сопровождения пациентов с артериальной гипертензией, в отличии от стандартного подхода, оказывается более выгодной исходя из фармакоэкономических критериев эффективности, результативность ее сохраняется на стабильном уровне даже при условии изменения стоимости на 50%.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Создан русскоязычный показатель исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией, затрагивающий актуальные для больных сферы жизнедеятельности – от физиологических проявлений заболевания, заканчивая психологическими переживаниями и отношением к проводимому лечению. Проведена его всесторонняя валидация, определена надежность и чувствительность, протестирована применимость в обычной врачебной практике и в рамках клинического исследования;
2. Определен алгоритм ведения пациентов с неосложненной неконтролируемой артериальной гипертензией с использованием телемедицинских технологий, разработаны и проверены технические средства для его реализации;
3. Определена оптимальная стратегия наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией с точки зрения ее «ценности» для врача и пациента. Применив методы математического моделирования, показана долгосрочная польза телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования для системы здравоохранения, доказывая таким образом соответствие этой тактики основным принципам ценностно-ориентированной медицины.

Методология и методы исследования

Использованы общие подходы к статистической обработке медицинских данных, специфические методики, относящиеся к психометрии, методы математической обработки психологических тестов, узконаправленные методы клинико-экономического анализа. Примененные методы отвечают цели и задачам исследования. Набор клинических методов соответствует современному методическому уровню обследования пациентов с артериальной гипертензией.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный в процессе исследования русскоязычный специализированный показатель исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией, валиден, чувствителен к степени тяжести заболевания, надежен и применим для анализа пациент-ориентированных конечных точек в обычной клинической практике и в клинических исследованиях;
2. Телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование востребованы среди пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста без значимых осложнений;
3. Способ отслеживания эффективности антигипертензивной терапии с активным использованием самоконтроля артериального давления, дополненного телемониторированием и дистанционным консультированием, представляется наиболее эффективной стратегией с позиции краткосрочных клинических преимуществ;
4. Телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование в сравнительно короткие сроки становится «ценным» вмешательством с позиции пациентов с артериальной гипертензией и представляется экономически выгодным, ресурсосохраняющим подходом, который может избирательно внедряться в лечебно-профилактических учреждениях для снижения врачебной нагрузки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных результатов обусловлена формализацией и постановкой задач, обоснованностью и корректностью применения общих и специальных статистических методик, а также результатами разработанных инструментов (программное обеспечение и ПИСП) среди пациентов с АГ.

Основные результаты исследовательской работы докладывались и обсуждались на международных и всероссийских конференциях и конгрессах, включая: Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Екатеринбург, 2019), Российские дни сердца, (Москва, 2017; Санкт-Петербург, 2018 и 2019); 26-ой, 27-ой, 28-ой и 29-ый Европейский научный конгресс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике [European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection] (г. Париж, Франция, 2016; г. Милан, Италия, 2017 и 2019, г. Барселона, Испания, 2018); Европейский конгресс кардиологов [European Society of Cardiology Congress-2017] (г. Барселона, Испания, 2017); 27-ой Международный конгресс по артериальной гипертензии [27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension] (г. Пекин, Китайская Народная Республика, 2018). Работа под названием «Blood pressure telemonitoring effectiveness in patients with uncontrolled hypertension, impact of anxiety and depression» была включена в состав сессии с лучшими стендовыми докладами (Best Poster Sessions) в 2016 году в рамках проведения 26-ого Европейского научного конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-

сосудистой профилактике [26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection], (г. Париж, Франция, 2016). Научная статья «Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и селекция вопросов» была включена в список избранных статей журнала «Российский кардиологический журнал» в 2019 году.

Использование результатов работы

Результаты диссертационного исследования использованы при выполнении следующих научно-исследовательских проектов: грант Российского научного фонда 2017-2019 гг. «Предсказательное моделирование с применением анализа больших данных на основе ценностно-ориентированного подхода в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний» (№17-15-01177, от 05.05.2017; продление срока выполнения проекта на 2020-2021 гг. от 21.05.2020); грант Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации «Разработка персонифицированных подходов к терапии артериальной гипертензии с учетом молекулярно-генетических и цитокиновых маркеров, нейрогенных влияний, органных поражений и метаболических расстройств» (НШ - 5508.2018.7, Соглашение № 14M02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

Результаты работы внедрены в реальную амбулаторную клиническую работу кабинета научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По материалам представленного диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Одна из печатных работ опубликована на английском языке. За время выполнения научно-исследовательской работы зарегистрирована 1 программа для ЭВМ (номер регистрации: 2017662247, дата регистрации 01.11.2017) и 1 база данных (номер регистрации: 2019622466, дата регистрации 23.12.2019). Кроме того, опубликовано 40 тезисов в сборниках результатов зарубежных (8) и отечественных (7) научных конференций.

Личный вклад автора

Автором определены цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Лично осуществлены все этапы исследования. Получение всех данных исследований, статистическая их обработка, апробация результатов работы, подготовка публикаций и докладов по проделанному работе выполнены автором лично. Анализ, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Объем и структура работы

Текст диссертации изложен на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирован 26 таблицами и 23 рисунками. Текст диссертации имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, библиографический список, включающий 323 источника (23 отечественных, 300 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследовательская работа была разделена на 3 крупных самостоятельных, но взаимосвязанных этапа. На первом этапе разработано программное обеспечение (ПО) для телемониторирования АД и дистанционного консультирования (ТМДК), проведено пилотное обсервационное исследование, изучающее его применимость, отношение к нему пациентов и врачей. На втором этапе осуществлено создание и валидация показателя исходов, сообщаемых пациентами с АГ («ИСПАГ»). Третий этап состоял из проспективного рандомизированного клинического исследования (РКИ), единовременно оценивающего клиническую, пациент-ориентированную и экономическую эффективность (в том числе отдаленную) двух стратегий ведения гипертензивных пациентов: ТМДК и стандартный подход регулярных очных визитов к врачу. До проведения любых манипуляций от пациентов было получено письменное информированное согласие.

Первый этап

Для обеспечения ТМДК было разработано ПО с двумя видами интерфейса – настольным (для врачей) и мобильным (для пациентов), Рисунок 1.

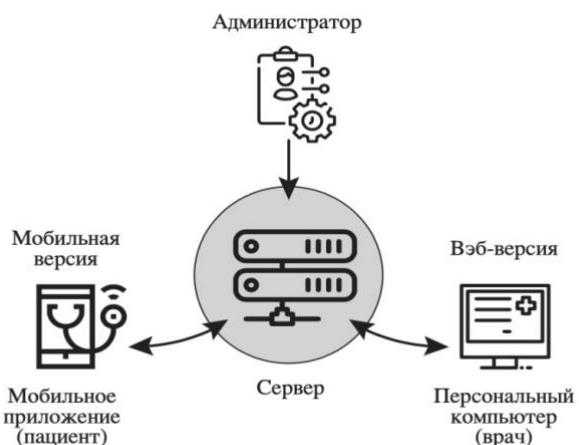


Рисунок 1 – Упрощенная схема работы программы ТМДК

В мобильном приложении пациенту был доступен личный кабинет, содержащий электронный дневник самоконтроля (ЭДС) АД, приема антигипертензивных препаратов (АГП). Лечащий врач получал доступ к ЭДС

пациентов, оценивал автоматизированные отчеты СКАД и приверженность к терапии. Окно текстового диалога было доступно врачу и пациенту для проведения дистанционных консультаций (время для ответа на сообщение пациента 24-72 часа). Регистрацией пациентов и цифровой связью их с врачом занимался администратор, который также проводил вводный инструктаж по работе с ПО.

Путем простого анкетирования пациентов с АГ и врачей-кардиологов оценивалось отношение к ТМДК (положительное или отрицательное). Пациентам предлагалось выбрать наиболее приемлемую продолжительность ТМДК (от 1 до 12 месяцев). Ответившие положительно отбирались в группу ТМДК аprobационного исследования согласно возрастным, гемодинамическим (уровень офисного (о)САД и ДАД), техническим (наличие мобильного устройства, домашнего тонометра) критериям включения. С ними был проведен инструктаж по работе с ПО и СКАД. В группу контроля включены отрицательно отзывающиеся о ТМДК пациенты. На начальном и заключительном визитах регистрировалось ОАД, предлагались к заполнению универсальные опросники (MOS SF-36, HADS).

Второй этап

Первым шагом группой экспертов (кардиологи, клинический психолог) была создана концептуальная модель, определены основные и вторичные сферы, психометрическая шкала. Вопросы были извлечены из универсальных русскоязычных и болезнь-специфических зарубежных ПИСП (после проведения процедуры двойного обратного перевода). Интервьюирование пациентов обеспечило создание дополнительных вопросов, касающихся АГ. После экспертного отбора сформирована первичная версия ПИСП.

На втором шаге проводилось массовое (валидационное) анкетирование пациентов с АГ и здоровых добровольцев, некоторым участникам предлагалось заполнить также опросник MOS SF-36. Результаты заполнения использованы для отбора элементов на основании критериев классической теории тестов (чувствительность, репрезентативность, внутренняя согласованность) и современной теории тестирования (коэффициент дискриминации a , степень сложности вопроса). Каждый вопрос проверялся по 8 заявленным требованиям.

Третий шаг предусматривал валидацию. Для этого использовали приемы эксплораторного (ЭФА) и конфирматорного (КФА) факторных анализов. Предварительно проводили подсчет количества факторов. Использовали два варианта вращения факторов: варимакс и облимин. Вопросы с низкими факторными нагрузками удалялись. В процессе КФА сравнивали индексы «качества согласованности» модели ПИСП с общепринятыми референсными значениями. Заключительная версия опросника была проверена на надежность с использованием коэффициентов α Кронбаха и ω МакДоналда. Чувствительность оценена с помощью анализа «известных групп», конвергентная валидность – силой корреляционных связей между схожими факторами разработанного ПИСП и универсального MOS SF-36.

Третий этап

В РКИ проверялась гипотеза о краткосрочных и долгосрочных клинико-экономических и пациент-ориентированных преимуществах стратегии ведения пациентов с неконтролируемой устойчивой АГ, основанной на ТМДК, над стандартной практикой регулярных очных визитов. В проспективном открытом трёхмесячном РКИ предполагалось участие амбулаторных пациентов с неосложненной формой АГ, 1-3 степеней тяжести. Пациенты рандомизированы в группы ТМДК и контроля в формате 2:1. Начальный и заключительный очные визиты предполагали регистрацию ОАД, проведение СМАД, заполнение «ИСПАГ». Основной конечной точкой признавалась динамика суточных показателей САД. Дополнительными конечными точками являлись: изменения осАД и одАД; доля пациентов, достигших целевого суточного САД и полной контролируемости АД (согласно суточным и офисным показателям САД, ДАД); динамика индексов КЖ согласно результатам дважды заполненных ПИСП.

Для оценки вероятностей отдаленных осложнений, смертности и стоимостных показателей были построены когортные модели Маркова ($n=1000$) для обоих сценариев. Оценивали вероятности перехода между возможными состояниями здоровья (ХСН, ОНМК, ИМ, смерть) за годичный цикл на протяжении 10 лет. Для этого были построены матрицы вероятностей переходов (Таблица 1).

Таблица 1 – Матрица вероятностей переходов между состояниями здоровья

	АГ исходное состояние		ОНМК		ИМ		ХСН		Смерть	
АГ исходное состояние	$p_{11}=0,9789$	$p_{11}=0,9705$	$p_{12}=0,0043$	$p_{12}=0,0062$	$p_{13}=0,0054$	$p_{13}=0,0065$	$p_{14}=0,0098$	$p_{14}=0,0147$	$p_{15}=0,0016$	$p_{15}=0,0022$
ОНМК	$p_{21}=0$	$p_{21}=0$	$p_{22}=0,8770$	$p_{22}=0,8770$	$p_{23}=0$	$p_{23}=0$	$p_{24}=0$	$p_{24}=0$	$p_{25}=0,1230$	$p_{25}=0,1230$
ИМ	$p_{31}=0$	$p_{31}=0$	$p_{32}=0$	$p_{32}=0$	$p_{33}=0,9160$	$p_{33}=0,9160$	$p_{34}=0$	$p_{34}=0$	$p_{35}=0,0840$	$p_{35}=0,0840$
ХСН	$p_{41}=0$	$p_{41}=0$	$p_{42}=0$	$p_{42}=0$	$p_{43}=0$	$p_{43}=0$	$p_{44}=0,9400$	$p_{44}=0,9400$	$p_{45}=0,0600$	$p_{45}=0,0600$
Смерть	$p_{51}=0$	$p_{51}=0$	$p_{52}=0$	$p_{52}=0$	$p_{53}=0$	$p_{53}=0$	$p_{54}=0$	$p_{54}=0$	$p_{55}=1$	$p_{55}=1$

Примечания: показатели группы контроля указаны на сером фоне; p_n – обозначение вероятности наступления события при каждом переходе

Для описания переходов между состояниями здоровья внутри Марковской модели использовали следующее уравнение (Формула 1).

$$N_{i,t+1} = \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (1)$$

где i и j могут принимать значения «АГ исходное состояние», «ОНМК», «ИМ», «ХСН», «Смерть», $t = 1,2,3,\dots,10$ – номер Марковского цикла,

$N_{i,t}$ – количество пациентов в состоянии i , соответствующее циклу t ,

$p_{i \rightarrow j}$ – вероятность перехода из состояния i в состояние j , соответствующие Марковской модели

Основными результатами моделирования стали количество «сохраненных» лет жизни и QALY, показатель «сохраненных» лет качественной жизни.

Количество лет нахождения в определенном состоянии здоровья определяли путем деления кумулятивного количества пациентов в каждом из состояний здоровья на конец моделирования (десятый цикл) на общее количество пациентов, включенных в модель в зависимости от выбранной для них тактики наблюдения. Прогнозируемые затраты для моделирования были рассчитаны в соответствии с локальными тарифами на оказание медицинской помощи. Оценивали инкрементальные показатели «затраты-эффективность» (ICER) и «затраты-полезность» (ICUR). Проведен анализ чувствительности модели ТМДК для демонстрации устойчивости экономической эффективности при изменении стоимости сервиса ТМДК.

Статистический анализ

В процессе разработки и валидации опросника анализ результатов был выполнен с помощью некоммерческого пакета с открытым кодом программ R Statistics (ver. 3.1.0, The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Использованы также специализированные программы: для оценки вопросов ПИСП согласно СТТ - IRTShiny Version 1.1; для оценки вопросов согласно КТТ - Classical Test Theory (Item Analysis) - <http://www.shinyitemanalysis.org/>. Для анализа надежности (Reliability Analysis) использовали программу jamovi (<https://www.jamovi.org/>). Количественные переменные представлены как средние со стандартными отклонениями или медианы с межквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) в зависимости от типа распределения данных, соответствие распределения нормальному определялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. При сравнении количественных переменных для зависимых выборок использовался парный t-критерий Стьюдента, для категориальных переменных - критерий Уилкоксона. Для независимых выборок использовались двусторонний t-критерий Стьюдента, в случае сравнения более чем в 2 группах - однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANCOVA). Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена с оценкой коэффициента корреляции ρ . Статистическая обработка данных на этапе подтверждения клинической эффективности ТМДК была произведена с использованием программы SPSS v.23.0 (IBM Corp., Armonk, США). Марковские модели в разделе оценки экономической эффективности были разработаны с применением MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, США). Экономический анализ был проведен с применением пакета программ РСТ Mathcad 15.0 (PTC Inc., Boston, MA, США). Критический уровень статистической значимости установлен на отметке $p=0,05$, во всех тестах учитывалось значение p для двустороннего критерия.

Результаты исследования

Первый этап

Опрос показал, что положительно отнеслись к ТМДК 12 из 73 врачей-кардиологов (16%) и 184 пациента из 540 (34%), при этом 129 (70%) из

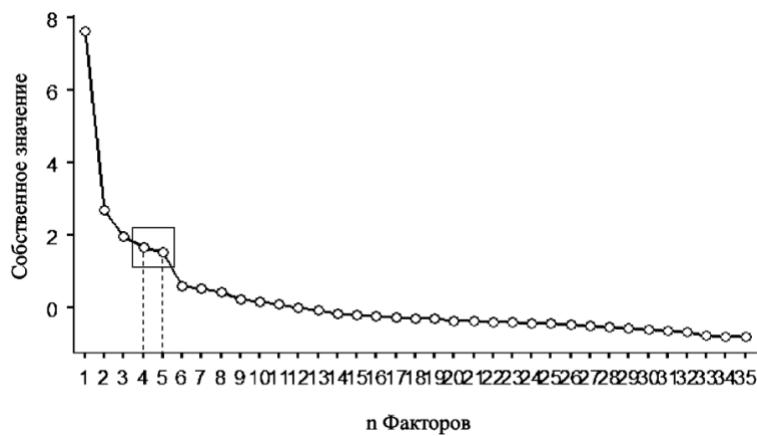
ответивших положительно, склонялись к трехмесячному сроку программы. Эти пациенты (74 мужчины, средний возраст 52 года) были включены в группу ТМДК, а группу контроля составили 80 пациентов, которые отнеслись к ТМДК отрицательно или не обладали техническими возможностями (46 мужчин, средний возраст 46 лет).

Через 3 месяца наблюдения средние показатели оСАД в группе ТМДК снизились на $-22,0 \pm 12,4$ мм рт.ст. (95% ДИ [-18,0 до -26,1]; $p < 0,0001$). Разница оДАД составила $-13,6 \pm 10,8$ мм рт.ст. (95% ДИ [-10,1 до -17,2], $p < 0,0001$). В группе контроля снижение оСАД и оДАД составило $-8,6 \pm 22,4$ мм рт.ст. (95% ДИ [+0,3 до -17,2], $p = 0,04$) $-7,0 \pm 11,3$ мм рт.ст. (95% ДИ [-3,1 до -11,4], $p = 0,002$), соответственно. Межгрупповая разница оСАД (Δ) = $-16,1 \pm 6,2$ мм рт.ст., $p = 0,005$ и оДАД (Δ) = $-8,4 \pm 3,4$ мм рт.ст., $p = 0,02$. У 82 пациентов из группы ТМДК показатели оСАД и домашнего САД были ниже 140 мм рт.ст.. В группе контроля шестнадцать пациентов достигли целевого оСАД. В группе ТМДК индексы тревоги, депрессии по шкале HADS снизились на $-1,2 \pm 0,2$ балла ($p = 0,001$) и на $-1,8 \pm 0,6$ балла ($p < 0,0001$), соответственно. Индикаторы физического благополучия по шкале MOS SF-36 стали выше на $9,0 \pm 3,3$ балла ($p = 0,04$). Суммарно врачами проведено 438 консультаций онлайн.

Второй этап

Группой экспертов была создана понятийная структура ПИСП, состоящая из 4 основных доменов (физиологическая, психологическая, социальная, лечение) и 24 вторичные сферы. Психометрикой стала шкала Лайкерта с балльной оценкой от 1 до 5 (от худшего к лучшему из возможных ответов). Вопросы отбирались из 8 универсальных русскоязычных и 6 англоязычных опросников. Проведены беседы с 30 пациентами (18 женщин, средний возраст 45 лет) для формирования 39 АГ-специфичных вопросов. Пилотное анкетирование было проведено среди 55 пациентов (32 женщины, средний возраст 54 года, доля возврата опросников – 91%). В результате послетестовых бесед и экспертного отбора из тестовой версии ПИСП были удалены 136 вопросов. Первичная версия ПИСП была представлена 163 вопросами. Массовое анкетирование было проведено среди 430 участников. Возвращено для анализа 407 листов с ответами, в том числе 359 от пациентов с АГ (средний возраст 62 ± 12 лет, 56,8% женщин) и 48 в контрольной группе здоровых добровольцев (средний возраст 39 ± 11 лет, 70,8% женщин). Эффективность заполнения 94,7%. Частотное распределение показало, что 11,4% вопросов ПИСП было оставлено без ответа. Случайность появления пропусков была выполнена тестом Литтла на полностью случайные пропуски: $\chi^2 = 347$; $p = 0,39$. Недостающие ответы компенсированы методом множественного восстановления данных. Всем 8 критериям соответствовали лишь 27 вопросов. Пяти и более критериям соответствовали 98 вопросов, четырем критериям – 25 вопросов. У 40 вопросов наблюдалось отсутствие соответствия 3 и менее критериям. После субъективного пересмотра во второй версии ПИСП были оставлены 80 вопросов. Эта версия была использована для валидации. Перед проведением ЭФА были проведен тесты на сферичность Бартлетта ($\chi^2 = 2791,7$), и на адекватность выборки по критерию

Кайзера-Мейера-Олкина (равен 0,802). По данным ЭФА лишь у 35 вопросов наблюдались достаточные факторные нагрузки, что подтвердилось после построения для каждого из 80 элементов кривых характеристик ответов. Точка критерия Кеттела установилась между 4 и 5 факторами, хотя фактически указатель «перегиба» соответствовал пяти факторам (Рисунок 2).



A)

Рисунок 2 – Графическое представление критерия «каменистой осыпи» Кеттела для определения количества факторов

В процессе КФА проводилась проверка пригодности структуры новой версии опросника. Уровень факторных нагрузок вопросов (в нативном и стандартизованном варианте) был стабильно выше 0,5 ($p < 0,001$). Большинство «индексов пригодности» модели удовлетворяли заданным ранее для них порогам: CFI 0,76; SRMR 0,079; RMSEA 0,73 (90% ДИ [0,069 – 0,077]). Исключениями являлись показатель χ^2 (1605,4; $p < 0,001$) и индекс TLI/NIFI, который равнялся 0,7. Так как 3 основных индекса из 5 удовлетворяли стандартам, конструктивная валидность обновленного ПИСП была подтверждена. Результаты оценки конвергентной валидности представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты анализа конвергентной валидности

Фактор	MOS SF-36 (PH)	MOS SF-36 (MH)
Эмоциональное состояние, Функциональные ограничения	0,31*	0,71**
Обременительность, выраженность симптомов болезни	0,65**	0,26*

Примечание: для факторов указаны коэффициенты корреляции r ; * p значение $< 0,001$; ** p значение $< 0,0001$

Значения α Кронбаха и ω МакДоналда при оценке надежности соответствовали требуемым (выше 0,8). При определении критериальной валидности продемонстрировано, что баллы каждой сферы и сумма баллов всего опросника положительно коррелировала с наличием АГ и тяжестью заболевания (Рисунок 3 А, Б, В).

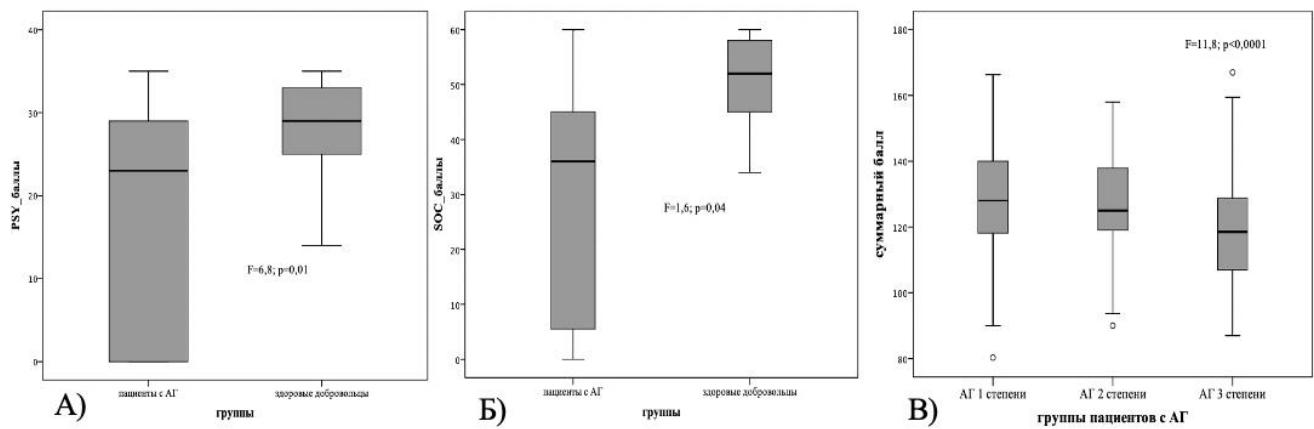


Рисунок 3 - Сравнение балльной оценки сфер «эмоциональное состояние» (А) и «функциональные ограничения» (Б) между группами пациентов с АГ и здоровых добровольцев; (В) - сравнение суммарного балла между подгруппами пациентов с артериальной гипертензией

Окончательная версия опросника «ИСПАГ» состояла из 35 вопросов, распределенных по 5 факторам, описывающим 4 сферы КЖ пациентов. Максимально возможная сумма баллов составляет 175, минимальная – 35 баллов. Для оценки динамики изменений КЖ с помощью опросника «ИСПАГ» предложен следующий алгоритм: определяется динамический показатель (Δ), который рассчитывается путем вычитания из суммарного балла второго и последующего анкетирования (B_n) суммарный балл первого анкетирования (B_1). Формула подсчета приобретает вид $\Delta=B_n-B_1$.

Третий этап

Отбор был проведен из 323 пациентов, рандомизированы 246 пациентов, закончили 3 месяца наблюдения 240 пациентов (160 в группе ТМДК и 80 пациентов в группе контроля), Таблица 3.

Таблица 3 – Базовые характеристики пациентов

Параметр	Группы		<i>p</i> -значение
	ТМДК	Контроль	
Количество пациентов (<i>n</i>)	160	80	-
Возраст (годы, <i>Me</i> [мин-макс])	47 (18 - 78)	49 (20 - 77)	0,75
Мужчины (<i>n</i> , %)	95 (59%)	49 (61%)	0,67
оСАД (мм рт.ст.)	157,5 ± 16,5	164,9 ± 27,3	0,08
24-часовое САД (мм рт.ст.)	159,3 ± 9,0	158,8 ± 10,1	0,86
Домашнее САД (мм рт.ст.)	151,0 ± 12,2	-	-
оДАД (мм рт.ст.)	94,4 ± 9,3	98,1 ± 13,1	0,11
24-часовое ДАД (мм рт.ст.)	89,2 ± 4,3	92,1 ± 4,1	0,81
Домашнее ДАД (мм рт.ст.)	83,4 ± 6,1	-	-
Клиническая ЧСС (уд/мин)	65,1 ± 11,0	74,4 ± 9,8	0,12
24-часовая ЧСС (уд/мин)	68,7 ± 9,7	69,5 ± 7,5	0,60
Домашняя ЧСС (уд/мин)	63,8 ± 8,6	-	-
ИМТ (кг/м ²)	29,3 ± 5,4	30,9 ± 4,4	0,12
Уровень общего холестерина (ммоль/л)	5,8 ± 1,1	6,0 ± 1,4	0,76
Пациенты-активные курильщики (<i>n</i> , %)	98 (61%)	48 (60%)	0,84
Гипертрофия миокарда левого желудочка	98 (61%)	46 (58%)	0,66

(n, %)			
Длительность заболевания (годы)	$7,0 \pm 5,1$	$7,6 \pm 4,3$	0,74
КЖ («ИСПАГ», балл, %)	114 (56%)	113,4 (56%)	0,79
Базовый индекс «полезности»	0,81	0,81	0,98
Количество АГП (n)	$2,4 \pm 1,5$	$2,5 + 1,2$	0,78
Пациенты с высоким 10-летним ССР по шкале SCORE (n, %)	116 (73%)	54 (68%)	0,51
Лекарственная терапия			
Тиазидные диуретики	18 (11,8%)	12 (15%)	0,54
иАПФ	17 (11,2%)	7 (9%)	0,65
БРАП	32 (19%)	25 (31%)	0,08
Бета-адреноблокаторы	40 (25%)	10 (13%)	0,03
Блокаторы кальциевых каналов	40 (25%)	12 (15%)	0,11
Препараты центрального действия	13 (8%)	14 (17%)	0,06

Спустя 3 месяца степень снижения суточного САД достигла в группе ТМДК $-16,8 \pm 2,9$ мм рт.ст. (95% ДИ [-14,3; -20,2 мм рт. ст.]), $p < 0,0001$, а в группе контроля $-7,9 \pm 3,9$ мм рт.ст. (95% ДИ [-3,72; -12,5 мм рт.ст.]), $p = 0,05$. Суточное ДАД снизилось $-7,8 \pm 5,0$ мм рт.ст. в группе ТМДК и на $-3,6 \pm 6,2$ мм рт.ст., в группе контроля ($p = 0,003$). Межгрупповые различия оказались значительно в группе ТМДК по сравнению с группой контроля: $\Delta = -9,1 \pm 4,2$ мм рт.ст.; $p = 0,0005$. Различия между окончательными показателями оСАД в группах ТМДК и контроля составила $\Delta = -5,3 \pm 3,8$ мм рт.ст., оДАД $\Delta = -3,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., соответственно. У 120 пациентов в группе ТМДК (75%) показатели 24-часового САД находились в пределах целевого диапазона, в группе контроля только $\frac{1}{5}$ пациентов (20%) достигла целевых показателей суточного САД ($\chi^2 = 68,4$; $p < 0,001$; ОШ 12,0; 95% ДИ [6,2; 23,1]). Полного контроля АД по офисным и суточным показателям САД и ДАД достигли 102 (64%) пациента в группе ТМДК и 11 (14%) пациентов в группе контроля (ОШ 11,0, 95% ДИ [5,4; 22,5]).

Медианы окончательной балльной оценки «ИСПАГ» соответствовали 136 баллам (от 101 до 150 баллов) и 119 баллам (от 98 до 138 баллов) в группах ТМДК и контроля, соответственно. Таким образом различия между группами в динамическом коэффициенте составили $\Delta = +22,4$ балла [95% ДИ 12,0; 28,5] и $\Delta = +5,6$ баллов [95% ДИ -1,8; 10,2], что равнялось +16% и +4% повышения КЖ в группах.

В группе ТМДК 44 (27,5%) пациентам была проведена удаленная коррекция АГТ (ап-титрация, изменение режима, схемы приема, замена АГП). Несмотря на изменения, количество АГП через 3 месяца значимо не изменилось в группе ТМДК ($2,4 \pm 1,5$ (+0,3 АГП, 95% ДИ [-0,2; 1,1], $p = 0,12$). В группе сравнения к концу РКИ осталось то же количество АГП, которые были назначены на начальном визите (2,5 АГП, 95% ДИ [1; 4], $p_{\text{межгрупповая}} = 0,87$).

Абсолютная клиническая эффективность выбранных стратегий наблюдения составила 75% в группе ТМДК и 20% в группе контроля. Атрибутивная эффективность равнялась 55,5%, означая, что внедрение ТМДК обеспечило большую часть результата достижению целевого 24-часового САД. Относительная эффективность была равна 3,75 (95% ДИ [1,94; 5,56]), а

популяционная атрибутивная эффективность составила 36,7%, индекс потенциальной пользы – 1,8.

При моделировании исходов и затрат использовали показатели эффективности и полезности (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинические и пациент-ориентированные параметры для построения моделей Маркова

Параметр	Показатель	
	ТМДК	Группа контроля
Снижение 24-часового САД (мм рт.ст.)	-16,8 ± 2,9*	-7,9 ± 3,9*
Пациенты, достигшие целевого уровня 24-часового САД (%), n	75% (120)*	20% (16)*
Изменение КЖ согласно опроснику «ИСПАГ» (балл, %)	+22,4 (16%)*	+5,6 (4%)*
QALY (начальный)	0,81	0,81
QALY (окончательный)	0,87*	0,83*

Примечания: *р значение <0,001

В результате моделирования переходов между состояниями для когорты 1000 пациентов с АГ в течение 10 лет получили количество фатальных случаев – 91 в группе контроля и 67 в группе ТМДК (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты моделирования переходов между состояниями здоровья в группах сравнения

Временной цикл, год	АГ (исходное состояние)		ОНМК		ИМ		ХСН		Смерть	
0	1000,00	1000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	970,49	978,93	6,16	4,30	6,46	5,40	14,70	9,80	2,19	1,57
2	941,85	958,30	11,38	7,98	12,19	10,23	28,08	18,81	6,50	4,68
3	914,06	938,11	15,78	11,12	17,25	14,55	40,24	27,07	12,67	9,15
4	887,08	918,35	19,47	13,79	21,70	18,39	51,27	34,64	20,48	14,84
5	860,91	899,00	22,54	16,04	25,61	21,81	61,23	41,56	29,71	21,60
6	835,50	880,06	25,07	17,93	29,02	24,83	70,21	47,88	40,20	29,31
7	810,84	861,51	27,13	19,51	31,98	27,50	78,28	53,63	51,76	37,85
8	786,92	843,36	28,79	20,82	34,53	29,84	85,50	58,85	64,26	47,13
9	763,69	825,59	30,10	21,88	36,72	31,89	91,94	63,59	77,55	57,06
10	741,16	808,20	31,10	22,74	38,56	33,67	97,65	67,86	91,53	67,54

Примечания: данные для группы контроля указаны на сером фоне

При расчете суммарного количества пациентов в состояниях здоровья за все циклы моделирования было определено 9,71 сохраненных лет жизни в группе ТМДК против 9,6 в группе контроля ($\Delta=+0,11$). Используя динамический коэффициент «ИСПАГ», переведенный в индексы полезности, и, присовокупив количество пациентов в состояниях здоровья на конец горизонта моделирования, получили 8,31 QALY в группе ТМДК и 7,82 QALY в группе контроля ($\Delta=+0,49$ QALY). «Стоимость» состояния здоровья «неосложненная неконтролируемая АГ» для модели ТМДК отличалась в большую сторону в пересчете на 1 пациента для 1 цикла моделирования ($\Delta=-14714,19$ руб.) за счет вычета предполагаемой стоимости сервиса ТМДК (ICER на снижение 1 мм рт.ст. суточного САД на 1 пациента в год составил 731,1 руб.). Суммарные денежные вложения в случае когорты контроля на конец горизонта планирования составили с учетом

коэффициента дисконтирования (3%) 145 236 734,20 руб., в группе ТМДК – 102 507 809,60 руб. (на 42,7 млн. руб. меньше в случае применения тактики ТМДК). Для того чтобы определить какой из способов ведения пациентов с АГ наиболее целесообразен с позиций фармакоэкономики (учитывая порог готовности платить), были построены кривые приемлемости клинико-экономической эффективности для сравниваемых вмешательств (Рисунок 4).

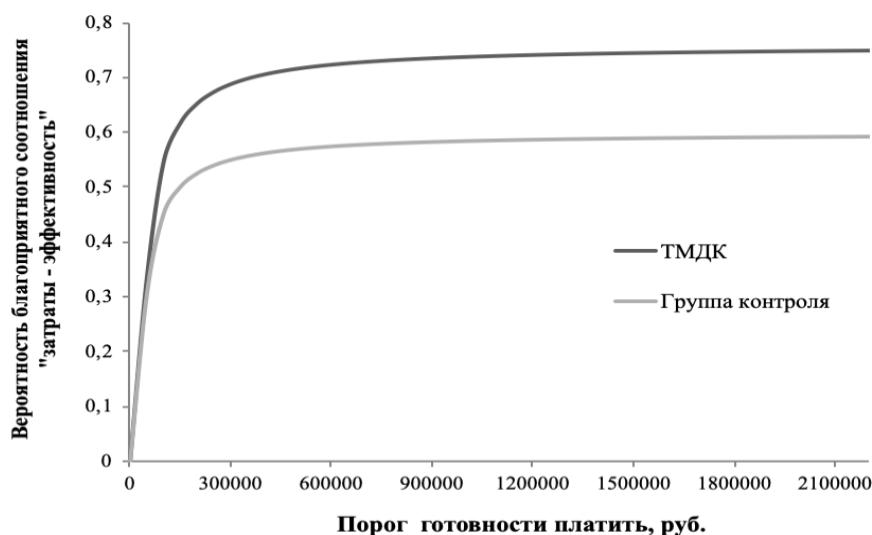


Рисунок 4 – Кривые приемлемости ICER для групп сравнения

Суммируя денежные потоки при моделировании затрат и количество QALY, то стоимость +1 QALY составила 275 178,98 руб. (134837,70 руб./0,49 QALY), что является экономически эффективным даже при пороге готовности платить равным 1*ВВП на душу населения в России (684 561,08 руб.), а экономия средств системы здравоохранения составит 56205,18 руб. на пациента в год. При проверке чувствительности модели показано, что кумулятивные затраты будут варьировать $\pm 7,70\%$ при изменении стоимости программы ТМДК в диапазоне $\pm 50\%$ (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Диаграмма торнадо. Результаты детерминированного однофакторного анализа чувствительности изменения стоимости терапии артериальной гипертензии в 10-летней перспективе (изменяемый параметр – стоимость программы в расчете на 1 пациента в год, руб.)

Выходы

1. Болезнь-специфичный показатель исходов, сообщаемых пациентами с артериальной гипертензией, разработанный в соответствии с актуальными международными стандартами, валидирован, протестирован на надежность и чувствительность, обеспечивает приемлемую оценку базового уровня и динамики качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов на фоне проводимого лечения.
2. Телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование востребовано среди пациентов с артериальной гипертензией, однако в меньшей степени - среди врачей-кардиологов амбулаторного звена, несмотря на простое и безопасное программное обеспечение, разработанное для удаленного контакта и коррекции терапии.
3. Способ контроля эффективности антигипертензивной терапии, обеспечиваемый телеметрической передачей данных самоконтроля артериального давления, увеличивает на 55% вероятность достижения целевого диапазона артериального давления, а также более чем трехкратно повышает общую клиническую эффективность лечения, по сравнению с очным наблюдением больных. Клиническая эффективность подтверждается низкими значениями индекса потенциальной пользы.
4. Телемониторирование артериального давления, совмещенное с дистанционным консультированием, позволяет добиться значимого улучшения пациент-ориентированных конечных точек, по сравнению с традиционным подходом: наблюдается значительный разрыв между показателями качества жизни, полученными при использовании опросников общего характера, а также четырехкратный прирост этих значений при использовании болезнь-специфичного инструмента.
5. Даже кратковременное внедрение методики телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирование среди пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в перспективе сводится к выраженному снижению предполагаемой заболеваемости и смертности, по сравнению с традиционной клинической практикой очного наблюдения, тем самым повышая показатель сохранных лет жизни (в том числе и с поправкой на ее качество), снижая затраты на оказание амбулаторной и стационарной помощи, являясь экономически эффективным, устойчивым и выгодным вмешательством.

Практические рекомендации

1. Специфичный для артериальной гипертензии показатель исходов, сообщаемых пациентами («ИСПАГ»), может быть внедрен в практику диспансерного наблюдения больных со стабильно повышенным артериальным давлением, а также использоваться в контролируемых условиях клинических испытаний в качестве способа определения пациент-ориентированных конечных точек.
2. Тактику, основанную на активном использовании методики самоконтроля артериального давления, следует применять как стандарт рутинного наблюдения пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии, использовать для контроля эффективности проводимой антигипертензивной терапии.
3. Стратегия кратковременного телемедицинского сопровождения отдельных групп пациентов с трудноконтролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска может быть внедрена в отдельных лечебных учреждениях для снижения врачебной нагрузки, повышения эффективности терапии.
4. При переходе к ценностно-ориентированной медицинской помощи, пациентам с артериальной гипертензией, выбор оптимального вмешательства следует основывать на совместном анализе объективных результатов лечения, пациент-ориентированных конечных точках, прямых и непрямых затратах, с использованием методов математического моделирования на длительный временной горизонт.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Ионов М.В. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: pilotный проект / М.В. Ионов, Ю.С. Юдина, Н.Г. Авдонина [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т. 24. - №1. - С. 15-28. (перечень ВАК, Scopus)
2. Ионов М.В. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка / М.В. Ионов, Н.Э. Звартая, Е.А. Дубинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т.24. - №6. - С. 54-60. (перечень ВАК, Scopus)
3. Ионов М.В. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и селекция вопросов / М.В. Ионов, Н.Э. Звартая, Е.А. Дубинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. -Т.24. - №7. - С. 40-46. (перечень ВАК, Scopus)
4. Ионов М.В. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности / М.В. Ионов, Н.Э. Звартая, Е.А. Дубинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.25. - №3. - С. 109-120. (перечень ВАК, Scopus)
5. Ионов М.В. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / М.В. Ионов, О.В. Жукова, Н.Э. Звартая [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92. - №1. – С. 49–55. (перечень ВАК, Scopus, Web of Science)
6. Ionov M.V. Value-based Approach to Blood Pressure Telemonitoring and Remote Counseling in Hypertensive Patients / M.V. Ionov, O.V. Zhukova, Y.S. Yudina [et al.] // Blood Pressure. - 2020. DOI:

**СПИСОК ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Краснов, К.К. DiDoc: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2017662247 от 01.11.2017. / К.К. Краснов, М.В. Ионов, Звартай Н.Э. [и др.]
2. Ионов, М.В. Реестр телемедицинского наблюдения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией “BPTM data”: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2019622466 от 23.12.2019 / М.В. Ионов, Н.Э. Звартай, Д.И. Курапеев [и др.]

Прочие публикации по теме диссертации

1. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a route to cost-effectiveness / M. Ionov, Y. Yudina, Y. Kuzmina [et al.] // Journal of Hypertension. – 2017. - Vol. 35. - e-Supplement 2 - ESH 2017 Abstract Book. – P. e255-e256.
2. Blood pressure telemonitoring effectiveness in patients with uncontrolled hypertension: impact on anxiety and depression / M. Ionov, I. Iudina, N. Avdonina [et al.] // Journal of Hypertension. 2016. – Vol. 34. // Journal of Hypertension. 2016. – Vol. 34. - e--ISH 2016 Abstract Book Supplement 1. P. e85-e86.
3. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project / M. Ionov, Y. Yudina, N. Avdonina [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36. - e-- ESH 2018 Abstract Book Supplement 1. – P. e65.
4. Value-based assessment of blood pressure telemonitoring in hypertensive patients / M. Ionov, Y. Yudina, D. Kurapeev [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. - Vol. 36. - e- Supplement 3. – P. e310.
5. M-Health in Patients with Uncontrolled Hypertension Treatment by Stage and Risk Profile / M. Ionov, Y. Yudina, N. Zvartau [et al.] // Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37. - e- Supplement 1. – P. e233.
6. Development of Hypertension-Specific Patient-Reported Outcome Measure. Hypertension Impact Questionnaire (HYPE) / M. Ionov, E. Dubinina, N. Zvartau [et al.] // Journal of Hypertension. – 2019. - Vol. 37. - e- Supplement 1. – P. e250.
7. Ионов, М.В. Телемониторинг артериального давления и удаленное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / М.В. Ионов, Ю.С. Юдина, И.В. Емельянов [и др.] // Тезисы V Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва. - 2017. - С. 226.
8. Ионов, М.В. Эффективность дистанционного мониторирования артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, влияние тревоги и депрессии / М.В. Ионов, Ю.С. Юдина, Н.Г. Авдонина [и др.] // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва. - 2015. - С. 294
9. Ионов, М.В. Телемониторинг артериального давления и удаленное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: стремление к экономической эффективности / М.В. Ионов, Ю.С. Юдина, Ю.В. Кузьмина [и др.] // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2017. - С. 334.
10. Ионов, М.В. Болезнь-специфический опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка / М.В. Ионов, Е.А. Дубинина, Н.Э. Звартай [и др.] // Сборник тезисов VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». - Санкт-Петербург. – 2019. - С. 44.
11. Ионов, М.В. Создание и валидация болезнь-специфического опросника для пациентов с артериальной гипертензией / М.В. Ионов, Е.А. Дубинина, Н.Э. Звартай [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов – 2019. Материалы конгресса. – Екатеринбург. – 2019. – С. 226.