

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Т. В. Вавилова

доктор медицинских наук, профессор М.А. Карпенко

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Тромбоэмболические осложнения в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний	14
1.2. Роль антогонистов витамина К в профилактике тромбоэмболических осложнений	18
1.3. Способы повышения качества мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К	22
1.4. Телемедицина сегодня и перспективы ее развития	28
1.5. Имеющиеся программные продукты, которые можно использовать для мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К	33
1.6. Оптимальная система организации мониторинга МНО	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
3.1. Оценка качества мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К в условиях реальной клинической практики	45
3.2. Оценка уровня ориентирования врачей в вопросах, связанных с назначением антогонистов витамина К	45
3.3. Анализ качества организации лабораторной службы в первичных центрах при определении протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО)	49
3.4. Оценка среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО	54
ГЛАВА 4. СИСТЕМА ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К	56
4.1. Описание программного комплекса «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0»	65

4.2. Менеджмент риска программ «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0».....	72
4.3. Оценка клинической эффективности системы централизованного мониторинга МНО	93
4.4. Оценка клинической эффективности в группе больных с перенесенными ВТЭО.....	94
4.5. Оценка эффективности лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий....	97
4.6. Оценка клинической эффективности в группе больных с имплантированными искусственными клапанами сердца.....	101
4.7. Оценка изменения качества жизни у пациентов с искусственными клапанами сердца в зависимости от вида организации мониторинга МНО	103
4.8. Оценка изменений приверженности пациентов к лечению непрямыми антикоагулянтами в условиях системы централизованного мониторинга	106
4.9. Общая оценка эффективности системы централизованного мониторинга МНО с примерами клинических ситуаций	109
4.10. Оценка экономической эффективности системы мониторинга.....	114
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	145
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Одним из важных элементов в предупреждении смертей и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний является использование антагонистов витамина К (АВК) 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 [197; 206; 89; 11; 133; 164]. С целью профилактики вышеуказанных осложнений эти пациенты должны неопределенно долго (как правило, пожизненно) принимать препараты, влияющие на свертываемость крови. Именно адекватная анти тромботическая терапия является залогом качественной реабилитации пациентов после кардиохирургических операций и перенесенных сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на появление прямых антикоагулянтов [192; 202], непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К: варфарин, фенилин, синкумар) остаются лидирующими препаратами, которые используются для продленной профилактики тромбоэмболических осложнений [74]. Во многом это объясняется высокой стоимостью прямых пероральных антикоагулянтов [94], а также тем, что при некоторых заболеваниях возможно использовать только антагонисты витамина К (у пациентов с искусственными клапанами сердца, с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью) [71].

Основным критерием, определяющим эффективность и безопасность тромбопрофилактики у этих пациентов, является качественный и своевременный мониторинг анализа крови – международное нормализованное отношение (МНО). Низкое значение МНО (недостаточная гипокоагуляция) повышает риск

тромботических осложнений, а избыточный – увеличивает риск геморрагических осложнений.

Несмотря на кажущуюся простоту контроля за терапией антагонистами витамина К, характеризующейся своевременным определением показателя МНО и удержанием его в необходимом терапевтическом диапазоне, в реальной жизни организовать своевременное и качественное определение значений МНО, и последующую корректировку дозы препарата достаточно сложно. Своевременному и эффективному мониторингу пациентов, принимающих антагонисты витамина К, препятствует целый ряд сложностей и проблем, преимущественно организационного плана [107]. Часто пациент имеет возможность узнать свои результаты МНО только на следующий день, иногда позже, что создает еще большие риски для развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, особенно, на этапе подбора дозы антагонистов витамина К, когда корректировка дозы антикоагулянтов должна осуществляться ежедневно. Несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи и динамическое развитие отечественного здравоохранения, по-прежнему, остается актуальным вопрос доступности определения показателя МНО, так как далеко не все лечебные учреждения (в основном районные лечебно-профилактические учреждения и фельдшерско-акушерские пункты) имеют в своем оснащении необходимые лабораторные анализаторы.

Немаловажным фактором, не позволяющим адекватно обеспечить профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов групп риска, является дефицит врачей первичного звена [130], который, по данным Роскомстата, составил в 2016 г. 30 тысяч человек [37].

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 [236]. А вследствие наличия других проблем организационного плана, мешающих адекватно осуществлять мониторинг МНО и вовремя корригировать дозу варфарина (о которых говорилось ранее), в ряде случаев, адекватную продленную

тромбопрофилактику получают только 8 % пациентов от количества тех, кому она показана [107]. Всё это влечет за собой существенное ухудшение социально значимых показателей (инвалидизация, летальность и т. д.) [12] и значительные экономические потери, сопряженные с лечением тромбоземболических и геморрагических осложнений. Наглядным примером ранее изложенного, является динамика количества тромбэктомий, выполненных сердечно-сосудистыми хирургами по экстренным показаниям у пациентов по поводу эмболий периферических артерий. Так, согласно ежегодным отчетам 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 [99]. Таким образом, можно заключить, что, несмотря на появление и доступность прямых оральных антикоагулянтов, существенных изменений к подходам проведения продленной профилактики тромбоземболических осложнений не произошло. Варфарин по-прежнему остается основным антикоагулянтом, который назначается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и угрожаемых по развитию тромбоземболических осложнений. Однако отсутствие адекватного мониторинга МНО у этих пациентов в большинстве случаев нивелирует его терапевтический эффект, делая приём антогонистов витамина К 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 тромбоземболических осложнений, ограничиваясь назначением только аспириносодержащих препаратов.

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 антогонистами витамина К. Были предложены школы варфаринотерапии для пациентов, создавались антикоагулянтные клиники и антитромботические кабинеты [114], делался акцент на методы самоконтроля МНО с помощью портативных анализаторов [241]. Однако все предложенные методы позволяли решить проблему

контроля МНО только у определенной группы пациентов, не решая проблему мониторинга пациентов, принимающих неапрямые антикоагулянты, 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 [95]. Решений, позволяющих обеспечить адекватную продленную антитромботическую терапию у пациентов в масштабах Субъекта Федерации и, как следствие, качественную реабилитацию пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых осложнений и/или операций на сердце.

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 антивитамины К.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность и безопасность существующей модели продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антивитамины К препараты 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 клинико-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 препараты и патронирующихся в условиях разработанной клинико-лабораторной модели мониторинга.
 7. Провести клинико-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 антогонисты 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 тромбозов и геморрагических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антогонисты витамина К, что, в свою очередь, обеспечивает значительное сокращение экономических потерь. Внедрение данной системы позволяет преодолеть опасения практикующий врачей по поводу безопасности лечения антогонистами витамина К и значительно расширить диапазон назначения адекватной анти тромботической 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 антогонисты витамина К, не в полной мере отвечает медицинским рекомендациям, что не позволяет эффективно предупреждать тромбозэмболические 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 МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.
3. Система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения обеспечивает статистически значимое увеличение среднего времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (не менее 70 %) в сравнении с общепринятым подходом к патронажу пациентов, принимающих антогонисты витамина К, в амбулаторно-поликлинических учреждениях.
4. Система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения является экономически выгодным проектом отечественного здравоохранения, который позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антогонисты 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 проведенной научной работы свидетельствует достаточно большая база данных, включающая 924 пациента (510 пациентов с фибрилляцией предсердий, 198 – с искусственными клапанами сердца, 216 – после перенесенного ВТЭО). Применялись современные методы обследования и лечения, корректные методы статистической обработки полученных результатов.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации используются в клинической работе во всех медицинских учреждениях города Курска. Осуществляется мониторинг ряда пациентов из города Москвы и Белгорода. Результаты, полученные в ходе работы системы централизованного мониторинга МНО, были использованы при разработке Российских клинических рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомбологических осложнений в 2015 году. Данные исследования используются в учебном процессе в Институте постдипломного образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Апробация материалов диссертации

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на:

- 6-й Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2013);
- IX Всероссийском Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2013);
- 23rd Biennial on Thrombosis MLTD Congress (Berlin, 2014);
- European Conference on Therapeutic Drug Monitoring, held in (Prague, 2014);
- X Юбилейной научно-практической конференции ассоциации флебологов (Нижний Новгород, 2014);

- X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2014);
- XXX Международной конференции «Новые направления в лечении сосудистых больных» (Сочи, 2015);
- XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015);
- «Кардиостим – 2016» (Санкт-Петербург, 2016);
- 8-й Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2017);
- II Международном форуме антикоагулянтной терапии ФАКТ (Москва, 2017);
- Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (к 120-летию со дня рождения В. Х. Василенко) (Курск, 2017);
- Научно-практической конференции лабораторной медицины «Совершенствование диагностики заболеваний крови и органов кровообращения в условиях централизации лабораторной службы» (Кострома, 2017);
- III Международном форуме антикоагулянтной терапии ФАКТ (Москва, 2018);
- XII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы флебологии» (Рязань, 2018);
- Объединенном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis», совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе и 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 тромбоэмбологических осложнений от 2015 года.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сердечно-сосудистые заболевания по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации среди взрослого населения развитых стран мира. По литературным данным, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире существенно возрастет - с 18 миллионов в 2010 году до 24 миллионов в 2030 году, за счет значимого увеличения распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, усиления напряженности и интенсивности жизни, а также увеличения процента людей пожилого и старческого возраста [145; 86]. В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остаётся на высоком уровне. Ежедневно в Российской Федерации умирает более 3000 человек от сердечно-сосудистых заболеваний [156], а более миллиона человек получает ежегодно инвалидность. Среди лиц трудоспособного возраста, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России превосходит таковую среди экономически развитых стран (Японии, США) более чем в четыре раза [22]. В частности, в нашей стране ежегодно регистрируется более 400 тысяч острых нарушений мозгового кровообращения, среди которых чаще всего (70–85 %) встречаются ишемические инсульты [81;129]. Согласно докладу академику РАМН, директор ГНЦ сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева Л.А. Бокерия на 2-ом Всероссийском форуме «Здоровье нации – основа процветания России» смертность россиян в результате сердечно-сосудистых заболеваний составляет

ежегодно 56,7 % в общей структуре смертности. При этом около 30 % из числа умерших из-за этих заболеваний – это люди трудоспособного возраста. Из-за сердечно-сосудистых заболеваний Россия несет экономические потери порядка 300 млрд. долларов ежегодно.

По данным Всемирной организации здравоохранения, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин составляет около 8 трлн. руб. Воздействие сосудистых заболеваний на демографические и экономические показатели – это слишком высокая «цена».

Лидирующее место в структуре внезапных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний занимают тромбоэмболические осложнения, включающие в себя венозные тромбоэмболические осложнения, эмболии на фоне тромбоза полостей сердца и/или искусственных клапанов сердца и нарушений ритма сердца. Для примера: по результатам крупных патологоанатомических исследований ТЭЛА является причиной смерти в 9–28 % (в среднем 13 %) случаев летальных исходов, наступивших как в стационарах, так и в домашних условиях. При этом, несмотря на развитие медицины и совершенствование подходов к тромбопрофилактике, показатель летальности от ТЭЛА существенных изменений за последнее десятилетие не претерпел [49].

В большинстве случаев тромбоэмболические осложнения можно предотвратить путем проведения адекватной антитромботической терапии [19; 224]. Накопленный мировой опыт позволяет с уверенностью утверждать, что большинство внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, можно предупредить благодаря эффективным и своевременным профилактическим мероприятиям, а также удовлетворения потребностей больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в медико-санитарной помощи [23]. Однако, как правило, не более чем 50 % пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений получают адекватную профилактику тромбоэмболических осложнений [116; 122; 125].

Отсутствие адекватной тромбопрофилактики у пациентов с искусственными клапанами сердца приводит к тому, что риск системных тромбоэмболий у них возрастает до 10–20 % в год [170; 176; 267], а риск тромбоза искусственного клапана увеличивается до 8–26 % в год [29; 74; 219; 221]. У пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен, вероятность рецидива тромбоза без эффективной антикоагулянтной терапии достигает 30 % [58; 90; 92; 139; 165; 172; 219]. При этом как минимум у одного из 10 пациентов тромбоз глубоких вен осложняется тромбозом легочной артерии [63; 108; 211], из которых у 5 % – 11% заканчивается летальным исходом [120; 167; 248]. Ежегодная частота инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, не принимающих антикоагулянты, достигает 3,3 % – 4,5 % [78; 214; 220; 271; 255]. Риск смерти при инсульте, обусловленном нарушением ритма сердца, в 2 раза выше, чем при других инсультах, а затраты на лечение таких инсультов больше в 1,5 раза [30]. До 50 % пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения могут погибнуть в течение первого года после перенесенного инсульта [53]. Вероятность инсульта увеличивается более чем в десять раз у лиц, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поэтому профилактика тромбоэмболических осложнений особенно актуальна в этой группе населения [146; 210; 248].

Тромбоэмболические осложнения являются причиной большого количества экстренных оперативных вмешательств, выполняемых в отделениях сердечно-сосудистой хирургии. Согласно отчету А. В. Покровского о состоянии сосудистой хирургии в России [99], в 2017 году в нашей стране выполнено 7124 тромбэктомии при эмболии периферических артерий, что составило 12 % от общего числа открытых сосудистых оперативных вмешательств (Диаграмма 1).

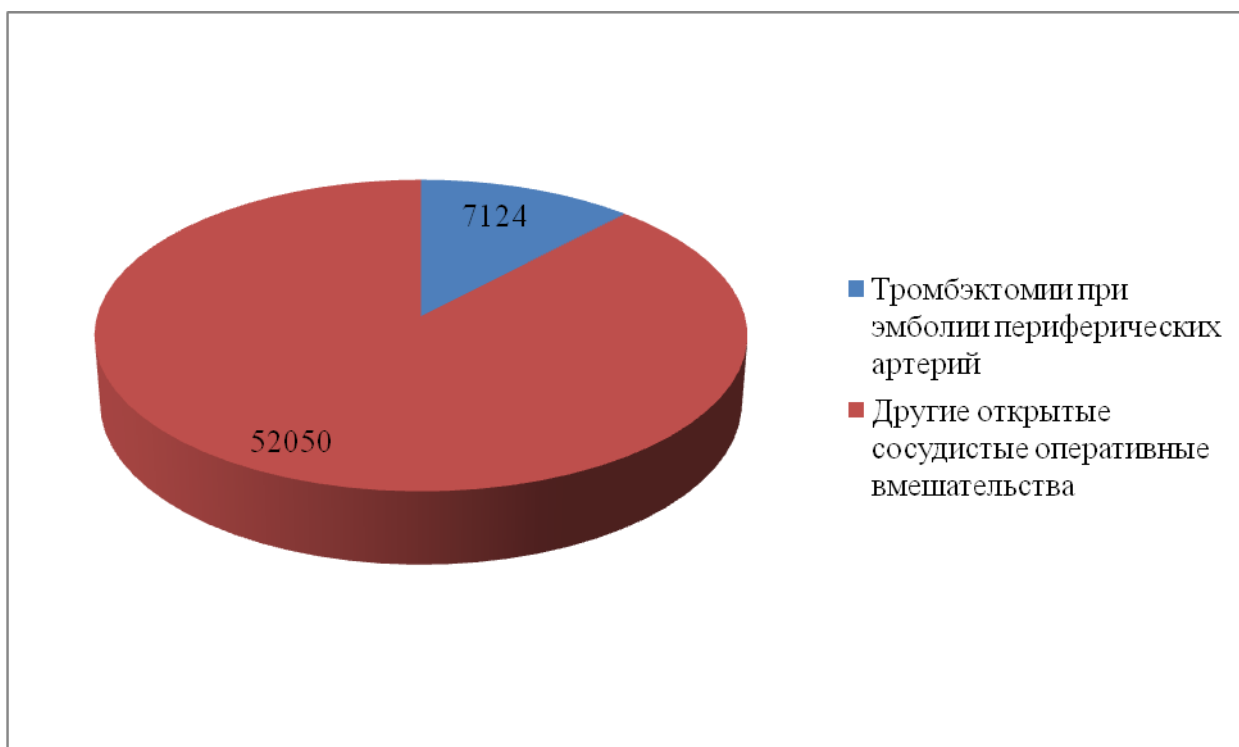


Диаграмма 1 - Статистика выполненных открытых сосудистых оперативных вмешательств при артериальной патологии в России за 2017 г.

Практически во всех случаях пациенты, которым необходимо было выполнять тромбэктомию в связи с эмболией, имели в анамнезе заболевания, сопряженные с высоким риском развития тромбэмболических осложнений, однако, антитромботическая терапия на амбулаторном этапе, как правило, проводится не более чем в 30 % случаев [137, 123].

Все вышеизложенное приводит к тому, что тромбэмболические осложнения являются причиной значительного социально-экономического ущерба, который обусловлен прямыми затратами ресурсов системы здравоохранения (экстренная госпитализация, значительная продолжительность лечения, дорогостоящая терапия и др.) и непрямыми потерями в экономике в связи с длительной утратой трудоспособности, с продленной медикаментозной терапией, инвалидностью и преждевременной смертностью [127]. Так, по данным литературы [141], итоговая стоимость лечения тромбоза глубоких вен на одного пациента составила 92 829 рублей, затраты на ТЭЛА – 381 810,65 рубля. Лечение

одного случая ишемического инсульта оценивается в 127 000 рублей [10, 73]. Неменьшие затраты сопряжены с лечением других системных эмболий, возникших на фоне фибрилляции предсердий и/или искусственных клапанов сердца [28; 161].

1.2. РОЛЬ АНТОГОНИСТОВ ВИТАМИНА К В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Основным элементом профилактики тромбоэмболических осложнений является антикоагулянтная терапия, которая может быть представлена непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К: варфарин, синкумар, фенилин), ингибиторами Ха-фактора (фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран, аргатробан). Нельзя шаблонно подходить к выбору антикоагулянта, необходим осознанный выбор лекарственного средства! Помимо основного заболевания, по поводу которого назначены антикоагулянты, необходимо учитывать сопутствующую патологию, возраст пациента, его психологический статус, личностные особенности и наличие возможности регулярно оценивать необходимые лабораторные показатели. Среди антикоагулянтов, которые используются для профилактики тромбоэмболических осложнений, антагонисты витамина К, и в частности варфарин остаются наиболее часто назначаемыми препаратами [13; 105; 201]. Ему нет альтернатив у пациентов с искусственными клапанами сердца, с фибрилляцией предсердий на фоне ревматического поражения клапанов сердца. Варфарин остаётся препаратом выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, с печеночной недостаточностью, у больных с фибрилляцией предсердий после коронарной ангиопластики в составе тройной антитромботической терапии. Варфарин является одним из часто назначаемых антикоагулянтов и традиционно рассматривается в качестве «золотого стандарта» при сравнительных испытаниях прямых пероральных антикоагулянтов [9].

Варфарин – антагонист витамина К препарат (антивитамин К), который блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X), тем самым снижая их концентрацию в плазме, и замедляет процесс свертывания крови. После приема варфарин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Уже через 60–90 минут определяется максимальная концентрация препарата в плазме крови здоровых лиц. Период полувыведения варфарина колеблется от 36 до 44 часов, а длительность антикоагулянтного эффекта составляет четыре-пять дней.

Лишь 1–3 % варфарина находится в свободном состоянии и оказывает влияние на превращение витамина К в печени, остальная часть находится в связанном с белками плазмы состоянии. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, содержащую примерно равные количества двух оптически активных изомеров: R- и S-формы, которые метаболизируются при участии различных изоферментов цитохрома P-450, являющегося основным ферментом метаболизма [237], что вносит существенный вклад в особенности лекарственного и пищевого взаимодействия антикоагулянта [256, 79]. На эффект варфарина оказывает влияние целый ряд факторов: внутренние (соматическое состояние пациента, возраст), внешние (диета, лекарственные взаимодействия) и генетически обусловленные факторы.

Своевременный и качественный контроль лабораторного показателя МНО (международное нормализованное отношение) является залогом эффективной и безопасной терапии антивитамин К препаратами. Время, в течение которого значения МНО пребывают в терапевтическом диапазоне на фоне приёма антикоагулянтов, является основным критерием, определяющим эффективность и безопасность проводимой профилактики тромбоэмболических осложнений. Известно, что нахождение МНО ниже терапевтического диапазона повышает риск развития тромботических осложнений [268], а выше лечебного диапазона – повышает риск кровотечений [179]. Ежегодная частота больших геморрагических осложнений на фоне лечения антагонистами витамина К может достигать 5,2 %, из которых до 0,7% могут закончиться летальным исходом [21; 150; 217].

Согласно результатам исследования SPIRIT, при каждом увеличении показателя МНО на 0,5 единицы выше терапевтического диапазона риск возникновения геморрагического инсульта возрастает в 1,37 раза [208].

Высокую опасность для жизни и здоровья пациента представляет повышение МНО более 4,0. Поэтому даже бессимптомное повышение МНО требует незамедлительной реакции врача и коррекции дозы препарата. Именно высокий риск развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений является основной причиной отказа пациентов от приема антагонистов витамина К [126]. А совместное назначение антиагрегантных препаратов из-за наличия сопутствующей патологии (инфаркт миокарда, стентирование сосудов и др.) существенно увеличивает риск развития кровотечений у пациентов [231]. Кроме того, по данным литературы, длительное превышение или, наоборот, недостижение целевых показателей МНО связано с более выраженным падением почечной функции по сравнению с пациентами, достигшими целевых значений МНО [188].

Даже имеющаяся возможность своевременно и качественно осуществлять измерение международного нормализованного отношения не дает гарантии, что данный показатель будет постоянно находиться в лечебном диапазоне. В проведенных контролируемых клинических исследованиях, в которых пациенты постоянно находились под пристальным контролем квалифицированных специалистов, МНО оставалось в терапевтическом диапазоне не более 50–65 % времени [72; 202]. По результатам, проведенного в США метаанализа различных клинических исследований, доля времени, в течение которого МНО находилось в целевом терапевтическом диапазоне при терапии антагонистами витамина К, составляла не более 55 % [229].

В другом крупном исследовании лишь у 19 % больных, принимавших антивитамины К препараты, удалось достигнуть лечебный уровень МНО к моменту выписки пациента из лечебного учреждения [261]. Необходимо отметить, что, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов, терапию антагонистами витамина К можно считать эффективной только в том случае, если время

нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) составляет по крайней мере 70 % [171]. А при ВТД – менее 40 %, лечение варфарином может стать даже опаснее плацебо из-за высоких рисков различных геморрагических осложнений [121; 226].

Проблема удержания МНО в терапевтическом диапазоне длительное время во многом сопряжена с тем, что антикоагулянтный эффект варфарина может меняться вследствие взаимодействия с различными лекарственными препаратами или даже без явных причин. Еще одна проблема – низкая приверженность больных к длительной терапии антикоагулянтами. Наличие у варфарина большого количества межлекарственных взаимодействий и необходимость принимать лицами пожилого и старческого большого количества медикаментозных препаратов приводят к значимому увеличению риска возникновения различных осложнений на фоне приема антагонистов витамина К (особенно геморрагических) [216; 225], и как следствие являются основной причиной для отказа от приема варфарина.

В реальной клинической практике очень сложно удерживать длительное время терапевтический диапазон МНО и обеспечивать достаточную безопасность и эффективность антитромботической терапии варфарином. Кроме того, немаловажную роль на реакцию человека на прием лекарственных препаратов играют физиологические и патологические изменения, которые происходят в организме при старении. В процессе старения организма происходят изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [118; 138; 232]. Все это может приводить к проблемам в подборе дозы антагонистов витамина К и существенно удлинять время нахождения пациента в лечебном учреждении, что оказывает негативное влияние на состояние пациента, приводит к увеличению затрат лечебно-профилактического учреждения.

Немаловажную роль в ослаблении качества организации продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями играет неукомплектованности врачами кардиологами, врачами-терапевтами учреждений первичного звена

здравоохранения. Анализ обеспеченности населения врачами-кардиологами по регионам страны показал, что в 59 регионах уровень обеспеченности ниже, чем в среднем по России. Из общей численности врачей-кардиологов (физические лица) в лечебно-профилактических организациях работают 10418 врачей, из них в амбулаторно-поликлиническом звене – 3648 (34,7 %), в стационарах – 6670 врачей (64 %). В 2014 году укомплектованность штатных должностей врачей-кардиологов в поликлинике составляла 84 %, в стационаре – 93 %, доля занятых врачами должностей в поликлинике – 33,2 %, в стационаре – 65,2 % [86]. Диспропорция врачей-кардиологов в амбулаторно-поликлинических организациях и стационарах создает проблемы в проведении профилактической и диспансерной работы с пациентами принимающих антагонисты витамина К.

1.3. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТОГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Варфарин зарегистрирован в Фармкомитете Российской Федерации в конце 2001 года и сейчас достаточно широко представлен на отечественном фармакологическом рынке, практически полностью заменив все другие антагонисты витамина К.

С момента регистрации и на протяжении последующих лет идет активный поиск оптимальных решений, способных эффективно повысить качество и безопасность терапии непрямыми антикоагулянтами.

На сегодняшний день существует несколько подходов и решений, направленных на улучшение качества антитромботической терапии у пациентов, принимающие антагонисты витамина К. Как правило, их содружественное использование позволяет достигать наилучшие результаты.

На этапе подбора дозы варфарина повышению эффективности и безопасности терапии антагонистами витамина К способствует фармакогенетический подход к подбору дозы препарата. Данный метод основан на определении полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в

фармакокинетике (CYP2C9) и фармакодинамике (VKORC1, GGCX, MDR1, CYP4F2 и др.) варфарина, что позволяет назначать антикоагулянт в индивидуально подобранных дозировках [104]. Подбор дозы варфарина с учетом результатов фармакогенетики демонстрирует более высокую эффективность в сравнении со стандартным подходом, т.к. позволяет быстрее достигнуть терапевтический диапазон МНО и обеспечить стабильный уровень гипokoагуляции уже на первом месяце терапии варфарином. Кроме того, фармакогенетический подход обеспечивает более высокую безопасность по сравнению со стандартным за счет снижения частоты больших кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина, и уменьшения частоты эпизодов бессимптомного увеличения МНО $\geq 4,0$ [65].

На этапе поддержания терапевтической дозы препарата, наиболее простым и высокоэффективным подходом является обучение пациентов особенностям образа жизни при приеме варфарина.

Согласно данным литературы, пациенты, которые проходили курс обучение по основам и правилам терапии антагонистами витамина К, в дальнейшем имели меньший разброс значений МНО, а показатель уровня качества жизни был у них более высокий, чем у лиц, которым не разъяснялись основные принципы и правила терапии антагонистами витамина К [262]. Использование пациентами методы самоконтроля МНО с помощью портативных анализаторов также характеризуется существенным увеличением времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (в английской литературе - time in therapeutic range (TTR)) и улучшением качества жизни. При самоконтроле пациенты чаще самостоятельно корректируют дозу препарата и реже обращаются к врачам для получения консультативной помощи. А в случае возникновения необходимости получения консультативной помощи, пациенты чаще всего используют средства мобильной связи [190]. Кроме того, необходимо отметить, что методы самоконтроля позволят более часто контролировать МНО самим пациентом, что также способствует эффективному поддержание МНО в терапевтическом

диапазоне. Однако, в масштабах субъекта Федерации и более подобная система практически нереализуема из-за высокой стоимости самих портативных анализаторов и тест-полосок к ним [185].

Вторым способом повышения качества профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью варфарина является создание специализированных клиник и кабинетов, в которых осуществляется контроль за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию. Существует много публикаций, в которых иллюстрируется высокая клиническая эффективность этих клиник [180; 185; 200]. В России также уже накоплен опыт создания подобных учреждений. Так в 2007 году была создана первая в России Школа варфаринотерапии, действующая на базе Лаборатории гемостаза и атеротромбоза ГБУЗ Архангельской области [114]. По сути, по данным авторов, это является примером антикоагулянтной клиники, где пациент может получить первичные знания о правилах терапии варфарином и затем продолжить динамическое наблюдение под контролем специалиста. В дальнейшем подобный опыт начал распространяться по России, появились подобные кабинеты в Санкт-Петербурге, Москве, Кемерово [27, 102]. Как правило, в основе этих центров лежит экспресс-диагностика МНО пациента с помощью портативных анализаторов CoaguChek XS PLUS с последующей интерпретацией значений врачом-специалистом. С 2015 года отметилась тенденция к информатизации и элементам централизации антикоагулянтных кабинетов [55]. С помощью программного обеспечения Cobas IT 1000 результаты оценки МНО, выполненные в разных центрах, стали заноситься в единую базу данных. Подобный подход позволил существенно повысить качество антитромботической терапии, проводимой антагонистами витамина К. Однако, несмотря на доказанный положительный эффект от специализированных клиник, существует мнение, что затраты на них нецелесообразны. Так, по данным шведских исследователей, создание централизованной антикоагулянтной клиники не повышает ни среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, ни частоту тромбоэмболических

или геморрагических осложнений в сравнении с мониторингом пациентов врачами «первого звена» (при условии их хорошей подготовки) [245; 270]. Аналогичные результаты были получены и при сравнении таких же групп пациентов в Северной Англии. ВТД у пациентов, контролировавших МНО в специализированных клиниках и семейными врачами, было достаточно схоже, а стоимость мониторинга недееспособных пациентов была практически в два раза дороже в условиях специализированных клиник [181]. Важно отметить, что подобные клиники удобны в рамках небольших территориальных площадей, в рамках которых пациенту не составляет труда добраться до центра и получить консультацию, но всё значительно усложняется, когда мы говорим о географических просторах России. Когда площадь одной области сопоставима с площадью целых Европейских государств, а в ряде случаев существенно ее превосходит. В этом случае пациенты, особенно пожилого возраста, просто не смогут регулярно приезжать в специализированную клинику для сдачи анализа и коррекции дозы варфарина. А создание сети подобных клиник в рамках одной области приведет к существенному удорожанию проекта, сделав его экономически нецелесообразным.

Увеличению времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне способствует и использование специализированных компьютерных программ, способных учитывать множество факторов при подборе и корректировке дозы антагонистов витамина К [44]. Принимая во внимание тот факт, что коррекция дозы варфарина все же требует наличие определенного опыта работы с данным видом терапии, возможно, использование компьютерных программ являются хорошей альтернативой для медперсонала, которые не так часто сталкиваются с вопросами назначения и мониторинга антикоагулянтной терапии. Однако широкому распространению специализированных компьютерных программ (систем) противодействуют ряд проблем [26].

1. Предыдущие неэффективные попытки внедрения.

Данные неудачи, как правило, связаны с поставщиком технических решений. Пользователи не получают полноценного сопровождения, обучения и поддержки в процессе использования программы. Однако встречается и непонимание со стороны пользователей достоинств и необходимости современных информационных технологий и случаи замещения их привычными методами ведения работы [26].

2. Отсутствие системного процесса автоматизации, навязывание «сверху».

Зачастую в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) существует ряд различных электронных систем, изначально обладающих различным функционалом, но фактически дублирующих одна другую. Некоторые из вышеуказанных систем рекомендованы «сверху» в рамках системы ОМС, органов Министерства здравоохранения и т. п., другие – внедряются по решению самих ЛПУ с целью выполнения определенных задач. В итоге каждая новая программа вне зависимости от своей потенциальной эффективности сталкивается с сопротивлением со стороны штата ЛПУ [26].

3. Завышенные или заниженные ожидания от компьютерных программ.

В ряде случаев руководство, занимающееся обеспечением ЛПУ новым аппаратным программным обеспечением, может ошибочно полагать, что современное оборудование с новейшим ПО способно разрешить все существующие проблемы. Однако в действительности это приводит лишь к переводу уже существующего «хаоса» в «хаос в электронном виде», представленный, к примеру, «бумажным учетом интернет-ресурсов ЛПУ». Заниженные ожидания от поставляемых устройств также не способствуют эффективной работе. Данная проблема проявляется случаями, когда новейшие вычислительные аппараты заменяют «печатные машинки», что также не характеризует персонал с лучшей стороны [26].

4. Проблема, связанная с психологическим состоянием личности.

Многие из возрастных, опытных врачей не готовы обучаться чему-то новому, испытывать чувство «непонимания и неумения», овладевать навыками работы с электронной техникой. Лицам старшего возраста как никому другому тяжело выделить свои ресурсы на процесс обучения [26].

5. Неприятие электронного документооборота со стороны пользователей.

Процесс внедрения электронного документооборота может осложниться отсутствием принятия пользователями новых технологий. Актив каждой больницы составлен медицинским персоналом. Опыт показывает, что мало одного энтузиазма и активности со стороны руководства: отношение персонала к внедрению современных устройств и программ также является важнейшим предиктором успеха. Избежать проблем с мотивацией медицинских работников может помочь задействование в процессе специалистов, предварительная работа с пользователями. Кроме вышеперечисленного само программное обеспечение должно быть разработано с учетом существующих умений и процесса работы персонала ЛПУ: электронный процесс, аналогичный бумажному. Окончательное внедрение необходимых новшеств невозможно без жесткой позиции руководства лечебно-профилактического учреждения [26].

Другим способом повышения времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне является активное внедрение технологий телемедицины, которые способны объединять в своей структуре антитромботические кабинеты и специализированные компьютерные программы, позволяющие дистанционно патронировать пациентов, принимающих антагонисты витамина К [174; 189; 260]. Подобный подход – наиболее перспективное направление, так как позволяет сохранить все позитивные моменты специализированных антикоагулянтных кабинетов при одновременном удешевлении всего процесса. При подобной организации пациент получает полноценную квалифицированную консультативную помощь без

непосредственного контакта с врачом [17; 32; 41; 61; 153; 186; 243]. В России подобные системы еще не развиты, и основной опыт в данной области накоплен за рубежом [174; 189; 260].

1.4. ТЕЛЕМЕДИЦИНА СЕГОДНЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Существует множество различных определений понятия «телемедицина». Непосредственно ВОЗ использует следующее: «Телемедицина – это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими ИКТ для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ» [132].

С учетом географических особенностей России, проблемной доступности высококвалифицированной медицинской помощи для большого числа населения создание телемедицинских систем, адаптированных к современным условиям в нашей стране, является хорошим способом повышения качества медицинской помощи [108]. Одним из наиболее перспективных способов развития систем телемедицины является использование информационных технологий (ИТ), базирующихся на протоколе сетевого – InternetProtocol (IP) [209]. Основная задача систем телемедицины (информационных технологий) заключается в увеличении социально-экономической выгоды и улучшении качества жизни пациентов за счет уменьшения частоты развития различных осложнений и неблагоприятных исходов [34; 46]. Наличие возможности дистанционного мониторинга состояния пациента позволяет вывести здравоохранение на качественно новый уровень. Уровень, на котором квалифицированная медицинская помощь, профилактические мероприятия, экстренная коррекция лечебных мероприятий становятся более доступными. Для этого могут использоваться целый ряд технологии: телефонная связь (стационарная, мобильная), видеоконференцсвязь, интернет и другие [46; 80].

Внедрение в здравоохранение информационных технологий позволяет конструктивно решить проблему удовлетворения растущего спроса на медицинские услуги, улучшить качество здравоохранения и решить многие серьезные проблемы в этой области без вложения в отрасль тех колоссальных средств, которые тратятся сейчас.

Активное использование систем телемедицины в медицинских организациях экономически развитых стран (Италии, Канады, Англии, Германии) позволило:

- существенно улучшить комплаентность к лечению [220];
- увеличить процент пациентов, которые активно используют системы домашнего самоконтроля;
- значительно уменьшить частоту госпитализации [58; 92];
- улучшить показатели психологического и социального состояния пациентов [40; 59];
- снизить летальность от сердечно-сосудистыми заболеваниями на 20-25% [14;40];
- увеличить количество пациентов, удовлетворенных качеством предоставляемых медицинских услуг [59];
- повысить информированность больных о своем заболевании [151];
- существенно снизить экономические потери при оказании медицинской помощи [156; 211; 214; 202].

В современном мире телемедицина широко используется для контроля и мониторинга целого ряда различных параметров жизнедеятельности человека, таких как частота сердечных сокращений, артериальное давление, различных лабораторных показателей крови и др. [32; 51; 46; 56; 109; 153; 183; 230]. Часто для этих целей используются специализированные имплантируемые устройства, такие как кардиовертеры-дефибрилляторы, электрокардиостимуляторы, позволяющие передавать необходимых показатели о состоянии пациента и функционировании имплантированной системы [52; 152; 243]. Повышение

доступности квалифицированной медицинской группам населения, проживающим в удаленных районах, сельской местности, нетранспортабельным пациентам является одним из важных достоинств систем телемедицины [186]. Они способны обеспечить и поддерживать эффективные мероприятия по первичной и вторичной профилактике заболеваний и их раннюю диагностику [46; 109; 230]. С выходом на пенсию, люди вступают в период жизни, который характеризуется высоким риском возникновения различных хронических заболеваний, с которыми сопряжена не только потеря здоровья, но и увеличение экономических затрат. В этом случае, системы телемедицины, способные обеспечить дистанционный контроль за состоянием человека может стать одним из важных аспектов контроля за состоянием здоровья человека, имеющих отношение к профилактике и лечению данных заболеваний. Доля пожилого населения неуклонно растет и по данным статистике к 2020 году будет составлять до 25 % населения земного шара [33]. Данный факт будет еще больше стимулировать развитие систем телемедицины и увеличивать их актуальность. Имеющийся накопленный мировой опыт позволяют уверенно утверждать о высокой эффективности методов телемедицины у пациентов пожилого возраста. К примеру, в одном из рандомизированных исследований посвященном использованию методов телемедицины было выявлено улучшение качества контроля уровня глюкозы крови при у пожилых лиц с сахарным диабетом в регионах, которые были признаны «получающими недостаточное медицинское обслуживание» [186]. Методы телемедицины позволяют качественно улучшить реабилитацию больных, которым необходима психофизиологическая или психиатрическая помощь [66]. Сеанса телемедицины обеспечивает аудиовизуальное общение между пациентом и врачом, что обеспечивает психологическую реабилитацию и ускоряет физическую реабилитацию. Психофизиологическое состояние пациент существенно улучшается за счет того, что он перестает чувствовать себя больным, одиноким и беспомощным. Появляется уверенность в себе и позитивных перспективах [33]. Примером подобного вида медицинской помощи является воздействие на психологический

статус родителей тяжелобольных детей. Применение систем телемедицины в педиатрии позволило снизить уровень тревожности родителей [254]. Весьма актуален данный вид помощи при поддержке и реабилитации пациентов после проведенных оперативных вмешательств [33; 42; 46].

Информационные технологии позволяют организовывать консультационную поддержку в оказании квалифицированной медицинской помощи при различных чрезвычайных ситуациях со стороны специалистов крупных медицинских центров [15; 33; 112]. А также обеспечивают информационную поддержку различных мероприятий в области организации здравоохранения, клинического аудита и т. п. [61; 265].

Телемедицина становится обыденным элементом нашей повседневной жизни. Онлайн-запись к врачам стала привычной, у многих пациентов есть доступ в личный кабинет, где они могут ознакомиться с результатами анализов, рекомендациями по лечению.

Ежегодно растет и развивается рынок цифровой медицины. К 2020 году финансовую составляющую рынка телемедицины России специалисты Сбербанка оценивают в размере 150–180 млрд рублей [86]. По мнению Grand View Research, среднегодовой темп роста этого рынка составит 18,3 %, что позволит ему вырасти к 2025 г. до 113,1 млрд долл. США. Одной из основных причин такого стремительно роста является высокая стоимость оффлайн услуги, увеличение количества людей, страдающих от различных хронических заболеваний, которым необходим регулярный контроль со стороны лечащего врача. Более половины крупных компаний в США включают телемедицину в свои пакеты медицинского обеспечения персонала. Методы телемедицины позволяют консультировать удаленно, избежать высокочатратной транспортировки тяжелобольных, в два раза снизить количество госпитализаций в реанимацию [57; 96]. Таким образом, информационные технологии находят достойное применение в современной медицине, и отмечается тенденция к быстрому развитию рынка телемедицинских услуг. Наиболее востребованным видом услуг данного рынка является предоставление телемедицины в режиме реального времени, что объясняется

удобством и простотой понимания для пациентов и относительно меньшими затратами на обеспечение данного вида помощи. Сокращение временных и финансовых издержек обуславливает увеличение количества стран, вовлеченных в рынок телемедицины, в том числе и России [57].

С 2018 года в России начал действовать Федеральный закон № 242 от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» и приказ Минздрава РФ № 965н от 30.11.2017 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», предусматривающий значительное расширение использования информационных технологий в системе отечественного здравоохранения [103; 144]. В перспективе развитие и расширение рынка телемедицины приведет к возникновению определенных изменений и в страховой сфере как обязательного медицинского страхования (ОМС), так и добровольного медицинского страхования (ДМС).

Для обеспечения своей конкурентной способности страховым компаниям необходимо будет осуществить решение ряда задач:

1. Расширение площади действия страховых полисов.
2. Создание условий, при которых пациент сможет получить страховую услугу вне географических пределов действия полиса.
3. Наличие возможности получения дистанционной консультативной или информационной поддержки для обладателя страхового полиса.
4. Оптимизация стоимости страхового полиса в зависимости от уровня/объема предоставляемой медицинской помощи.
5. Включение телемедицинских услуг в пакет добровольного медицинского страхования обеспечит снижение издержек по страховым выплатам за счет уменьшения стоимости услуг медицинских специалистов, а также существенного снижения значительных выплат из-за серьезных

заболеваний. Новые страховые продукты будут обладать конкурентной ценой на страховом рынке за счет дешевизны телемедицинских услуг [57].

1.5. ИМЕЮЩИЕСЯ ПРОГРАММНЫЕ ПРОДУКТЫ, КОТОРЫЕ МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТОГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Существуют следующие зарубежные интернет-ресурсы, которые облегчают работу с такими пациентами [175; 179; 260]:

- программа Warfarin Dosing, разработанная в Washington University, St. Louis, США (программа рассчитывает разовую нагрузочную дозировку варфарина и ведёт динамический мониторинг соотношения дозировки варфарина/МНО);
- программа Dawn clinical, разработанная 4S Information Systems Ltd, UK (программа имеет возможность создавать единую базу данных, регистрировать пациентов, автоматически рассчитывать дозы варфарина, планировать даты следующего визита пациента и т.д.);
- PARMA 5 (Program for Archiving Refertation and Monitoring Anticoagulants), разработанная Instrumentation Laboratory SpA, Milan, Italy (позволяет создавать единую базу данных пациентов, автоматически рассчитывать первичную дозу варфарина, обеспечивает динамический мониторинг соотношения дозировки варфарина/МНО).

Данные ресурсы позволяют информировать пациентов о дозе варфарина, дате и времени следующего анализа, а также держать оперативную связь с лечащим врачом. Они уже давно используются в зарубежном здравоохранении и зарекомендовали себя как эффективный инструмент для повышения качества и безопасности патронажа пациентов, принимающих варфарин [44; 174; 175]. Однако представленные программы невозможно в чистом виде перенести в отечественное здравоохранение. Они не являются зарегистрированными медицинскими изделиями на территории России и не отвечают в полной мере

Федеральному закону № 242 от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» и приказу Минздрава РФ № 965н от 30.11.2017 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Кроме того, указанные программы имеют ряд существенных недостатков: не позволяют оценивать правильность соблюдения пациентом назначений; отсутствует документированное подтверждение о доставке рекомендаций до пациента; невозможность работы с препаратом фенилин.

Работа с любым программным продуктом не исключает появление тех или иных негативных событий [69], многие из которых принципиальны при оказании помощи в рамках телемедицины. К сожалению, ряд возможных рисков представленные программные продукты не позволяют исключить или снизить до уровня, при котором соотношение риска к тяжести вреда будет незначительным, и/или вероятность наступления события будет реже, чем частая. Это следующие риски:

- риск, сопряженный с отправкой ошибочных данных по пациенту;
- риск, сопряженный с недоставкой рекомендаций до пациента;
- риск, сопряженный с неправильным формированием ответственным дежурным врачом рекомендаций для пациента;
- риск, обусловленный отсутствием мобильной связи или Интернет-соединения, необходимых для передачи данных по пациенту лаборантом.

Таким образом, представленные программы способны существенно облегчить работу практикующего врача, но не позволяют создать полноценный алгоритм работы с пациентами, принимающими антогонисты витамина К, который был бы одновременно и высокоэффективным, и безопасным.

1.6. ОПТИМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗАЦИИ МОНИТОРИНГА МНО

Как видно из ранее представленного обзора литературы, на сегодняшний день не существует универсальной, экономически выгодной модели

эффективного снижения частоты тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антогонисты витамина К, которая бы отвечала всем требованиям современного здравоохранения. Требуется разработка и внедрение новых алгоритмов мониторинга МНО, основанных на информационных технологиях и методах персонализированной медицины [5; 107].

Это должен быть системный подход, позволяющий решать целый ряд проблем организационного плана и соблюдать ряд принципиальных требований:

- стандартизация определения МНО в рамках всего региона, в котором будет осуществляться мониторинг, с целью минимизации возможных отклонений результатов анализа при сдаче в разных лабораториях;
- доступность определения МНО. Должны быть созданы условия, при которых пациенты имеют возможность сдавать кровь для анализа МНО в любом лечебном учреждении региона (независимо от места регистрации пациента);
- возможность получения квалифицированной врачебной консультации по коррекции дозы антогонистов витамина К в день сдачи анализов пациентом;
- возможность экстренного реагирования медперсонала в случае возникновения жизнеугрожающих ситуаций у пациента, связанных с приемом непрямых антикоагулянтов;
- наличие электронной истории болезни с регистрацией всех входящих и исходящих данных, наличием подтверждения о получении рекомендаций пациентами
- быть социально адаптированным к Российским условиям здравоохранения и учитывать типологию пациентов [97].
- работа системы должна отвечать всем требованиям Российского законодательства.

- риск возникновения возможных негативных событий и/или соотношение риска к тяжести вреда здоровья, которые могут возникнуть при работе системы, должны быть сведены к минимуму возможного.

Только при соблюдении всех указанных условий можно будет создать по-настоящему эффективную и безопасную систему мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К, позволяющую значительно снизить смертность и инвалидизацию населения от тромбоэмболических осложнений, одновременно повышая и качество жизни пациентов.

Безусловно, клиническая и социальная эффективность системы должны быть тесно связаны с экономической эффективностью [43; 128]. Ее работа должна значимо сократить бюджетные расходы, связанные с затратами на лечение тромбоэмболических осложнений и организацию патронажа пациентов, принимающих антогонисты витамина К. Непрямые антикоагулянты должны оставаться самым доступными антикоагулянтами. Затраты на их прием, с учетом качественного мониторинга, должна быть существенно меньше, чем себестоимость приема прямых пероральных антикоагулянтов.

Значимую экономию денежных средств обеспечит централизация всего алгоритма патронажа пациентов, принимающих антогонисты витамина К, за счет значительного снижения издержек, связанных с увеличением масштаба производства. Централизованное определение МНО в специализированных лабораторных центрах с использованием роботизированных систем при должном уровне сервиса практически исключает появление ошибок на аналитическом этапе определения необходимого лабораторного показателя при одновременном повышении объема исследований и достоверности результатов. Еще более значимую экономию обеспечит создание Федерального центра мониторинга МНО. Подобная вертикализация телемедицинской системы позволит создать более гибкую архитектуру всей системы организации мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К, обеспечит возможность оперативно реагировать на любые ошибки в функционировании системы, создавать

расширенные статистические анализы, позволит с меньшими затратами интегрировать сторонние сервисы.

Всё вышеизложенное позволит обеспечить разработку и внедрение принципиально нового алгоритма ведения пациентов, принимающих антогонисты витамина К, основанного на внедрении инновационных и информационных технологий с элементом персонализации и отвечающего Государственной программе развития здравоохранения.

ГЛАВА 2. 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 2000 г., 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 антогонистов витамина К		
	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 [36] – 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 в 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 антагонисты витамина К, 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 антогонистов 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

Контроль показателей МНО у пациентов 1 подгруппы, в среднем, осуществлялся два раза в месяц: один раз – при условии нахождения двух предыдущих значений МНО в терапевтическом диапазоне; 2 и более раза в месяц - при возникновении необходимости корректировки дозы препарата. Данные всех пациентов регистрировались в электронной истории болезни, с указанием значений МНО, дозы препарата, осложнений. Для учета незарегистрированных тромбоемболических и геморрагических осложнений каждые полгода у пациентов проводился сбор анамнеза.

У пациентов 2 подгруппы частоту контроля МНО и коррекцию дозы антагонистов витамина К определяли врачи лечебно-профилактических

учреждений. Раз в год осуществлялся анализ значений МНО за прошедший год, указанных в амбулаторной карте пациентов и журнале регистраций результатов анализов МНО в конкретном ЛПУ. Каждые шесть месяцев у пациентов проводился сбор анамнеза на предмет выявления и оценки различных осложнений (тромбоэмболических и геморрагических). Если был зафиксирован эпизод госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара. Классификация геморрагических осложнений осуществлялся по принципу, предложенному S. Fihn и соавт. [247]. Кровотечение относили к большим, если возникала необходимость трансфузии эритроцитной массы, в случае возникновения забрюшинных или внутричерепных кровотечений, а также случаи, когда требовалось оперативное вмешательство. Во всех остальных случаях кровотечение относили к категориям малых. Летальность оценивалась по данным, указанным в протоколах патологоанатомического вскрытия и/или медицинском свидетельстве о смерти.

По окончании каждого календарного года и по завершению исследования у пациентов в обеих подгруппах определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по методу Rosendaal [173]. Дополнительно была произведена оценка коэффициента вариации результатов МНО, который определялся по формуле $V=(y/X_{cp})\times 100\%$, где y – среднее квадратическое отклонение, X_{cp} – средняя арифметическая вариационного ряда.

За все время проведения диссертационной работы из исследования выбыло десять пациентов по причине летальных исходов. Анализ полученных результатов осуществлялся 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 антогонисты витамина К 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≥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≥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 антогонисты витамина К с 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≥0,05
Шкала CHA2DS2VASc		3,7±1,09.	3,4±0,99;	p≥0,05
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED		1,3±0,41.	1,2±0,30.	p≥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 (NYHA)	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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

При оценке качества организации патронажа пациентов, принимающих антогонисты витамина К, были определены 3 основные составляющие, способные повлиять на эффективность терапии антогонистами витамина К:

1. уровень знаний врачей амбулаторных лечебных учреждений в вопросах, связанных с назначением антогонистав витамина К;
2. качество организации лабораторной службы в первичных центрах (способность правильно определять МНО и своевременно выдавать результаты пациентам);
3. степень приверженности пациентов к длительной терапии антогонистами витамина К.

Указанные составляющие были проанализированы различными методами, наиболее подходящими для каждой ситуации.

3.2. ОЦЕНКА УРОВНЯ ОРИЕНТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ, СВЯЗАННЫХ С НАЗНАЧЕНИЕМ АНТОГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

Для оценки уровня подготовки врачей-специалистов, в 2012 году на территории города Курска области было проведено раздаточное анкетирование врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях города. Анкета приведена в таблице 6.

Таблица 6 - Анкета для врачей, работающих в поликлиниках города

<p>К какой группе препаратов относится варфарин:</p> <ul style="list-style-type: none"> - непрямой антикоагулянт (антагонист витамина К); - антиагрегант; - прямой ингибитор II фактора - в-адреноблокатор; - ингибитор X фактора.
<p>Посредством какого лабораторного показателя контролируется терапия непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К):</p> <ul style="list-style-type: none"> - АПТВ (АЧТВ); - Тромбиновое время; - Свертываемость; - МНО; - Кровоточивость
<p>Какой из предложенных терапевтических диапазонов МНО Вам известны:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 – 2,0; - 2,0 - 3,0; - 3,0 – 4,0; - 1,0 – 2,0; - 4,0 - 5,0
<p>Если у пациента МНО - 5.0, что Вы предпримете:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличите дозу препарата; - уменьшите дозу препарата; - не будете менять дозировку.

В анкетирование участвовали следующие врачи: участковые терапевты (82), ревматологи (6), кардиологи (12), хирурги (10). При разработке анкеты использовались стандартные правила, которые необходимо соблюдать при формулировании вопросов и ответов, используемых в устных и письменных опросах [76]. После получения информированного согласия на участие в опросе

врачам предлагалось ответить на четыре, достаточно простых для медработника вопроса, ответы на которые позволяют оценить знания медицинского персонала в вопросах использования непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К). К каждому вопросу прилагались варианты ответов, врачам оставалось только выбрать правильный вариант.

Если на все вопросы анкетированный отвечал правильно, то признавалось, что врач ориентирован в тактике ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Если был хотя бы один неправильный ответ, то данный результат оценивался, как не удовлетворительный – врач не ориентирован в вопросах варфаринотерапии.

Всего было проанкетировано 110 врачей. Из них 44 человека (40 %) не смогли полностью правильно ответить на предложенные вопросы: 6 хирургов, 38 участковых терапевтов поликлинического звена. Результаты анкетирования приведены на диаграмме 2.

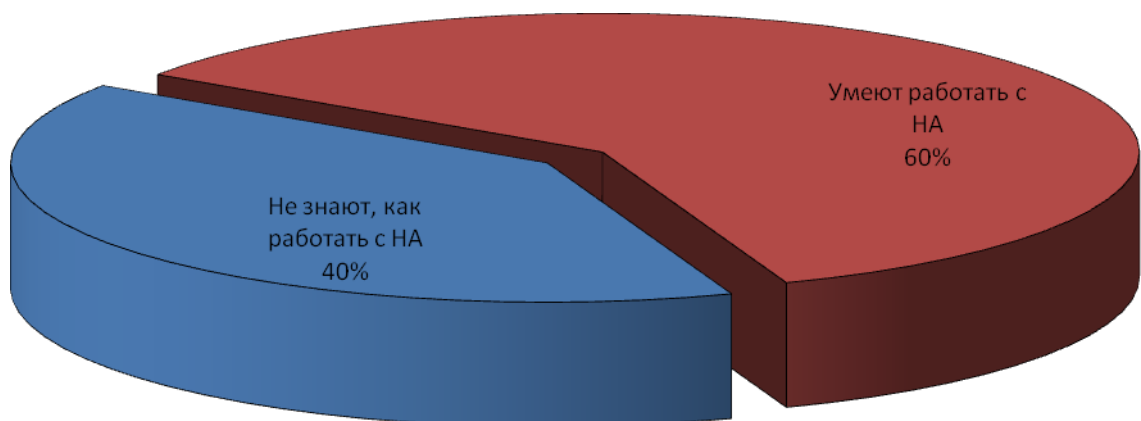


Диаграмма 2 - Результаты анкетирования врачей

Полученные данные указывают на низкий уровень информированности врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), оказывающих помощь пациентам, принимающим антагонисты витамина К. Данный факт является одной

из важных проблем, определяющих высокую вероятность низкой эффективности и безопасности терапии антогонистами витамина К. В некоторых случаях он является причиной трагических ситуаций. Примером такого события является клинический случай, произошедший в одной из городских лечебных учреждений (Клинический случай № 1).

Клинический случай № 1

Пациентка Л., 43 лет. В 2015 году была прооперирована в кардиохирургическом центре города Москвы, выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом по поводу хронической ревматической болезни сердца. При контрольном определении МНО по месту жительства, в одной из городских поликлиник, выявлено значение = 1,65. Несмотря на полученный результат, коррекция дозировки производится только через полтора месяца, во время планового осмотра врача ревматолога. Доза была увеличена с 1 таблетки варфарина до 2 таблеток. При этом контрольное определение МНО не назначается. Через 2 недели после коррекции дозировки варфарина у пациентки в общем анализе мочи имеет место гематурия, которая никак не интерпретируется медперсоналом поликлиники, контрольное определение МНО не производится. Через 3 дня после получения результатов общего анализа мочи пациентка самостоятельно обращается за помощью к урологу, который назначает контрольное определение МНО. На следующий день пациентка повторно обращается за помощью в поликлинику к своему участковому терапевту для уточнения результатов анализа и коррекции терапии. На приеме у врача-терапевта пациентке внезапно становится плохо, она теряет сознание. С подозрением на ОНМК пациентка в экстренном порядке была доставлена в областную клиническую больницу. При этом, результат сданного накануне МНО был равен 7,33.

В областной больнице пациентке проведен тур обследования, в ходе которого был выставлен диагноз: геморрагический инсульт с прорывом крови в желудочковую систему с ее тампонадой. Субарахноидальное кровоизлияние. Отёк головного мозга. Кома III.

Контрольное значение МНО – 9,26. Несмотря на интенсивную комплексную терапию, через двое суток пациентка скончалась не приходя в сознание.

Как видно из клинической ситуации, данную трагедию можно было избежать, если бы врачи своевременно контролировали показатели МНО и обеспечивали коррекцию дозировки варфарина. Подобная ситуация не единична и, к сожалению, достаточно часто встречается на просторах России, несмотря на развитие здравоохранения в XXI веке.

3.3. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ В ПЕРВИЧНЫХ ЦЕНТРАХ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ (ПВ) И МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ (МНО)

Для определения качества работы клиничко-диагностических лабораторий Курской области совместно со специалистами Комитета здравоохранения было организовано проведение межлабораторного сличительного испытания по разделу «коагулологические исследования», а именно оценка качества определения протромбинового времени с последующим пересчетом в показатель международного нормализованного отношения (МНО), являющееся лабораторным критерием при определении адекватности назначения и корректности доз принимаемых пациентами антогонисты витамина К, в частности варфарина.

Целью данного мероприятия стало определение состояния имеющейся специализированной аппаратуры в клиничко-диагностических лабораториях ЛПУ области, используемых реагентов, возможность их применения для оценки уровня международного нормализованного отношения (МНО), т. е. наличие у данного реагента аттестованного значения показателя международного индекса чувствительности (МИЧ), являющегося одним из важнейших составляющих в методике расчета МНО, соблюдение особенностей преаналитического этапа при заборе биоматериала у пациентов, а также выявление случайных и

систематических погрешностей при проведении коагулологических исследований.

Охват вышеуказанным контрольно-надзорным мероприятием клиничко-диагностических лабораторий центральных районных больниц области составил 96,4 %: участие приняли 27 клиничко-диагностических лабораторий ЛПУ из 28 функционирующих и выполняющих данный вид исследований; 100 % – для клиничко-диагностических лабораторий городских лечебно-профилактических учреждений: участие приняли 7 лабораторий из 7.

Наличие аналитического оборудования для проведения указанного вида исследований оценивали на основании требований приказа Минздрава РФ от 25.12.1997 года № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» (Приложение 8), в котором определен перечень приборов, оборудования и медицинского инструментария для клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений в соответствии с коечным фондом, числом посещений в смену, наличием в структуре ЛПУ диагностического центра. Согласно Приложению 8 все клиничко-диагностические лаборатории ЛПУ с числом коек до 199 включительно и числом посещений в смену не менее 100 обязаны иметь в структуре материально-технического оснащения 2–4 канальный полуавтоматический коагулометр. По факту проведенной проверки установлено наличие полуавтоматического коагулометра только в 19 клиничко-диагностических лабораториях районных ЛПУ, 9 КДЛ имели в наличии только «Термостат для исследования гемокоагуляции с прозрачными стенками», являющийся устаревшим вспомогательным оборудованием, несоответствующим аналитической задаче функциональными характеристиками и не позволяющим стандартизировать данный вид исследований.

Одним из важнейших направлений в организации и улучшении качества медицинской помощи населению является система мер по повышению надежности результатов клинических лабораторных исследований, основой

которой в рамках лабораторной помощи являются мероприятия по внутрилабораторному контролю качества.

Состояние внутрилабораторного контроля качества в каждой лаборатории оценивалось на основании требований приказа МЗ РФ от 07.02.2000 г. № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», приказа МЗ РФ от 26.05.2003 г. № 220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».

Статистической основой оценки погрешностей при внутрилабораторном контроле качества количественных методов лабораторных исследований явились величины:

1. S- среднее квадратичное отклонение
2. сV- коэффициент вариации
3. В – относительное смещение

Данные статистические характеристики использовались для оценки сходимости, воспроизводимости и правильности измерений лабораторных показателей в контрольном материале и пробах пациентов, а также являлись критерием случайных погрешностей измерений.

Интерпретация статистических расчетных значений оценивалась с использованием данных Приложения № 1 к отраслевому стандарту «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов», а также данных приказа № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», в которых утверждены предельно допустимые значения смещения (В) и коэффициента вариации (сV) для большинства используемых в клинической практике лабораторных показателей, в том числе показателя «Протромбиновое время».

Так, предельно допустимые значения смещения (В) составляют 2,1 %, коэффициента вариации (сV) – 1,2 %.

В результате проверки состояния внутрилабораторного контроля качества в клинико-диагностических лабораториях области с использованием указанных статистических показателей было установлено, что в большинстве лабораторий (14 из 19) значения смещения (В) составляют 7,3 %, коэффициент вариации (сV) – 24,6 %.

Данные показатели позволили выявить и оценить риск возможных неблагоприятных последствий лабораторного исследования при оказании помощи пациентам, принимающим антогонисты витамина К (варфарин), связанный с различными этапами аналитического процесса и обусловленный дефектами соблюдения отдельных процедур анализа, а также несоответствующим качеством используемой аппаратуры. Как результат, отмечались ситуации, при которых у одного пациента результаты МНО, выполненные в разных ЛПУ в один день отличались в разы. Примером подобной ситуации может служить клинический пример.

Клинический пример № 2

Пациент М., 58 лет обратился в центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на обширные гематомы по всему телу, обильное носовое кровотечение. Из анамнеза известно, что пациент получал варфарин на протяжении 4-х лет в связи с имплантированным искусственным митральным клапаном. Пациенту выполнено определение МНО, результат которого составил – 1,13. С целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациенту было рекомендовано обратиться в областную клиническую больницу. Пациент самостоятельно, на личном автомобиле, приехал через 2 часа из района в город, после чего обратился в приемное отделение областной клинической больницы. При контрольном определении МНО было выявлено, что МНО в 8 раз больше, чем определенное в районе (рисунок 1).

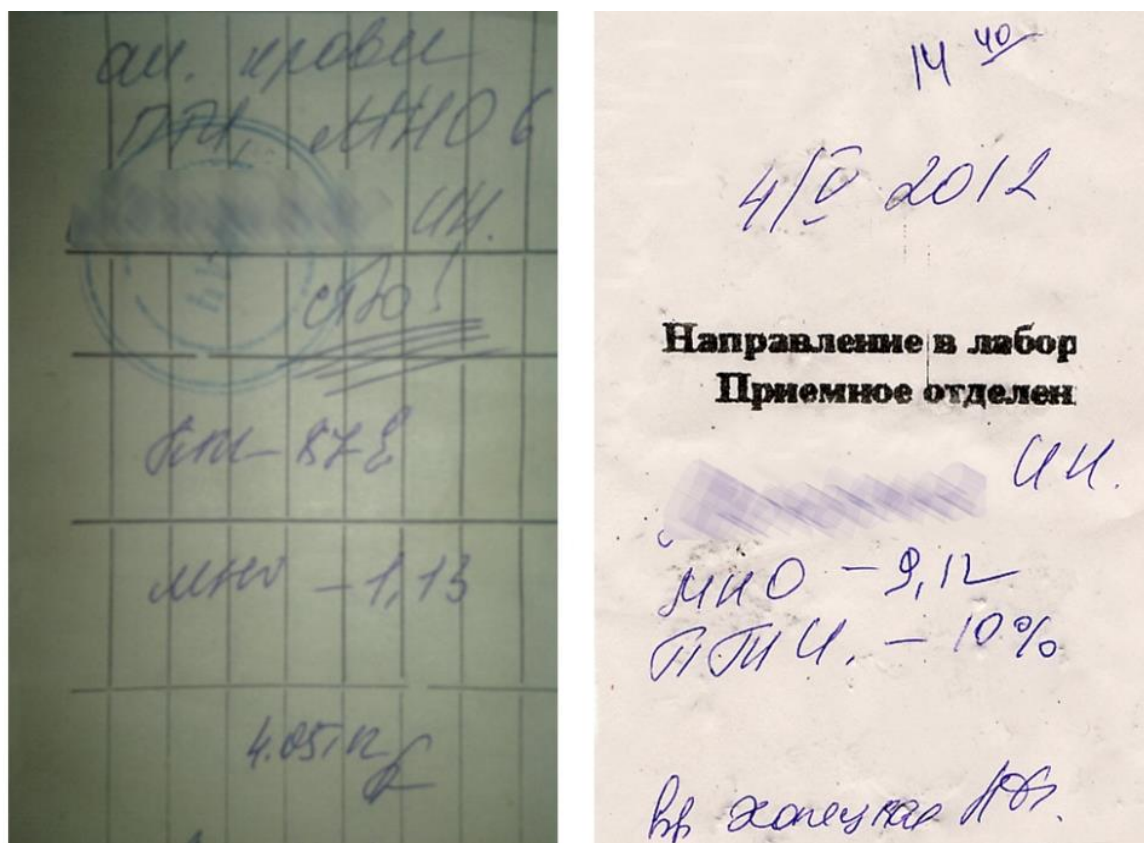


Рисунок 1 - Результаты анализов крови на МНО у одного пациента, выполненные в разных лабораториях

Проведенная оценка состояния лабораторной службы области и города позволил прийти к выводу, о необходимости разработке и внедрении комплекса мер, направленных на преодоление выявленных негативных факторов, приводящих к неблагоприятным последствиям и возможным аналитическим ошибкам.

В соответствии с общим подходом к способам упорядочения функционирования лабораторной службы Курской области было принято решение о регламентации всех возможных в данных условиях аспектов процесса клинического лабораторного исследования, то есть на разработку единой системы, стандартизации при проведении лабораторного исследования уровня международного нормализованного отношения (МНО).

Согласно Федеральному закону «О техническом регулировании», стандартизация представляет собой деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного и многократного использования,

направленную на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышения конкурентоспособности продукции, работ и услуг. Выполнение лабораторного исследования – определения уровня МНО – является важной медицинской услугой, цель которой – получение объективной информации о степени гипокоагуляции пациента, принимающего антогонисты витамина К. Важна точность и своевременность определения данного показателя. Для преодоления влияния факторов, отрицательно влияющих на точность лабораторных результатов, необходимо установить правила и характеристики, способствующие оптимальной организации лабораторного процесса, то есть осуществить его стандартизацию.

3.4. Оценка среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО

С целью оценки среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО у больных, получающих варфарин и проживающих на территории Курской области, у 531 пациента было произведено одномоментное определение МНО. Данный «срез качества» представляет собой один из методов определения среднего времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [36].

Было выявлено, что среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 34,4 %. Распределение МНО по отношению к терапевтическому диапазону представлено на диаграмме 3.



Диаграмма 3 - Распределение МНО по отношению к терапевтическому диапазону

Таким образом, результаты проведенной оценки качества мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К, свидетельствуют об очень низком уровне профилактики тромбэмболических 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 4), при котором ни один из врачей не ответил, что в их лечебном учреждении адекватно мониторируются пациенты, принимающие непрямые антикоагулянты (антогонисты витамина К).



Диаграмма 4 - Организация мониторинга пациентов, принимающих варфарин (мнение врачей), (n=202)

Результаты анкетирования подтверждаются и отечественными научными работами, в которых приводится оценка качества профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов разных групп риска с помощью антогонистов витамина К в реальной клинической практике, где редко, когда среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне достигает 60 %, а тем более превышает это значение [1; 2; 124].

ГЛАВА 4. СИСТЕМА ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

В 2012 году в Курской области была разработана и внедрена в лечебный процесс система централизованного мониторинга МНО (*система централизованного мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К*), представляющая собой новую клинико-лабораторную модель, функция которой направлена на повышение эффективности и безопасности терапии антагонистами витамина К у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

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 специализированного программного продукта, позволяющего врачу-специалисту в режиме реального времени отслеживать и анализировать значение МНО с сохранением всех полученных результатов (дат исследования, значений МНО, дозы принимаемого препарата, назначений врача) на сервере в электронной истории болезни с автоматическим построением графика зависимости «доза-МНО» 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 – автоматический анализатор показателей гемостаза "СА-660" (Sysmex, Япония), позволяющий с высокой точностью производить определение уровня МНО в течение короткого интервала времени – в течение 3–5 минут. В работе анализатора используются высокочувствительные реагенты компании "Siemens" (Германия), обладающие высокой степенью сходимости, воспроизводимости.

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 [203; 239; 246].

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 [134; 194; 212; 262].

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 % [227]. 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.

Важным аспектом SMS является тот факт, что сообщения можно отправлять, используя специальные программы, на телефоны абонентов из Интернета и из других сетей (пейджинговых, Фидонет, x.25 и др.), что позволят быстро и эффективно информировать большую группу людей. В качестве дублирующего канала связи был выбран Интернет, также позволяющий передавать данные в виде SMS сообщений.

Выбрав SMS-сообщения в виде основного типа передачи данных была проведена работа по определению основных угроз нарушения SMS-сервиса, в результате которой определено 2 основные опасности: угроза конфиденциальности информации, передаваемой в тексте сообщения, а также искажение SMS-сообщений в части адреса отправителя [110].

Для минимизации рисков возникновения указанных угроз было принято решение о передаче данных по сертифицированному расширенному

защищенному каналу связи с SSL (Secure Sockets Layer – уровень защищённых сокетов) – шифрованием, что обеспечивает повышенную степень конфиденциальности передаваемых данных. В этом случае данные передаются по протоколу HTTPS (HyperText Transfer Protocol Secure) в "криптографически упакованном" виде (протокол SSL). Такой способ защиты используется при передаче данных в приложениях, в которых важна безопасность соединения, например, в платежных системах [8, 18].

Для реализации защиты SMS-сообщений используются программные комплексы, реализующие рассмотренный алгоритм кодирования. Реализация может быть выполнена как непосредственно на мобильных устройствах абонентов сети в виде программного продукта либо в виде дополнительного функционала программного обеспечения виртуального оператора связи [110].

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.

В ходе тестовой работы разработанной программы возможности последней были существенно расширены.

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

Программный комплекс был реализован по принципу клиент-серверная архитектура. Серверная часть была развернута на платформе debian 9.0 с ядром GNU/Linux 4.9.0. В качестве файловой системы использовалась система EXT4 (Fourth extended file system) с поддержкой шифрования. Реализация шифратора файловой системы выполнена на основе Linux Kernel Crypto API (стандартный программный интерфейс для шифрования объектов файловых систем, поддерживаемый ядром GNU/Linux, начиная с версии 4.1). В цепочке используется два вида шифраторов для алгоритмов `ecb(aes)`, `cts(cbc(aes))`, `xts(aes)`. Шифр `ecb` реализуется через `blkcipher`, `cts(cbc)` и `xts` – через `skcipher`:

- **`ecb(aes)`**. Electronic Codebook с блочным шифром Advanced Encryption Standard – один из вариантов использования симметричного блочного шифра, при котором каждый блок открытого текста заменяется блоком шифротекста. В ГОСТ 28147–89 называется режимом простой замены.

- **`cts(cbc(aes))`**. Режим сцепления блоков шифротекста (англ. Cipher Block Chaining, CBC) – один из режимов шифрования для симметричного блочного шифра с использованием механизма обратной связи. Каждый блок открытого текста (кроме первого) побитово складывается по модулю 2 (операция XOR) с предыдущим результатом шифрования.

- **`xts(aes)`**. Метод заимствования шифротекста применяется во многих современных системах шифрования и расшифрования дисков. Данный режим используется для посекторного шифрования дисков или файлов, и считается самым безопасным способом хранить данные.

Сервер доступен из Internet по протоколам ssh (Secure Shell – «безопасная оболочка») – для управления серверной инфраструктурой и HTTPS (HyperText

Transfer Protocol Secure – расширение протокола HTTP для поддержки шифрования в целях повышения безопасности) – для доступа к данным со стороны клиентской части. Для доступа к серверу ssh используется исключительно доступ по ssh ключам для ограниченного числа администраторов, что исключает возможность подбора пароля с использованием метода грубой силы.

Для предотвращения подбора паролей используется также утилита fail2ban, которая позволяет автоматически блокировать пользователя после нескольких неудачных попыток авторизации.

Для обеспечения авторизации пользователей и шифрования данных при передаче между серверной и клиентской частями комплекса применяется SSL (Secure Sockets Layer – уровень защищённых сокетов) с генерацией ключей по алгоритму RSA (RSA – аббревиатура по первым буквам имен разработчиков алгоритма генерации ключей – алгоритм генерации пары ключей для асинхронного шифрования). Замена паролей администраторов происходит автоматически ежемесячно. Смена пароля пользователей системы происходит в ручном режиме согласно расписанию.

Таким образом, был разработан программный комплекс, характеризующийся низким уровнем уязвимости от сторонних воздействий, и обеспечивающий высокую степень защиты персональных данных от несанкционированного доступа к ним.

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 2.

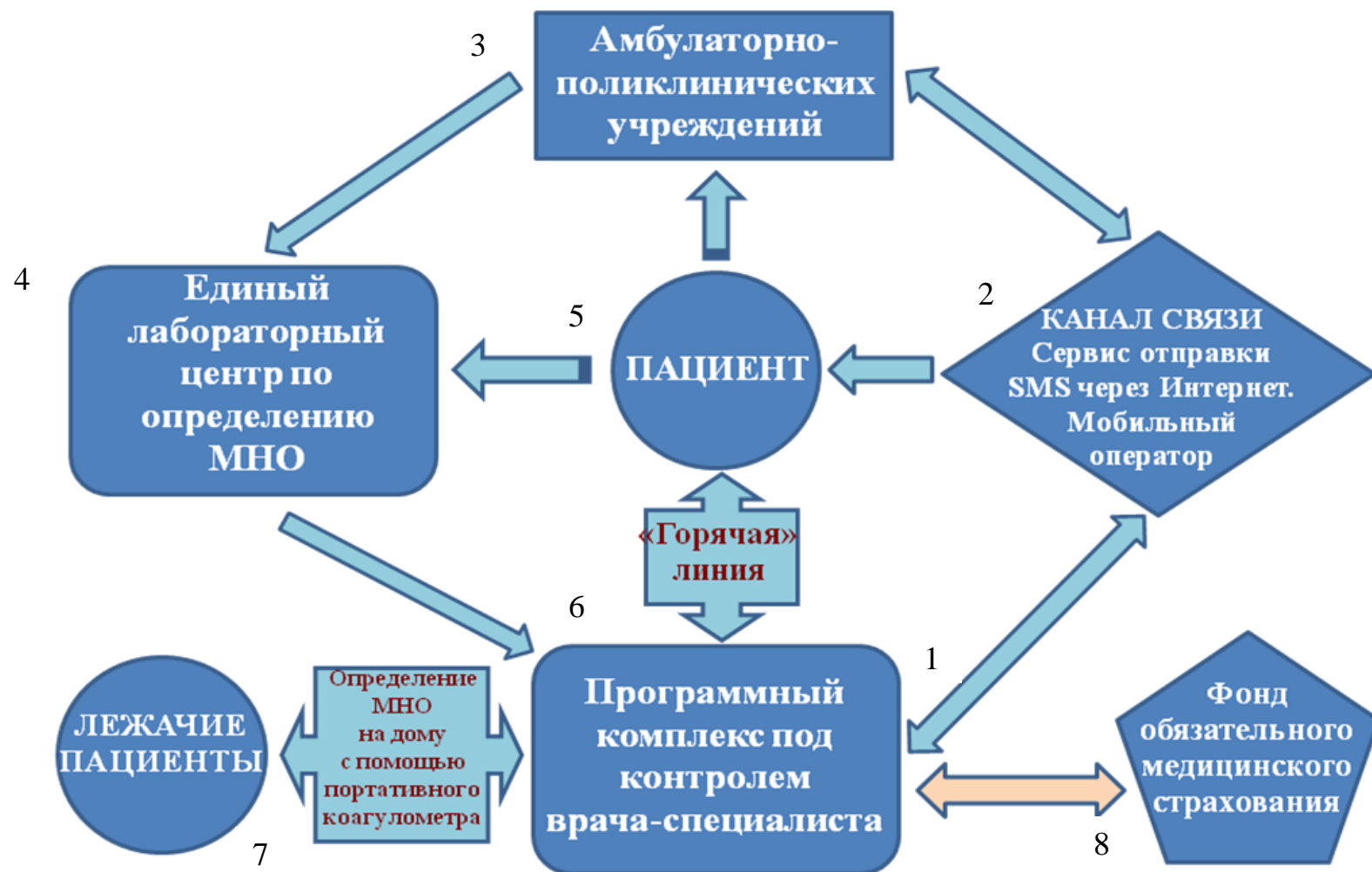


Рисунок 2 - Организация системы централизованного мониторинга МНО

На базе частного лечебного учреждения был создан антикоагулянтный кабинет, в штат которого вошло трое сердечно-сосудистых хирургов и кардиолог, имеющих большой опыт ведения пациентов, принимающих антогонисты витамина К (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 антогонисты 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 антогонистов 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).

В тех случаях, когда показатели МНО находятся в лечебном диапазоне, пациенту автоматически отправляется SMS сообщение на его номер мобильного телефона с рекомендациями «Дозировку варфарина оставьте прежней» (цифра «5» на рисунке 2). Если же переданное значение МНО находится за пределами рекомендуемого терапевтического диапазона, то корректировку дозы антагонистов витамина К осуществляет непосредственно ответственный врач-специалист.

В случаях возникновения ситуаций, когда пациенту необходимо получить неотложную квалифицированную консультацию врача по вопросам, связанным с приемом антогонистов витамина К, в структуре системы мониторинга есть «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). В таблице 7 приведена схема расчета тарифа ведения одного пациента в месяц в условиях системы централизованного мониторинга МНО.

Таблица 7 - Расчет себестоимости ведения одного пациента в условиях системы

Амортизация оборудования	61
Определение МНО (на одного человека 2 раза в месяц)	500
Заработный фонд	204
Связь (мобильная голосовая, мобильная SMS, сообщения через интернет)	12
Обслуживание сервера, системное администрирование.	15
Обслуживание консультативной "горячей" линии для пациентов	10
Транспортные и командировочные расходы	27
Управленческие расходы	85
Аренда	86
ИТОГО	1000 рублей

4.1. 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 антогонисты 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 антогонисты 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 режиме реального времени отслеживать и анализировать все результаты МНО пациентов;
- сохранять все полученные данные (результаты МНО, даты исследования, дозы принимаемого препарата, назначения и комментарии врача-специалиста) на сервере в виде электронной истории болезни;
- графически иллюстрировать зависимость «доза-препарат» для каждого пациента с привязкой ко времени;
- автоматически оповещать дежурного врача и пациента об уровне коагуляции и скорректированной дозе антивитамина К препаратов 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 (рисунок 3), 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.

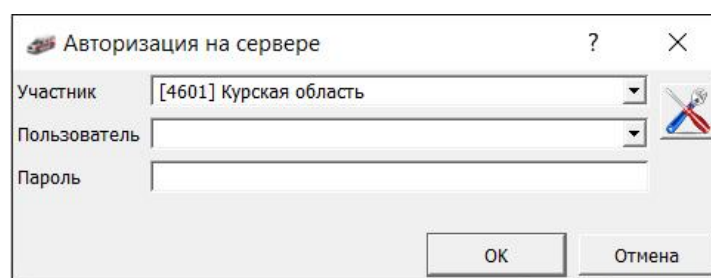


Рисунок 3 - Авторизация на сервере

Все данные, поступающие на центральный сервер, обрабатываются в режиме online и выводятся в окне главного меню (рисунки 4, 5).

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 антогонистов витамина К.

Контроль приема варфарина пациентами

Файл Вид Планирование анализов Пациенты Сервис Помощь

Больницы/Пациенты

Код	Больница	ФИО	Диагноз Целевое значение МНО Дата завершения	МНО		Одн. измерения Таблетки изменения	Последняя доза	Назначение
				2	1			
40	0076	Железнодорожной	ВПС. Аортальная не... 2,00 - 3,00			2,16 10.07.12	4 т.	
41	0077	Суджанский	Облитерирующий а... 2,00 - 3,00	3,25 15.01.13	2,10 22.01.13	2,50 29.01.13	3 т.	3 т.
42	0089	Обоянь	2,00 - 3,00	4,10 15.01.13	2,00 22.01.13	1,80 29.01.13	1 т.	1 ¼ т.
43	0090	Обоянь	Тромбоз глубокая ... 2,00 - 3,00	2,00 14.01.13	2,00 14.01.13	2,30 29.01.13	1 т.	1 т.
44	0097	Обоянь	ИБС. Стенокардия ... 2,00 - 3,00	2,20 14.01.13	3,90 29.01.13	3,90 29.01.13	1 т.	¼ т.
45	0102	Кшень	Синдром нижней по... 2,00 - 3,00	4,00 21.01.13	3,60 24.01.13	2,10 29.01.13	2 ½ т.	2 ½ т.
46	0105	Кшень	ТЭЛА 2,00 - 3,00	2,00 25.12.12	4,30 24.01.13	2,20 29.01.13	2 т.	0 т.
47	0113	Беловский	ИБС. Постоянная ф... 2,00 - 3,00	1,50 06.11.12	1,50 16.05.13	1,50 29.01.13	2 ½ т.	2 ½ т.
48	0121	Октябрьский	Эндокардит. Состо... 2,00 - 3,50	1,60 16.01.13	1,90 22.01.13	2,60 29.01.13	2 т.	2 т.
49	0125	Октябрьский	Аортальный порок ... 2,00 - 3,50	0,90 11.01.12	1,10 22.01.13	2,70 29.01.13	3 ¼ т.	3 ¼ т.
50	0135	Суджанский	ИБС, постоянная ф... 2,00 - 3,00	1,90 15.01.13	1,90 15.01.13	2,20 29.01.13	2 т.	2 т.
			Постинфарктитичес... -	2,00	2,00	2,10	2 ½ т.	1 т.

Входящие СМС

Период 29.01.2013 29.01.2013

- 4054 0090-1.0-2.3
- 4054 0097-1.0-3.9
- 4054 0089-1.0-1.8
- 4054 0102-2.5-2.1
- 4054 0105-2.0-2.2
- 4054 0113-2.5-1.5
- 4054 0016-1.5-1.9
- 4054 0013-1.75-2.6
- 4054 0015-2.75-2.0
- 4054 0058-3.5-2.0
- 4054 0048-1.5-1.3

Исходящие СМС

Период 29.01.2013 29.01.2013

- 12.02.13 необходимо вызвать паци [0011] для контрольного измерения
- 01.02.13 ВАМ НУЖНО ПРИЙТИ К НАМ 12.02.13 необходимо вызвать паци [0012] для контрольного измерения
- 01.02.13 ВАМ НУЖНО ПРИЙТИ К НАМ 12.02.13 необходимо вызвать паци [0015] с 29.01.13 ВАМ НУЖНО ПРИЙТИ К НАМ 12.02.13 необходимо вызвать паци [0015] для контрольного измерения

Мониторинг пациентов История болезни [Зарудная В.И.]

Рисунок 4 - Главное окно программы (таблица контролируемых пациентов)

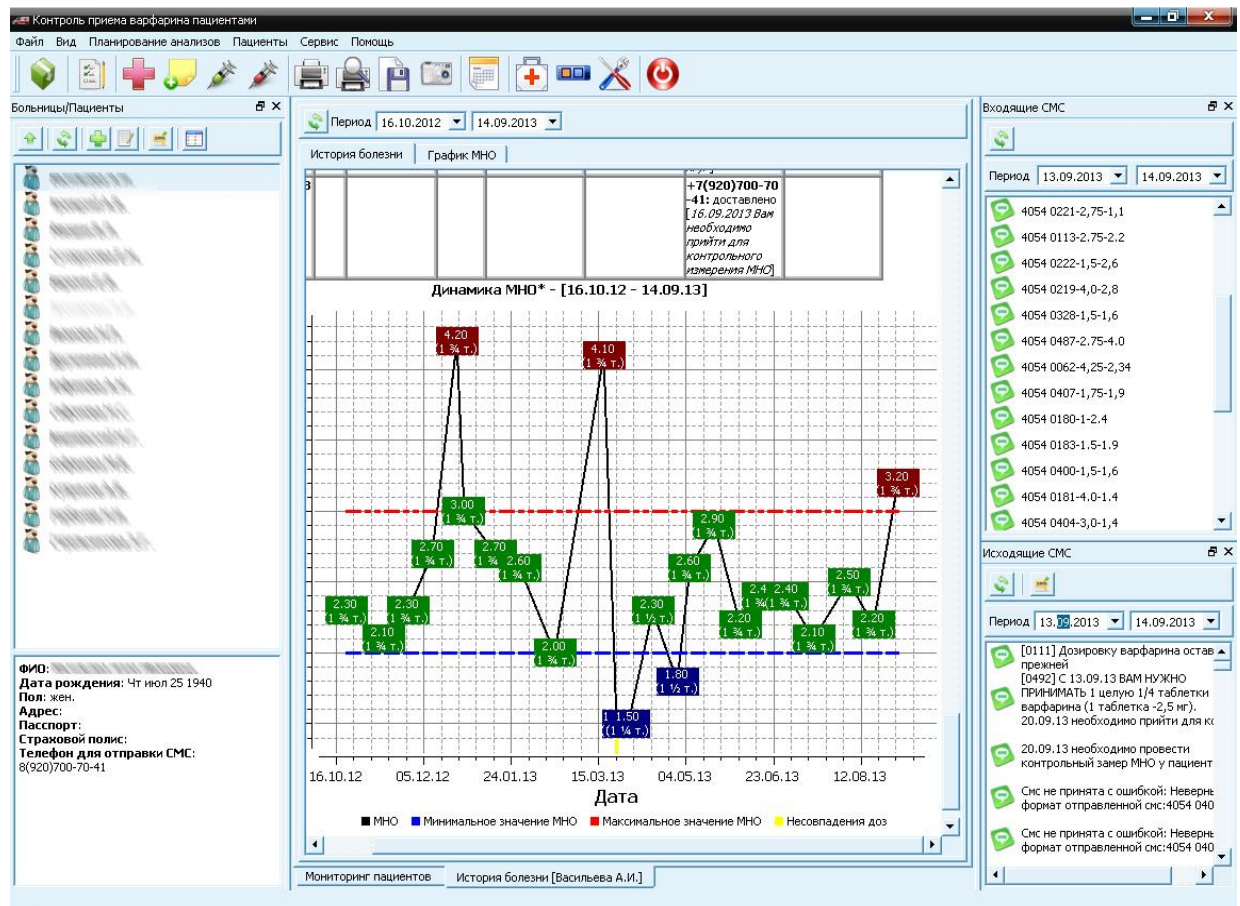


Рисунок 5 - График динамики МНО (электронная история болезни)

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 6). 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 7). Планировщик позволяет организовать пациентов во всех лечебных учреждениях области.

Планирование анализов для пациентов больницы

2016 Август Отправлять sms пациентам SMS фильтр Дней без анализов 10 Последних нормальных МНО 1
 Всегда отправлять пациентам с риском геморрагических осложнений > 0

понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
1 Льговское ЦРБ Суджанская ЦРБ ТОМОГРАФ Кореневская ЦРБ	2 Пристенская ЦРБ Фатежская ЦРБ Черенинская ЦРБ Михайловка ЦРБ МСЧ Железнодорож (6)	3 Курская больница № 3 Курского района ЦРБ Курская больница №1 Курская больница №2	4 Курская поликлиника № 3 Хомутовская ЦРБ Советская ЦРБ	5 Мантуровская ЦРБ Беловская ЦРБ Щигровская ЦРБ Тимская ЦРБ Горшечное ЦРБ	6 Беловская ЦРБ Щигровская ЦРБ Тимская ЦРБ Горшечное ЦРБ	7 Я ЦРБ - Золотухинский (39 чел.) ЦРБ - Коньшевский (13 чел.) Б - Льговский (36 чел.) ЦРБ - Пристенский (16 чел.) ЦРБ - Суджанский (33 чел.) Б - Рыльский (24 чел.) Б - Фатежский (22 чел.) ЦРБ - Хомутовский (23 чел.) ЦРБ - Мантурово (26 чел.)
8 Золотухинская ЦРБ Октябрьская ЦРБ Солнцевское ЦРБ	9 Медвенская ЦРБ Курская больница № 4 Железнодорожская больн Коньшевская ЦРБ	10 Глушковская ЦРБ Большесолдатское ЦРБ Рыльская ЦРБ	11 Дмитриевская ЦРБ ИНОГОРОДНИЕ Касторное ЦРБ Обоянская ЦРБ	12 БСМП Поньровская ЦРБ Курчатовская ЦРБ Курская больница № 6	13 БСМП Поньровская ЦРБ Курчатовская ЦРБ Курская больница № 6	14 горска (бол.№92) - Железнодорожский (28 чел.) Б - Обоянь (37 чел.) РБ - Медвенский (40 чел.) Б - Кшень (11 чел.) Б - Беловский (30 чел.) ЦРБ - Октябрьский (48 чел.) РБ - Железнодорожский (18 чел.) ЦРБ - Поньровский (17 чел.) Тимский (5 чел.)
15 Льговское ЦРБ Суджанская ЦРБ ТОМОГРАФ Кореневская ЦРБ	16 Пристенская ЦРБ Фатежская ЦРБ Черенинская ЦРБ Михайловка ЦРБ МСЧ Железнодорож (6)	17 Курская больница № 3 Курского района ЦРБ Курская больница №1 Курская больница №2	18 Курская поликлиника № 3 Хомутовская ЦРБ Советская ЦРБ	19 Мантуровская ЦРБ Беловская ЦРБ Щигровская ЦРБ Тимская ЦРБ Горшечное ЦРБ	20 Беловская ЦРБ Щигровская ЦРБ Тимская ЦРБ Горшечное ЦРБ	21 ЦРБ - Касторное (36 чел.) Б - Горшеченский (4 чел.) Я ЦРБ - Черенисново (17 чел.) ЦРБ - Солнцево (45 чел.) ЦРБ - Глушково (45 чел.) ница №1 им.Н.С.Короткwa - КУРСК (22 чел.) ница № 4 - Курск (19 чел.) ница № 5 - 1 - Курск (31 чел.) ая больница №1 - Железнодорож (16 чел.) на ЦРБ - Курский (36 чел.) ЦРБ - Дмитриевский (23 чел.) ЦРБ - Понь (16 чел.)
22 Золотухинская ЦРБ Октябрьская ЦРБ Солнцевское ЦРБ	23 Медвенская ЦРБ Курская больница № 4 Железнодорожская больн Коньшевская ЦРБ	24 Глушковская ЦРБ Большесолдатское ЦРБ Рыльская ЦРБ	25 Дмитриевская ЦРБ ИНОГОРОДНИЕ Касторное ЦРБ Обоянская ЦРБ	26 БСМП Поньровская ЦРБ Курчатовская ЦРБ Курская больница № 6	27 БСМП Поньровская ЦРБ Курчатовская ЦРБ Курская больница № 6	28 ница №1 им.Н.С.Короткwa - КУРСК (22 чел.) ница № 4 - Курск (19 чел.) ница № 5 - 1 - Курск (31 чел.) ая больница №1 - Железнодорож (16 чел.) на ЦРБ - Курский (36 чел.) ЦРБ - Дмитриевский (23 чел.) ЦРБ - Понь (16 чел.)
29 +12 чел.	30 +10 чел.	31				28 Хруслов Максим Владимирович Администратор [6] Эн [7] [6] Абс Ше

OK Отмена

Рисунок 6 - 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 7 - Шкала оценки риска геморрагических осложнений

Разработанная программа прошла технические и клинические испытания, в ходе которых качество, эффективность и безопасность программного комплекса полностью подтверждены (рисунок 8)



Рисунок 8 - Акты технических и клинических испытаний

В соответствии со статьей 38 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», на основании постановления Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий» программный комплекс, который лежит в основе работы системы централизованного мониторинга МНО, зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения (рисунок 9)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЕЗОПАСНОСТИ КАЧЕСТВА
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 05 октября 2016 года № РЗН 2016/4747

На медицинское изделие
Программный продукт для персонализации лечения и контроля за качеством
лечения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты
по ТУ 5090-001-70737363-2016, варианты исполнения "Warfarin manager" и
"Warfarin manager 0.1.0" на USB-flash накопителе или CD-R диске

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Обществу с ограниченной ответственностью "Центр медицинской диагностики
"Томограф" (ООО "ЦМД "Томограф"), Россия, 305016, г. Курск,
ул. Чернышевского, д. 72

Производитель
Общество с ограниченной ответственностью "Центр медицинской диагностики
"Томограф" (ООО "ЦМД "Томограф"), Россия, 305016, г. Курск,
ул. Чернышевского, д. 72

Место производства медицинского изделия
ООО "ЦМД "Томограф", 305018, г. Курск, ул. Дружба, д. 4

Номер регистрационного досье № РД-11681/31491 от 06.06.2016

Вид медицинского изделия 311960

Класс потенциального риска примененных медицинского изделия I

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 50 9000

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложения на сайте
приказом Росздравнадзора от 05 октября 2016 года № 10654
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения


М.А. Мурашко

0021754

Рисунок 9 - Регистрационное свидетельство на медицинское изделие

4.2. МЕНЕДЖМЕНТ РИСКА ПРОГРАММ «WARFARIN MANAGER» И «WARFARIN MANAGER 0.1.0»

С целью оценки рисков был проведен анализ результатов работы программного продукта на протяжении двух лет (октябрь 2013 – октябрь 2015), которая осуществлялась в рамках «Системы централизованного мониторинга МНО» в Курской области.

Все пациенты, участвовавшие в системе мониторинга, подписывали информированное согласие.

При оценке рисков были использованы следующие методы:

- анкетирование фельдшер-лаборантов, участвующих в формировании и отправке SMS-сообщения с данными пациента на сервер, где установлена программа;
- опрос пациентов, которым идет рассылка сообщений через программный продукт, с помощью сформированных анкет;
- оценка жалоб ответственных-дежурных врачей, работающих с программой;
- оценка записей в журнале технических сбоев в работе программы;
- оценка записей пациентов, зарегистрированных в «журнале жалоб и предложений», которым идет рассылка SMS-рекомендаций через программу;
- оценка частоты неверных SMS-сообщений с данными пациента, переданными на центральный сервер.

Результаты первичных данных при формировании оценки рисков приведены на диаграммах 5–12.



Диаграмма 5 - Результаты статистического анализа анкет фельдшеров-лаборантов

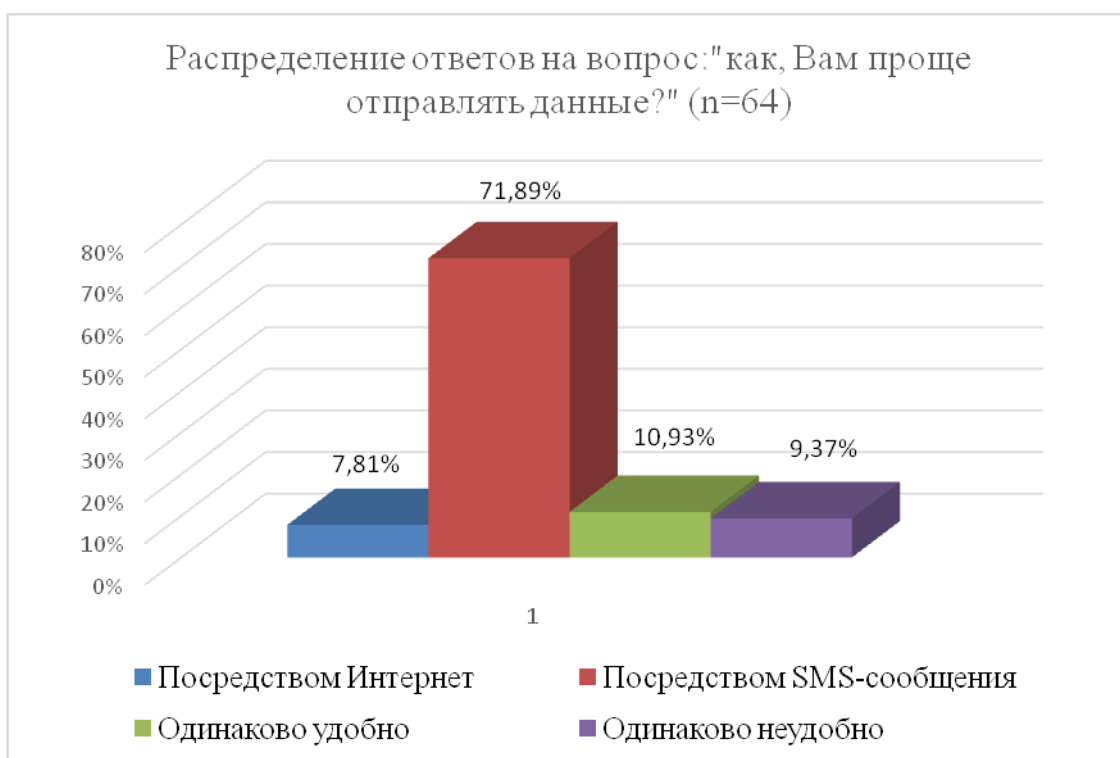


Диаграмма 6 - Результаты статистического анализа анкет-опросников о способе отправки данных, проведенных среди фельдшеров-лаборантов



Диаграмма 7 - Результаты статистического анализа анкет-опросников пациентов

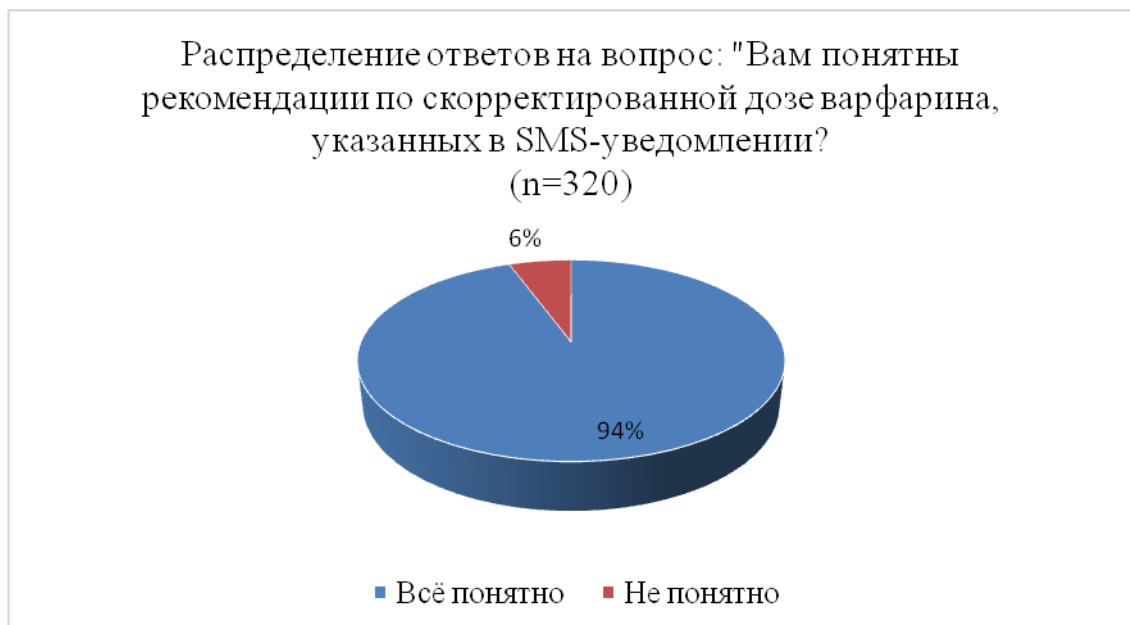


Диаграмма 8 - Результаты статистического анализа анкет-опросников о способе отправки данных, проведенных среди пациентов

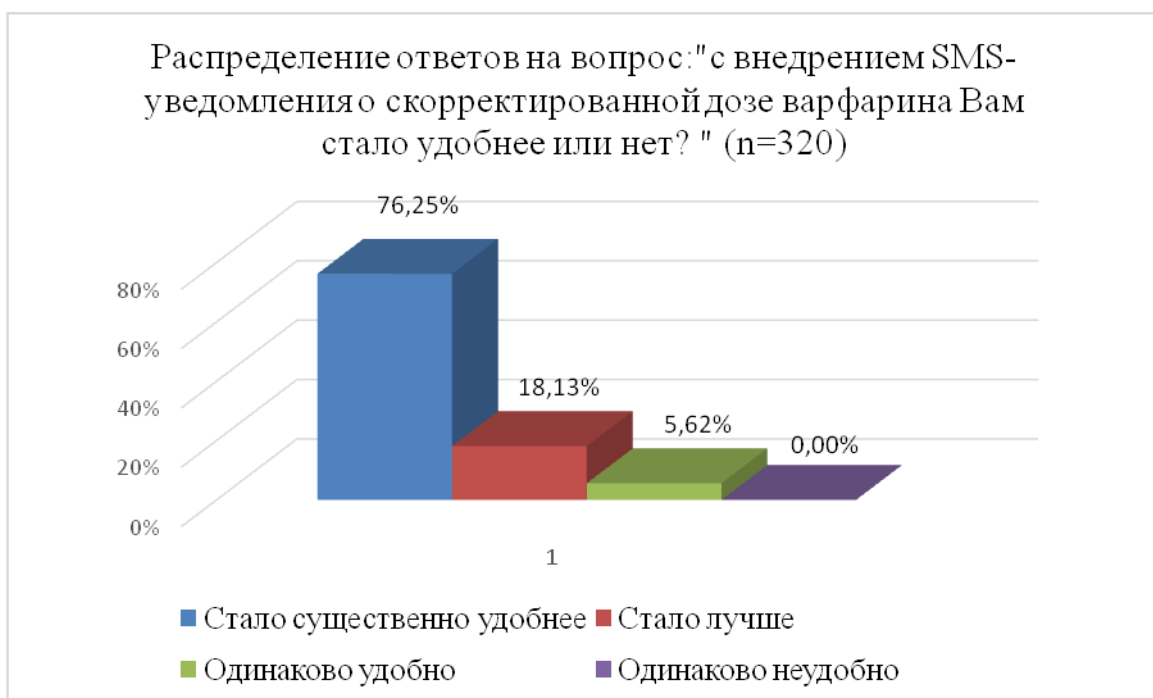


Диаграмма 9 - Результаты статистического анализа анкет-опросников о корректировках доз препарата, проведенных среди пациентов

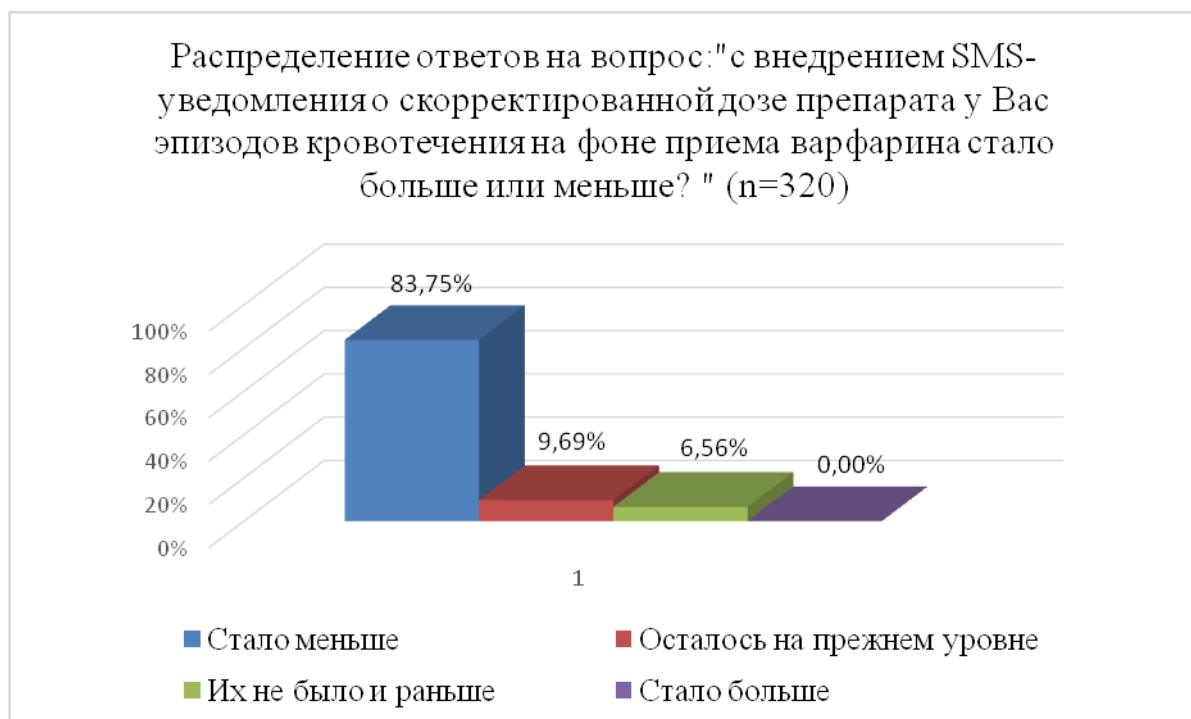


Диаграмма 10 - Результаты статистического анализа анкет-опросников о последствиях корректировок доз препарата, проведенных среди пациентов



Диаграмма 11 - Результаты статистического анализа анкет-опросников, проведенных среди пациентов, об улучшении работы системы

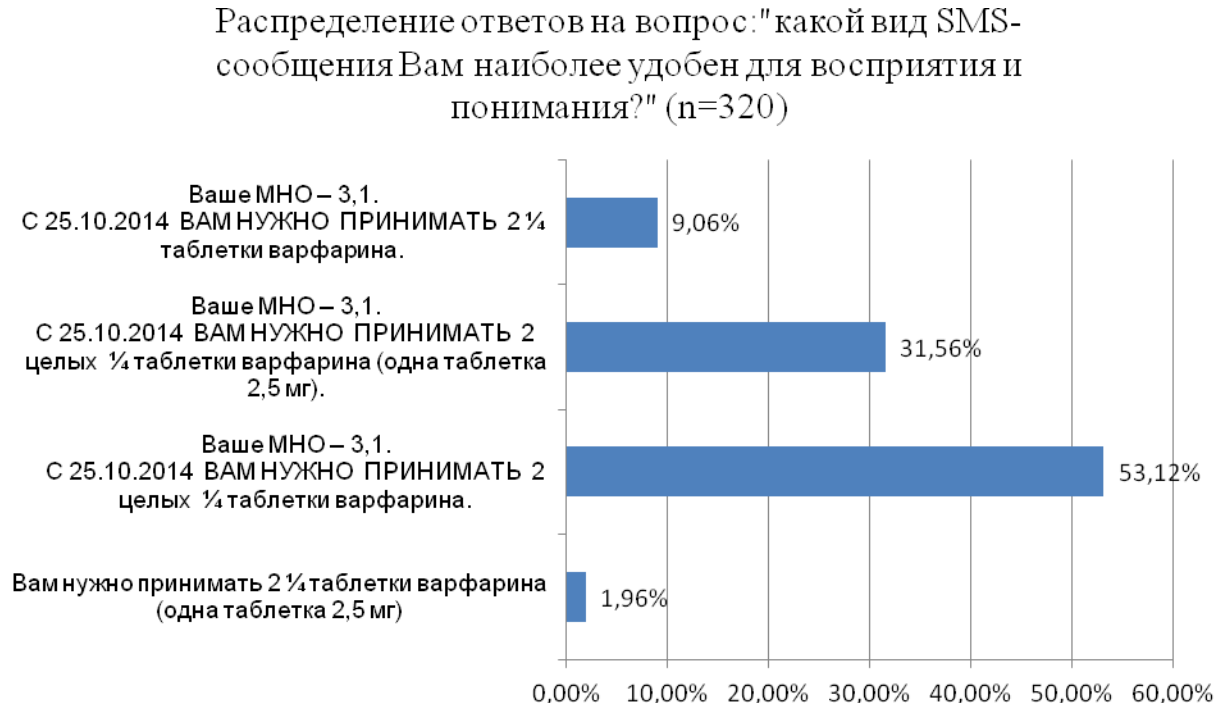


Диаграмма 12 - Результаты статистического анализа анкет-опросников, проведенных среди пациентов, об удобстве работы системы

После разработки программы и начала ее эксплуатации был проведена оценка рисков функционирования программы. В рамках этой работы оценивалась возможность наступления негативных событий, которые могли бы нанести вред человеку [256, 257]. С целью оценки вероятности наступления нежелательных событий была построена эмпирическая шкала уровня риска, представленная в таблице 7.

Таблица 7 - Эмпирическая шкала уровня риска

Определение вероятности наступления события	Частота событий
Постоянная	1
Частая	$\geq 10^{-3}$
Возможная	$< 10^{-3}$ и $\geq 10^{-4}$
Эпизодическая	$< 10^{-4}$ и $\geq 10^{-5}$
Маловероятная	$< 10^{-5}$ и $\geq 10^{-6}$
Невозможная	$< 10^{-6}$

Идентификация риска осуществлялась на основании анализа осуществленных консультаций. За указанный период времени было проведено 12744 консультаций пациентов с помощью программного продукта. Зарегистрированная частота негативных событий (до внесения изменений в структуру работы системы) представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Зарегистрированная частота негативных событий

Определение события	Зарегистрированная частота
Ошибка формирования лаборантом SMS-сообщения с данными пациента	158 эпизодов
Отправка ошибочных данных по пациенту в SMS-сообщении или посредством Интернет-связи (неправильный код, неверная доза препарата, неверный анализ)	46 эпизодов
Недоставка рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения (общее)	261 эпизодов
Не доставлены данные пациенту (ошибка номера, ошибка при формировании данных, человеческий фактор)	179 эпизодов
Выключен телефон пациента	76 эпизодов
Отсутствие Интернет связи, необходимой для работы программы	7 эпизодов
Технические проблемы у мобильного оператора	6 эпизода
Неправильное формирование ответственным дежурным врачом рекомендаций для пациента	2 эпизода
Отказ в работе программы	НЕ зарегистрировано
Техническая неисправность сервера, на которой установлен программный продукт	3 эпизода
Неправильное восприятие пациентом SMS-сообщения с рекомендациями дежурного врача	8 эпизодов

На основании полученных результатов и вычисленных значений

вероятности наступления событий анализа были определены следующие категории рисков:

- риск, сопряженный с неправильным формированием лаборантом SMS-сообщения с данными пациента (данные не распознавались программой) (R1);
- риск, сопряженный с отправкой ошибочных данных по пациенту в SMS-сообщении или посредством интернет-связи (R2);
- риск, сопряженный с ошибкой номера, на который необходимо отправлять SMS-сообщения с данными пациента (R3);
- риск, сопряженный с недоставкой рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения (R4);
- риск, сопряженный с неправильным формированием ответственным дежурным врачом рекомендаций для пациента (R5);
- риск, сопряженный с отсутствием Интернет-соединения, необходимого для работы программного продукта (R6);
- риск, обусловленный технической неисправностью сервера, на котором установлен программный продукт (R7);
- риск, обусловленный отсутствием мобильной связи или Интернет-соединения, необходимых для передачи данных по пациенту лаборантом (R8);
- риск, сопряженный с неправильным восприятием пациентом SMS-сообщения с рекомендациями дежурного врача (R9).

Для оценки соотношения вероятности появления опасности и тяжести её последствий была построена матрица риска [16]. С целью улучшения восприятия информации при построении таблицы использован метод цветового картирования, где оранжевой заливкой выделена зона очень опасного риска, желтой – зона нежелательного риска, зона приемлемого риска – без заливки. С учетом тяжести вреда здоровью и вероятности события все выявленные категории рисков были внесены в созданную матрицу (таблица 9).

Таблица 9 - Матрица рисков (оценка риска по отношению к тяжести вреда)

		Пренебрежимо малая (S1)	Незначительная (S2)	Серьезная (S3)	Критическая (S4)	Катастрофическая (S5)
		Тяжесть вреда				
Вероятность наступления риска	Постоянная (V5)					
	Частая (V4)	R1		R2, R4		
	Возможная (V3)	R3	R6, R7, R8	R9, R5		
	Эпизодическая (V2)					
	Маловероятная (V1)					
	Невозможная (V0)					

После идентификации рисков, определения их источников, возможных угроз опасности была проведена работа по управлению рисками. Она заключала в себе разработку и внедрение экономической выгодных для данной программы рекомендаций и мероприятий, направленных на снижение стартового уровня риска до приемлемого финального уровня. Управление риском базировалось на результаты динамической оценки риска, технологический и экономический анализы потенциала и среды функционирования программ «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0», действующую и прогнозируемую нормативную базу. В общем случае управление рисками сводилось к снижению вероятности появления опасности или к снижению тяжести её последствий.

При анализе рисков было выявлено, что максимальный риск сопряжен с:

- неправильным восприятием пациентом SMS-сообщения с рекомендациями дежурного врача (R9);
- недоставкой рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения (R4);
- отправкой ошибочных (неверных) данных по пациенту в SMS-сообщении или посредством интернет-связи (R2).

К ошибочным данным были отнесены:

- неверно указанная доза принимаемого пациентом препарата;
- неверно указанное значение контрольного лабораторного показателя (МНО);
- неверно указанный индивидуальный код пациента.

Во всех случаях формирование риска R2 обусловлено исключительно человеческим фактором и не связано с работой программного продукта.

Анализ возникновения риска R4 выявил следующие предрасполагающие моменты:

- выключен телефон пациента;
- мобильная связь в зоне нахождения пациента недоступна;
- технические проблемы у мобильного оператора;
- данные не были переданы лаборантом.

Взаимосвязи между работой программы и возникновением риска выявлено не было.

Риск R5 сопряжен исключительно с человеческим фактором.

Риск R9 связан исключительно с человеческим фактором.

По результатам анализа в работу программ «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0» был внесен ряд дополнений и исправлений, разработаны методические рекомендации по работе с программой. Предпринятые меры позволили риски исключить или снизить до приемлемого уровня.

Сводные данные по оценке рисков и описание мер по управлению риском приведены в таблицах 10, 11.

Таблица 10 - Сводная таблица по менеджменту риска

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск, сопряженный с неправильным формированием лаборантом SMS-сообщения с данными пациента (R1)	Человеческий фактор (с работой программы не сопряжен)	V3S1	<p>Всем лаборантам розданы памятки по формированию SMS-сообщений;</p> <p><i>Доработка программы</i> – программа автоматически оценивает все входящие SMS, в случае выявления ошибок SMS блокируется, и лаборант уведомляется о неправильной SMS.</p>	Исключено

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
<p>Риск, сопряженный с отправкой ошибочных данных по пациенту в SMS-сообщении или посредством Интернет связи (R2)</p>	<p>Человеческий фактор (с работой программы не сопряжен)</p>	<p>V4S3</p>	<p>Проводятся индивидуальные и групповые занятия по правильности формирования SMS-сообщений;</p> <p><i>Доработка программы</i> – программа автоматически оценивает входящие данные, в случае несовпадения кода пациента с районном проживания или присланной принимаемой дозы препарата с ранее назначенной сообщением отдельно помечается, и в дальнейшем его интерпретация требует действий врача.</p>	<p>Риск события снижен до уровня V1S3</p>

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск, сопряженный с ошибкой номера, на который необходимо отправлять SMS-сообщения с данными пациента (R3)	Человеческий фактор (с работой программы не сопряжен)	V1S1	<i>Доработка программы</i> – программа автоматически оценивает все входящие SMS; при правильном получении SMS с данными пациента лаборант автоматический уведомляется о принятии сообщения к работе.	Исключено

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск сопряженной с недоставкой рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения (R4)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выключен телефон пациента; 2. Мобильная связь в зоне нахождения пациента недоступна; 3. Технические проблемы у мобильного оператора; 4. Данные не были переданы лаборантом (с работой программы не сопряжен). 	V3S3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведены индивидуальные и групповые занятия с пациентами, где им объяснено о необходимости держать мобильный телефон включенным для получения рекомендаций по SMS. 2. <i>Доработка программы</i> – информация передаётся по дублирующим каналам связи: Интернет SMS-шлюз и SMS-шлюз "Beeline". 3. Все SMS отслеживаются до момента поступления их на телефон пациента, с последующим уведомлением врача о доставки SMS. 	Риск события снижен до уровня V1S3

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
<p>Риск, сопряженный с неправильным формированием ответственным дежурным врачом рекомендаций для пациента (R5)</p>	<p>Человеческий фактор (с работой программы не сопряжен)</p>	<p>V3S3</p>	<p>Каждому врачу выдано руководство по эксплуатации программы;</p> <p>Проводятся индивидуальные занятия с врачами по работе с программой;</p> <p>Результаты анализов МНО и дозы препарата многократно дублируются. Информация выводится в текстовом и графическом видах. Перед отправкой сообщения идет запрос на подтверждение рекомендаций и рассылку данных;</p> <p>Рекомендовано к работе допускать врачей, имеющих категорию не ниже второй;</p> <p>Определена оптимальная нагрузка на одного врача в день (до 150 человек).</p>	<p>Риск события снижен до уровня V1S3</p>

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск, сопряженный с отсутствием Интернет соединения, необходимого для работы программного продукта (R6)	Сбой в работе Интернет провайдера; Неисправность оборудования, обеспечивающего Интернет соединение; Наличие задолженности за Интернет связь (с работой программы не сопряжен)	V3S2	<p><i>Доработка программы</i> – на сервере идет автоматический анализ финансового баланса. При снижении до определенного значения происходит автоматическое уведомление ответственного лица;</p> <p>В структуру работы системы введен дополнительный (страховочный) Интернет провайдер;</p> <p>Для бесперебойной работы программы имеется запасное оборудование, отвечающее за Интернет соединение</p>	Риск события снижен до уровня V1S2

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск, обусловленный технической неисправностью сервера, на котором установлен программный продукт (R7)	Неисправность оборудования (с работой программы не сопряжен)	V3S2	Вся информация зеркально дублируется на втором сервере. В случае возникновения проблем с основным сервером работа переключается на второй (дублирующий) сервер.	Исключен

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
Риск, обусловленный отсутствием мобильной связи или Интернет-соединения, необходимых для передачи данных по пациенту лаборантом (R8)	<p>Неисправность оборудования;</p> <p>Наличие задолженности за связь;</p> <p>Технические проблемы у мобильного оператора (с работой программы не сопряжен).</p>	V3S2	<p><i>Доработка программы</i> – информация передаётся по дублирующим каналам связи: Интернет SMS-шлюз (SMS-pilot) и SMS-шлюз "Beeline";</p> <p><i>Доработка программы</i> – программа позволяет вносить данные о результатах анализов вручную.</p>	Исключен

Идентификация риска	Выявленные причины, определяющие возникновение риска	Уровень риска	Меры по управлению риском	Событие
<p>Риск, сопряженный с неправильным восприятием пациентом SMS-сообщения рекомендациями дежурного врача (R9)</p>	<p>Человеческий фактор (с работой программы не сопряжен)</p>	<p>V3S3</p>	<p>Всем пациентам розданы памятки участника «Системы централизованного мониторинга МНО»;</p> <p>Проведено анкетирование пациентов, по результатам которого выбрана оптимальная структура SMS;</p> <p>В структуру работы системы внедрена «горячая линия», по которой пациент может позвонить и задать интересующие его вопросы;</p> <p>При критических показателя МНО с пациентом созванивается лично врач.</p>	<p>Риск события снижен до уровня V1S3</p>

Таблица № 11 - Итоговые риски программ

Идентификация риска	« Warfarin manager»	«Warfarin manager 0.1.0»
Риск, сопряженный с неправильным формированием лаборантом SMS-сообщения с данными пациента (R1)	Исключено	Исключено
Риск, сопряженный с отправкой ошибочных данных по пациенту в SMS-сообщении или посредством Интернет-связи (R2)	Риск события - V1S3	Риск события - V1S3
Риск, сопряженный с ошибкой номера, на который необходимо отправлять SMS-сообщения с данными пациента (R3)	Исключено	Исключено
Риск, сопряженный с недоставкой рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения (R4)	Риск события - V2S3*	Риск события - V1S3

Идентификация риска	« Warfarin manager»	«Warfarin manager 0.1.0»
Риск, сопряженный с неправильным формированием ответственным дежурным врачом рекомендаций для пациента (R5)	Риск события - V1S3	Риск события - V1S3
Риск, сопряженный с отсутствием Интернет-соединения, необходимого для работы программного продукта (R6)	Риск события - V1S2	Риск события - V1S2
Риск, обусловленный технической неисправностью сервера, на которой установлен программный продукт (R7)	Исключен	Исключен
Риск, обусловленный отсутствием мобильной связи или Интернет-соединения необходимых для передачи данных по пациенту лаборантом (R8)	Исключен	Исключен

Идентификация риска	« Warfarin manager»	«Warfarin manager 0.1.0»
Риск, сопряженный с неправильным восприятием пациентом SMS-сообщения с рекомендациями дежурного врача (R9)	Риск события - V1S3	Риск события - V1S3

* Риск развития R4 (недоставка рекомендаций до пациента посредством SMS-сообщения), который может возникнуть при работе с программой «Warfarin manager», сопряжен с технической работой мобильного оператора и не зависит от работы программы.

4.3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА МНО

Основой лечения больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями, искусственными клапанами и нарушениями ритма сердца является адекватная антитромботическая терапия, основным компонентом которой является длительный приём пероральных антикоагулянтов. Несмотря на всё большее распространение прямых пероральных антикоагулянтов основными препаратами для длительного лечения остаются антагонисты витамина К, а для пациентов с искусственными клапанами сердца и клапанной фибрилляцией предсердий это единственно возможный вариант. Однако наличие узкого терапевтического окна, необходимость мониторингования и трудности с поддержанием Международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне ограничивают применение варфарина в широкой клинической практике. В последнее время повысились требования к адекватности создаваемого варфарином антикоагулянтного эффекта – процент измерений МНО,

попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70 % [162]. Только при таких значениях возможно достижение необходимого безопасного антикоагулянтного эффекта варфарина, обеспечивающего профилактику тромбоэмболических осложнений, уменьшение числа инвалидизации и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

4.4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМИ ВТЭО

Венозные тромбоэмболические осложнения представляют собой значимую медико-социальную проблему. Несмотря на развитие медицины и достигнутые успехи в их лечении и профилактике, частота встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений остается на достаточно высоком уровне и составляет 1-2 случая на 1000 человек в год [22, 264]. Фатальным осложнением тромбоза глубоких вен является массивная ТЭЛА, которая занимает одно из лидирующих мест в структуре летальности госпитализированных больных как хирургического, так и терапевтического профиля. Пациенты, перенесшие острый эпизод тромбоэмболии легочной артерии имеют высокий риск развития хронической легочной гипертензии, которая характеризуется развитием тяжелой сердечно-легочной недостаточности, и, как следствие, снижением качества жизни и сокращением её продолжительности [22].

Для венозных тромбоэмболических осложнений характерно высокая склонность к рецидивам, которая сохраняется на протяжении длительного времени после выявленного первого тромботического эпизода. Только адекватная антикоагулянтная терапия является единственной доказанной возможностью медикаментозного предотвращения рецидивов ВТЭО. При этом она должна быть не только эффективной, но и безопасной. Несмотря на распространение прямых пероральных антикоагулянтов, варфарин по-прежнему занимает лидирующие позиции среди препаратов, которые назначают для длительной терапии у пациентов, перенесших 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 12.

Таблица 12 - 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, статистический значимых отличий выявлено не было.

Венозные тромбоэмболические осложнения являются одними из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний после острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения и одной

из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [39]. Для них характерен рецидивирующий характер течения, а при отсутствии адекватной антитромботической терапии у 50 % пациентов с симптомным проксимальным тромбозом глубоких вен разовьется рецидив в течение 3 месяцев. Частые рецидивы тромбоза глубоких вен существенно увеличивают риск развития посттромбофлебитического синдрома, который может причиной развития трофических язв, значительно снижающих качество жизни человека. У 2–4 % пациентов, которые перенесли тромбоэмболию легочной артерии, развивается хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, которая требует постоянного дорогостоящего лечения [39]. Антикоагулянты являются основой лечения ВТЭО. Несмотря на появление и активное распространение прямых пероральных антикоагулянтов, варфарин остается лидирующим препаратом, который назначается для продленной антитромботической терапии. Это обусловлено его финансовой доступностью и наличием лабораторного контроля его терапевтического эффекта. Однако варфарин обладает очень узким терапевтическим окном, что делает регулярный лабораторный контроль и своевременную корректировку дозы препарата неотъемлемым условием адекватной антитромботической терапии.

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.

Все это ведет к увеличению материальных потерь, связанных с длительным и не всегда успешным лечением хронической венозной недостаточности и постэмболической легочной гипертензии, и как следствие

- инвалидизации людей. У пациентов отмечается значительное снижение их социальной активности и уровня качества жизни.

4.5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий – одна из наиболее частых нарушений ритма сердца. Частота встречаемости фибрилляции предсердий значительно увеличивается с возрастом – от 1,5 % в 50–59 лет до 23,5 % к 80–89 годам. Основная причина роста инвалидизации и смертности среди лиц с фибрилляцией предсердий связана с высоким риском возникновения у них тромбоэмболических осложнений, в частности, кардиоэмболических инсультов, риск которых увеличивается более чем в 5 раз. [38]. Именно фибрилляция предсердий является основной причиной кардиоэмболических инсультов (45 % всех кардиоэмболических инсультов) и других системных эмболий [67].

Снижение риска развития тромбоэмболических осложнений с применением антикоагулянтной терапии является одной из основных концепций в лечении фибрилляции предсердий. Поддержание адекватного уровня антикоагуляции наряду с предотвращением тромбоэмболических осложнений способствует снижению общей смертности пациентов с нарушениями ритма сердца [213, 214].

При сравнении 2 подгрупп пациентов с фибрилляцией предсердий было выявлено:

- среднее значение баллов по шкале CHA₂DS₂VASc в первой подгруппе составило 3,7±1,09; во второй – 3,4±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±0,72; во второй 1,2±0,64

Основные результаты исследования представлены в таблице 13. **За два года наблюдения** в первой подгруппе пациентов зарегистрировано 5 (1,4 %)

эпизодов кишемических 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 13 - 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 кровоотечений, потребовавших госпитализацию	3 (0,43 % в год)	5 (1,51 % в год)	$p = 0.067$
Летальность по другим причинам	2 (1ОИМ, 1- неизвестно)	1 ОИМ	$p = 0.971$

При анализе частоты геморрагических осложнений было выявлено, что эпизоды больших кровоотечений, 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 14.

Таблица 14 - Геморрагические осложнения в исследуемых группах

Группа	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 оценке показателей МНО у пациентов второй подгруппы было выявлено, что среднее время нахождения МНО в лечебном диапазоне составило 36,2 % времени, что говорит о неэффективности проводимой профилактики тромбоэмболических осложнений. Для сравнения, в 1 подгруппе пациентов среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 69,4 %, что значительно больше, чем у пациентов второй подгруппы ($p<0,05$).

Распределение значений МНО представлено на диаграмме 13.

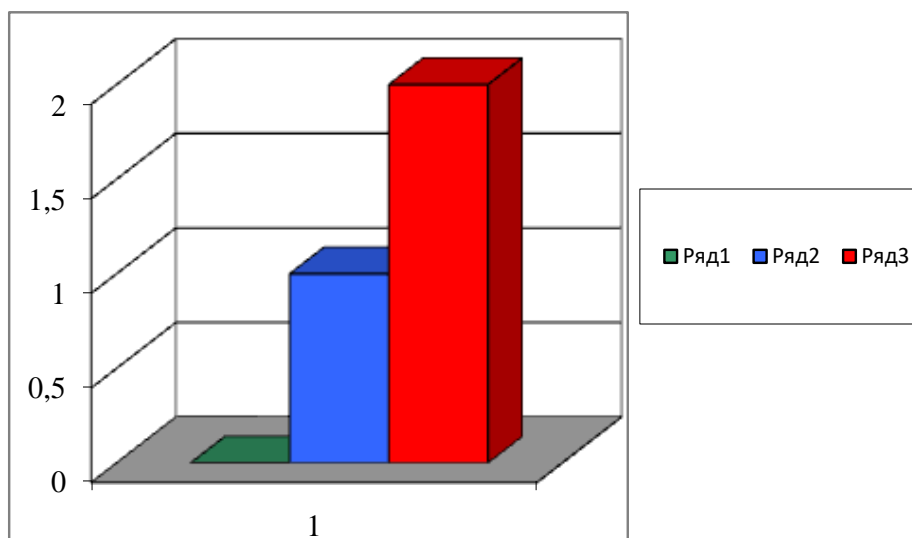


Диаграмма 13 - Распределение значений МНО

Тромбоэмболические осложнения – это именно то, что ведёт к инвалидизации и ограничивает продолжительность жизни огромного числа пациентов с фибрилляцией предсердий [5]. Профилактика тромбоэмболических осложнений имеет большее значение для продления жизни, чем антиаритмическая терапия, направленная на поддержание синусового ритма. Применение антитромботических препаратов существенно уменьшает риск неблагоприятного исхода у лиц с любой формой мерцательной аритмии [283]. Антогонисты витамина К, в частности варфарин, остаются наиболее часто используемыми препаратами, которые используются для профилактики тромбоэмболий. Однако данная группа препаратов характеризуется узким терапевтическим окном. Необходимо удерживать баланс между эффективным предупреждением тромбоэмболических осложнений и возможностью избежать геморрагических осложнений. Единственным эффективным способом достижения данного баланса у пациентов, принимающих антогонисты витамина К, является организация качественного и своевременного мониторинга МНО у пациентов.

Оценивая распределение значений МНО в проведенном исследовании по отношению к целевому диапазону у пациентов разных групп и сопоставляя их с частотой полученных осложнений, можно сделать вывод, что положительный эффект от приема антогонистов витамина К у пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях, практически полностью нивелирован. Несмотря на прием варфарина у данной группы пациентов сохраняется высокий риск развития тромбозомболических осложнений и как следствие – раннего летального исхода.

4.6. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы клапанная патология различной этиологии составляет от 7 до 13 %, а приобретенные пороки сердца в индустриально развитых странах встречаются в 2,5 % случаев. Клапанная болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти у лиц молодого и среднего возраста [115]. Протезирование клапанов сердца является одним из основных методов лечения поражений клапанов сердца, а антитромботическая терапия является неотъемлемой частью реабилитации пациентов после этих операций. Обеспечение адекватной антитромботической терапии является важным аспектом терапии и реабилитации данных пациентов

Проведенное диссертационное исследование выявило низкую эффективность антитромботической терапии у пациентов с искусственными механическими клапанами сердца, наблюдавшихся вне системы. Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 40,1 %, что было значительно ниже, чем в подгруппе пациентов, патронирующихся в условиях системы – 73,2 % ($p < 0,01$). Данный факт нашел отражение в частоте различных осложнений (тромбозомболических и геморрагических), которых

было больше в подгруппе больных, патронирующихся врачами общей практики по месту жительства пациента.

Общие данные по частоте осложнений представлены в таблице 15.

Таблица 15 - 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 два летальных исхода в отличие от пациентов, наблюдавшихся в условиях системы, в которой летальных исходов не было.

Срок службы механических протезов и качество жизни пациентов напрямую зависят от эффективности и безопасности антитромботической

терапии. Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) – единственные препараты, которые могут использоваться у данной группы больных. Только своевременный и адекватный мониторинг МНО может обеспечить качественную реабилитация пациентов после кардиохирургических операций, позволит максимально увеличить срок службы механического протеза, снизить процент инвалидизации и летальности у пациентов с искусственными протезами.

Проведенная работа продемонстрировала неэффективность общепринятой организации патронажа пациентов с искусственными клапанами сердца. В сравнении с пациентами, находящимися в условиях системе централизованного мониторинга МНО, у пациентов, которые патронировались врачами общей практики по месту жительства, риск тромбоэмболических осложнений, развития малых геморрагических осложнений оказался статистически значимо выше. Все это приводит к существенному увеличению социально значимых показателей, таких как летальность и инвалидизация у пациентов, наблюдающихся вне системы мониторинга.

4.7. 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 [21] и альтернатив непрямым антикоагулянтам 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») [253, 82, 83]. Показатели, получаемые в результате опроса, отражали общее благополучие и степень удовлетворенности в тех сферах жизнедеятельности пациента, которые находятся в зависимости от состояния здоровья. Опросник включал в себя 36 пунктов, систематизированных в восемь шкал: психическое здоровье, физическое функционирование, общее здоровье, ролевая деятельность, телесная боль, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние. Диапазон значений каждой шкалы варьировал от 0 до 100 баллов, где 100 баллов соответствует полному здоровью. В результате определяются 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 [168].

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 16).

Таблица 16 - 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
Психологический 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 ($p \leq 0.01$).

Кардиохирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения клапанного порока [115]. Протезирование клапанов остается одним из самых распространенных методов оперативного лечения. Ежегодно в мире имплантируют от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов [100]. Число операций по протезированию увеличивается в среднем на 5–7 % в год [115]. Однако даже идеально проведенная операция не гарантирует выздоровления. Важным аспектом, определяющим качество жизни пациентов после кардиохирургических операций, является организация реабилитационного процесса в послеоперационном периоде, неотъемлемой частью которого является продленная антитромботическая терапия. Уровень ее эффективности и безопасности определяет частоту осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца и, как

следствие – изменение качества жизни пациентов, что является важным и относительно независимым, самостоятельным интегральным показателем состояния здоровья больных, а также позволяет выявить дополнительные преимущества и недостатки проводимой терапии и должен обязательно изучаться наряду с другими клиническими и инструментальными показателями [140, 166].

Оценивая изменения качества жизни пациентов при разных способах организации мониторинга МНО, можно заключить, что сложившийся алгоритм ведения пациентов, принимающих антогонисты витамина К, 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.

4.8. 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). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, приверженность к терапии (комплаентность) – это соблюдение пациентом всех рекомендаций лечащего врача, в том числе медикаментозное лечение, питание и ведение здорового образа жизни [178]. Снижение комплаентности пациента неизбежно приводит к худшим результатам терапии, значительно увеличивает риск возникновения осложнений, отрицательно влияет на качество жизни пациентов и повышает стоимость терапии [60; 218; 149].

Каждый год в структуре общей заболеваемости из-за неудовлетворительной приверженности пациентов к лечению погибает 125 тысяч больных. Кроме того, до 10 % стационарных больных находятся на лечении из-за неисполнения рекомендаций и назначений лечащего врача [136].

При оценке данных отслеживания международного нормализованного отношения за первый квартал исследования получены следующие результаты: среднее значение несоответствия между назначенной врачом дозой варфарина и данными, собранными от пациента во время следующего приема, составило 7,89 %; в 82,83 % случаев больные пропускали установленный день контроля МНО. Визит определенной доли больных приходился на последующую неделю после установленной даты контроля международного нормализованного отношения, и, в конечном счете, 56,7 % пациентов не явились на прием к лечащему врачу. Полученные результаты демонстрируют низкий уровень комплаентности пациентов к лечению антикоагулянтами непрямого действия в раннем периоде исследования, что вероятно, связано с неудовлетворительной осведомленностью больных в процессе лечения и недостаточным интересом специалистов к результатам продленной антитромботической терапии у больных групп риска.

В финальном периоде исследования среднее значение количества несовпадений между врачебными назначениями по дозировке варфарина и результатами, которые пациент сообщал во время следующего приема составило 1,12 %; пропускали установленный день контроля МНО больные в 32,58 % случаев, учитывая явку в последующую неделю после установленной даты контрольного определения – 18,41 %.

Таким образом, прирост комплаентности по несовпадению между врачебными назначениями по дозировке препарата и результатами, которые пациент сообщал при следующем визите, составил 6,77 %. Увеличение комплаентности при неявке пациентов для сдачи МНО в назначенный день

составило 50,3 %. С учетом визита в последующие 7 дней после назначенной даты контроля прирост показателей комплаентности составил 37,6 %.

Полученные результаты умеренно превышают повышение комплаентности в других исследованиях [111;147].

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что приверженность антикоагулянтной терапии – один из ключевых компонентов эффективной и безопасной профилактики тромбоэмболических осложнений, способных существенно влиять на отдаленный результат лечения. Как показывает практика, вид лечения и популяционный состав населения не влияют на комплаентность в группе больных с бессрочным приемом препаратов для сердечно-сосудистой системы [257, 86]. Причем высокая комплаентность может быть не достигнута даже в случае удовлетворительной информированности пациентов о достоинствах терапии. Неудовлетворительная комплаентность может быть следствием необходимости частого приема лекарственного средства, его размера и рассеянности пациента, а типичные результаты приверженности к терапии в отдельных случаях не достигают 50% [257].

При лечении антагонистами витамина К высокая комплаентность – важнейший фактор, позволяющий сохранять время нахождения МНО в лечебном диапазоне 70% и более. Многие пациенты считают необходимость регулярного мониторинга МНО неудобством, а некоторые амбулаторные больные вообще не имеют возможности посещать лечебное учреждение из-за своего заболевания или удаленности своего места жительства. Кроме того, на значение МНО могут влиять продукты питания или лекарственные взаимодействия, не зависящие от приверженности к ежедневному режиму дозирования [257].

Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что система мониторинга МНО обеспечивает существенный прирост комплаентности пациентов, обеспечивающий возможность удержания времени терапевтического диапазона МНО на должном уровне.

4.9. ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА МНО С ПРИМЕРАМИ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ

Полученные в ходе диссертационной работы результаты находят подтверждение в иностранных научных исследованиях, в которых наглядно демонстрируется прямая связь между уменьшением эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений и временем нахождения МНО в лечебном диапазоне [182; 251]. Согласно литературным данным, адекватной антитромботическая терапия считается при значении времени МНО в терапевтическом диапазоне 70 % и более [84; 266]. В ходе проведенного диссертационного исследования была проиллюстрирована крайне низкая эффективность и безопасность патронажа пациентов, принимающих антагонисты витамина К, врачами общей практики лечебно-профилактических учреждений. Итоговое время нахождения пациентов в лечебном диапазоне МНО за 2 года наблюдения было 36,9 %, что практически полностью сводит на нет позитивный эффект от приема антитромботических препаратов, увеличивая при этом риск возникновения геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Необходимо также отметить, что динамика изменений значений МНО в группе пациентов, патронирующихся вне системы, имела выраженный нелинейный характер. Коэффициент вариации средних значений МНО равнялся 41,4 %, что существенно увеличивает риск различных осложнений при терапии антагонистами витамина К.

В ходе проведенного исследования была доказана высокая клиническая эффективность системы централизованного мониторинга МНО при патронаже пациентов, принимающих антогонисты витамина К. Именно при такой форме взаимодействия между врачом-специалистом и пациентом

достигается эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен и нарушением ритма сердца независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения. Полученное в условиях системы среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 71,3 %, что соответствует лучшим мировым показателям [269]. Данные, полученные в ходе зарубежных исследований, [198] показывают, что повышение ВТД на 24,5 % позволяет уменьшить количество ишемических инсультов в 1,82 раза, а смертность от тромботических осложнений – в 2,88 раза. Благодаря введенной системе централизованного мониторинга МНО показатель ВТД на территории Курской области увеличился на 36,9 %.

Важно отметить и высокую согласованность в работе врачей системы мониторинга и медперсоналом амбулаторно-поликлинических учреждений. В случае возникновения жизнеугрожающих ситуаций у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, персонал системы мониторинга активно участвует в организации оказания помощи пациентам. Обязательно ставится в известность медперсонал лечебного учреждения, к которому прикреплен пациент, включая административных работников. Для этой цели в системе мониторинга предусмотрена база личных и рабочих телефонов медперсонала, работающего в лечебных учреждениях, включенных в систему. Все мероприятия обязательно мониторируются во времени и фиксируются в электронной истории болезни. Примером подобного взаимодействия могут служить представленные ниже клинические случаи.

Клинический случай № 3.

Пациент Ш., 1953 г. р., житель Курской области. В 2013 г. выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, однако от приема антикоагулянтов отказался. После перенесенного инсульта по кардиоэмболическому типу в 2017 г. начал прием варфарина. Включен в систему централизованного мониторинга МНО в мае 2018 г. При очередном

определении МНО выявлена выраженная гипокоагуляция (МНО – 8). Выполнен активный звонок пациенту. Выяснилось, что в связи с учащением пароксизмов ФП, терапевтом по м/ж произведена смена антиаритмической терапии, назначен кордарон, который потенцирует действие варфарина. Последние 2-е суток пациента беспокоили выраженные носовые кровотечения, однако за помощью не обращался. Дежурный врач системы МНО поставил в известность о данной клинической ситуации дежурного врача центральной районной больницы (ЦРБ) по месту жительства пациента, принято решение об экстренной госпитализации. В условиях ЦРБ по м/ж выполнена передняя тампонада полости носа, назначена гемостатическая терапия под контролем показателей гемостаза. При контрольном звонке пациенту и дежурному медперсоналу ЦРБ на следующий день было выяснено, что у пациента сохраняется носовое кровотечение. Принято решение о переводе пациента в областную клиническую больницу для оказания специализированной помощи. Дежурный врач системы МНО поставил в известность о данной клинической ситуации отоларинголога БМУ КОКБ. Перевод был согласован руководителем системы мониторинга с администрацией областной больницы. Пациент был переведен в ЛОР отделение, где выполнено переливание СЗП, передняя и задняя тампонада полости носа с хорошим клиническим эффектом. Выписан в удовлетворительном состоянии. В настоящее время пациент продолжает находиться под наблюдением врачей системы мониторинга.

Клинический случай № 4.

Пациентка К., 1995 г.р. в октябре 2017 г. оперирована в КХЦ г. Москвы, выполнено протезирование восходящего отдела аорты клапансодержащим кондуитом «Мединж – 23». Подобрана доза варфарина – 1,5 таб. (при выписке МНО – 2,4), рекомендованный диапазон при выписке – 2,0-3,0. 23.11.17 г. включена в систему централизованного мониторинга МНО. 2.12.18 г. при плановом определении МНО получены высокие значения

последнего – 12. При активном звонке пациентке дежурным врачом системы выяснилось, что в течение двух дней беспокоит выраженная общая слабость, склонность к гипотензии, однократно был черный стул. Пациентке незамедлительно была вызвана врачебная бригада скорой медицинской помощи. Дежурный врач системы МНО поставил в известность о данной клинической ситуации ответственного хирурга областной клинической больницы, куда пациентка была в экстренном порядке госпитализирована. Выполнен комплекс лабораторных и инструментальных методов дообследования, осмотрена хирургом. Выявлено желудочно-кишечное кровотечение на фоне острой язвы желудка. Проведен эндогемостаз. В последующем проводилась консервативная терапия с хорошим клиническим эффектом. В настоящее время пациентка продолжает находиться под наблюдением врачей системы мониторинга.

Система централизованного мониторинга позволяет не только эффективно предупреждать тромбоэмболические осложнения и участвовать в организации неотложных мероприятий пациенту, но и в ряде случаев она позволяет компенсировать недостаточную информированность врачей общей практики в вопросах варфаринотерапии. Одним из таких примеров может служить клиническая ситуация, возникшая в ходе работы системы.

Клинический случай № 5

Пациентка С., 1963 г. р. в 2010 г. оперирована в кардио-хирургическом центре г. Москвы по поводу перенесенного инфекционного эндокардита с поражением митрального клапана, выполнено протезирование МК. Целевой диапазон МНО при выписке – 2,5–3,5. Ежегодно осматривается кардиохирургом г. Москвы. В систему централизованного мониторинга МНО включена в 2016 г. Среднее время нахождения в терапевтическом коридоре – 74 %. Весной 2018 г. более месяца не являлась для плановой сдачи крови на МНО, в связи с чем врачом горячей линии был выполнен активной звонком пациентке. Выяснилось, что участковый терапевт убедил пациентку

о возможности замены варфарина на новые пероральные антикоагулянты при данной патологии. Врачом системы МНО были объяснены пациентке возможные последствия данной терапии. Руководителем системы МНО согласована госпитализация в кардиологическое отделение областной больницы с целью дообследования, исключения тромбоза протеза. По данным ЧПЭХО-КГ данных за тромбоз механического протеза в митральной позиции получено не было. Пациентка вернулась к приему варфарина, подобрана необходимая доза. По настоящее время находится в системе централизованного мониторинга МНО.

Подводя итог данному разделу можно заключить, что система мониторинга МНО, основанная на инновационных технологиях телемедицины, является новой формой взаимодействия врача-специалиста и пациента, Несмотря на то, что в условиях системы помощь оказывается дистанционно, она соответствует мировым показателям и обеспечивает эффективное снижение тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен, нарушением ритма сердца, принимающих антагонисты витамина К. Это подтверждается показателями среднего времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, частотой тромбоэмболических осложнений, летальности у пациентов в системе мониторинга. Оценивая клинические ситуации, с которыми ежедневно сталкивается врач системы, можно заключить, что система активно участвует в жизни пациента, принимающего непрямые антикоагулянты и помогает своевременно решать проблемы, связанные с приемом варфарина. За время своего существования алгоритм функционирования системы неоднократно модифицировался, программный комплекс системы совершенствовался и дорабатывался. В результате система мониторинга стала эффективным, социально-адаптированным инструментом профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4.10. ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА

Неадекватно организованная профилактика тромбоэмболических осложнений не только влечет за собой потерю здоровья населения, но и сопряжена с большими экономическими потерями, связанными с расходами на медицинское обслуживание заболевших, выплатами по больничным листам, дезорганизацией производства при массовой заболеваемости, оплатой пенсий по инвалидности, в случаях потери кормильца и т. д. В случае ранней смерти человека не компенсируются затраты общества на его содержание и обучение.

В России, как и во всём мире, заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе ТЭЛА, кардиоэмболические инсульты, тромбозы искусственных клапанов сердца) являются ведущей причиной смертности и больших социально-экономических потерь [48; 88; 106; 195; 222]. Доказано, что с клинико-экономической точки зрения предупредить заболевание значительно рациональнее и дешевле, чем лечить [54; 142; 143; 244]. Очевидно, что для масштабной организации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходима существенная модернизация отечественного здравоохранения [95;121]. В современных условиях основным камнем преткновения развития и совершенствования здравоохранения является финансовая обеспеченность [13]. По данным ряда исследований, недостаточное финансирование здравоохранения является ключевым предиктором повышения летальности и потерь в качестве жизни по причине сердечно-сосудистых осложнений [188; 225]. Согласно данным ВОЗ, ни одна страна в мире не обладает экономическими ресурсами, достаточными для удовлетворения всех нужд национального здравоохранения [95]. Оптимизация расходов в здравоохранении является актуальной, мировой проблемой. В России средства, выделяемые на

финансирование здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования ограничены. В связи с этим введение новых технологий в медицине должно отвечать требованиям не только клинической, но и экономической эффективности. Медицинская помощь должна быть оказана в соответствии с современными стандартами при учете финансовой стороны вопроса.

Одним из эффективных инструментов, позволяющих соотнести клиническую эффективность с финансовыми затратами и найти пути оптимизации расходования ресурсов, является клинико-экономический анализ [101, 247]. Данный метод применим для оценки соотношения результатов медицинских манипуляций и расходов на их осуществление и необходимости внедрения различных технологий.

Клинико-экономический анализ включает в себя ряд независимых процессов:

1. Оценка расходов при применении других вариантов.
2. Анализ результативности всех других вариантов.
3. Оценка влияния расходов и результативности каждого из других вариантов друг на друга, обычно представленная соотношением расходов и результативности.

Концепция «издержек упущенных возможностей» (альтернативных издержек) лежит в основе методологии клинико-экономического анализа, т. е. деньги, потраченные на что-то одно, всегда можно было затратить на что-нибудь иное.

В структуре выделенного бюджета финансовые расходы на приобретение одного лекарственного средства в рамках льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан приводит к уменьшению расходов на покупку других медикаментов, т. е. одну и ту же сумму денег можно потратить всегда различными способами. «Упущенные возможности» возникают, когда закупка определенного товара или оплата услуги не позволяют получить или совершить что-то другое. В связи с этим,

руководство ЛПУ и медицинский персонал должны постоянно определять, что более необходимо населению в данный момент, и в соответствии с этим принимать решения.

Другой вид клинико-экономического анализа – «затраты-эффективность» [101]. Данный метод позволяет проанализировать расходы и полученный эффект при двух и более манипуляциях с различной результативностью, результаты которых находятся в одной системе исчисления (например, количество предупрежденных осложнений).

При проведении данного типа анализа рассчитывается соотношение затраты – эффективность по формуле:

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

где:

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

DC — прямые затраты;

IC — непрямые затраты;

EF — эффективность лечения (в выбранных единицах).

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 антогонисты витамина К. 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 (<https://www.kurskoms.ru/index/455-2018-09-21-13-28-34>). Сводные данные представлены в таблице 19.

Так стоимость ишемического инсульта была оценена в 127 000 рублей [10, 73], 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 [117].

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 [45]. 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:

$$(72,7 - 59) \times 642\,466 = 8\,801\,784,2 \text{ рублей.}$$

Таблица 19 - 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 возник-ия в год	Кол-во осложнений	Кол-во пациентов	Процент возник-ия 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 [85, 87]. 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 тромбоза эмболического осложнения.

Итоговая формула расчета экономических затрат выглядит следующим образом:

- *затраты для пациентов в системе* = $((230 \times 0,38) / 100) \times 16009,74 + ((770 \times 0,62) / 100) \times 127000 + ((220 \times 0,74) / 100) \times 77788,51 + ((550 \times 2,43) / 100) \times 55 + ((1000 \times 0,41) / 100) \times 1414 + (1000 \times 1000 \times 12) = \mathbf{12\ 753\ 463\ \text{рублей}}$;
- *затраты для пациентов вне системы с учетом летальных исходов* = $((230 \times 2,98) / 100) \times 16009,74 + ((770 \times 4,4) / 100) \times 127000 + ((220 \times 4,03) / 100) \times 77788,51 + ((550 \times 7,19) / 100) \times 55 + ((1000 \times 1,61) / 100) \times 1414 + ((1000 \times 1,13) / 100) \times 8801784,2 + (515 \times 1000 \times 12) = \mathbf{110\ 767\ 266\ \text{рублей}}$

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 антогонисты витамина К. Было получено:

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

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 антогонисты 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 [166]. Чаще всего рассчитывается коэффициент отношения выгоды к стоимости (Кв/с).

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

где:

Bt – общие выгоды за период времени t;

Ct – общая стоимость за период времени t;

r – уровень дисконтирования;

n – число временных периодов.

Если:

- $Kв/с > 1$ – выгода превосходит затраты, и программа является выгодной;
- $Kв/с = 1$ – выгода эквивалентна затратам;
- $Kв/с < 1$ – выгода меньше затрат и, следовательно, программа не является выгодной [166].

Была произведена оценка «затраты-выгода» за год использования системы со ставкой дисконтирования 3 % (значение, рекомендованное ВОЗ [31]), из расчета наблюдения за 1000 пациентов, принимающих антогонисты витамина К.

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

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

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 [166]. На основании проведенного исследования можно заключить, что патронаж пациентов в условиях **системы централизованного мониторинга МНО является экономически выгодным проектом отечественного здравоохранения, который позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антогонисты 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.**

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здоровье и жизнь человека – высшие ценности, которые являются приоритетными для любого государства [157]. 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 [64; 135]. Даже в тех странах, где большинство граждан проживает в сельской местности, основные медицинские ресурсы сконцентрированы в городских клиниках. Некоторые государства по-прежнему испытывают трудности при обеспечении транспортной доступности при оказании медицинской помощи. Практически все страны сталкиваются с проблемой нехватки высококвалифицированных врачей и других медицинских работников в отдаленных районах и сельской местности [98; 158]. В результате многие пациенты, которые по разным причинам не могут добраться до больницы, лишаются возможности получить консультацию необходимых специалистов [163]. В этом случае на помощь многим приходит телемедицина – процесс использования телекоммуникационных

технологий для передачи информации о состоянии здоровья пациента [159]. Сбор медицинских данных организуется с помощью специального телемедицинского оборудования, которое помогает передать их врачам для последующей обработки. Особенно актуальна такая помощь для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые нуждаются в систематическом наблюдении. Наглядным примером таких больных являются люди, которым жизненно необходимо принимать антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты), широко используемые для профилактики и лечения различных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Особенно это актуально для пациентов с искусственными механическими клапанами сердца, с тяжелой почечной недостаточностью или другими заболеваниями, при которых использование прямых оральных антикоагулянтов невозможно, или клиническая ситуация требует обязательного контроля степени гипокоагуляции [84]. Невозможно осуществлять качественную реабилитацию больных после хирургической коррекции клапанов сердца без организации эффективной и безопасной антитромботической терапии.

Клинический эффект антагонистов витамина К у разных пациентов достаточно variabelен. Для каждого пациента доза подбирается индивидуально и требует постоянного контроля уровня коагуляции, и методом такого контроля является определение лабораторного анализа – МНО. Только регулярный и качественный мониторинг показателя крови МНО и своевременная коррекция дозы антикоагулянта являются залогом эффективной профилактики развития тромбозов и тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антагонисты витамина К [154;113]. Основополагающий критерий качества лечения антагонистами витамина К является время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона [44]. Снижение этого показателя ниже 65-70 % времени сопряжено с повышением рисков тромбозов и серьезных геморрагических осложнений [205;224]. Если МНО систематически

находится ниже 2,0, эффективность антагонистов витамина К очень быстро падает, и лечение легко превращается в имитацию.

Согласно данным регистра GARFIELD, включающим в себя сведения о 9971 пациенте, частота возникновения ишемического инсульта, крупных геморрагических осложнений и летальность в ближайший год после выявления фибрилляции предсердий были существенно ниже, когда время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона было не менее 60 % времени [240].

Результаты данных исследований SPORTIF III и IV наглядно демонстрируют, что наименьшие частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений (включая геморрагический инсульт) и летальность отмечаются, когда время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне превышает 75 % [191]. У пациентов с тромбоэмболией легочной артерии риск развития летального исхода в ближайший год достоверно увеличивается в 3,8 раз, если указанный показатель составлял 40–49 %, и – в 8 раз, когда он не превышал 40 % [259]. Выживаемость пациентов с механическими клапанами сердца будет существенно хуже, если вариабельность целевых значений МНО превышает 30 % [184]. Все вышеизложенное наглядно иллюстрирует высокую степень значимости обеспечения условий своевременного и качественного определения МНО для пациентов, принимающих антагонисты витамина К, и наличия возможности своевременно получать рекомендации врача по корректировке дозы препарата.

К сожалению, на практике организовать качественное определение МНО и контроль дозы антикоагулянта сложно. Накопленный опыт различных лечебно-профилактических учреждений доказывает, что сложившийся, общепринятый алгоритм ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, не позволяет достичь адекватного уровня продленной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Невсегда лаборатории лечебных

учреждений могут своевременно и качественно определить анализ крови МНО, зачастую для лабораторного исследования требуется записать пациента заранее, а результат анализа становится известным, в лучшем случае, только на следующий день. По-прежнему отмечается низкая информированность врачей общей практики в вопросах лечения антагонистами витамина К, а интенсивная работа специализированных врачей из-за увеличения частоты посещений порой не позволяет персонализировать терапию для каждого пациента, также отмечается «зауженность» клинического восприятия врачом. Часто врачи боятся назначать антагонисты витамина К тем больным, которым они показаны, из-за боязни развития различных геморрагических осложнений. Все вышеописанное приводит к тому, что около половины пациентов, которым прием антагонистов витамина К жизненно необходим, не начинают терапию или вскоре прекращают ее [236].

А в ряде случаев адекватную продленную тромбопрофилактику получают только 8 % пациентов от количества тех, кому она показана [107]. 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 14).

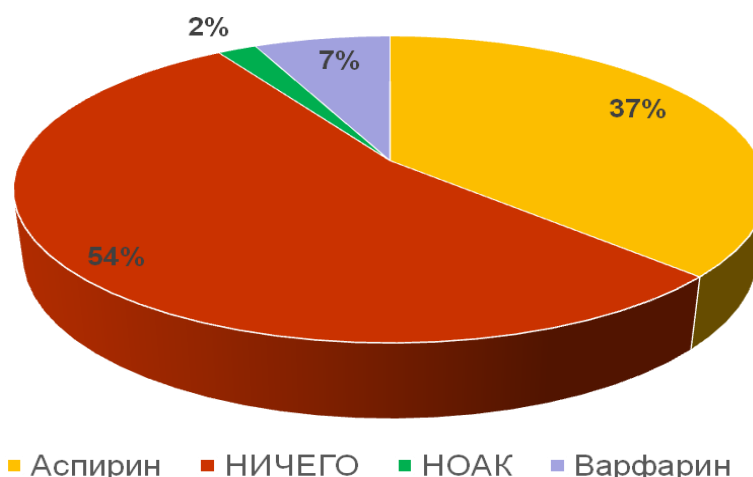


Диаграмма 14 - Анти тромботическая терапия до поступления в стационар у пациентов с ОНМК на фоне фибрилляции предсердий (n=1135)

Как видно из представленной диаграммы, абсолютное большинство пациентов не получают адекватной анти тромботической терапии, что влечет за собой существенное ухудшение социально значимых показателей, таких как инвалидизация, летальность и т. д.) [12], и как следствие – приводит к значительным экономическим потерям, сопряженным с лечением осложнений. Определенным способом решения данной проблемы может являться более широкое использования прямых анти коагулянтов, которые характеризуются быстрым началом действия, минимальным лекарственным взаимодействием и отсутствие необходимости контроля МНО. Однако, их высокая цена и наличие пациентов, которым они противопоказаны, не позволяют в обозримом будущем полностью заменить антогонисты витамина К. И вопросы, сопряженные с организацией мониторинга МНО у пациентов, принимающих антогонисты витамина К, будут актуальны еще длительное время.

Даже в проведенных международных контролируемых клинических исследованиях по организации профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, в которых

участвовали специализированные лечебные учреждения и врачи с достаточно высокой квалификацией и уровнем знаний в области лечения антагонистами витамина К, а в дальнейшем предпринимались усилия по мониторингу качества терапии антагонистами витамина К, время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона было в России ниже 60%. [198; 199; 249]. В обычной повседневной врачебной практике лечения антагонистами витамина К результаты, как правило, оказываются намного хуже, что существенно влияет на частоту осложнений и качество жизни пациентов.

Доказано, что длительное лечение антагонистами витамина К отражается на качестве жизни пациентов, которое может как снижаться, так и повышаться [6; 91; 169; 193; 207; 242]. Вектор направления изменения качества жизни целиком зависит от особенностей наблюдения за пациентом [50], 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 антогонисты 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 новая форма взаимодействия врача и пациентов, принимающих антагонисты витамина К.

В работе системы используется относительно новая форма взаимодействия врача и пациента – дистанционная. Которая, в условиях массового обслуживания, при дефиците времени квалифицированных врачей, позволила существенно повысить эффективность и безопасность продленной профилактики различных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до современного мирового уровня. Внедрение системы в здравоохранение Курской области позволило обеспечить среднее время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО в не менее 70 %, что значительно выше показателей по России [1;99].

Данный факт позволил вывести организацию реабилитации пациентов после кардиохирургических операций, различных тромбоэмболических 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, тромбоэмболических 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 К с 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. Систематический анализ разговоров врачей-специалистов,

работающих в системе мониторинга, с пациентами позволил прийти к выводу, что каждый пациент, патронирующийся в системе, не менее четырех раз в год беседует с врачом лично по телефону. В ходе этих разговоров выясняются изменения в здоровье пациента, даются советы по правильному образу жизни, осуществляется коррекция терапии. 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 здоровья 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. [25,155]. Подобранный цветовая гамма страницы дает возможность выделить наиболее важные элементы страницы, сделать необходимые акценты во входящей информации, не вызывая при этом раздражения у дежурного врача. 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.

Технологичность любого нового метода и его клиническая эффективность должны быть всегда тесно связаны с понятием экономической эффективности. Именно высокая себестоимость и организационные проблемы являются основными препятствиями для развития телемедицины. Только создание и внедрение экономически эффективных и высококачественных медицинских услуг будет залогом перспективного развития любых нововведений в здравоохранении, работающих на основе систем телемедицины. Накопленный многолетний опыт функционирования системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К в Курске, в которой зарегистрировано уже более 2700 человек (по состоянию на 2019 год), наглядно демонстрирует, что новая форма взаимодействия врача и пациента, основанная на инновационных технологиях, обеспечивает существенную экономию бюджетных средств при более высокой клинической эффективности и безопасности. По соотношению затраты/эффективность система централизованного мониторинга МНО позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы от тромбэмболических

осложнений в сравнении с мониторингом больных, принимающих антогонисты витамина К, в амбулаторно-поликлинических учреждениях!

Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ наглядно продемонстрировал один из своих законов: не все то дешево, что дешево [20]. 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 тромбоэмболических 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 антогонисты витамина К. При этом речь идет не о долгосрочной перспективе прибыли, которая должна быть достигнута через длительный промежуток времени, а о краткосрочной. Уже через год функционирования системы централизованного мониторинга МНО отмечается достижение значимого клинико-экономического эффекта, который в перспективе будет только расти, т. к. внедрение данной системы существенно повысило доступность и эффективность специализированной помощи, позволило преодолеть опасения врачей общего профиля по поводу безопасности лечения антагонистами витамина К. А удержание среднего времени нахождения МНО в лечебном диапазоне не менее 70 % позволяет ежегодно сохранять десятки жизней людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями 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 15). С 2014 года отметилась 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.

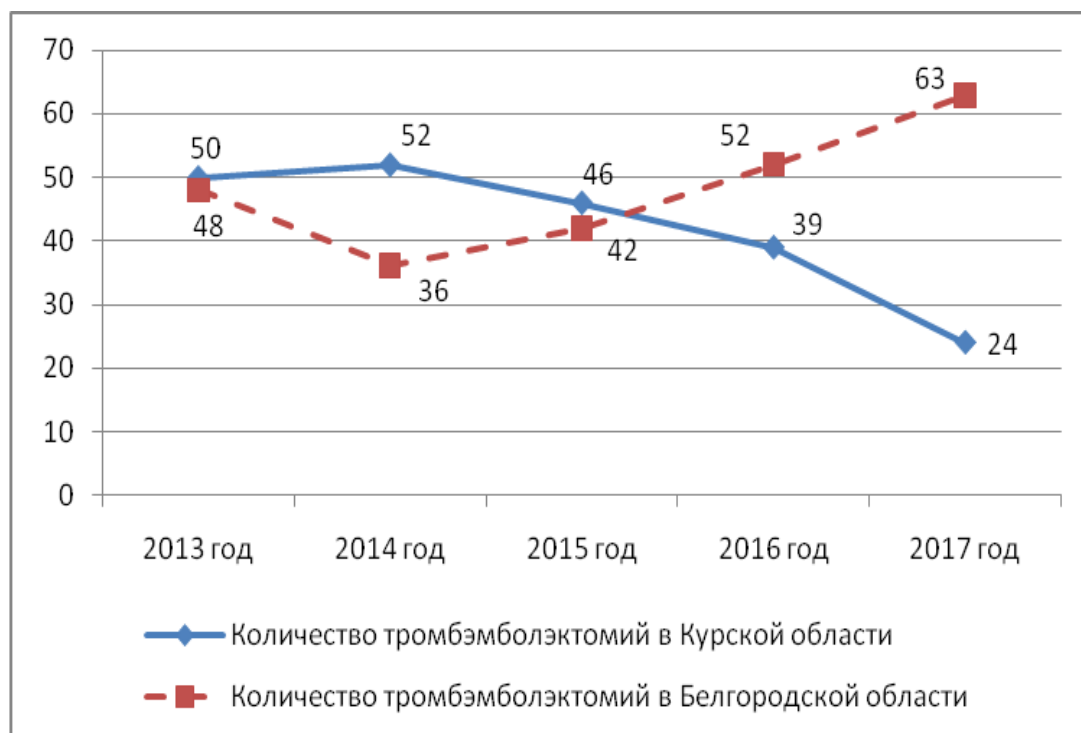


Диаграмма 15 - Ежегодное количество выполненных тромбэмболэктомий в районных ЛПУ сердечно-сосудистыми хирургами областной больницы

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 [148] 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 оральных 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 обработки данных (Диаграмма № 16) было выявлено, что уже через полгода от момента назначения препаратов больше половины пациентов бросали прием антикоагулянтов, а через год назначения врача соблюдали только 22,6 % пациентов.

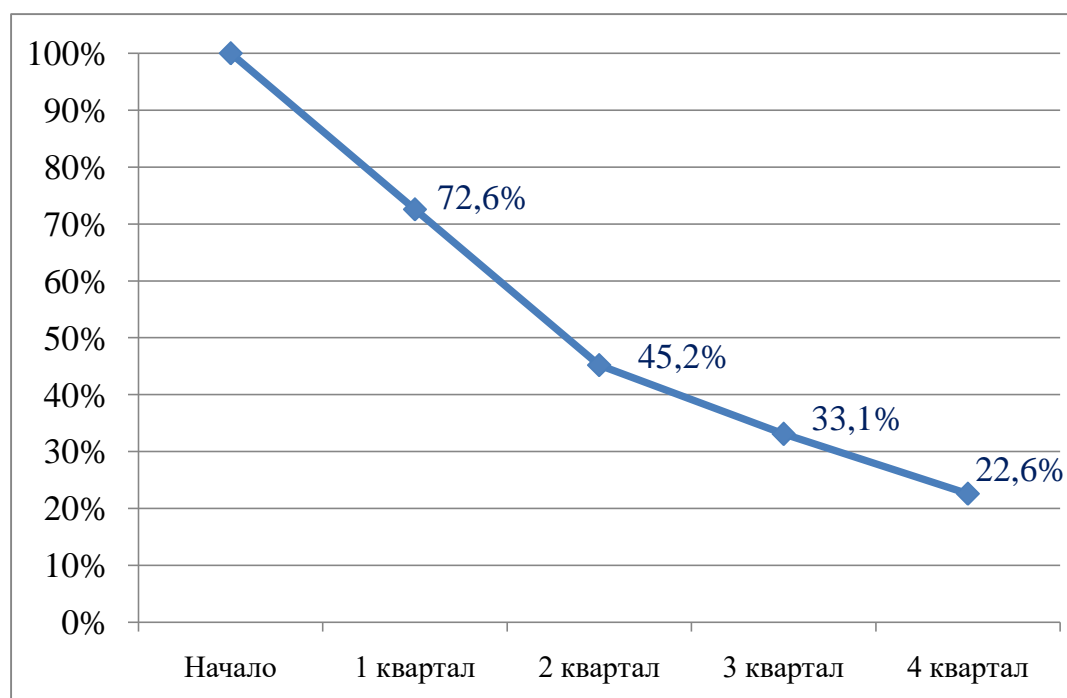


Диаграмма № 16 - Процент пациентов, которые продолжали принимать прямые оральные антикоагулянты (n – 124)

Практический во всех случаях, причиной отказа от приёма прямых оральных 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 антогонистов витамина К у 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 антогонистов витамина К тем пациентам, кому она показана. Часто пациентам даже с очень высоким риском развития тромбэмболических осложнений антиромботическая терапия ограничивается только назначением

аспиринсодержащих препаратов, что не способствует сохранению здоровья и жизни человека.

Внедрение системы мониторинга вывело продленную антитромботическую терапию на качественно новый уровень, превратив терапию антогонистами витамина К из 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 лечебный процесс мобильное приложение для телефонов пациентов (Рисунок 10). 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.

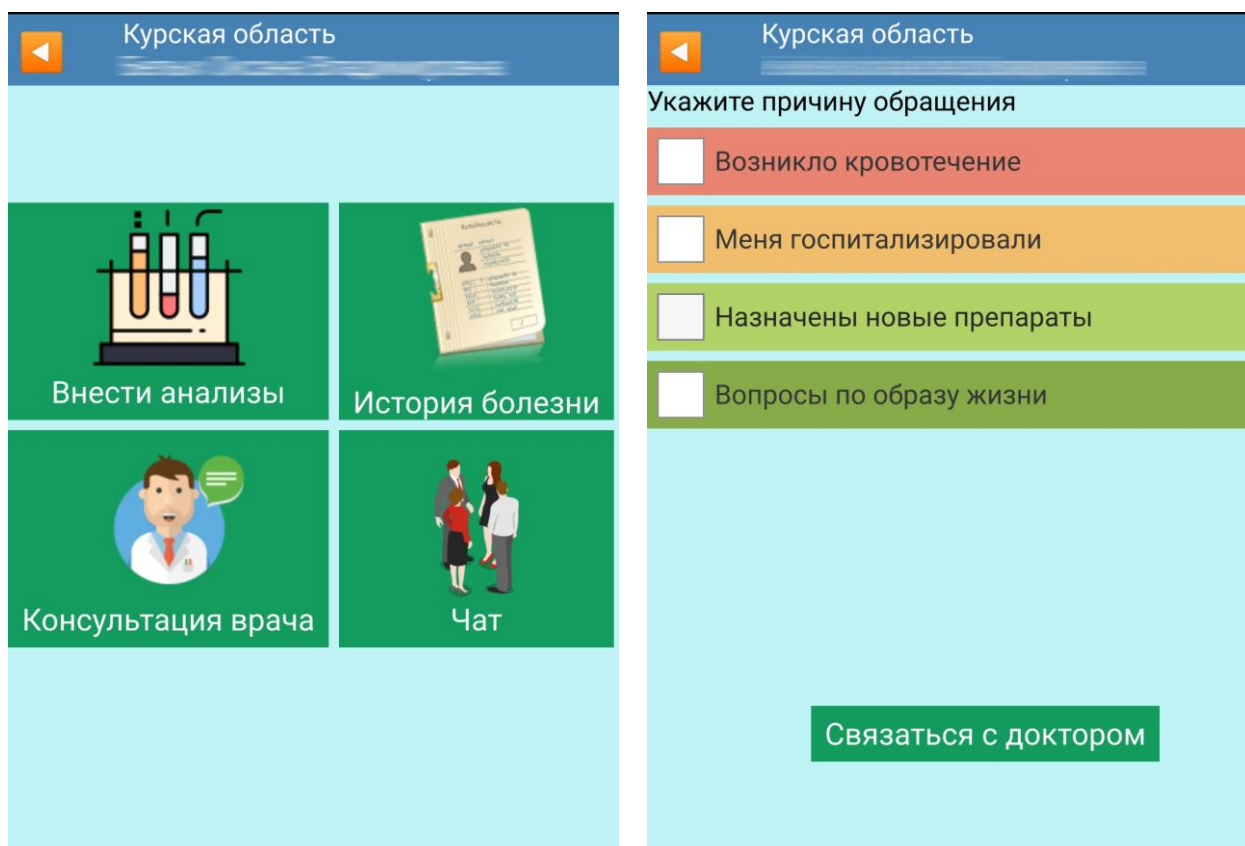


Рисунок 10 - Рабочие окна мобильного приложения

Приложение было предложено для пользования пациентами в начале июня 2019 года на бесплатной основе. В первую очередь, оно предлагалось лицам трудоспособного возраста, работа которых сопряжена с частыми поездками в другие регионы, а также родителям, чьи дети получают антагонисты витамина К.

Нововведение 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. № 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.

Оценивая среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) в условиях системы мониторинга в динамике, было выявлено, что внедрение мобильного приложения позволило повысить приверженность пациентов к лечению, что проявилось в достижении среднего ВТД 75 %. Этот факт еще больше повысил эффективность и безопасность профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К, и позволил быть на одном уровне с лучшими мировыми показателями.

В настоящее время, проводится работа по интеграции сторонних сервисов в работу программы мониторинга, в частности: программы Cobas IT-1000, Лабораторной Информационной Системы, программ для формирования электронных реестров ЛПУ. Всё это позволяет программам «Warfarin manager» и «Warfarin manager 0.1.0» гармонично вписываться в информационный мир, окружающий клинициста.

На протяжении всего времени функционирования системы осуществляется работа по управлению рисками. Программные комплексы совершенствуются, внедряются новые экономически выгодные алгоритмы

взаимодействия между пациентом, системой мониторинга и амбулаторно-поликлиническими учреждениями.

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 тромбоембологических осложнений, а с 2016 использование специализированных компьютерных систем разрешены ГОСТ Р 56377–2015 – Клинические рекомендации «Профилактика тромбоемболических 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 антогонистами витамина К является важным фактором, определяющим частоту тромбоемболических и геморрагических осложнений при лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
2. При проведении мониторинга МНО в амбулаторно-поликлинических учреждениях среднее время пребывания пациентов в целевом интервале МНО составляет 34–37 %, что не позволяет эффективно предупреждать тромбоемболические 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 антивитамин К препаратами является новой формой взаимодействия врача и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих антогонисты витамина К, основанная на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях и представляющая собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.
4. Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии антогонистами витамина К препаратами позволяет удерживать среднее время нахождения МНО в терапевтическом интервале не менее 70 % времени, что обеспечивает более высокий уровень эффективности и безопасности профилактики тромбоемболических 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 клинико-лабораторной модели, достоверно повышается, в основном за счет психологического компонента здоровья.
7. Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии антивитамином 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 также для больных, перенесших тромбоз глубоких вен, применение системы централизованного мониторинга МНО позволит обеспечить большую эффективность и безопасность профилактики тромбоэмболических осложнений.
2. При создании системы мониторинга МНО необходимо соблюсти ряд требований:
 - обеспечить возможность качественного и достоверного определения МНО во всех лечебных учреждениях региона;
 - информировать пациента о результате анализа и рекомендациях врача в день сдачи анализа крови на МНО;
 - обеспечить наличие специализированного программного комплекса, позволяющего врачу-специалисту в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение МНО 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 МНО в других регионах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

ВТЭО – венозные тромбозмболические 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 – тромбозмболия легочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

ЭВМ – электронная вычислительная машина

IP – Internet Protocol.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования / В. А. Сулимов [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 116–123.
2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике / А. А. Соколова [и др.] // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 7. – С. 36–40.
3. Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для Российского здравоохранения / И. М. Антонов [и др.] // Креатив. кардиология. – 2010. – № 1. – С. 35–41.
4. Антикоагулянты : каталог товаров // wer.ru. Ваша верная аптека. – Режим доступа: https://wer.ru/medicines/lekarstva_ot_bolezney_krovi/antikoagulyanty/page-3/, свободный
5. Антитромботическая терапия при мерцательной аритмии : учеб.-метод. пособие / [под ред. Б. А. Сидоренко]. – М., 2010. – 65 с
6. Аркадьева, Г. В. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоемболий антикоагулянтами при сердечно-сосудистой патологии / Г. В. Аркадьева, А. Э. Радзевич, А. Н. Седов // Рос. кардиол. журн. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 86–96.
7. Арустамян, Г. Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи [Электронный ресурс] // Гос. управление. Электрон. вестн. – 2011. – № 29. – С. 1–13. – URL: http://e-journal.spa.msu.ru/uploads/vestnik/2011/vipusk_29_dekabr_2011_g./problemi_upravlenija_teorija_i_praktika/arustamyan.pdf.

8. Безопасность СМС сообщений. Системы защиты персональных данных [Электронный ресурс] // SMSfeedback : сайт компании "Камет-софт". – URL: <https://www.smsfeedback.ru/httpsvpnsms.php>.
9. Богачев, В. Ю. Варфарин. Смерть откладывается // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 15. – С. 797–803.
10. Боголепова, А. Н. Фармакоэкономическая эффективность нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом / А. Н. Боголепова, Д. Ю. Белоусов, А. Е. Чеберда // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 4-1. – С. 86–92.
11. Бокарева, И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарева, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 512 с.
12. Бокерия, Л. А. Успехи и проблемы российской кардиохирургии / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Здравоохранение. – 2012. – № 3. – С. 24–33.
13. Бокерия, О. Л. Откажемся ли мы от варфарина? / О. Л. Бокерия, Т. И. Копалиани // Анналы аритмологии. – 2016. – № 2. – С. 87–95.
14. Васильков, В. Г. Возможности использования телекоммуникационных технологий в медицине критических состояний : (обзор литературы, ч. 1) / В. Г. Васильков, В. С. Щукин // Вестн. интенсив. терапии. – 1998. – № 1. – С. 3–6.
15. Васильков, В. Г. Телекоммуникационные технологии и развитие службы медицины критических состояний / В. Г. Васильков, А. И. Сафронов // Информ. технологии. – 2000. – № 6. – С. 48–50. (99)
16. Васильков, Ю. В. Риски менеджмента и менеджмент рисков : монография / Ю. В. Васильков, Л. С. Гущина. – Ярославль : Изд. дом Н. П. Пастухова, 2011. – 265 с.
17. Владзимирский, А. В. Телемедицина : монография / А. В. Владзимирский. – Донецк : Цифровая тип., 2011. – 437 с.

18. Власенко, А. В. Анализ уязвимостей и моделирование атак на данные трафика “https” / А. В. Власенко, П. И. Дзьобан // Вестн. Адыгейс. гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-математ. и технич. науки. – 2017. – № 2 (201). – С. 109–115.
19. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / Н. А. Новикова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 21–24.
20. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения) // Рацион. фармакотерапия. – 2009. – № 1 (10). – С. 5–14.
21. Воробьев, П. Поддай руку старому другу варфарину // Вестн. Моск. гор. науч. об-ва терапевтов : газета. – 2007. – № 17.
22. Воробьева, Н. М. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоемболических осложнений: проблемы и перспективы / Н. М. Воробьева, Е. П. Панченко // РКЖ. – 2015. – № 3 (119). – С. 7–17.
23. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. S. Mendis, P. Puska, V. Norrving ; Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2013. – 163 с.
24. Вудворд, Дж. Комплаенс, приверженность, согласие – дело не в названии / Дж. Вудворд, Д. Элдридж // Новая медицина тысячелетия. – 2011. – № 5. – С. 16–19. (102)
25. Гавричкова, Е. С. Влияние цвета на восприятие человека / Е. С. Гавричкова, О. А. Петрова // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2012. – № 8. – С. 300–301.
26. Гарнец, А. А. Проблемы внедрения медицинских информационных систем и подходы их решения // Вісник Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля. – 2013. – № 4 (2). – С. 29–33.
27. Горбунова, Е. В. Внедрение централизованного контроля МНО в Кузбассе / Е. В. Горбунова, С. А. Макаров, О. Л. Барбараш // Комплекс.

- проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2. – С. 105–110.
28. Гусев, Е. И. Проблема инсульта в России // Журн. неврологии и психиатрии. Прил. «Инсульт». – 2003. – № 9. – С. 3–5.
 29. Дземешкевич, С. Л. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца / С. Л. Дземешкевич, Е. П. Панченко // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 10. – С. 427–430.
 30. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий [Электронный ресурс] : рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. – 2012. – Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf, свободный
 31. Динамика среднего размера назначенных пенсий [Электронный ресурс] : обновлено 04.03.2019 // Федер. служба гос. статистики : офиц. сайт. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/urov/doc3-1-1.htm, свободный.
 32. Довгалевский, П. Я. Инновационная медицинская технология амбулаторного лечения артериальной гипертензии на основе компьютерной Internet-системы и мобильной телефонной связи / П. Я. Довгалевский, В. И. Гриднев, А. Р. Киселев // Современ. мед. технологии. – 2008. – № 1. – С. 91–93.
 33. Домашний мониторинг. Интегральные решения DiViSy для домашнего мониторинга, телепатронажа и дистанционного общения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.divisy.ru/Areas-Of-Application/Home-Monitoring/>, свободный.
 34. Дюк, В. А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. А. Дюк, В. Эмануэль. – СПб. : Питер, 2003. – 528 с.
 35. Есян, А. М. Антикоагулянтная терапия у пациента с хронической болезнью почек и фибрилляции предсердий // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 243–252.

36. Затейщиков, Д. А. Вопросы организации лечения антикоагулянтами / Д. А. Затейщиков, М. Ю. Исаева // Клинич. практика. – 2012. – № 3. – С. 51–62.
37. Здравоохранение в России 2017 : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики. – М., 2017. – 170 с. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf, свободный.
38. Изолированная форма фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы аритмологии. – 2006. – № 2. – С. 39–47.
39. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы: как решить дилемму между клиническими потребностями и ограниченными финансовыми ресурсами? / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы аритмологии. – 2006. – № 4. – С. 21–28.
40. Инглис, С. Структурированная поддержка по телефону или телемониторинга программ для пациентов с хронической сердечной недостаточностью / С. Инглис, Р. Кларк, Ф. Макалистер // Кокрановская база данных систематических обзоров. – 2010. – Вып. 8.
41. Информационные технологии в медицине / под ред. Г. С. Лебедева, О. В. Симакова, Ю. Ю. Мухина. – М. : Радиотехника, 2010. – 152 с.
42. Информационные технологии в медицине : (тематич. науч. сб.) // под ред. Г. С. Лебедева, О. В. Симакова, Ю. Ю. Мухина. – М. : Радиотехника, 2010. – 152 с.
43. Исаев, Т. М. Методы оценки экономической эффективности телемедицины // Вопр. экономики и права. – 2012. – № 49. – С. 77–83.
44. Использование программного обеспечения «DAWNAC» для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники / О. С. Напалкова [и др.] // Ученые зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – № 2. – С. 32–35.
45. Исследование, посвященное оценке «стоимости» человеческой жизни [Электронный ресурс] // Портал Финансового университета при

Правительстве РФ. – URL: <http://www.fa.ru/org/div/cos/press/News/2018-02-14-1.aspx>.

46. Казаков, В. Н. Телемедицина в практике семейного врача / В. Н. Казаков, А. В. Владзимирский, Е. Т. Дорохова // Укр. журн. телемедицини та медичної телематики. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 124–130.
47. Как анализировать медицинскую информацию (некоторые базовые понятия доказательной медицины) / А. К. Цыбин [и др.] // Мед. панорама. – 2003. – № 3. – С. 3–7.
48. Калинина, А. М. Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи / А. С. Калинина, А. В. Концевая, А. Д. Деев // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 60–66.
49. Канорский, С. Г. Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 684–692.
50. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из клинического исследования / Е. Л. Артанова [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 154–157.
51. Кишкун, А. А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории / А. А. Кишкун, А. Л. Гузовский. – М. : Лабора, 2007. – 256 с.
52. Кларк, Э. Л. Сердечная недостаточность 2011: обзор избранных исследований, способствовавших последним достижениям клинической кардиологии / Э. Л. Кларк // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 2. – С. 119–128.

53. Клинико-экономический анализ лечения ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией / В. В. Машин [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 579–582.
54. Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбозных осложнений / Д. Ю. Белоусов [и др.] // Качеств. клинич. практика. – 2006. – № 1. – С. 51–63.
55. Клинико-экономическое обоснование создания системы централизованного лабораторного мониторинга безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии в Архангельской области / Н. А. Воробьева [и др.] // Лаборатор. служба. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 56–62.
56. Клиническая эффективность технологии динамического амбулаторного наблюдения за больными артериальной гипертензией с использованием компьютерной системы и мобильной телефонной связи / В. А. Шварц [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 358–362.
57. Козлова, А. С. Тенденции развития телемедицины и ее влияние на страховой рынок России / А. С. Козлова, Д. С. Тараскин // Вестн. Саратов. гос. соц.-эконом. ун-та. – 2018. – № 2 (71). – С. 144–148.
58. Козлова, Т. В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии варфарином / Т. В. Козлова, Т. В. Таратута // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 1532–1535.
59. Колесник, А. Ю. Международный опыт мониторинга медицинских услуг и оценка результативности в сфере здравоохранения : аналитическая записка : подготовлено при поддержке Агентства США по междунар. развитию (USAID). – [Б. м.], 2005. – [57 с.]
60. Конради, А. О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // Спр. поликлин. врача. – 2007. – № 6. – С. 8–12.
61. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной

- гипертонии / О. М. Посненкова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 4–11.
62. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года [Электронный ресурс] : утв. распоряжением Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р. – Режим доступа: <http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm>, свободный (дата обращения: 26.03.2015).
63. Котельников, М. В. Тромбоэмболия легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению) / М. В. Котельников. – М., 2002. – 31 с.
64. Кром, И. Л. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца / И. Л. Кром, М. В. Еругина, Г. Ю. Сазанова // Фундам. исслед. – 2015. – № 1-6. – С. 1174–1177.
65. Кропачева, Е. С. Фармакогенетика варфарина // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С. 107–111.
66. Кручинин, Г. Возможности телемедицины при оказании психиатрической помощи. – URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31191877
67. Кузнецов, А. Н. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом / А. Н. Кузнецов, О. И. Виноградов, Н. В. Рыбалко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Спецвып. 2. – С. 28–39.
68. Куракова, Н. А. Информатизации здравоохранения как инструмент создания «саморегулируемой системы организации медицинской помощи» // Врач и информационные технологии. – 2009. – № 2. – С. 9–27.
69. Липаев, В. В. Анализ и сокращение рисков проектов программных средств // JetInfo : информ. бюл. – 2005. – № 1. – С. 1–36.

70. Мазаев, П. Н. Клинико-рентгенологическая диагностика тромбоэмболии легочных артерий / П. Н. Мазаев, Д. В. Куницын. – М. : Медицина, 1979. – 200 с.
71. Марцевич, С. Ю. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 699–705.
72. Медикаментозная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в ортопедической практике: традиционные и новые подходы / Б. А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 62–69.
73. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговом инсульте (обзор литературы) / Т. А. Прокаева [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2015. – No. 2 (102). – P. 122–125.
74. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий / В. С. Задионченко [и др.] // РМЖ. Кардиология. – 2011. – № 26. – С. 1648–1658
75. Методологические основы оценки технических рисков в менеджменте качества дорожного хозяйства [Электронный ресурс] / О. Ф. Шахов [и др.] // Интернет-журнал «Науковедение». – 2015. – Т. 7, № 6. – URL: <http://naukovedenie.ru/PDF/111TVN615.pdf>.
76. Методы социальной психологии / под ред. Е. С. Кузьмина, В. Е. Семенова. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1977. – 175 с.
77. Мещерякова, Н. Н. Качество жизни – важнейший интегральный показатель состояния здоровья // Практич. пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 37–38.
78. Моисеев, С. В. Когда и как принимать Дабигатран при фибрилляции предсердий / С. В. Моисеев // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 819–825.
79. Момот, А. П. Эффективность терапии непрямymi антикоагулянтами: роль содержания витамина К в пищевых продуктах / А. П. Момот,

- О. В. Беспалова, Е. Н. Воробьева // Рацион. фармакотерапия. – 2006. – № 3. – С. 51–55.
80. Наливаева, А. В. Информационные технологии в медицине: доказанные факты и нерешенные проблемы / А. В. Наливаева // Бюл. мед. интернет-конф. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 894–897.
81. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин [и др.] // Болезни нервной системы : рук. для врачей / под ред. Н. Н. Яхно. – М. : Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 231–302.
82. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.
83. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. – 2-е изд. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313 с.
84. Новикова, Н. А. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии / Н. А. Новикова, А. Н. Воловченко // Атеротромбоз. – 2016. – № 1. – С. 50–58.
85. О платных медицинских услугах : приказ № 51 от 19 февр. 2018 г. / Комитет здравоохранения Курской обл., ОБУЗ «Курская гор. клинич. Больница № 4» – URL: <http://кгкб4курсск.пф/sites/default/files/preyskurant.pdf>.
86. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Аналит. вестник. – 2015. – № 44 (597). – С. 1–108.
87. Об утверждении цен на медицинские и иные услуги (работы) : приказ № 706 от 27 дек. 2017 г. / Администрация Курской обл., Ком. здравоохранения Курской обл. – URL: <http://gelgb2.ru/file/price2018.pdf>.
88. Оганов, Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

89. Основные принципы ведения пациентов с искусственными клапанами сердца : метод. рекомендации / И. Ю. Журавлева [и др.]. – Кемерово, 2011. – 101 с.
90. Основы клинической флебологии / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткин. – М. : Медицина, 2005. – 348 с.
91. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей / И. А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 27–33.
92. Оценка адекватности антикоагулянтной терапии при профилактике и лечении тромбоза глубоких вен / И. И. Серебрянский [и др.] // Флебология. – 2014. – № 2. – С. 79–80.
93. Панченко, Е. П. Дабигатранаэтексилат – новый антикоагулянт для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий без поражения клапанного аппарата сердца // Кардиология. – 2011. – № 11. – С. 83–90.
94. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий / В. А. Парфенов, С. В. Вербицкая // Мед. совет. – 2014. – № 5. – С. 6–11.
95. Пегова, М. А. Оценка рациональности расходования финансовых средств ЛПУ на проведение антигипертензивной терапии / М. А. Пегова, М. А. Мищенко, И. В. Гаммель // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 110–112.
96. Перспективы телемедицины: выживут крупные и узкопрофильные IT-компании // Телемедицина.ru : первое профильное СМИ. – 2018. – 5 апр. – Режим доступа: <https://telemedicina.ru/news/russian/perspektivy-telemediciny-vyzhivut-krupnye-i-uzkoprofilnye-it-kompanii>.
97. Петрова, Л. Е. Типологизация пациентов в российских и зарубежных социологических исследованиях: сравнительный анализ // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 39. – С. 61–64.

98. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 апреля 2013 года N 16-5/10/2-2540. [Методические рекомендации по сохранению медицинских кадров в системе здравоохранения] [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=571974#013450703248278106>, свободный.
99. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2017 году / А. В. Покровский, А. С. Ивандаев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 3 (прил.). – С. 3–55.
100. Понятие «Качество жизни» и методы его оценки / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2005. – № 1. – С. 23–29.
101. Порядок проведения клинико-экономических исследований : инструкция по применению № 075-0708 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 3 окт. 2008 г. / РНПЦ мед. технологий, информации, управления и экономики здравоохранения ; сост.: А. А. Гракович. – Минск, 2008 – 40 с.
102. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники / А. А. Соколова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2015. – № 9. – С. 32–37.
103. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_287515/, свободный
104. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях / Д. А. Сычев [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 525–531.

105. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности / Г. И. Сторожаков [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 2. – С. 57–64.
106. Применения непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста / А. Н. Закирова [и др.] // CardioСоматика. – 2013. – Прил. 1: Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии : материалы X науч.-практ. конф. (Москва, 21–22 марта 2013 г.). – С. 38.
107. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях / Е. В. Гаврисюк [и др.] // Вестн. Росздравнадзора. – 2012. – № 1. – С. 28–33.
108. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / А. И. Кириенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 78–80.
109. Профилактика и лечение артериальной гипертонии в амбулаторных условиях с использованием мобильной телефонной связи и Интернет-технологий / А. Р. Киселев [и др.] // Терапевт. арх. – 2011. – № 4. – С. 46–52.
110. Разработка системы защиты SMS-сообщений / Д. М. Михайлов [и др.] // Спецтехника и связь. – 2014. – № 1. – С. 17–22.
111. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.
112. Реализация концепции информационно-справочного обеспечения клинической деятельности в медицине критических состояний / В. Г. Васильков [и др.] // Информ. технологии. – 1998. – № 5. – С. 35–38.

113. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии. 2014 // Рос. кардиол. журн. – 2015. – Т. 20, № 8. – С. 67–110.
114. Рогозина, А. С. Первый опыт работы антикоагулянтной клиники города Архангельска / А. С. Рогозина, Н. А. Воробьева // Экология человека. – 2012. – № 12. – С. 59–64.
115. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца / Н. А. Шостак [и др.] // Клиницист. – 2016. – № 2. – С. 10–17.
116. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В. А. Сулимов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 3. – С. 6–16.
117. Рудакова, А. В. Эффективность затрат на НОАК при терапии и вторичной профилактике ВТЭ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 496–503.
118. Руководство по геронтологии и гериатрии : в IV т. / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. III. – 896 с.
119. Рычков, А. Ю. Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / А. Ю. Рычков, Н. Ю. Хорькова, А. В. Минулина // Мед. совет. – 2016. – № 13. – С. 85–88.
120. Савельев, В. С. Послеоперационные венозные тромбозно-эмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая реальность? / В. С. Савельев // Хирургия. – 1999. – № 6. – С. 60–63.
121. Сайгитов, Р. Т. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России

- / Р. Т. Сайгитов, А. А. Чулок // Вестн. РАМН. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 286–299.
122. Сахарюк, А. П. Организация профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в хирургическом стационаре / А. П. Сахарюк, В. В. Шимко, Е. С. Тарасюк // Амур. мед. журн. – 2014. – № 1 (5). – С. 30–33.
123. Селиверстов, Е. И. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: от рандомизированных клинических исследований к данным реальной клинической практики / Е. И. Селиверстов, И. С. Лебедев, С. Г. Леонтьев // Флебология. – 2016. – № 2. – С. 106–111.
124. Сердечная, Е. В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 36–41.
125. Система профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений: стратификация риска, документирование, индикаторы качества / Г. Ш. Голубев [и др.] // Гл. врач Юга России. – 2012. – Т. 1, № 28. – С. 19–25.
126. Современные стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / А. А. Калемберг [и др.] // Атеротромбоз. – 2016. – № 2. – С. 7–13.
127. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А. В. Концевая [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 158–166.
128. Сульдина, О. В. Эффективность как критерий результативности работы предприятия // Перспективы науки и образования. – 2014. – № 4 (10). – С. 162–166.
129. Суслика, З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З. А. Суслика, М. М. Танащян, В. Г. Ионова. – М. : Мед. кн., 2005. – 248 с.

130. Тарасенко, Е. А. Экономическое стимулирование для устранения дефицита медицинских кадров в сельских территориях / Е. А. Тарасенко, О. Б. Хорева // Вопр. гос. и муницип. управления. – 2016. – № 4. – С. 117–142.
131. Телемедицина в кардиологии: новые перспективы / В. В. Морозов [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 7, ч. 3. – С. 589–593.
132. Телемедицинские технологии: организация создания и внедрения в многопрофильном медицинском учреждении / О. Э. Карпов [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 4–10.
133. Терещенко, С. Н. Антитромботическое лечение фибрилляции предсердий : метод. рекомендации / С. Н. Терещенко, Н. А. Буланова. – М.: РКИ Соверо пресс, 2004. – 23 с.
134. Титаева, Е. В. Возможные источники ошибок при определение МНО и пути их решения / Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский // Атеротромбоз. – 2015. – № 2. – С. 107–114.
135. Тищенко, Т. А. Особенности государственного управления сферой здравоохранения на современном этапе в России / Т. А. Тищенко, З. Э. Сабирова // Вестн. УГУЭС. Наука, образование, экономика. Сер. Экономика. – 2015. – № 4 (14). – С. 45–49.
136. Топчий, Н. В. Оптимизация приема Омитокса при диспепсии / Н. В. Топчий, Ю. М. Девятаева // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2013. – № 11. – С. 542–547.
137. Тучков, А. А. Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике / А. А. Тучков, Н. Г. Гоголашвили, Р. А. Яскевич // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 7–10.
138. Фармакокинетика у лиц пожилого возраста // Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. – М. : Медицина, 1985. – С. 265–274.

139. Фармакологическая эффективность дабигатрана в комплексном лечении венозного тромбоза / Б. С. Суковатых [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 218–222.
140. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве : монография / В. И. Козловский [и др.]. – 2-е изд., доп. и испр. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 285 с.
141. Фармакоэкономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромботических осложнений в условиях многопрофильного стационара / А. С. Колбин [и др.] // Фармакоэкономика. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 26–34.
142. Фармакоэкономический анализ тромбопрофилактики после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов / В. В. Омеляновский [и др.] // Клинич. фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 85–90.
143. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромботических осложнений (реальная практика назначений) / Д. Ю. Белоусов [и др.] // Качеств. клинич. практика. – 2013. – № 2. – С. 2–17.
144. Федерального закона № 242 от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/, свободный.
145. Федеральный справочник. Здравоохранение России. Т. 13. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. – М., 2012. – С. 257–264. – URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf>
146. Фейгин, В. Инсульт : клинич. рук. / В. Фейгин, Д. Виберс, Р. Браун. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Бином ; СПб. : Диалект, 2005. – 608 с.

147. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больных артериальной гипертонией / Ф. Т. Агеев [и др.] // РМЖ. – 2009. – № 5. – С. 392–397.
148. Фесенко, О. В. Анализ летальных исходов при тромбоэмболии легочной артерии у лиц молодого возраста / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников, А. В. Глечиков // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 44–50.
149. Фирсова, И. В. Взаимоотношения врача и пациента как фактор, определяющий комплаентность / И. В. Фирсова, Д. В. Михальченко, О. Н. Скачкова // Социология медицины. – 2009. – № 1. – С. 49–56.
150. Фитцморис, Д. А. Азбука антитромботической терапии: риск возникновения кровотечения при проведении антитромботической терапии (реферативный перевод) / Д. А. Фитцморис, Э. Д. Блан, Г. И. Х. Лип // Труд. пациент. – 2008. – № 7. – С. 27–30.
151. Фоменко, А. Г. Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи и их ожидания относительно перспектив развития здравоохранения / А. Г. Фоменко // Мед. новости. – 2011. – № 11. – С. 31–38.
152. Хасанов, И. Ш. Телемониторинг кардиопациентов как основа развития дистанционного контроля состояния больных // HealthyNation. – 2011. – № 3. – С. 61–65.
153. Хассанов, И. Медицинские информационные системы и мобильный телемониторинг пациентов // Информационные технологии в здравоохранении : материалы конф. (Казань, 9 июня 2011 г.). – Казань, 2011. – Режим доступа: http://www.kirkazan.ru/@files/upload/Khassanov_2011.pdf
154. Черняков, А. В. Использование препарата Варфарин в хирургической практике / А. В. Черняков, Д. М. Варданян // РМЖ. Хирургия. – 2013. – № 26. – С. 1747–1750.

155. Ческидова, И. Б. Воздействие цвета на организм человека как основа развития у детей эмоционально-чувственной сферы // Пед. образование в России. – 2009. – № 1. – С. 124–129.
156. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
157. Шангареева, З. С. Здоровье и здравоохранение в социальном государстве // Вестн. экономики, права и социологии. – 2009. – № 4. – С. 112–119.
158. Шейман, И. М. Кадровая политика в здравоохранении: сравнительный анализ Российской и международной практики / И. М. Шейман, В. И. Шевский // Вопр. гос. и муницип. управления. – 2015. – № 1. – С. 143–167.
159. Эволюция интернет-технологий в системе здравоохранения / Г. С. Лебедев [и др.] // Журн. телемедицины и электрон. здравоохранения. – 2017. – № 2 (4). – С. 63–78.
160. Экстренная терапия кровотечений у пациентов, принимающих варфарин / Н. В. Прасолов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 72–76.
161. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев [и др.] // Consilium medicum. – 2003. – № 5.
162. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения) / Е. С. Кропачева [и др.] // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 115–130.
163. Юрова, И. Ю. Сельское здравоохранение как международная проблема // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2013. – № 11-3 (18). – С. 88–89.
164. Явелов, И. С. Пероральные антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбоза эмболии легочной

- артерии: возможности ривароксабана // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 24–28.
165. Явелов, И. С. Предупреждение рецидива венозных тромбозов / И. С. Явелов, А. И. Кириенко // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 6–10.
166. Ягудина, Р. И. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 4. – С. 10–13.
167. Яковлев, В. Б. Проблема ТЭЛА: пути её решения в многопрофильном клиническом стационаре // Воен.-мед. журн. – 1994. – № 10. – С. 25–32.
168. Янковская, В. Л. Психосоматические аспекты качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью / В. Л. Янковская, О. Ю. Ширяев // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 219–222.
169. Янковская, В. Л. Психосоматические аспекты качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью / В. Л. Янковская, О. Ю. Ширяев // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 219–222.
170. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. e1–142.
171. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, Iss. 21. – P. 2719–2747.

172. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group / S. Schulman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, Iss. 25. – P. 1661–1665.
173. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 236–239.
174. A multicentrerandomised assessment of the DAWN AC computer-assisted oral anticoagulant dosage program / L. Poller [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 101, Iss. 3. – P. 487–494.
175. A multicentrerandomised clinical endpoint study of PARMA 5 computer-assisted oral anticoagulant dosage / L. Poller [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 143, Iss. 2. – P. 274–283.
176. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons / American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, Iss. 5. – P. e84–231.
177. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension / A. R. Kiselev [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 346–355.

178. Adherence to long-term therapies: evidence for action / World Health Organisation. – Geneva, 2003. – URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (датаобращения: 10.08.2016)
179. Almeman, A. A. Impact of Computer-Aided Warfarin Dosing in a Saudi Arabian Cardiac Centre / A. A. Almeman, S. Rasool // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 1065–1070.
180. Anderson, R. Cost analysis of a managed care decentralized outpatient pharmacy anticoagulation service // *J. Manag. CarePharm.* – 2004. – Vol. 10, Iss. 2. – P. 159–165.
181. Anticoagulation control and cost of monitoring of older patients on chronic warfarin therapy in three settings in North East England / S. Abohelaika [et al.] // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43, Iss. 5. – P. 708–711.
182. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review / Y. Wan [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2008. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 84–91.
183. Assessment of a primary care-based telemonitoring intervention for home care patients with heart failure and chronic lung disease. The TELBIL study / I. Martin-Lesende [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2011. – Vol. 11, art. 56. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062581/pdf/1472-6963-11-56.pdf>.
184. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement / E. G. Butchart [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123, Iss. 4. – P. 715–723.
185. Brouwer, J. L. The clinical impact of different coagulometers on patient outcomes / J. L. Brouwer, H. Stoevelaar, C. Sucker // *Adv. Ther.* – 2014. – Vol. 31, Iss. 6. – P. 639–656.
186. Caring for people with chronic conditions: A health system perspective / ed.: E. Nolte, M. McKee. – England, Berkshire : Open University Press, 2011. – 290 p.

187. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation / P. Gallego [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 1189–1198.
188. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial / M. Böhm [et al.] // *J. Am. College of Cardiology.* – 2015 – Vol. 65, Iss. 23. – P. 2481–2493.
189. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling / M. Connock [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol. 11, Iss. 38. – P. iii-iv, ix-66.
190. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis / K. S. Heidinger [et al.] // *Thromb. Res.* – 2000. – Vol. 98, Iss. 4. – P. 287–293.
191. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V / H. D. White [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, Iss. 3. – P. 239–245.
192. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation / A. R. Harrington [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, Iss. 6. – P. 1676–1681.
193. Das, A. K. Does long-term warfarin affect the quality of life of older people? / A. K. Das, P. Willcoxson, O. J. Corrado // *Age Ageing.* – 2005. – Vol. 34, Iss. 3. – P. 312–313.
194. Discrepancy of the international normalized ratio observed in the external quality assessment survey: a cause for concern / A. Tripodi [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 714–716.
195. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union / J. Leal [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, Iss. 13. – P. 1610–1619.
196. Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation:

- randomized controlled trial / D. Scherr [et al.] // *J. Med. InternetRes.* – 2009. – Vol. 11, Iss. 3. – Art. e34.
197. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation / E. M. Hylek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, Iss. 11. – P. 1019–1026.
198. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / L. Wallentin [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, Iss. 22. – P. 2166–2176.
199. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial / L. Wallentin [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, Iss. 9745. – P. 975–983.
200. Ernst, M. Evaluation of 4 years of clinical pharmacist anticoagulation case management in a rural, private physician office / M. Ernst, K. Brandt // *J. Am. Pharmac. Assoc.* – 2003. – Vol. 43, Iss. 5. – P. 630–636.
201. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition / S. Allender [et al.] // *Brit. Heart Foundation.* – 2008. – No. 4. – P. 4–11. – URL: http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf (дата обращения: 05.04.2015).
202. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel [et al.] // *Europace.* – 2013. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 625–651.
203. Evaluation of the CoaguChek XS Plus system in a Swiss community setting / A. Deom [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 101, Iss. 5. – P. 988–990.
204. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population / M. Jones [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, Iss. 4. – P. 472–477.

205. Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / A. Holbrook [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, Suppl. 2. – P. e152S–e184S.
206. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation / A. L. Gullov [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158, Iss. 14. – P. 1513–1521.
207. Gadisseur, A. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life / A. Gadisseur, A. Kaptein // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 584–591.
208. Gorter, J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53, Iss. 8. – P. 1319–1327.
209. Greengard, S. *The Internet of Things*. – The MIT Press, 2015. – 232 p.
210. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R. L. Sacco [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 577–617.
211. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Iss. 16. – P. 1301–1336.
212. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination / A. M. Van den Besselaar [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, Iss. 11. – P. 1946–1953.

213. Hart, R. G. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, Iss. 12. – P. 857–867.
214. Hart, R. G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, Iss. 12. – P. 857–867.
215. Health system outcomes and determinants amenable to public health in industrialized countries: a pooled, cross sectional time series analysis / O. A. Arah [et al.] // *BMC Publ. Health.* – 2005. – Vol. 5. – Published online. – 10 p.
216. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. Schulman [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, Iss. 6, Suppl. – P. 257–298.
217. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M. N. Levine [et al.] // *Chest.* – 1998. – Vol. 114, Iss. 5, Suppl. – P. 511–523.
218. Hill, M. N. Compliance enhancement. A call for multidisciplinary team approaches / M. N. Hill, N. H. Miller // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, Iss. 1. – P. 4–6.
219. Hirsch, J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patient with inherited thrombophilia / J. Hirsch, C. Kearon, J. Griensberg // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157, Iss. 19. – P. 2174–2177.
220. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy / S. Hohnloser [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, Iss. 22. – P. 2156–2161.
221. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based

- Clinical Practice Guidelines / G. H. Guyatt [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, Iss. 2, Suppl. – P. 48S–52S.
222. Kontsevaya, A. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation / A. Kontsevaya, A. Kalinina, R. Oganov // *Value Health Reg. Issues*. – 2013. – Iss. 2. – P. 199–204.
223. Lane, D. A. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: Should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? / D. A. Lane, G. Y. Lip // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103, Iss. 2. – P. 254–256.
224. Lip, G. Y. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 100, Iss. 1. – P. 11–13.
225. Liu, Y. The association between health system development and the burden of cardiovascular disease: An analysis of WHO country profiles / Y. Liu, K. Dalal, B. Stollenwerk // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, Iss. 4. – e61718. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630133/pdf/pone.0061718.pdf>
226. Mammen, E. F. Coagulation abnormalities in liver disease / E. F. Mammen // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 1992. – Vol. 6, Iss. 6. – P. 1247–1257.
227. McDonald, M. Russia's Mobile Market Turns to the Internet. – URL: <https://russiansearchmarketing.com/russians-go-mobile-phone-use-russia/>
228. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States / W. L. Baker [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 244–252.
229. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States / W. L. Baker [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 244–252.
230. Meystre, S. The Current State of Telemonitoring: a Comment on the Literature // *Telemed. J. E. Health*. – 2005. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 63–69.

231. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and metaanalysis / J. Oldgren [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, Iss. 22. – P. 1670–1680.
232. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / M. H. Prins [et al.] // *Thromb. J.* – 2013. – Vol. 11, Iss. 1. – Published online: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1477-9560-11-21>
233. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation / X. Song [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2012. – Vol. 12, Iss. 4. – P. 245–253.
234. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006–2009 / L. A. Simons [et al.] // *Aust. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 659–661.
235. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation / T. Gomes [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, Iss. 21. – P. 1687–1689.
236. Persistent use of secondary preventative drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke / E. L. Glader [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 397–401.
237. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization / S. Stehle [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – Vol. 47, Iss. 9. – P. 565–594.
238. Pibarot, P. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management / P. Pibarot, J. G. Dumesnil // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, Iss. 7. – P. 1034–1048.
239. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with international standard thromboplastin / A. M. Van den Besselaar [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 65, Iss. 11. – P. 1031–1035.

240. Poor Control of Anticoagulant Therapy Leads to Increased Adverse Events for Patients with Atrial Fibrillation (AF). – URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/poor-control-of-anticoagulant-therapy-leads-to-increased-adverse-events-for-patients-with-atrial-fibrillation-af-177698211.html>
241. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute / N. Durrleman [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127, Iss. 5. – P. 1388–1392.
242. Protocol for the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269) / J. W. Mant [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2003. – N 3. – Published online. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC201020/>
243. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study / R. C. Bourge [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, Iss. 11. – P. 1073–1079.
244. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients / G. Gussoni [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131, Iss. 1. – P. 17–23.
245. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation / R. Wakili [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, Iss. 8. – P. 2955–2968
246. Results of the performance verification of the CoaguChek XS System / W. Plesch [et al.] // *Thromb. Res.* – 2008. – Vol. 123, Iss. 2. – P. 381–389.
247. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group / S. D. Fihn [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118, Iss. 7. – P. 511–520.

248. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / E. Touze [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, Iss. 12. – P. 2748–2755.
249. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N 10. – P. 883–891.
250. Rodriguez, R. A. Nonadherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? / R. A. Rodriguez, M. Carrier, P. S. Wells // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 390–394.
251. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula / V. Sjogren [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 113, Iss. 6. – P. 1370–1377.
252. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke / C. D. Bushnell [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, Iss. 12. – P. 1182–1190.
253. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – [2nd ed.] – Lincoln, R.I. ; QualityMetric Incorporated, 2000. – 150 p.
254. Spanjers, R. The Telebaby Case / R. Spanjers, A. F. Rutkowski // *EHealth Care Information Systems: An Introduction for Students and Professionals* / ed. T. Tan. – JohnWiley&Sons, 2005. – P. 27–36.
255. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators / R. Hart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 183–187.
256. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A. M. Holbrook [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, Iss. 10. – P. 1095–1106.
257. Ten Cate, H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! // *Thromb. J.* – 2013. – Vol. 11, Iss. 1: 8. – <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-8>.

258. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. – 2018. – Mar 19:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562325>
259. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study / M. C. Fang [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – A12186.
260. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study / S. Jowett [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 7, Iss. 9. – P. 1482–1490.
261. The effectiveness of warfarin dosing from a nomogram compared with house staff dosing / P. D. Asnis [et al.] // J. Arthroplasty. – 2007. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 213–218.
262. The prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) Line: derivation of local INR with commercial thromboplastins and coagulometers – two independent studies / L. Poller [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 140–148.
263. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation / T. I. Khan [et al.] // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126, Iss. 4. – P. 557–564.
264. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism / F. A. Spencer [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2006. – Vol. 21, Iss. 7. – P. 722–727.
265. View on the Problem of Managing of Medical Care Quality / O. M. Posnenkova [et al.] // Oman Med. J. – 2012. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 261–262.
266. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis —

- Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 1087–1107.
267. Vongpatanasin, W. Prosthetic heart valves / W. Vongpatanasin, L. D. Hillis, R. A. Lange // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, Iss. 6. – P. 407–416.
268. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis / M. W. Reynolds [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, Iss. 6. – P. 1938–1945.
269. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? / E. Lader [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2012. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 375–377.
270. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden / F. Bjorck [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 136, Iss. 2. – P. 216–220.
271. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22, Iss. 8. – P. 983–988.