

ХРУСЛОВ

Максим Владимирович

**Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной
терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
высокого риска тромбоэмболических осложнений**

14.01.05- Кардиология

14.03.10 - Клиническая лабораторная диагностика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Вавилова Татьяна Владимировна
доктор медицинских наук, профессор Карпенко Михаил Алексеевич

Официальные оппоненты:

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, начальник

Хирманов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

Гильманов Александр Жанович – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования, заведующий

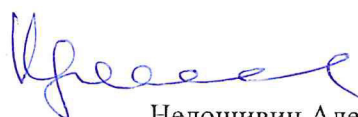
Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 22.06.2020г. в 11:00 на заседании диссертационного совета Д208.054.04, на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, 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 (Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.04
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика исследования

Актуальность проблемы

Одним из важных элементов в предупреждении смертей и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний является использование антагонистов витамина К при профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов разных групп риска. В частности, это пациенты с искусственными клапанами сердца, с трепетанием и фибрилляцией предсердий, после перенесенного венозного тромбоза глубоких вен (И. Ю. Журавлева и др., 2011; И. С. Явелов, 2015). С целью профилактики вышеуказанных осложнений эти пациенты должны неопределенно долго (как правило, пожизненно) принимать препараты, влияющие на свертываемость крови. Именно адекватная антитромботическая терапия является залогом качественной реабилитации пациентов после кардиохирургических операций и перенесенных сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на появление прямых антикоагулянтов (А. R. Harrington et al., 2013; Н. Heidbuchelet al., 2013), непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К: варфарин, фенилин, синкумар) остаются лидирующими препаратами, которые используются для продленной профилактики тромбоэмболических осложнений (В. С. Задионченко и др., 2011). Во многом это объясняется высокой стоимостью прямых пероральных антикоагулянтов (В. А. Парфенов, 2014), а также тем, что при некоторых заболеваниях возможно использовать только непрямые антикоагулянты (у пациентов с искусственными клапанами сердца, с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью) (С. Ю. Марцевич, 2017). Главным фактором, определяющим эффективность профилактики у этих пациентов, является адекватный мониторинг анализа крови - международное нормализованное отношение (МНО). Недостаточный антикоагулянтный эффект повышает риск тромботических осложнений, а избыточный - увеличивает риск кровотечений.

Несмотря на то, что метод контроля лечения антагонистами витамина К (АВК) очень прост и сводится к своевременному определению значений МНО и поддержанию их на должном уровне, на практике организовать правильное измерение для подбора и контроля дозы препарата достаточно сложно (Д. А. Затейщиков, 2012). Целый ряд проблем организационного плана мешает адекватно осуществлять мониторинг МНО и вовремя скорректировать дозу варфарина в случае возникновения риска кровотечения или тромбообразования (Е. В. Гаврисюк и др., 2012). Часто результат анализа становится известен только на следующий день, иногда позже, что недопустимо на этапе подбора дозы препарата, когда коррекция лечения должна осуществляться ежедневно. Немаловажным фактором, не позволяющим адекватно обеспечить профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов групп риска, является дефицит врачей первичного звена (Е. А. Тарасенко, 2016), который, по данным Роскомстата, составил в 2016 г. 30 тысяч человек (Федер. служба гос. Статистики, 2017).

Все вышеизложенное приводит к тому, что, по меньшей мере, половина пациентов, у которых прием антитромботических препаратов жизненно необходим, не начинают терапию или вскоре прекращают ее (Е. L. Glader et al., 2010). А вследствие наличия других проблем организационного плана, мешающих адекватно осуществлять мониторинг МНО и вовремя скорректировать дозу варфарина (о которых говорилось ранее), в ряде случаев, адекватную продленную тромбопрофилактику получают только 8 % пациентов от количества тех, кому она показана (Е. В. Гаврисюк и др., 2012). Всё это влечет за собой существенное ухудшение социально значимых показателей (инвалидизация, летальность и т. д.) (Л. А. Бокерия, 2012). и значительные экономические потери, сопряженные с лечением тромбозов и геморрагических осложнений.

Ярким примером сказанного является динамика количества экстренных тромбэктомий по поводу эмболий периферических артерий, выполняемых в отделениях

сердечно-сосудистой хирургии. Так, согласно отчету академика А. В. Покровского о состоянии сосудистой хирургии в России, их количество за последние годы существенно не изменилось, а в сравнении с 2014 годом, к 2017 году даже отмечается прирост – с 6 695 до 7 124 случаев (А. В. Покровский, 2018). Таким образом, можно заключить, что, несмотря на появление и доступность прямых оральных антикоагулянтов, существенных изменений к подходам проведения продленной профилактики тромбоэмболических осложнений не произошло. Варфарин по-прежнему остается основным антикоагулянтом, который назначается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и угрожаемых по развитию тромбоэмболических осложнений. Однако отсутствие адекватного мониторинга МНО у этих пациентов в большинстве случаев нивелирует его терапевтический эффект, делая приём непрямых антикоагулянтов еще и небезопасным. Страх перед высоким риском возникновения геморрагических осложнений на фоне приема варфарина зачастую заставляет практикующих врачей отказываться от их назначения у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, ограничиваясь назначением только аспиринсодержащих препаратов.

Степень разработанности темы исследования

В России варфарин был зарегистрирован в 2001 г. С этого момента на протяжении последующих лет идет активный поиск оптимальных решений, способных эффективно повысить качество и безопасность терапии непрямыми антикоагулянтами. Были предложены школы варфаринотерапии для пациентов, создавались антикоагулянтные клиники и антитромботические кабинеты (А. С. Рогозина, 2012), делался акцент на методы самоконтроля МНО с помощью портативных анализаторов (N. Durrleman et al., 2004).

Однако все предложенные методы позволяли решить проблему контроля МНО только у определенной группы пациентов, не решая проблему мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в регионе в целом, а их развитие и расширение приводило к существенному удорожанию проекта, сделав его экономически нецелесообразным.

Всё вышеизложенное создаёт предпосылки для поиска и создания новых форм взаимодействия между врачом-специалистом и пациентами, принимающими антагонисты витамина К, которые позволили бы эффективно снизить риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Требуется поиск эффективных, экономически выгодных решений, нацеленных на улучшение качества медицинской помощи с достижением желаемого эффекта (М. А. Пегова, 2010).

Решений, обеспечивающих адекватную продленную антитромботическую терапию у пациентов в масштабах целого региона и, как следствие, качественную реабилитацию пациентов после кардиохирургических операций и после перенесенных сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования

Разработка клиничко-лабораторной модели централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии и внедрение ее в лечебный процесс в субъекте Российской Федерации с целью повышения качества и безопасности продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих антагонисты витамина К.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность и безопасность существующей модели продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К и наблюдающихся в районных и городских лечебно-профилактических учреждениях;

2. Обосновать целесообразность разработки и внедрения новых клиничко-лабораторных моделей мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений.

3. Разработать систему централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, представляющую собой новую клиничко-лабораторную модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений, основанную на методах персонализированной медицины и инновационных технологий.

4. Разработать программный комплекс, позволяющий в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение международного нормализованного отношения с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата в электронной истории болезни, графическим построением зависимости «доза-МНО» для каждого пациента.

5. Внедрить разработанную систему в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений.

6. Оценить клиническую эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К и патронирующихся в условиях разработанной клиничко-лабораторной модели мониторинга.

7. Провести клиничко-экономический анализ разработанной модели централизованного мониторинга международного нормализованного отношения в рамках субъекта Российской Федерации.

Научная новизна исследования

1. Проведена комплексная оценка эффективности и безопасности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К, наблюдающихся в районных и городских лечебно-профилактических учреждениях.

2. Разработан алгоритм ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, основанный на внедрении в общую практику методов персонализированной медицины и инновационных технологий, представляющий собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению международного нормализованного отношения, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.

3. Впервые в условиях России внедрена в лечебный процесс система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, позволяющая обеспечить нахождение показателя международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне в течение 70 % времени и более в условиях целого региона.

Практическая значимость

Разработанная система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения позволяет существенно снизить риск возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих непрямые антикоагулянты, что, в свою очередь, обеспечивает значительное сокращение экономических потерь. Внедрение данной системы позволяет преодолеть опасения врачей по поводу безопасности лечения антагонистами витамина К и расширить диапазон назначения адекватной антикоагулянтной терапии тем пациентам, которым она показана.

Созданная система контроля международного нормализованного отношения, базирующаяся на принципах телемедицины, представляет собой готовую модель дистанционного мониторинга любого другого показателя состояния здоровья пациента.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Сложившаяся организация мониторинга международного нормализованного отношения в медицинских учреждениях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих непрямые антикоагулянты, не в полной мере отвечает медицинским рекомендациям, что не позволяет эффективно предупреждать тромбоэмболические и геморрагические осложнения у этой категории пациентов.

2. Система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения является инновационным направлением в области телемедицины, представляющее собой новую клинико-лабораторную модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основанную на содружественной работе амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению международного нормализованного отношения, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.

3. Система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения обеспечивает статистически значимое увеличение среднего времени нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (не менее 70%) в сравнении с общепринятым подходом к патронажу пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

4. Система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения является экономически выгодным, который позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в сравнении с мониторингом их в амбулаторно-поликлинических учреждениях, обеспечивая при этом экономическую выгоду в 98 000 000 рублей в год на каждую 1000 пациентов.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточно обширная база данных, включающая 924 пациента Курской области, из них 510 пациентов с фибрилляцией предсердий, 198 - с искусственными клапанами сердца, 216 - после перенесенного ВТЭО. Используются современные методы обследования, применены высокотехнологические виды лечения, корректные методы статистической обработки полученных данных.

По теме диссертации опубликовано 15 статей в журналах из перечня рецензируемых изданий ВАК, рекомендованных для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени. Получены два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0» № 2014660961 и № 2015611071. Материалы диссертации включены в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений от 2015 года.

Личное участие автора

Диссертант лично участвовал в планировании и организации работы, проведении большей части исследований, обработке, анализе, формулировании выводов, рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка используемой литературы. Список литературы включает 271 источник, из них 169 – отечественных авторов и 102 – зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы

Работа выполнялась на территории Курской области в период с 2012 по 2017 года. Исследование соответствует этическим стандартам и нормам в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000г., а также согласно «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Включенными в исследование пациентами было подписано информированное согласие на участие в работе.

Работа была проведена в три этапа.

1 этап - представлял собой эпидемиологическое обсервационное исследование, которое по дизайну являлось одномоментным поперечным срезом. На данном этапе с помощью портативного анализатора у 531 пациента Курской области, выбранных случайным образом, в августе 2012 года было произведено одномоментное определение МНО. Возраст пациентов колебался в диапазоне 28 – 82 года и в среднем составил $61,5 \pm 12,42$. Распределение по нозологии представлено в таблице 1

Таблица 1 - Распределение по нозологии

Показатель	Причина назначения не прямых антикоагулянтов		
	Неклапанная фибрилляция предсердий	Наличие искусственных клапанов сердца	Перенесенный эпизод ВТЭО
Количество больных	278	135	118

Все пациенты принимали варфарин более одного года и наблюдались врачами местных лечебно-профилактических учреждений. У всех пациентов с помощью портативного коагулометра Coaguchek XS производилась оценка МНО. В зависимости от заболевания терапевтическими значениями МНО признавался диапазон 1,9-3,1 для пациентов с перенесенным тромбозом глубоких вен, фибрилляцией предсердий, наличием аортального искусственного клапана, 2,4-3,6 - для пациентов с искусственным митральным клапаном.

Данный «срез качества» представляет собой один из методов определения среднего времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (Д. А. Затеищиков, 2012) – одномоментная оценка на определенную выбранную дату. В расчет принимаются данные от последнего, ближайшего к выбранной дате (предшествующего ей) исследования каждого больного, наблюдаемого на данный момент. Так, если из 100 наблюдаемых больных на определенный период времени у 70 их них ближайшее к этой дате значение МНО находится в целевом диапазоне, показатель составляет 70%. Представленная одномоментная оценка позволила определить среднее время нахождения пациентов терапевтическом диапазоне МНО в масштабах области.

2 этап работы – разработка и внедрение системы централизованного мониторинга МНО на территории города Курска;

3 этап работы – представляет собой проспективное когортное исследование. На протяжении 2-х лет проводилось наблюдение за 924 пациентами, получавшими варфарин с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Все пациенты наблюдались амбулаторно. Критерием исключения являлось наличие ограничения в общении вследствие когнитивных нарушений.

В зависимости от заболевания, по поводу которого были назначены не прямые антикоагулянты, все пациенты были разделены на 3 нозологических группы. В свою

очередь, в зависимости от согласия администрации лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), к которому были прикреплены пациенты на участие в системе централизованного мониторинга МНО, каждая нозологическая группа больных была разделена на две подгруппы:

1 - пациенты наблюдались в условиях системы централизованного мониторинга МНО.

2 - пациенты принимали варфарин и патронировались врачами лечебных учреждений по месту жительства исследуемых. Распределение по нозологии представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение по нозологии

Показатель	Причина назначения антагонистов витамина К		
	Неклапанная фибрилляция предсердий	Наличие искусственных клапанов сердца	Перенесенный эпизод ВТЭО
1 подгруппа - пациенты наблюдались в условиях системы централизованного мониторинга МНО	345	136	132
2 подгруппа - пациенты наблюдались в амбулаторных условиях у врачей по месту жительства.	165	62	84

У пациентов первой подгруппы, в среднем, контроль значения МНО осуществлялся 2 раза в месяц: 1 раз - при условии нахождения предыдущих 2-х значений МНО в лечебном диапазоне; 2 и более раза в месяц - при необходимости коррекции дозировки. На всех пациентов из 2 подгруппы велась электронная история болезни, в которой регистрировались значения МНО, доза препарата, осложнения. Каждые полгода проводился сбор анамнеза на предмет выявления незарегистрированных тромбозомболических и геморрагических осложнений.

У пациентов второй подгруппы частоту контроля МНО и коррекцию дозы антагонистов витамина К определяли врачи ЛПУ. Один раз в год производился анализ значений МНО (международное нормализованное отношение) за прошедший год, указанных в амбулаторной карте пациентов и журнале регистраций анализов МНО в конкретном ЛПУ. Каждые полгода у пациентов проводился сбор анамнеза на предмет выявления тромбозомболических и геморрагических осложнений. Если был зафиксирован факт госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара.

Для классификации геморрагических осложнений был использован принцип, предложенный S. Fihn и соавт. (S. D. Fihn et al., 1993). Кровотечение считали большим, если возникала необходимость трансфузии эритроцитной массы. К большим относили все внутримозговые или забрюшинные кровотечения, а также случаи, когда требовалось оперативное вмешательство. Во всех остальных случаях кровотечение признавали малым.

Летальность оценивалась по данным, указанным в стационарных картах и/или медицинском свидетельстве о смерти.

У пациентов обеих подгрупп в конце каждого календарного года и по окончании исследования определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по методу Rosendaal (F. R. Rosendaal et al., 1993).

За все время наблюдения из исследования выбыло 10 пациентов по причине летальных исходов.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10). Клинические характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (медиана,

минимальные и максимальные значения, доли в процентах). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов с перенесенным тромбозом глубоких вен.

Проведен анализ результатов наблюдения за 216 больными, которые получали варфарин после перенесенного проксимального венозного тромбоза. Во всех случаях АВК были назначены на неопределенно долгий срок в связи с имплантированными кавафилтрами и/или рецидивирующим характером тромбоза, и/или в связи с перенесенной ТЭЛА (субмассивной или массивной). Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в таблице 3

Таблица 3 - Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1подгруппа (n -132)	2подгруппа (n -84)	Значимость различий
Мужчины	Количество	50	31	
	Возраст (года)	55,50±11,26	58,04±12,86	$p \geq 0,05$
	с ТЭЛА (количество)	28	14	$p = 0.343$
	Имплант. кавафилтр. (количество)	22	12	$p = 0.640$
Женщины	Количество	82	53	
	Возраст	59,92±14,08	61,25±13,42	$p \geq 0,05$
	с ТЭЛА (количество)	49	23	$p = 0.063$
	Имплант. кавафилтр. (количество)	33	20	$p = 0.771$

Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий.

Проведен анализ результатов наблюдения за 510 больными с фибрилляцией предсердий, получавшими антагонисты витамина Кс целью профилактики кардиоэмболических инсультов и системных эмболий. Ни у кого из пациентов не было протезов клапанов сердца. В исследовании не участвовали пациенты с наличием хронической сердечной недостаточности IIБ-IIIст. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в таблице 4

Таблица 4 - Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1подгруппа (n -345)	2подгруппа (n -165)	Значимость различий
Пол	Мужчины	186 (53,9%)	89 (53,9%)	$p = 0.996$
	Женщины	159 (46,1%)	76 (46,1%)	$p = 0.996$
Возраст (года)		65,5 ± 8,6	64,7 ± 7,7 лет	$p \geq 0,05$
Шкала CHA2DS2VASc		3,7±1,09.	3,4±0,99;	$p \geq 0,05$
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED		1,3±0,41.	1,2±0,30.	$p \geq 0,05$
Сопутствующая	Артериальная гипертензия	247 (71,6%)	124 (75,1%)	$p = 0.399$
	Сахарный диабет	54 (15,6%)	28 (17%)	$p = 0.705$
	Хроническая сердечная недостаточность	74 (21,4%)	27 (16,4%)	$p = 0.178$
	Инфаркт миокарда в анамнезе.	34 (9,8%)	19 (11,5%)	$p = 0.566$
	ОНМК в анамнезе	38 (11,0%)	16 (9,7%)	$p = 0.651$

Характеристика пациентов с искусственными клапанами сердца.

В исследование включено 198 обследуемых лиц с искусственными клапанами сердца. Ни у кого из пациентов не были имплантированы биологические клапаны сердца. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в таблице 5.

Таблица 5 - Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1подгруппа (n -136)	2подгруппа (n -62)	Значимость различий
Пол	Мужчины	72 (52,9%)	30 (48,4%)	p=0.553
	Женщины	64 (47,1%)	32 (51,6%)	p=0.553
Возраст (года)	Мужчины	51,68±13,86	54,21±12,53	p≥0,05
	Женщины	60,56±9,98	55,04±12,00	p≥0,05
Митральный клапан		49 (36,03 %)	24 (38,71 %)	p=0.717
Аортальный клапан		69 (50,74 %)	33 (53,23 %)	p=0.746
Сочетание 2-х клапанов (МК+АК; МК+ТК)		18 (13,23 %)	5 (8,06 %)	p=0.293
ХСН ФК (NYH A)	II ФК	92 (67,65 %)	46 (74,19 %)	p=0.353
	III ФК	44 (32,35 %)	16 (26,81 %)	p=0.353
Сопутствующая	Артериальная гипертензия	70 (51,5 %)	37 (59,7%)	p=0.283
	Сахарный диабет	9 (6,6%)	2 (3,2%)	p=0.334
	Инфаркт миокарда в анамнезе.	2 (1,5%)	1 (1,6%)	p=0.940
	ОНМК в анамнезе	2 (1,5%)	-	p=0.338
	Фибрилляция предсердий	52 (38,2%)	26 (41,9%)	p=0.622

Результаты исследования

Оценка среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО

Было выявлено, что среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 34,4%. Таким образом, результаты проведенной оценки качества мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К, свидетельствуют об очень низком уровне профилактики тромбоэмболических осложнений. И данная проблема характерна не только для Курской области. Ярким доказательством этого являются результаты интерактивного голосования врачей на XII Съезде хирургов России в 2015 г. (Диаграмма 1), при котором ни один из врачей не ответил, что в их лечебном учреждении адекватно мониторируются пациенты, принимающие непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К).

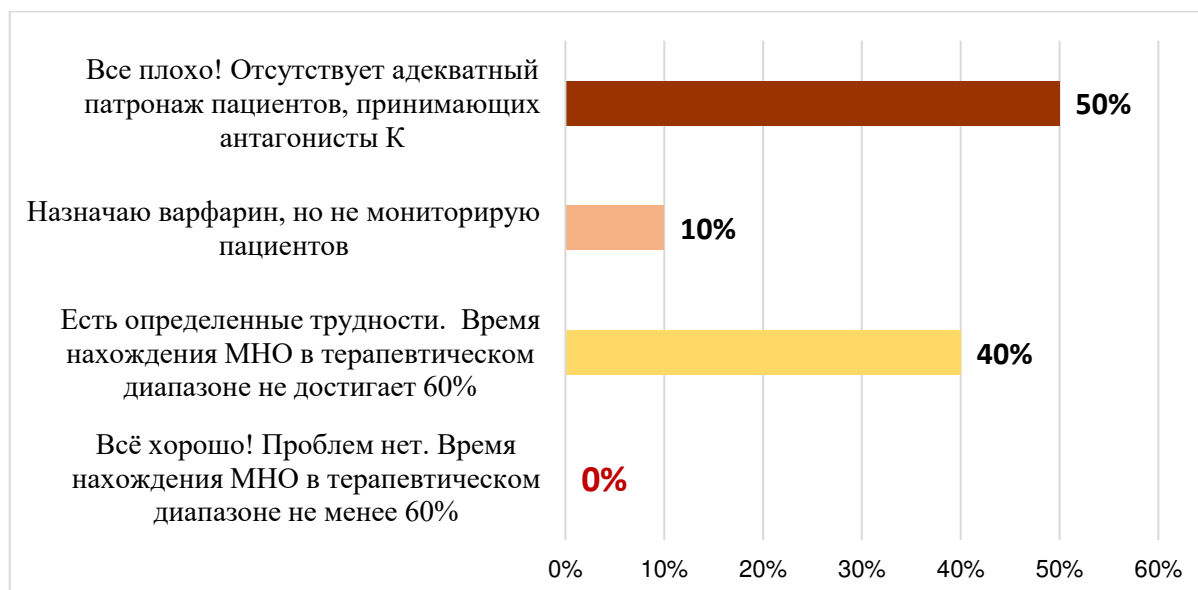


Диаграмма 1 - Организация мониторинга пациентов, принимающих варфарин (мнение врачей), (n=202).

Результаты анкетирования подтверждаются и отечественными научными работами, в которых приводится оценка качества профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов разных групп риска с помощью непрямых антикоагулянтов в реальной клинической практике, где редко когда среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне достигает 60%, а тем более превышает это значение (В. А. Сулимов и др., 2014; А. А. Соколова и др., 2015; Сердечная Е. В. и др., 2015).

Система централизованного мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К

С целью повышения качества и безопасности терапии антагонистами витамина К у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на территории Курской области в августе 2012 была разработана и внедрена в лечебный процесс система централизованного мониторинга МНО.

При разработке указанной системы было выделено 4 основных этапа.

1 этап – обеспечение возможности качественного и достоверного определения протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения во всех лечебных учреждениях Курской области.

2 этап – создание условий, при которых пациент сможет узнать результат анализа и рекомендации врача по коррекции дозировки антагонистов витамина К в день сдачи анализа крови на МНО.

3 этап – разработка программного комплекса, позволяющего под наблюдением врача-специалиста в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере в электронной истории болезни, графическим построением зависимости «доза-препарат» для каждого пациента.

4 этап – создание условий, при которых составляющие разработанного алгоритма будут функционировать как единое целое.

При организации **первого этапа** была произведена централизация определения анализа крови на МНО. Принято решение о доставке в назначенный день биоматериала для определения МНО в специализированных вакутейнерах из всех лечебных учреждений в единый центр определения показателя крови МНО, созданный на базе частного медицинского учреждения. Для обеспечения аналитического этапа в едином центре используется современное высокотехнологичное автоматическое оборудование, позволяющее с высокой точностью производить определение уровня МНО в течение короткого интервала времени - в течение 3-5 минут. В работе анализатора используются высокочувствительные реагенты.

Для экстренного определения анализа крови на МНО и/или выполнения анализа в незапланированные дни дополнительно в каждое лечебное учреждение были поставлены портативные коагулометры CoaguChek XS. Данный аппарат характеризуется высокой точностью определения МНО. Сравнение результатов определения МНО на CoaguChek XS с результатами, полученными при параллельном определении лабораторным эталонным методом, показало хорошее совпадение данных. В терапевтическом диапазоне коэффициенты вариации (CV) составили <4,5% для капиллярной и <3,5% - для венозной крови (А. Deom et al., 2009; А. М. Van den Besselaar et al., 2012).

Подобный подход к определению МНО позволил стандартизировать методику определения. Необходимость стандартизации была обусловлена тем, что множественные коммерческие тромбопластины от разных фирм-производителей с различной чувствительностью реагировали на снижение в плазме крови факторов свертывания. В связи с этим результаты анализов, полученные у пациентов, принимающих варфарин, могли существенно отличаться друг от друга (А. Tripodi et al., 2012.; А. М. Van den Besselaar et al., 2004.; L. Poller et al., 2011).

Для пациентов были созданы условия, при которых они (независимо от места регистрации) имеют возможность сдавать кровь в любом лечебном учреждении города Курска. Для их идентификации лишь необходимо сообщить лаборанту свой индивидуальный код участника системы.

На втором этапе при выборе типа информационного взаимодействия пациента с врачом были определены требования к средству связи:

- доступность;
- отсутствие привязки к определенному месту или территории.
- возможность передачи голосовой и текстовой информации;
- поддержка конфиденциальности медицинской информации.

Единственным видом информационного взаимодействия, который полностью удовлетворяет поставленным требованиям, является общение с пациентом посредством мобильной связи (сотовая связь). Согласно исследованию eMarketer, уровень распространения мобильной связи в России в 2014 году составляет 80%, а в городах центрального федерального округа этот показатель приближается к 100% (McDonald, 2014). Учитывая изложенное, было принято решение передавать сообщения с результатами МНО и новой дозой препарата посредством SMS сообщений (Short Message Service - «служба коротких сообщений») — технология, позволяющая осуществлять приём и передачу коротких текстовых сообщений с помощью сотового телефона.

На третьем этапе организации системы был разработан программный комплекс, который должен был стать центральным элементом системы централизованного мониторинга МНО. В начале создания указанного комплекса были определены основные требования к программе:

- регистрация пациентов с формированием электронной истории болезни;
- обеспечивать планирование забора анализов у отдельных пациентов и у всех пациентов, состоящих на учете в контролируемых лечебных учреждениях;
- позволять в реальном времени отслеживать и интерпретировать результаты МНО;
- обеспечивать информирование пациента о результате МНО и скорректированной дозе препарата;
- отвечать всем действующим ГОСТам Российской Федерации;
- передача данных в системе должна осуществляться по сертифицированному, защищенному каналу связи;
- работа программы должна отвечать требованиям закона РФ «О персональных данных» № 152-ФЗ.

Большое внимание при разработке программного комплекса было уделено вопросам безопасности и сохранения приватности данных, проходящих через систему.

На 4 этапе планирования системы была выработана оптимальная схема взаимодействия между собой всех составляющих системы централизованного мониторинга МНО. По линии комитета и фонда обязательного медицинского страхования были разработаны приказы и тарифы, регламентирующие работу системы. Разработанная и реализованная схема проиллюстрирована на рисунке 1.



Рисунок 1 - Организация системы централизованного мониторинга МНО.

На базе частного лечебного учреждения был создан антикоагулянтный кабинет, в штат которого вошли квалифицированные врачи, имеющих большой опыт ведения пациентов, принимающих АВК (цифра «1» на рисунке 2). В оснащение кабинета был включен сервер с установленной на него разработанной программой для мониторинга МНО. В программу была занесена база данных пациентов, принимающих антагонисты витамина К. После получения информированного согласия на каждого пациента была заведена история болезни с регистрацией основного заболевания и сопутствующей патологии, целевого диапазона МНО, номера мобильного телефона для передачи данных. Каждому пациенту был присвоен индивидуальный код, который в дальнейшем использовался для передачи данных.

С целью систематизации пациентов в начале каждого месяца планируются дни забора крови для определения МНО для каждого лечебного учреждения Курской области. Информация о назначенной дате явки для сдачи МНО поступает пациенту на его мобильный телефон в виде SMS-сообщений. Также информируются фельдшер-лаборанты, производящие анализ крови МНО. Пациентов можно вызывать для определения МНО дополнительно, если требуется коррекция дозы антагонистов витамина К.

Передача данных возможна по двум дублирующим каналам связи: в виде SMS-сообщений мобильного оператора и/или посредством Интернет-соединения (цифра «2» на рисунке 2).

В назначенный день из лечебных учреждений города Курска и Курской области (цифра «3» на рисунке 2) биоматериал для определения МНО в специализированных вакутейнерах доставляется курьером в единый центр определения МНО (цифра «4» на рисунке 2). Максимальное время доставки составляет 2 часа. При экстренном определении МНО и/или выполнении анализа в незапланированные дни лаборанты из лечебных учреждений определяют анализ самостоятельно посредством портативного коагулометра CoaguChek XS с последующей передачей данных с помощью SMS сообщения (цифра «2» на рисунке 2).

Определенные в едином центре значения МНО незамедлительно вводятся в электронные истории болезни пациентов, включенных в систему мониторинга. Все данные, поступающие на центральный сервер, обрабатываются в режиме online. В случае если результат МНО находится в терапевтическом диапазоне, пациенту на его номер мобильного телефона автоматически отправляется SMS-сообщение с рекомендациями «Дозировку варфарина оставьте прежней» (цифра «5» на рисунке 2). Если результат МНО выходит за пределы рекомендуемого диапазона, то решение о следующей дозе варфарина принимает ответственный врач.

В случае возникновения необходимости получения неотложной консультации врача по вопросам, связанным с приемом и мониторингом антагонистов витамина К, в структуру системы введена «горячая линия» - номер телефона по которому пациент может позвонить и задать интересующие его вопросы (цифра «6» на рисунке 2).

Отдельное внимание уделено пациентам с ограничением подвижности. Для них организовано определение МНО на дому с помощью портативного анализатора CoaguChek XS (цифра «7» на рисунке 2).

Финансирование организованной системы централизованного мониторинга МНО на первых этапах (2012-2015 гг.) было организовано из бюджета лечебных учреждений, подключенных к системе мониторинга; с 2016 года система финансируется из средств фонда обязательного медицинского страхования (цифра «7» на рисунке 2). По состоянию на 2019 год, стоимость ведения одного пациента в месяц составляет 1000 рублей.

Описание программного комплекса «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0»

Ключевым элементом системы мониторинга является программный комплекс для персонализации лечения и контроля за качеством лечения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, базирующийся на технологиях IP (InternetProtocol) - «Warfarin

manager» и «Warfarin manager 0.1.0» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2014660961 и № 2015611071).

Данный программный комплекс-продукт предназначен для использования врачами, контролирующими состояние больных, принимающих антагонисты витамина К. Программа позволяет выполнять следующие действия:

- регистрировать вновь выявленных пациентов;
- планировать дату забора анализов у отдельных пациентов и у всех пациентов, состоящих на учете в контролируемых лечебных учреждениях;
- при планировании дат забора учитывать риск геморрагических осложнений у пациента, результаты последних значений МНО, давность последней сдачи анализа;
- в реальном времени отслеживать и интерпретировать все значения МНО пациентов;
- сохранять все данные (результаты МНО, даты исследования, дозы принимаемого препарата, назначения и комментарии врача) на сервере в виде электронной истории болезни;
- графически иллюстрировать зависимость «доза-препарат» для каждого пациента с привязкой ко времени;
- автоматически оповещать ответственного врача и пациента об уровне коагуляции и скорректированной дозе антагонистов витамина К посредством мобильной связи;
- контролировать доставку рекомендаций по корректировке дозы на мобильный телефон пациента.

Начало работы с программой начинается с авторизации каждого пользователя путем введения имени и персонального пароля, что значительно снижает риск несанкционированного использования программы. У каждого медицинского работника свой уровень доступа к информации и возможности работы с программой. Уровень доступа формирует администратор.

Все данные, поступающие на центральный сервер, обрабатываются в режиме online и выводятся в окне главного меню (рисунки 2, 3).

Информация на экране интерфейсе отображается максимально эффективно и структурировано. Внимание пользователя привлечено к наиболее важным единицам информации, которая представляется дежурному врачу в максимально доступном для восприятия и понимания виде. Для удобства восприятия результатов в программе мониторинга предусмотрено цветовое выделение пациентов с низким или высоким МНО: красный цвет – пациент угрожаем по кровотечению, синий цвет - угрожаем по тромбозам. Подобное цветовое выделение позволяет быстрее среагировать ответственному врачу на пациентов, которым нужна экстренная коррекция дозы антагонистов витамина К.

Код	Больница	ФИО	Диагноз Целевое значение МНО Дата завершения	МНО		Последнее значение МНО	Дата завершения	Последняя доза	Назначение
				2	1				
40	0076	Железнодорожный	ВПС. Артериальная не...	2,00 - 3,00		2,16	08.07.13	4 т.	
41	0077	Суджанский	Облитерирующий а...	2,00 - 3,00	3,25	2,10	23.01.13	2,50	3 т.
42	0089	Обояне	Мигрень	2,00 - 3,00	4,10	2,00	08.01.13	1,80	1 1/4 т.
43	0090	Обояне	Тромбоз глубоких...	2,00 - 3,00	2,00	2,00	08.01.13	2,30	1 т.
44	0097	Обояне	ИБС. Стенокардия...	2,00 - 3,00	2,20	3,90	08.01.13	3,90	1 т.
45	0102	Кашень	Синдром нижней по...	2,00 - 3,00	4,00	3,60	24.01.13	2,10	2 1/2 т.
46	0105	Кашень	ТЭЛА	2,00 - 3,00	2,00	4,30	24.01.13	2,20	2 т.
47	0113	Беловский	ИБС. Постоянная ф...	2,00 - 3,00	1,50	1,50	06.11.13	1,50	2 1/2 т.
48	0121	Октябрьский	Эндокардит. Состо...	2,00 - 3,00	1,60	1,90	08.01.13	2,60	2 т.
49	0125	Октябрьский	Артериальный перок...	2,00 - 3,00	0,90	1,10	11.01.13	2,70	3 1/4 т.
50	0135	Суджанский	ИБС, постоянная ф...	2,00 - 3,00	1,90	1,90	08.01.13	2,20	2 т.
			Постинфарктическ...		2,00	2,00	08.01.13	2,10	2 1/2 т.

Рисунок 2 - Главное окно программы (таблица контролируемых пациентов).

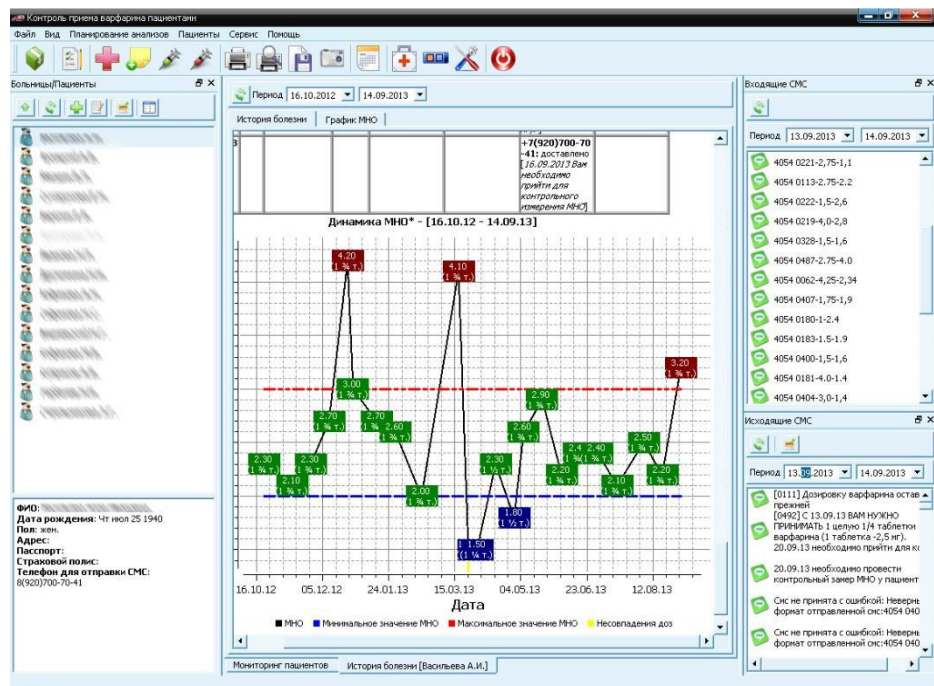


Рисунок 3 - График динамики МНО (электронная история болезни).

Система мониторинга включает в себя ежемесячный планировщик дат сдачи анализов МНО для всех районов области с автоматическим уведомлением пациентов о дате явки на анализ посредством мобильной связи – SMS-сообщения (Рисунок 4). В структуру планировщика входит система фильтров, позволяющих персонализировать вызов пациентов для сдачи МНО. В частности, программа позволяет: задавать сроки (сколько пациент может находиться без контрольной сдачи МНО); учитывать количество результатов МНО, находящихся в заданном терапевтическом диапазоне; при вызове пациента учитывать риск геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLEED (Рисунок 5). Планировщик позволяет организовать пациентов во всех лечебных учреждениях области.

Планирование анализов для пациентов больницы

2016 Август

Отправлять сис. пациентам СМС фильтр Дней без анализов 10 Последний: нормальные: МНО 1

Всегда отправлять пациентам с риском геморрагических осложнений > 0

понеделник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
1 98	2 103	3 8	4 94	5 90 (+6)		
Лысков ЦРБ Суджанская ЦРБ ТОМОГРАФ Куровская ЦРБ	Притыльская ЦРБ Фатеховская ЦРБ Черемисиновская ЦРБ Майяковская ЦРБ МНО Железногорск (5)	Куровская больница №3 Куровская районная ЦРБ Куровская больница №1 Куровская больница №2	Куровская поликлиника №1 Хомутовская ЦРБ Советская ЦРБ	Мантуровская ЦРБ Баловская ЦРБ Широкоская ЦРБ Тимоская ЦРБ Горачевская ЦРБ		
8	9 88	10 78	11 97 (+)	12 76 (+)	13	14
Зелтузовская ЦРБ Октябрьская ЦРБ Солдатовская ЦРБ	Ивановская ЦРБ Куровская больница №4 Железногорская больница Ковышевская ЦРБ	Глуховская ЦРБ Большекопальская ЦРБ Рыльская ЦРБ	Дмитровская ЦРБ ИНКОГОРОДНИЕ Катковская ЦРБ Облаковская ЦРБ	БСМП Понорова ЦРБ Куратовская ЦРБ Куровская больница №6		
15	16 98	17 10	18 9	19 95	20 90	21
Лысков ЦРБ Суджанская ЦРБ ТОМОГРАФ Куровская ЦРБ	Притыльская ЦРБ Фатеховская ЦРБ Черемисиновская ЦРБ Майяковская ЦРБ МНО Железногорск (5)	Куровская больница №3 Куровская районная ЦРБ Куровская больница №1 Куровская больница №2	Куровская поликлиника №1 Хомутовская ЦРБ Советская ЦРБ	Мантуровская ЦРБ Баловская ЦРБ Широкоская ЦРБ Тимоская ЦРБ Горачевская ЦРБ		
22	23 101	24 88	25 78 (+)	26 97 (+)	27 76 (+)	28
Зелтузовская ЦРБ Октябрьская ЦРБ Солдатовская ЦРБ	Ивановская ЦРБ Куровская больница №4 Железногорская больница Ковышевская ЦРБ	Глуховская ЦРБ Большекопальская ЦРБ Рыльская ЦРБ	Дмитровская ЦРБ ИНКОГОРОДНИЕ Катковская ЦРБ Облаковская ЦРБ	БСМП Понорова ЦРБ Куратовская ЦРБ Куровская больница №6		
29 +12 чел.	30 +10 чел.	31				

Адреса клиник: Железногорск
Администратор
[6]
[7]
[6]
[6]
[6]
Ше

OK Отмена

Рисунок 4 - Окно планирования забора анализов у пациентов.

Анкета пациента

Начальные данные анализов
Начальные данные анализов: МНО и последняя доза варфарина

Результаты анализов

Дата 06.05.17 уровень МН 2,50 за варфарин 2,00 т. Череду 2,00 т.

Дозировка варфарина указывается в таблетках. 1 табле

Риски геморрагических осложнений

- Болезни печени
- Болезни почек (СКФ < 30 мл/мин)
- Прием алкоголя
- Онкологическое заболевание
- Возраст > 75 лет
- Тромбоциты < 75,000
- Снижение функции тромбоцитов или прием антитромбоцитарных препаратов
- Кровотечение в анамнезе
- Неконтролируемая АГ
- Анемия (Hb < 10 г/дл, Ht < 30%)
- Полиморфизм CYP2C9
- Высокий риск падения
- Инсульт в анамнезе

< Назад Далее > Отмена

Рисунок 5 - Шкала оценки риска геморрагических осложнений.

Разработанная программа прошла технические и клинические испытания, в ходе которых качество, эффективность и безопасность программного комплекса полностью подтверждены, что подтверждается наличием регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения

Оценка клинической эффективности системы централизованного мониторинга МНО

Оценка клинической эффективности в группе больных с перенесенными ВТЭО

Сравнительный анализ качества продленной антитромботической терапии в группе пациентов после перенесенного ВТЭО позволил выявить более низкую эффективность и безопасность терапии в подгруппе пациентов, которые наблюдались вне системы мониторинга, где среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 34,5 %, что было в 2 раза ниже, чем у пациентов, наблюдавшихся в системе мониторинга МНО - 71,2%. ($p < 0,01$). Вследствие этого у пациентов вне системы мониторинга МНО гораздо чаще отмечались рецидивы тромбоза глубоких вен и малые кровотечения. Общие данные по частоте осложнений представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Общие данные по частоте осложнений.

Событие	Частота вне системы (n-84)	В системе (n-132)	P
Рецидив тромбоза	5 (5,95%)	1 (0,76 %)	p=0.024
ТЭЛА	2 (2,38%)	-	p=0.075
Летальность	1 (1,19%)	-	p=0.209
Малые кровотечения	11 (13,09%)	6 (4,54 %)	p=0.023
Большие кровотечения	2 (2,38%)	1 (0,76%)	p=0.321
Летальность от больших кровотечений	-	-	-

У пациентов вне системы было зарегистрировано 2 эпизода больших кровотечений и 2 эпизода ТЭЛА, один из которых был фатальным. В сравнении с пациентами, находящимися в системе, статистически значимых отличий выявлено не было.

Проведенный анализ наглядно продемонстрировал, что на сегодняшний день общепринятая организация патронажа пациентов, принимающих варфарин, не отвечает необходимым требованиям эффективности и безопасности. В сравнении с пациентами, находящимися под наблюдением в системе мониторинга МНО, у пациентов, которые наблюдаются врачами общей практики по месту жительства пациента, гораздо выше риск рецидива тромбоза глубоких вен и возникновения геморрагических осложнений.

Оценка эффективности лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий

При сравнении 2 подгрупп пациентов с фибрилляцией предсердий было выявлено:

- среднее значение баллов по шкале CHA2DS2VASc в первой подгруппе составило $3,7 \pm 1,09$; во второй - $3,4 \pm 0,99$. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).
- средняя частота определения МНО в месяц у пациентов в первой подгруппе составила - $1,6 \pm 0,72$; во второй $1,2 \pm 0,64$

Основные результаты исследования представлены в таблице 7. За два года наблюдения в первой подгруппе пациентов зарегистрировано 5 (1,4%) эпизодов ишемических инсультов, что значительно ниже, чем во второй подгруппе - 15 (9,1%) эпизодов ($p < 0.001$). У четверых пациентов (2,42%) из второй подгруппы наступил летальный исход, сопряженный с инсультом, что было статистически значимо больше, чем в первой подгруппе, где не было зарегистрировано ни одного летального исхода вследствие острого нарушения мозгового кровообращения ($p = 0.004$). В обеих подгруппах при анализе летальности по другим причинам было выявлено по одному случаю острого инфаркта миокарда (ОИМ) и один случай смерти без установленной объективной причины (смерть на дому, аутопсия не проводилась) в 1-й подгруппе.

Таблица 7 - Частота осложнений в исследуемых группах

Группа Показатель	1 подгр. - пациенты в системе мониторинга (n-345)	2 подгр. - пациенты вне системы (n-165)	P
Частота инсультов	5 (0,72% в год)	15 (4,54% в год)*	p<0.001
Летальный исход, причиной которого был инсульт	-	4 (1,21% в год)*	p=0.004
Частота больших кровотечений, потребовавших госпитализацию	3 (0,43% в год)	5 (1,51% в год)	p=0.067
Летальность по другим причинам	2 (1 ОИМ, 1-неизвестно)	1 ОИМ	p=0.971

При анализе частоты геморрагических осложнений было выявлено, что эпизоды больших кровотечений, потребовавших госпитализацию, отметили 3 (0,9%) человека в I группе и 5 (3,0%) человек из второй группы. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Ни одного летального эпизода, связанного с геморрагическим осложнением зарегистрировано не было. Распределение вида геморрагических осложнений представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Геморрагические осложнения в исследуемых группах

Группа Показатель	1 подгр. - пациенты в системе мониторинга (n-345)	2 подгр. - пациенты вне системы (n-165)	P
Гематурия	1 (0,29%)	2 (1,21%)	p=0.203
Кровотечения из ЖКТ	2 (0,58%)	2 (1,21%)	p=0.449
Субарахноидальное кровотечение	-	1 (0,6%)	p=0.148

При анализе значений МНО у пациентов второй подгруппы было выявлено, что среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 36,2% времени, что говорит о неадекватности проводимой профилактики. Для сравнения, в первой подгруппе пациентов среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 69,4% времени, что значительно больше, в сравнении с первой группой ($p < 0,05$).

Оценивая среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в проведенном исследовании у пациентов разных групп и сопоставляя их с частотой полученных осложнений, можно сделать вывод, что положительный эффект от приема антагонистов витамина К у пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях, практически полностью нивелирован.

Оценка клинической эффективности в группе больных с имплантированными искусственными клапанами сердца

В ходе проведенного исследования оценка качества антитромботической терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца выявила низкую эффективность терапии у пациентов, наблюдавшихся вне системы. Так, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 40,1%, что было существенно ниже, чем в подгруппе пациентов, наблюдавшихся в системе – 73,2% ($p < 0,01$). Данный факт нашел отражение в частоте тромбоэмболических и геморрагических осложнений, которых было больше у пациентов, патронирующихся врачами по месту жительства. Общие данные по частоте осложнений представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Общие данные по частоте осложнений.

Событие	Вне системы (62)	В системе (136)	P
Тромбоз клапанов сердца	1 (1,61%)	-	p=0.138
Тромбоэмболические осложнения	5 (8,06%)	2 (1,47%)	p=0.020
Кардиоэмболические инсульты	5 (8,06%)	1 (0,73%)	p=0.006
Транзиторные ишемические атаки	2 (3,22 %)	1 (0,73%)	p=0.184
Летальность от ОНМК	1 (1,61%)	-	p=0.138
Малые кровотечения	10 (16,13%)	7 (5,15%)	p=0.011
Большие кровотечения	3 (4,84%)	1 (0,74%)	p=0.057
Летальность от больших кровотечений	1 (1,61%)	-	p=0.138
Общая летальность	2 (3,22 %)	-	p=0.036

В подгруппе пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга, было статистически значимо больше тромбоэмболических осложнений - 8,06% против 1,47% в системе; кардиоэмболических инсультов - 8,06% против 0,73% в системе; количеству малых кровотечений - 16,13% против 5,15% в системе.

За 2 года наблюдения в подгруппе пациентов, наблюдавшихся вне системы, было зарегистрировано 2 летальных исхода в отличие от пациентов, патронированных в условиях системы, где не было зарегистрировано летальных исходов.

Проведенный анализ проиллюстрировал неэффективность общепринятой организации патронажа пациентов с искусственными клапанами сердца. В сравнении с пациентами, находящимися под наблюдением в системе мониторинга МНО, у пациентов, которые наблюдаются врачами общей практики по месту жительства пациента, риск тромбоэмболических осложнений, развития малых геморрагических осложнений гораздо выше. Все это приводит к значимому увеличению социально значимых показателей, таких как летальность и инвалидизация у пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга была.

Оценка изменения качества жизни у пациентов с искусственными клапанами сердца в зависимости от вида организации мониторинга МНО

Учитывая те факты, что у пациентов с искусственными клапанами сердца прием варфарина является «золотым» стандартом антикоагулянтной терапии (П.А. Воробьев, 2007) и альтернатив антагонистам витамина К на сегодняшний день нет, у пациентов данной группы была произведена оценка изменения качества жизни в зависимости от вида организации мониторинга МНО.

В исследование были отобраны 50 пациентов в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст $57,29 \pm 8,59$ года)

Работа была поделена на 2 этапа.

1 этап – оценка качества жизни пациентов в начале и в конце года, при условии контроля МНО (международное нормализованное отношение) и коррекции дозы варфарина в условиях лечебных учреждений (ЛПУ) по месту жительства исследуемых;

2 этап - включение ранее анкетированных пациентов в систему централизованного мониторинга МНО и оценка изменения качества жизни пациентов через год наблюдения в указанной системе.

Для оценки качества жизни использовался общий неспецифический опросник оценки качества жизни SF-36 («Medical Outcomes Study Short Form»)(А. А. Новик, 2007. R.I. Lincoln, 2000).

Опросник позволяет определить два показателя: психическое и физическое благополучие. Как следует из вышесказанного, более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Данный опросник характеризуется высокой валидностью, воспроизводимостью и чувствительностью при различных патологиях (В. Л. Янковская, 2014). Пациентов анкетировали очно, опросники заполнялись ими самостоятельно в присутствии исследователя.

За время исследования никто из пациентов не выбыл. В условиях патронирования пациентов врачами лечебных учреждений по месту жительства исследуемых за год отмечалась тенденция к снижению показателей качества жизни по физическому и психологическому компоненту здоровья. Однако достоверных различий выявлено не было (таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительная оценка качества жизни по данным опросника SF-36

Значение	В ЛПУ по месту жительства			В условиях системы мониторинга МНО		
	Начало	Через год	Раз- личие	Начало	Через год	Раз- личие
Физический компонент здоровья	48,06±6,09	46,16±7,43	p≥0.05	46,16±7,43	47,03±7,03	p≥0.05
Психолог-ский компонент здоровья	42,13±6,0	41,16±5,18	p≥0.05	41,16±4,18	45,1±6,95	p≤0.01

При анализе качества жизни пациентов через год после включения их в систему централизованного мониторинга МНО была выявлена положительная динамика в виде прироста показателей физического и психологического компонента здоровья пациентов. При этом увеличение психологического компонента здоровья был статистически значимым ($p \leq 0.01$).

Оценивая изменения качества жизни пациентов при разных способах организации мониторинга МНО, можно заключить, что сложившийся алгоритм ведения пациентов, принимающих АВК, в условиях местных ЛПУ не позволяет сохранить, а тем более повысить качество жизни пациентов на должном уровне, в то время как в условиях системы мониторинга отмечалась стойкая, статистически значимая тенденция к улучшению качества жизни пациентов после оперативной коррекции клапанной патологии сердца.

Оценка изменений приверженности пациентов к лечению непрямыми антикоагулянтами в условиях системы централизованного мониторинга

Важным аспектом в организации успеха терапии и эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений является высокий уровень приверженности пациентов к лечению (комплаентность). Низкая приверженность к лечению является одной из важных причин уменьшения эффективности лечения, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение (И. В. Фирсова, 2009.; А. О. Конради, 2007)

При анализе результатов наблюдения за пациентами в системе мониторинга МНО за первый квартал исследования было выявлено что, среднее количество несовпадений между врачебными назначениями по дозировке варфарина и результатами, которые пациент сообщал при следующей явке, составило 7,89%; средний процент неявок пациентов для сдачи контрольного определения МНО в назначенный день составил 82,83%. Затем в последующие 7 дней после назначенной даты контроля часть пациентов приходили для контрольного определения МНО, в результате чего итоговый процент неявок составил 56,7%. Указанные проценты свидетельствуют об очень низкой приверженности пациентов к лечению антагонистами витамина Кв начале исследования, что во многом может быть продиктовано низкой информированностью пациентов в вопросах терапии антагонистами витамина Ки отсутствием заинтересованности врачей в повышении качества продленной антитромботической терапии у пациентов групп риска.

На завершающем этапе исследования среднее количество несовпадений между врачебными назначениями по дозировке варфарина и результатами, которые пациент сообщал при следующей явке, составило 1,12%; средний процент неявок пациентов для сдачи контрольного определения МНО в назначенный день составил 32,58%, с учетом явок в последующие 7 дней после назначенной даты контроля – 18,41%.

Таким образом, прирост показателей комплаентности при несовпадении между врачебными назначениями по дозировке варфарина и результатами, которые пациент

сообщал при следующей явке, составил 6,77%. Прирост показателей комплаентности при неявке пациентов для сдачи МНО в назначенный день составил 50,3%. С учетом явок в последующие 7 дней после назначенной даты контроля прирост показателей комплаентности составил 37,6%. Полученные показатели умеренно превышают повышение комплаентности в других исследованиях (И. Е. Чазова и др., 2014). Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что система мониторинга МНО обеспечивает существенный прирост комплаентности пациентов, обеспечивающий возможность удержания времени терапевтического диапазона МНО на должном уровне.

Оценка экономической эффективности системы мониторинга

С целью объективной оценки системы централизованного мониторинга МНО и определения целесообразности использования её в отечественном здравоохранении был проведена оценка финансовых потерь и клинико-экономический анализ ведения пациентов, принимающих варфарин, в разработанной системе. При проведении анализа учитывались затраты на организацию мониторинга МНО у пациентов и прямые экономические потери, связанные с осложнениями, возникшими в разных условиях патронажа пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Сводные данные представлены в таблице 11. Стоимость затрат на лечение осложнений взята из литературных источников со сроком давности не более 3 лет и данных тарифного соглашения от 2018 года о способах оплаты медицинских услуг в системе обязательного медицинского страхования, оказываемых медицинскими организациями на территории Курской области по видам медицинской помощи и в объемах, установленных Программой государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи в Курской области.

Так стоимость ишемического инсульта была оценена в 127 000 рублей (А. Н. Боголепова, 2017; Т. А. Прокаева и др., 2015) лечение одного эпизода тромбоза глубоких вен - 16 009,74 рублей, оперативное лечение системных эмболий в условиях стационара - 44 638,93, лечение больших кровотечений – 1414, малых – 55 рубля (А. В. Рудакова, 2015).

Дополнительно была произведена экономическая оценка потерянных лет жизни пациента. Согласно исследованию Финансового университета при Правительстве РФ, «Стоимость» человеческой жизни в России в начале 2018 года составляет - 46,9 млн. рублей (Портал Финансового университета при Правительстве РФ., 2018). Принимая во внимание среднюю продолжительность жизни в России на конец 2017 года – 72,7 года, то можно вычислить условную «стоимость» года человеческой жизни – 642 466 рублей. Количество потерянных жизней было вычислено на основании разности значений средней продолжительности жизни в России и средним возрастом пациентов, участвующих в исследовании (с учетом округления - 59 лет для пациентов в системе и вне системы мониторинга). Таким образом, стоимость потерянных лет жизней составила - $(72,7 - 59) \times 642\,466 = 8\,801\,784,2$ рублей.

Был проведен анализ «затраты–эффективность» — тип анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (число предотвращенных осложнений). При проведении данного типа анализа рассчитывается соотношение затраты – эффективность по формуле (формула 1):

$$CEA = (DC + IC) / EF, \quad (1)$$

CEA — соотношение затраты–эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC — прямые затраты;

IC — не прямые затраты;

EF — эффективность лечения (в выбранных единицах).

Таблица 11 - Сводные данные осложнений, возникшие у пациентов в системе и вне системы мониторинга МНО

Осложнение	В системе мониторинга			Вне системы мониторинга			Стат-ская значимость	Затраты на одно осложнение (рублей)
	Кол-во осложнений	Кол-во пациентов	Процент возникновения в год	Кол-во осложнений	Кол-во пациентов	Процент возникновения в год		
Ретромбоз глубоких вен нижних конечностей <i>(у пациентов с ВТЭО)</i>	1	132	0,38	5	84	2,98	P = 0,024	16 009,74
Кардиоэмболические инсульты <i>(у пациентов с ФП и искусственными клапанами)</i>	6	481	0,62	20	227	4,4	P<0,001	127 000
Тромбоэмболические осложнения <i>(у пациентов с искусственными клапанами)</i>	2	136	0,74	5	62	4,03	P = 0,020	77 788,51
Малые кровотечения <i>(у пациентов с искусственными клапанами, ВТЭО)</i>	13	268	2,43	21	146	7,19	P<0,001	55
Большие кровотечения <i>(у пациентов с ФП, искусственными клапанами и ВТЭО)</i>	5	613	0,41	10	311	1,61	P = 0,007	1414
Летальность <i>(у пациентов с ФП, искусственными клапанами и ВТЭО)</i>	-	613	0	7	311	1,13	P<0,001	8 801 784,2

Затраты на мониторинг одного пациента в системе составляют 1000 рублей в месяц (2 анализа + 2 консультации врача специалиста), в амбулаторно-поликлинических учреждениях, в среднем - 343,5 рубля в месяц (минимально -1 анализ + 1 консультация), 687 рублей при 2 анализах + 2 консультациях врача специалиста. В расчете использовано среднее арифметическое от этой суммы – 515 рублей.

Расчет производился из расчета на 1000 населения. С учетом нозологической причины, по которой пациенты принимали варфарин в исследовании, структура пациентов в экономическом анализе была представлена следующим образом: 55% (550 человек) - пациенты с фибрилляцией предсердий, 22 % (220 пациентов) - с искусственными клапанами сердца, 23 % (230 пациентов) - после перенесенного венозного тромбоэмболического осложнения.

Итоговая формула расчета экономических затрат выглядит следующим образом:

- *затраты для пациентов в системе* = $((230 \times 0,38) / 100) \times 16009,74 + ((770 \times 0,62) / 100) \times 127000 + ((220 \times 0,74) / 100) \times 77788,51 + ((550 \times 2,43) / 100) \times 55 + ((1000 \times 0,41) / 100) \times 1414 + (1000 \times 1000 \times 12) = \mathbf{12\ 753\ 463\ рублей};$
- *затраты для пациентов вне системы с учетом летальных исходов* = $((230 \times 2,98) / 100) \times 16009,74 + ((770 \times 4,4) / 100) \times 127000 + ((220 \times 4,03) / 100) \times 77788,51 + ((550 \times 7,19) / 100) \times 55 + ((1000 \times 1,61) / 100) \times 1414 + ((1000 \times 1,13) / 100) \times 8801784,2 + (5 \times 1000 \times 12) = \mathbf{110\ 767\ 266\ рублей}$

Таким образом, за счет существенного сокращения затрат, связанных с лечением возможных осложнений, система мониторинга обеспечивает экономическую выгоду порядка 98 000 000 рублей в год на каждую 1000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К.

При проведении клинико-экономического анализа за критерий эффективности лечения решено было взять число предотвращенных летальных исходов. Проведенное клиническое исследование выявило, что в группе пациентов, наблюдавшихся в государственных амбулаторно-поликлинических учреждениях, возникает 11 летальных исходов в год, в то время как у пациентов в системе мониторинга летальных исходов зарегистрировано не было. На основании приведенных данных был произведен расчет ежегодного соотношения затраты–эффективность для 1000 пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Было получено:

- для патронажа в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений – $110\ 767\ 266 / 989 = \mathbf{111\ 999};$
- для мониторинга в условиях системы централизованного мониторинга МНО – $12\ 753\ 463 / 1000 = \mathbf{12\ 753}.$

На основе проведенных расчетов можно заключить, что системы централизованного мониторинга МНО позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы в сравнении с мониторингом больных, принимающих антагонисты витамина К, в государственных амбулаторно-поликлинических учреждениях

В качестве дополнения к проведенному анализу «затраты–эффективность» с целью определения, является ли прибыльным вложение средств в развитие системы централизованного мониторинга МНО, был проведен анализ «затраты–выгода» (анализ затрат и результатов). Данный анализ позволяет сравнить исходную стоимость и стоимостную составляющую результата применения двух или более альтернативных вариантов, имеющих как одинаковую, так и различную эффективность, путем приведения полученных результатов к общему знаменателю, выраженному в денежных единицах (Р. И. Ягудина и др., 2009). Чаще всего рассчитывается коэффициент отношения выгоды к стоимости (Кв/с) по формуле (формула 2): .

$$Кв/с = \sum^n (t-1) [Bt / (1+r)] / \sum^n (t-1) [Ct / (1+r)] \quad (2)$$

где:

- Vt – общие выгоды за период времени t ;
- Ct – общая стоимость за период времени t ;
- r – уровень дисконтирования;
- n – число временных периодов.

Если:

- $Kв/c > 1$ – выгода превосходит затраты и программа является выгодной;

- $Kв/c = 1$ – выгода эквивалентна затратам;

- $Kв/c < 1$ – выгода меньше затрат и, следовательно, программа не является

выгодной (Р. И. Ягудина и др., 2009).

Была произведена оценка «затраты-выгода» за год использования системы со ставкой дисконтирования 3% (значение, рекомендованное ВОЗ), из расчета наблюдения за 1000 пациентов, принимающих антагонисты витамина К.

Подставляя значения, полученные в ходе исследования, в представленную формулу, были получены следующие результаты:

$$Kв/c = (98013803 / (1+3)) / (12000000 / (1+3)) = 8,17$$

Полученное значение коэффициента, равное 8,17, свидетельствует о том, что система централизованного мониторинга МНО является экономически выгодным проектом отечественного здравоохранения.

Анализ «затраты-выгода» и «затраты-эффективность» могут быть классифицированы как полная экономическая оценка системы централизованного мониторинга МНО (Р. И. Ягудина, 2009).

На основании проведенного исследования можно заключить, что патронаж пациентов в условиях системы централизованного мониторинга МНО является экономически выгодным и позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в сравнении с мониторингом их в амбулаторно-поликлинических учреждениях, обеспечивая при этом экономическую выгоду в 98 000 000 рублей в год на каждую 1000 пациентов.

Заключение

Здоровье и жизнь человека — высшие ценности, которые являются приоритетными для любого государства (З. С. Шангареева, 2009). Государственная политика в области здравоохранения становится основным звеном и необходимым элементом жизни и благополучия граждан, так как направлена на создание таких условий для системы здравоохранения, которые позволят осуществлять профилактику заболеваний, обеспечивать оказание медицинской помощи гражданам, проводить подготовку медицинских кадров, поддерживать и развивать материально - техническую базу системы здравоохранения. Повышение качества жизни становится главной целью социально-экономической политики страны, критерием успешности деятельности всех сфер и уровней управления, а его последовательное улучшение провозглашается общенациональной идеей, способной существенно изменить весь ход развития России в XXI веке. Особую роль приобрело повышение доступности и качества оказываемой медицинской помощи (Т. А. Тищенко, 2015; И. Л. Кром, 2015). Основные медицинские ресурсы сконцентрированы в городах даже в тех странах, где большинство проживает в сельской местности. Некоторые страны до сих пор испытывают трудности при обеспечении транспортной доступности организаций здравоохранения, использовании средств связи, практически все государства сталкиваются с проблемой дефицита высококвалифицированных врачей и других медицинских работников в сельских и отдаленных районах (В. И. Шевский, 2015). В результате многие пациенты, которые по разным причинам не могут добраться до больницы, лишаются возможности получить консультацию необходимых специалистов (И. Ю. Юрова, 2013). В этом случае на помощь

многим приходит телемедицина — процесс использования телекоммуникационных технологий для передачи информации о состоянии здоровья пациента (Г. С. Лебедев и др., 2017). Особенно актуальна такая помощь для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые нуждаются в систематическом наблюдении. Наглядным примером таких пациентов являются люди, которым жизненно необходимо принимать антагонисты витамина К (АВК), широко использующиеся в профилактике и лечении тромбозомболических осложнений. Этим препаратам нет альтернативы при механических протезах клапанов сердца, выраженном митральном стенозе, тяжелой почечной недостаточности и других многочисленных ситуациях, когда новые, более простые в применении, пероральные антикоагулянты противопоказаны, не изучены, не могут использоваться по иным соображениям, или клиническая ситуация требует контроля уровня антикоагуляции (Н. А. Новикова, 2016).

Клинический эффект антагонистов витамина К у конкретного больного достаточно вариабелен. Его нельзя принимать без контроля уровня коагуляции, и методом такого контроля является определение Международного нормализованного отношения. Только адекватный мониторинг анализа крови МНО и своевременная коррекция дозы препарата позволяют существенно снизить риск развития тромбозомболических осложнений у пациентов, принимающих варфарин (А. В. Черняков, 2013). Время поддержания МНО в границах целевого диапазона — основной критерий качества лечения антагонистами витамина К (О. С. Напалкова и др., 2015). Ненадлежащие значения этого показателя сопряжены с повышенным риском тромбозомболических и серьезных геморрагических осложнений (А. Holbrook et al., 2012)

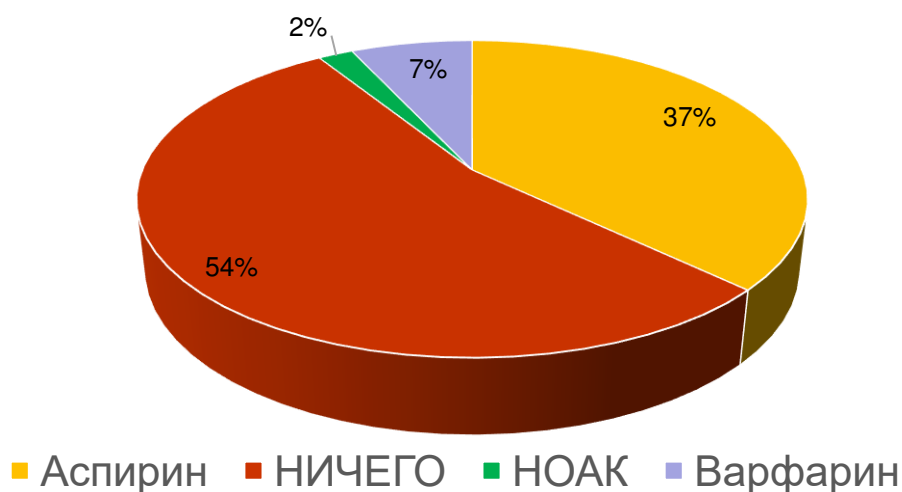
По данным регистра GARFIELD, включавшего сведения о 9971 больном, частота инсульта, крупных кровотечений и смертность в ближайший год после выявления фибрилляции предсердий были существенно ниже, когда время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло не менее 60% (0,86 против 1,34, 0,55 против 1,0 и 0,86 против 1,72%, соответственно). Анализ баз данных исследований SPORTIF III и IV продемонстрировал, что наименьшая частота тромбозомболических осложнений, крупных кровотечений (включая геморрагический инсульт) и смертность ожидаются, когда время нахождения МНО в целевом диапазоне превышает 75% (Н. D. White et al., 2007). Такая же закономерность отмечена у больных с тромбозомболией легочной артерии: по сравнению с временем нахождения МНО в границах целевого диапазона не менее 75% риск смерти в ближайший год достоверно увеличивается в 3,8 раз, если указанный показатель составлял 40–49%, и - в 8 раз, когда он не превышал 40% (М. С. Fang et al., 2013). Аналогичные наблюдения отмечаются у пациентов с механическими клапанами сердца — выживаемость больных была существенно хуже, если вариабельность целевых значений МНО превышала 30% (Е. G. Butchart et al., 2002). Все это указывает на крайнюю важность обеспечения возможности своевременного определения МНО для принимающих НА и доступности инструкций по надлежащей коррекции дозы препаратов, если в ней возникнет необходимость.

Однако на практике организовать правильное измерение МНО и контроль дозы препарата сложно. Опыт разных клиник доказывает, что сложившийся алгоритм ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, не позволяет достичь адекватного уровня продленной профилактики тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Не все лаборатории лечебных учреждений способны адекватно и качественно определить МНО, в большинстве амбулаторных учреждений для лабораторного исследования требуется записать больного заранее, а результат анализа становится известным, в лучшем случае, на следующий день. Сохраняется низкая информированность врачей общей практики о вопросах терапии антагонистами витамина К, а интенсивная работа специализированных врачей из-за увеличения частоты посещений порой не позволяет персонализировать лечение для каждого больного,

отмечается «зауженность» клинического восприятия врачом. Зачастую врачи боятся назначать антагонисты витамина К тем пациентам, которым они показаны, из-за боязни развития геморрагических осложнений. Все вышеизложенное приводит к тому, что по меньшей мере половина пациентов, у которых прием антитромботических препаратов жизненно необходим, не начинают терапию или вскоре прекращают ее (E. L. Glader et al., 2010). А в ряде случаев адекватную продленную тромбопрофилактику получают только 8% пациентов от количества тех, кому она показана (Е. В. Гаврисюк и др., 2012). Наглядным примером вышеизложенного может служить результат анализа назначенной на амбулаторном этапе антитромботической терапии у пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр Курской области с ишемическим инсультом, возникшим на фоне нарушения ритма сердца и изначально имевших высокий риск тромбоэмболических осложнений - CHA2DS2-VASc более 3.

(Диаграмма 2).

Диаграмма 2 - Антитромботическая терапия до поступления в стационар у пациентов с ОНМК на фоне фибрилляции предсердий (n=1135)



Как видно из представленной диаграммы, абсолютное большинство пациентов не получают адекватной антитромботической терапии, что влечет за собой существенное ухудшение социально значимых показателей, таких как инвалидизация, летальность и т.д.) (Л. А. Бокерия, 2012), и как следствие – приводит к значительным экономическим потерям, сопряженным с лечением осложнений. Определенным способом решения данной проблемы может являться более широкое использование прямых антикоагулянтов, которые характеризуются быстрым началом действия, минимальным лекарственным взаимодействием и отсутствием необходимости контроля МНО. Однако, их высокая цена и наличие пациентов, которым они противопоказаны, не позволяют в обозримом будущем полностью заменить антагонисты витамина К. И вопросы, сопряженные с организацией мониторинга МНО у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, будут актуальны еще длительное время.

Даже в рамках недавно законченных международных контролируемых клинических исследований по профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, для участия в которых отбирались учреждения и специалисты с достаточно высокой квалификацией, а в дальнейшем предпринимались усилия по поддержанию качества лечения антагонистами витамина К, время нахождения МНО в границах целевого диапазона было в России ниже 60%. (L. Wallentin et al., 2013; M. R. Patel et al., 2011). В более широкой повседневной врачебной практике качество лечения антагонистами витамина К обычно оказывается намного хуже, что существенно влияет на

качество жизни пациентов. Доказано, что длительное лечение антагонистами витамина К отражается на качестве жизни пациентов, которое может как снижаться, так и повышаться (И. А. Золотухин и др., 2011; В. Л. Янковская, 2014, А. К. Das, 2005). Вектор направления изменения качества жизни целиком зависит от особенностей наблюдения за пациентом (Е. Л. Артанова и др., 2012), своевременного определения МНО и коррекции дозы препарата.

В России уже более 10 лет в разных регионах ведутся работы по улучшению качества мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К. В основном, все они сводятся к созданию отдельных антикоагулянтных клиник или сети антитромботических кабинетов. Они, безусловно, позволили существенно улучшить качество антитромботической терапии, проводимой антагонистами витамина К, но не решили проблему в субъекте федерации в целом. Пациенты, особенно пожилого возраста, не могут регулярно приезжать в специализированную клинику для сдачи анализа и коррекции дозы варфарина. А создание сети подобных кабинетов/клиник, способной полностью удовлетворять потребности региона в мониторинге пациентов, сопряжено с большими финансовыми затратами, сделав его экономически нецелесообразным. Достаточно сказать, что по состоянию на 2018 год закупочная цена портативного коагулометра, предназначенного для врачей, которые ведут пациентов, принимающих антагонисты витамина К, CoaguChek® Pro II составляет порядка 78 000 рублей, а себестоимость одного определения МНО в 10 раз выше, чем определение МНО из венозной крови на стационарном анализаторе.

Всё вышеизложенное создаёт предпосылки для поиска и создания новых форм взаимодействия между врачом-специалистом и лицами, принимающими антагонисты витамина К, которые позволяли бы пациенту качественно и достоверно сдать анализ крови на МНО и своевременно получать квалифицированные рекомендации врача независимо от отдаления от областных центров.

С учетом развития современных информационных технологий одним из перспективных путей для поиска и разработки этих форм стало более широкое использование методов телемедицины. Ярким примером данного пути является разработанная и внедренная в лечебный процесс «Система централизованного мониторинга МНО». В ходе ее создания впервые с помощью информационных технологий и телекоммуникационных систем были объединены в единую, хорошо функционирующую систему пациент, амбулаторно-поликлинические учреждения, единый лабораторный центр по определению МНО, врачи-специалисты. По сути, была создана клиничко-лабораторная модель. Несмотря на то, что общение врача и пациента в ней происходит дистанционно, система мониторинга позволила в условиях массового обслуживания, при дефиците времени квалифицированных специалистов существенно повысить эффективность и безопасность профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до современного мирового уровня. Внедрение системы позволило обеспечить среднее время нахождения пациентов в лечебном диапазоне МНО в масштабах области не менее 70%, что значительно выше показателей по России (В. А. Сулимов и др., 2015; А. В. Покровский, 2018). Данный факт позволил вывести организацию реабилитации пациентов после кардиохирургических операций, различных тромбозомболических осложнений на качественно новый уровень, значительно снизив риск развития различных осложнений.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что внедрение системы привело к ежегодному снижению осложнений (из расчета на 1000 пациентов):

- **у пациентов с искусственными клапанами сердца:** частоты ишемических инсультов - на 32 случая, малых кровотечений - на 55 случаев, тромбозомболических осложнений - на 33 эпизода;
- **у пациентов с тромбозом глубоких вен:** эпизодов рецидива тромбоза - на 26 случаев, частоты малых кровотечений - на 43 эпизода;

- **у пациентов с нарушением ритма сердца:** частоты ишемических инсультов - на 38 случаев.

Высокий уровень качества мониторинга МНО в условиях системы и индивидуальный подход к пациентам позволяет обеспечить прирост показателей комплаентности больных более чем в 2 раза, что является очень важным аспектом в организации успеха терапии и эффективной вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Все вышеизложенное позволяет сохранить не менее десяти человеческих жизней в год на каждые 1000 пациентов, принимающих антагонисты витамина Кс целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

Проведенное исследование доказало, что система централизованного мониторинга МНО позволяет сохранить здоровье и активно способствует восстановлению здоровья человека в психическом и социальном аспектах, что подтверждалось статистически значимым повышением качества жизни пациентов.

Своевременное получение результатов анализов крови на МНО, наличие квалифицированных врачебных консультаций и постоянно действующая «горячая» телефонная линия для врачей и пациентов позволяют существенно уменьшить у пациента чувство страха за свою жизнь, возможную инвалидность, привить определенное чувство защищенности от неблагоприятных последствий болезни. Регулярная оценка явок пациентов на контрольную сдачу анализа крови на МНО, проводимая в условиях системы, зачастую позволяет предупредить возникновение жизнеугрожающих осложнений, не дожидаясь критической ситуации. А в случае их возникновения врачи системы мониторинга активно участвуют в организации неотложной помощи пациенту, выступая связующим звеном между пациентом и службами экстренной медицинской помощи, а также предоставляя необходимую консультативную помощь квалифицированных специалистов в вопросах антитромботической и гемостатической терапии. Специально для экстренных ситуаций, обусловленных геморрагическими осложнениями у пациентов, находящихся под наблюдением в системе централизованного мониторинга МНО, создан запас препарата плазменных факторов свертывания крови - Протромплекс 600. В случае жизнеугрожающего кровотечения, возникшего на фоне варфарина, и/или необходимости выполнения обширного оперативного вмешательства по экстренным показаниям у пациента, принимающего антагонисты витамина К, лечебному учреждению, куда госпитализирован пациент, может быть безвозмездно предоставлен указанный препарат.

Как уже было выше проиллюстрировано, работа врачей с пациентами в условиях системы централизованного мониторинга МНО не сводится просто к своевременной коррекции дозы варфарина. На протяжении всего времени нахождения в системе пациент получает необходимую информацию об особенностях образа жизни, связанных с приемом антагонистов витамина К. Практически это можно сравнить со школой варфаринотерапии для пациентов. Регулярный анализ разговоров врачей-специалистов, работающих в системе, с пациентами позволил сделать вывод, что каждый пациент, находящийся в системе, не менее 4 раз в год беседует с врачом лично по телефону. В ходе этого разговора выясняются изменения в здоровье пациента, даются советы по правильному образу жизни, проводится коррекция лечения. Ежегодно врачами системы мониторинга осуществляется до 9000 личных бесед с пациентами, а на «горячую» линию поступает до 5000 обращений по самым различным вопросам. Всё это делает систему мониторинга не обезличенным интерактивным объектом, а полноценной структурой отечественного здравоохранения, где врачи и пациенты знают друг друга.

Разработанное программное обеспечение, лежащее в основе системы мониторинга, «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0», является уникальной отечественной разработкой. Оно прошло техническое и клиническое испытания в лабораториях, аккредитованных Росздравом, в ходе которых качество, эффективность и безопасность

программных комплексов были полностью подтверждены. Программы зарегистрированы в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения, а работа с ними полностью отвечает Федеральному закону от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" и приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от № 965н от 30.11.2017 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Риск возникновения возможных негативных событий, которые могут возникнуть при работе с указанными программными комплексами, и/или соотношение риска к тяжести вреда здоровью был сведен к минимуму возможного.

Большое внимание при разработке программ было уделено интерфейсу. Его разработка проходила с привлечением психолога. Учитывалась психология восприятия поступающей информации, ассоциативный аспект, эмоциональное или психологическое воздействие на врача. (Е. С. Гавричкова, 2012; И. Б. Ческидова, 2009). Цветовые решения, предусмотренные в программе, позволяют быстрее среагировать ответственному врачу на пациентов, которым необходима экстренная корректировка дозы антикоагулянтов. Программа взаимодействует с пользователем на основе наименьшей значимой единицы ввода. Интерфейс создан интуитивно понятным. Многолетний опыт работы врачей-специалистов с разработанной программой позволяет с уверенностью утверждать, что выбранный подход к выводу и вводу необходимой информации не вызывает раздражения у человека и не способствует развитию усталости.

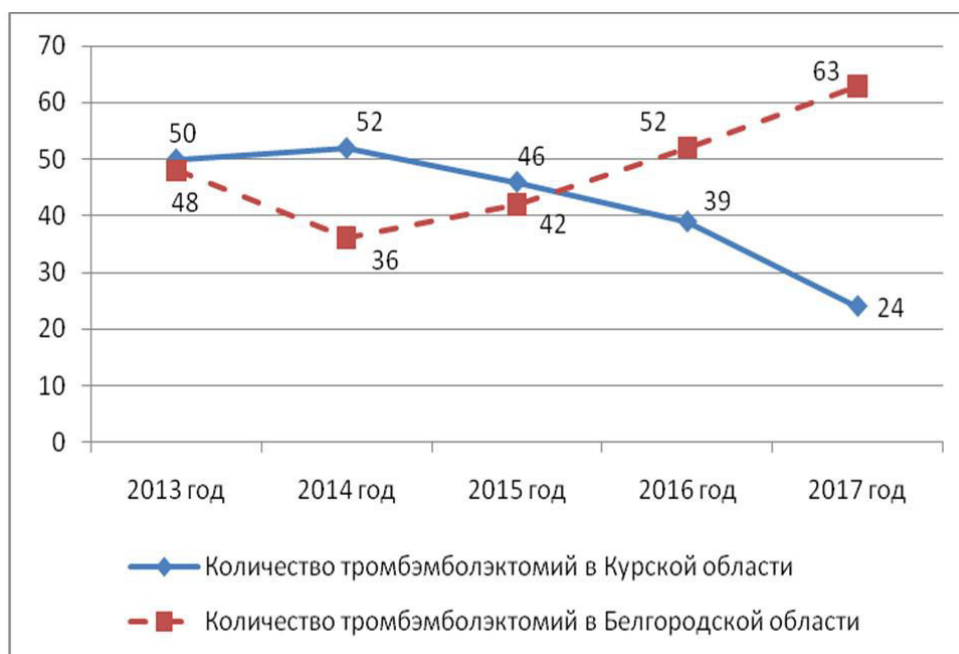
Безусловно, технологичность системы и ее клиническая эффективность тесно связаны с понятием экономической эффективности. Именно высокая стоимость и ресурсные проблемы являются основными препятствиями для развития телемедицины. Только предоставление экономически эффективных и высококачественных медицинских услуг будет залогом перспективного развития любых медицинских систем, работающих на основе информационно-коммуникационных технологий. Многолетний опыт функционирования системы централизованного мониторинга МНО в Курске, в которой зарегистрировано более 2700 человек (по состоянию на 2018 год), наглядно доказывает, что новая форма взаимодействия врач-пациент, основанная на инновационных технологиях, обеспечивает существенную экономию бюджетных средств при более высокой клинической эффективности. По соотношению затраты/эффективность система централизованного мониторинга МНО позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы от тромбозомболических осложнений в сравнении с мониторингом больных, принимающих антагонисты витамина К, в амбулаторно-поликлинических учреждениях!

Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ наглядно продемонстрировал один из своих законов: не все то дешево, что дешево (П. А. Воробьев, 2009). Несмотря на практически 2-х кратную разницу в цене за патронаж одного пациента в амбулаторно-поликлинических учреждениях и системе мониторинга МНО (515 рублей против 1000 рублей в месяц), при профилактике тромбозомболических осложнений в условиях системы достигается реальная клиническая и экономическая эффективность. Это происходит за счет существенного снижения затрат на лечение осложнений, которые возникают у пациентов, принимающих антагонисты витамина К. При этом речь идет не о долгосрочной перспективе прибыли, которая должна быть достигнута через длительный промежуток времени, а о краткосрочной. Значительный клинико-экономический эффект достигается уже через год функционирования системы мониторинга МНО.

Реальная приобретаемая выгода гораздо больше, так как внедрение данной системы существенно повысило доступность и эффективность специализированной помощи, позволило преодолеть опасения врачей по поводу безопасности лечения антагонистами витамина К, а удержание среднего времени нахождения МНО в терапевтическом

диапазоне на уровне 70% позволяет сохранять десятки жизней ежегодно и значительно снижать инвалидизацию пациентов в масштабах целой области. Данный факт наглядно иллюстрирует динамика снижения количества выполненных экстренных оперативных вмешательств – тромбэмболэктомий из магистральных артерий конечностей в районных лечебных учреждениях Курской области врачами сердечно-сосудистыми хирургами по линии службы экстренной и плановой консультативной помощи (Диаграмма 3). С 2014 года отмечилась тенденция к снижению количества экстренных вызовов по поводу тромбэмболий в магистральные артерии конечностей. И уже к 2017 году их число было более чем в 2 раза меньше, чем в 2014 году. До внедрения системы данный показатель оставался относительно стабильным - не менее 50 эпизодов в год. При этом число выполненных тромбэктомий в условиях Курской областной клинической больницы за указанный период не изменилось. Их количество оставалось относительно стабильным и не превышало 30 случаев.

Диаграмма 3 - Ежегодное количество выполненных тромбэмболэктомий в районных ЛПУ сердечно-сосудистыми хирургами областной больницы



Представленные данные приобретают еще большую наглядность, если их рассматривать в сравнении с материалами, любезно предоставленными заведующим отделением сосудистой хирургии областной больницы города Белгорода, соседнего с Курской областью региона, и сопоставимым по численности населения. По результатам ежегодных отчетов в Белгородской области, количество выполненных тромбэктомий по поводу эмболии в периферические артерии не только не уменьшилось, но и имеет тенденцию к увеличению. Данный факт позволяет с определенной долей уверенности утверждать, что, несмотря на активное распространение прямых оральных антикоагулянтов, существенных изменений в качестве организации продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов разных групп риска не произошло. Варфарин по-прежнему остается одним из основных антикоагулянтов, у пациентов угрожаемых по развитию тромбоэмболических осложнений, особенно пенсионного возраста. Во многом этому способствует его низкая цена, а средняя пенсия в размере 13348 рублей не будет способствовать покупке прямых пероральных антикоагулянтов стоимостью 2600 – 3300 рублей.

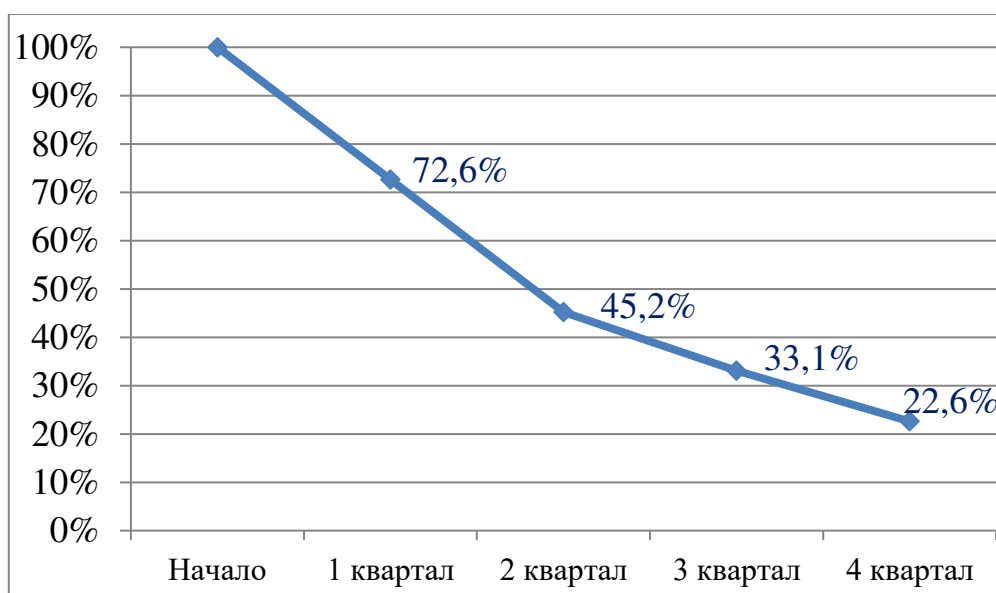
Для подтверждения этого вывода нами была произведена оценка комплаентности пациентов пенсионного возраста, которым назначались прямые пероральные

антикоагулянты. Был выбран наиболее часто встречаемый социальный портрет пациентов, который можно охарактеризовать следующим образом:

- все пациенты на пенсии и другого заработка, кроме пенсии, не имеют;
- проживают в сельской местности;
- всем пациентам были назначены прямые антикоагулянты по поводу наличия ФП.
- пенсия не превышает среднюю пенсию по Курской области по состоянию на 2017 год (12000 руб.);
- помощь детей: - «Дети могут помочь, но у них своих проблем хватает, стараемся справляться сами».

В исследовании участвовало 124 пациента. С момента назначения им прямых оральными антикоагулянтов ежеквартально, на протяжении года оценивалась приверженность к лечению. С пациентами созванивались и в ходе личной беседы уточняли ответы на следующие вопросы: продолжает ли пациент принимать антикоагулянты, если нет, то почему бросили. После обработке данных (Диаграмма № 4) было выявлено, что уже через полгода от момента назначения препаратов больше половины пациентов бросали прием антикоагулянтов, а через год назначения врача наблюдали только 22,6% пациентов.

Диаграмма № 4 - Процент пациентов, которые продолжали принимать прямые оральные антикоагулянты (n – 124)



Практический во всех случаях, причиной отказа от приёма прямых оральными антикоагулянтов стал финансовый вопрос, пациенты не могли себе позволить регулярно их приобретать. Таким образом, существует большая группа пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых единственной доступной альтернативой является назначение антагонистов витамина К.

Однако отсутствие адекватного мониторинга МНО нивелирует положительный эффект от приема антагонистов витамина Ку пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях, делая приём варфарина не только неэффективным, но еще и небезопасным ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений, страх перед которыми заставляет лечащего врача отказываться от назначения антагонистов витамина К тем пациентам, кому она показана. Часто пациентам даже с очень высоким риском развития тромбозомболических осложнений антитромботическая терапия ограничивается только назначением аспириносодержащих препаратов, что не способствует сохранению здоровья и жизни человека.

Внедрение системы мониторинга вывело продленную антитромботическую терапию на качественно новый уровень, превратив терапию антагонистами витамина Киз жизнеугрожающего плацебо в эффективный метод профилактики тромбоэмболических осложнений, что и нашло отражение в динамике выполненных оперативных вмешательств по поводу тромбоэмболий в периферические артерии. Необходимо отметить, что уменьшение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений не только влечет за собой снижение социально значимых показателей, таких как инвалидизация и летальность, но и позволяет снизить нагрузку на оперирующих врачей, что особенно важно в условиях дефицита квалифицированных специалистов.

Система мониторинга не является статичной единицей. На протяжении всего времени своего существования она динамически развивается и совершенствуется. Вносятся дополнения, делающие ее еще более удобной для пациента и врача, ищутся пути сокращения затрат на ее функционирование без потери эффективности и безопасности. Уже тестируется новая версия программы, в которой обеспечивается многопользовательский режим за счет использования современной технологии создания WEB-приложений. В новой версии программы дополнены алгоритмы динамической оценки комплаентности каждого пациента. Разработано и внедрено в работу мобильное приложение для пациентов (Рисунок 6). Используя данное приложение, пациент может видеть свою историю болезни, передавать информацию по результатам анализов, в случае необходимости оформить заявку на внеплановую консультацию врача-специалиста, стать активным участником форума врачей и пациентов.

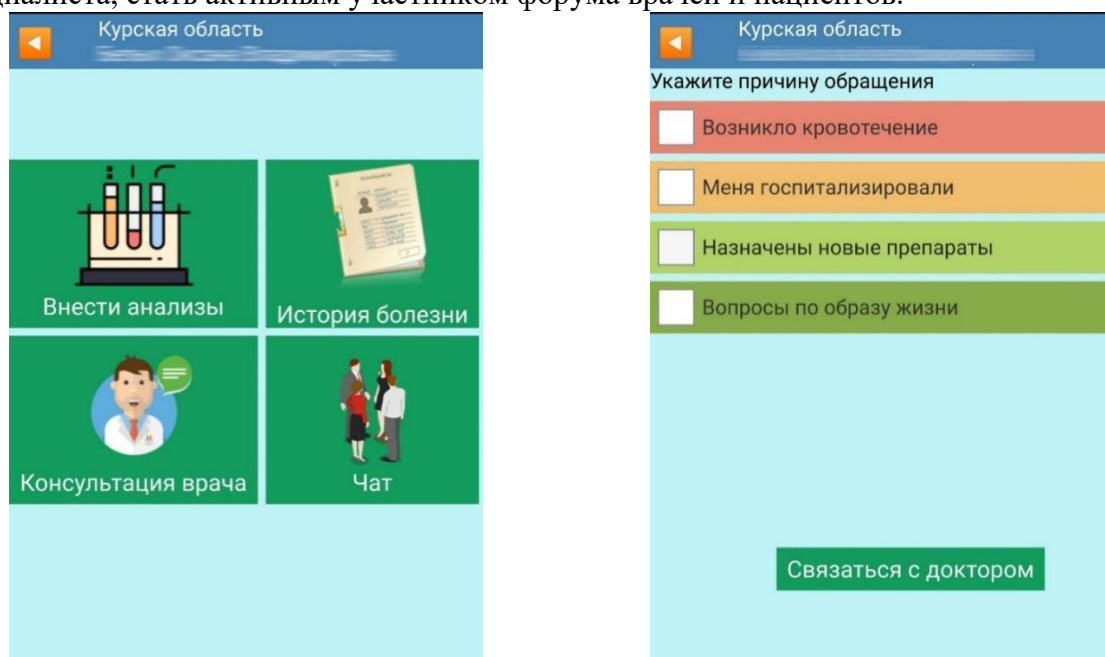


Рисунок 6 - Рабочие окна мобильного приложения.

Приложение было принято людьми достаточно дружелюбно, и количество пользователей приложением превысило отметку в 500 человек уже через 4 месяца от момента внедрения. После начала пользования приложением 94% пациентов отметили субъективное улучшение качества жизни за счет психо-эмоционального компонента. Человек перестал быть привязан к определенной лаборатории, к конкретному лечащему врачу. Независимо от региона, в котором пациент находится, он всегда может оставаться на связи с квалифицированным врачом, передавать данные анализов, получать исчерпывающую информацию по своему заболеванию и коррекции лечения. У пациентов появилась возможность интерактивно общаться между собой, сообща находить решения в различных жизненных ситуациях, связанных с имеющимися заболеваниями.

Содружественная работа представленных программных комплексов («WARFARIN MANAGER 0.1.0» и «WARFARIN MANAGER») и мобильного приложения полностью соответствует Указу Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 "О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года", в котором предусмотрены разработка и внедрение индивидуальных электронных устройств, позволяющих оперативно получать информацию об изменении показателей здоровья пациентов из групп риска, а так же обеспечивает быстрое реагирование в случае возникновения жизнеугрожающих состояний.

Внедрение мобильного приложения позволило повысить приверженность пациентов к лечению, что проявилось в достижении среднего ВТД 75 %.

Система централизованного мониторинга МНО была запущена в Курске, как пилотный проект в 2012 году. За прошедшие годы она доказала свою состоятельность, экономическую и клиническую эффективность. С 2016 года работа системы осуществляется в рамках госгарантии. В неё включены все медицинские учреждения города Курска и Курской области, включая и ведомственные: медико-санитарная часть МВД и медико-санитарная часть Федерального медико-биологического агентства. Ежедневно врачами системы мониторинга осуществляется до 200 консультаций пациентов, принимающих антагонисты витамина К.

Накопленный позитивный опыт работы системы может быть основой при создании модели Федерального центра мониторинга пациентов сердечно-сосудистого профиля, принимающих антикоагулянты. Расширение системы мониторинга на территории России и ее вертикализация позволят оптимизировать весь процесс и значительно снизить затраты на ее функционирование, сделав приём варфарина более безопасным, эффективным и в 3-4 раза дешевле, чем прием прямых пероральных антикоагулянтов. Использование единого программного комплекса несет в себе большой потенциал для эффективного совершенствования организации мониторинга лечения антикоагулянтами, повышения эффективности и безопасности продленной профилактики тромбо- и кардиоэмболических осложнений с применением антагонистов витамина К. Он обеспечит:

- создание различных вариантов статистических исследований;
- упрощенное добавление новых подразделений/пользователей;
- упрощенный перенос больных в другие регионы;
- широкие возможности обеспечения безопасности;
- более гибкую архитектуру, позволяющую упрощенно вносить дополнения в программу и исправлять ошибки;
- упрощенную интеграцию сторонних сервисов (импорт и экспорт электронной медицинской документации, подключение лабораторного оборудования и различных IT-сервисов);
- кроссплатформенность, требующую для нормальной работы наличие только WEB-браузера;
- возможность пациенту (или доверенному лицу) видеть более полную картину событий своего лечебного процесса.

Развитие и расширение системы полностью отвечает Государственной программе развития здравоохранения на 2018-2025 годы, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640, в которой предусмотрено развитие и внедрение инновационных и информационных технологий на основе персонализированной медицины. Согласно целям программы, система позволяет увеличить продолжительность жизни, снижать смертность среди лиц трудоспособного возраста, уменьшить летальность от болезней системы кровообращения, повысить долю населения, удовлетворенного качеством медицинской помощи.

Результаты, полученные в ходе работы системы централизованного мониторинга МНО, были использованы при разработке Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений, а с 2016 использование специализированных компьютерных систем разрешены ГОСТ Р 56377-2015 - Клинические рекомендации «Профилактика тромбоэмболических синдромов».

В завершение хотелось бы отметить, что созданная система контроля МНО, базирующаяся на принципах телемедицины, представляет собой готовую платформу для организации мониторинга других показателей состояния здоровья пациента с гибкой архитектурой и большим потенциалом для дальнейшего развития.

Выводы

1. Качество мониторинга терапии антагонистами витамина К является важным фактором, определяющим частоту тромбоэмболических и геморрагических осложнений при лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
2. При проведении мониторинга международного нормализованного отношения в амбулаторно-поликлинических учреждениях среднее время пребывания пациентов в целевом интервале международного нормализованного отношения составляет 34 - 37%, что не позволяет эффективно предупреждать тромбоэмболические и геморрагические осложнения у пациентов с искусственными клапанами сердца, фибрилляцией предсердий и у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен.
3. Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии анти-витамином К препаратами является новой формой взаимодействия врача и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К, основанная на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях и представляющая собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению международного нормализованного отношения, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.
4. Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии анти-витамином К препаратами позволяет удерживать среднее время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом интервале не менее 70% времени, что обеспечивает более высокий уровень эффективности и безопасности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сравнении с патронажем их в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений.
5. Внедрение клинико-лабораторной модели мониторинга позволяет достоверно сократить частоту тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности (из расчета на 1000 пациентов в год):
 - у пациентов с искусственными клапанами сердца - уменьшение кардиоэмболических инсультов на 32 эпизода, тромбоэмболических осложнений - на 33;
 - у пациентов с тромбозом глубоких вен – снижение частоты рецидива тромбоза на 26 случаев;
 - у пациентов с нарушением ритма сердца - уменьшение количества кардиоэмболических инсультов на 38 случаев.

6. Качество жизни пациентов, наблюдающихся в условиях клиничко-лабораторной модели, достоверно повышается, в основном за счет психологического компонента здоровья.
7. Клиничко-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии анти-витамином К препаратами является экономически выгодной, который позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в сравнении с мониторингом их в амбулаторно-поликлинических учреждениях, обеспечивая при этом экономическую выгоду в 98 000 000 рублей в год на каждую 1000 пациентов.

Практические рекомендации

1. Для пациентов с имплантированными механическими клапанами сердца, с нарушением сердечного ритма и с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, а так же для больных, перенесших тромбоз глубоких вен, применение системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения позволит обеспечить большую эффективность и безопасность профилактики тромбоэмболических осложнений.
2. При создании системы мониторинга международного нормализованного отношения необходимо соблюсти ряд требований:
 - обеспечить возможность качественного и достоверного определения международного нормализованного отношения во всех лечебных учреждениях региона;
 - информировать пациента о результате анализа и рекомендациях врача в день сдачи анализа крови на международное нормализованное отношение;
 - обеспечить наличие специализированного программного комплекса, позволяющего врачу-специалисту в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение международного нормализованного отношения с сохранением всех результатов и рекомендаций врача в электронной истории болезни.
3. Разработанные программные комплексы «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0» могут являться основами при создании систем мониторинга международного нормализованного отношения в других регионах.

Список опубликованных работ

1. Сравнительный анализ частоты тромбоэмболических осложнений у стационарных больных больниц города Курска /В. А. Лазаренко, М. В. Хруслов, С. Н. Жабин, Е. В. Колобаева, Ю. С. Егорчева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 4. – С. 84–86.
2. Хруслов, М. В. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином / М. В. Хруслов, И. Ю. Уханова, В. И. Лобачев // Трудный пациент. – 2013. – № 4. – С. 27–29.
3. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения варфарином / М. В. Хруслов, И. Ю. Уханова, В. И. Лобачев, А. А. Сеницын // Consilium medicum. Кардиология. – 2013. – № 5. – С. 76–78.
4. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесенного венозного тромбоза /

- М. В. Хруслов, В. И. Лобачев, И. Ю. Уханова, Ю. С. Егорчева // Флебология. – 2013. – № 4. – С. 52–56.
5. Хруслов, М. В. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином / М. В. Хруслов, В. И. Лобачев, И. Ю. Уханова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1. – С. 36–40.
 6. Хруслов, М. В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоемболических осложнений / М. В. Хруслов // Флебология. – 2014. – № 4. – С. 37–41.
 7. Хруслов, М. В. Продленная антитромботическая терапия у пожилых больных с тромбозом глубоких вен / М. В. Хруслов // Флебология. – 2015. – № 3. – С. 41–46.
 8. Хруслов, М. В. Оценка изменения приверженности пациентов к лечению непрямыми антикоагулянтами в условиях системы централизованного мониторинга МНО / М. В. Хруслов, А. С. Сорокина, И. О. Касьянов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, № S3. – С. 445–446.
 9. Хруслов, М. В. Универсальный метод оценки экономических потерь от осложнений у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий, в зависимости от времени нахождения в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения / М. В. Хруслов, И. О. Касьянов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – Т. 69, № 1. – С. 12–20.
 10. Хруслов, М. В. Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты / М. В. Хруслов, А. Е. Бирюков, Е. А. Бобровская // РМЖ. – 2017. – № 14. – С. 1057–1060.
 11. Оценка клинической эффективности системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца / Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин, М. В. Хруслов, И. В. Пономарева // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 1 (39). – С. 21–25.
 12. Инновационный подход к организации продленной профилактики рецидива ВТЭО у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / М. В. Хруслов, Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 72–74.
 13. Комплаентность к анти тромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией и предсердиями / М. В. Хруслов, М. А. Карпенко, Т. В. Вавилова, И. В. Пономарева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 3 (79). – С. 59–63.
 14. Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении / М. В. Хруслов, М. А. Карпенко, Т. В. Вавилова, Т. А. Барбашина, А. С. Сорокина, Е. В. Ковалева, Д. В. Елисеева, Н. В. Васильева, Л. В. Сафронова, И. В. Пономарева, В. С. Кучеренко // Атеротромбоз. – 2019. – № 4. – С. 94–102.
 15. Мобильное приложение для пациентов как структурный элемент новой клинко-лабораторной модели централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии варфарином / М. В. Хруслов, М. А. Карпенко, И. В. Пономарева, Л. В. Сафронова, Т. В. Вавилова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 4(73). – С. 67–71.

16. Программный комплекс для персонализации лечения и контроля за качеством лечения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, базирующиеся на технологиях IP (InternetProtocol) – «Warfarin manager» / разработчик: М. В. Хруслов, В. И. Лобачев. – Курск, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Электронная программа. – Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № № 2015611071.
17. Программный комплекс для персонализации лечения и контроля за качеством лечения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, базирующиеся на технологиях IP (InternetProtocol) – «Warfarin manager 0.1.0» / разработчик: М. В. Хруслов, В. И. Лобачев. – Курск, 2015. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Электронная программа. – Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2014660961

Список сокращений

- АВК – антагонисты витамина К
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ВТД – время терапевтического диапазона
- ИТ (IT) – информационные технологии
- КДЛ – клиничко-диагностическая лаборатория
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- МНО – международное нормализованное отношение
- НА – непрямые антикоагулянты
- ОИМ – острый инфаркта миокарда
- ПВ – протромбиновое время
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ФП – фибрилляция предсердий
- ЭВМ – электронная вычислительная машина
- IP – Internet Protocol.