

На правах рукописи

ГРУЗДЕВА АННА АНДРЕЕВНА

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

Волгоград, 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Хохлов Александр Леонидович

Доктор медицинских наук, доцент

Ильин Михаил Витальевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), заместитель
директора Центра клинической фармакологии
Научного центра экспертизы средств
медицинского применения МЗ РФ

Журавлева Марина Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П. Павлова
Минздрава России

Колбин Алексей Сергеевич

Доктор медицинских наук, доцент кафедры
общественного здоровья и методики
профессионального образования
Института профессионального образования
и аккредитации

Концевая Анна Васильевна

Ведущее учреждение: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, Российская федерация, город Москва, улица Островитянова, дом 1

Защита состоится « » марта 2021 года в часов на заседании диссертационного
совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400131, г.
Волгоград, Павших Борцов пл., д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru)
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Учёный секретарь Диссертационного
совета, доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Необходимость решения задач исследования эффективности и качества оказания медицинской помощи, повышения результативности лечения определена Государственной программой Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (подпрограмма «Управление качеством в здравоохранении»), Национальным проектом «Здравоохранение» МЗ РФ (Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 N 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»). (Бойцов С.А., 2020).

По прогнозным оценкам в ближайшие десятилетия ожидается еще большее увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие роста распространенности их факторов риска, напряженного и интенсивного темпа жизни со всеми вытекающими последствиями, а также увеличения доли пожилого населения (Бойцов С.А., 2020; Чазова И.Е., 2017). Правильный выбор лекарственной терапии, эффективность и безопасность лечения кардиологических больных во многом определяет прогноз заболевания и продолжительность жизни. Особое внимание в здравоохранении уделяется первичному звену, а также оказанию качественной помощи при неотложных состояниях. В рамках борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями открываются региональные сосудистые центры, разрабатываются и внедряются современные сердечно-сосудистые препараты, все большее значение приобретает уровень развития клиничко-фармакологической службы (Петров В.И., 2000). При этом возникают новые проблемы, связанные с фармакотерапией в условиях полиморбидности, оценкой межлекарственного взаимодействия, необходимостью персонализированного подхода. Наиболее актуальные мировые тренды научных исследований в области биомедицины в основе своей базируются на трансляционных принципах: это прежде всего поиск новых факторов риска, биомаркеров и генетических предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках предиктивной стратегии и персонализированной медицины (Шляхто Е.В. 2019, Петров В.И., 2018). Вместе с тем определение генетического полиморфизма и предрасположенности к фенотипическим проявлениям является важным звеном индивидуального подхода к ведению пациентов и результативности терапии (Поляков А.В., 2018).

В Указе Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» в числе приоритетных направлений научно-технологического развития страны на ближайшие 10-15 лет определено «внедрение персонализированной медицины и высокотехнологичного здравоохранения». Использование клиничко-фармакологических подходов повышает качество оказания медико-санитарной помощи населению, позволяет определить проблемные моменты и разработать стратегические подходы к их устранению. Возможность контролировать и управлять эффективностью фармакотерапии - это основа оценки и повышения качества оказания медико-фармацевтической помощи населению (Журавлева

М.В., Кукес В.Г., 2019).

Тема утверждена на заседании ученого Совета ЯГМУ (протокол от 23.05.2018) и включена в план НИР.

Степень разработанности

В работах по изучению проблемы качества медицинской помощи с учетом качества лекарственной терапии, сформированы методологические подходы к совершенствованию различных компонентов качества, в том числе его структурного, результативного и процессуального компонентов, предложены различные формы, средства и механизмы контроля, обосновано применение стандартов медицинских технологий, развитию системы фармнадзора (Стародубов В.И., 2017; Хабриев Р.У., 2020, Колбин А.С., 2019).

Принципы доказательной медицины и клинико-экономического анализа позволяют оценить эффективность реализации стандартов медицинской помощи, а также клинических рекомендаций профессиональных сообществ, предложить оптимальные фармакотерапевтические подходы на основе анализа потребления лекарств с учетом приверженности пациентов к лечению (Каграманян И.Н., 2017; Белоусов Ю.Б., 2017; Хабриев Р.У., 2020).

В то же время, несмотря на многочисленность проведенных научных исследований, отсутствуют работы, предлагающие интегральные модели оценки риска снижения качества медицинской помощи, в том числе кардиологического профиля, а также модели дифференцированного прогноза риска его снижения на основе факториальной зависимости, с учетом рациональности применения ЛС и фармакоэкономического обоснования. В связи с этим, представляется целесообразным проведение комплексного исследования качества и результативности фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, предполагающего получение информации о рисках снижения качества медицинской помощи в современных условиях на региональном уровне.

Цель исследования

На основе комплексного фармакоэпидемиологического, фармакоэкономического, медико-социального исследования разработать и обосновать применение оптимизированных методических и клинико-организационных подходов персонализированного непрерывного управления рисками снижения эффективности фармакотерапии и качества оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи исследования

1. Оценить результативность и качество медицинских услуг и лекарственной помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Костромской области.

2. Провести анализ эффективности, безопасности и экономической приемлемости фармакотерапии пациентов кардиологического профиля с использованием фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического методов исследования.

3. Оценить значение межлекарственных взаимодействий с учетом

фармакогенетических факторов.

4. Определить роль генного полиморфизма, ответственного за эндотелиальную дисфункцию и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в успешности фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

4. Разработать методическую и медико-организационную основу автоматизированного мониторинга факторов результативности клиничко-фармакологической и кардиологической помощи.

5. Определить вклад и прогностическую значимость фармакотерапевтических, медико-социальных, инфраструктурных, ситуационных, технологических, генетических, факторов в результативность кардиологической помощи.

6. Научно обосновать и разработать методологию и персонализированную стратегию непрерывного управления рисками снижения качества и результативности кардиологической помощи в региональных условиях.

Научная новизна

Впервые проанализировано качество медицинских услуг кардиологическим пациентам с детальным анализом клиничко-фармакологической помощи в регионе с низкой плотностью населения на всех этапах (амбулаторном, скорой помощи, стационарном, этапе реабилитации) и выделены ведущие проблемы снижения ее результативности.

Доказано, что существующий подход к терапии у пациентов кардиологического профиля не является оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности, что выражается в полипрагмазии, использовании в лечении значительного количества препаратов-дженериков, нарушении режимов дозирования препаратов, недостаточном фармаконадзоре.

Доказано наличие 10 вариантов достижения и экспертного решения по оценке результативности кардиологической помощи, с возможностью индивидуальной регистрации и целевой коррекции недостатков ее оказания с использованием электронного портала ТФОМС.

Предложены усовершенствованные алгоритмы принятия врачебных решений и фармакотерапии при оказании медицинской помощи кардиологического профиля.

Доказано, что генный полиморфизм, ответственный за развитие дисфункции эндотелия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является немодифицируемым фактором успешности фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией, что обосновывает необходимость персонифицированного подхода к лечению пациентов. Выявлено, что при наличии мутации по цитохрому P450, на котором больше всего происходит процессов биотрансформации ЛС, имеется больший риск развития НР на фоне полипрагмазии у полиморбидных пациентов, что позволяет индивидуально корректировать дозу β -адреноблокаторов, тем самым влияя на частоту их развития.

Научно обоснована и апробирована методика изучения и

автоматизированного мониторинга факторов результативности медицинской помощи кардиологического профиля.

Разработана и внедрена многокомпонентная система управления рисками фармакотерапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Доказано, что при анализе результативности медицинской помощи кардиологического профиля необходимо принимать во внимание 25 факторов риска снижения ее качества и эффективности. Предложена графическая модель обусловленности достижения положительного результата оказания медицинской помощи, основанная на использовании автоматизированной системы прогностической оценки и коррекции указанных факторов.

Впервые научно обосновано, что в основе персонализированной стратегии управления рисками снижения качества медицинской и клинико-фармакологической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежит использование математических и статистических данных, не рассматриваемых в настоящее время в клинических рекомендациях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные в ходе исследования данные о совпадающих и различающихся дефектах оказанных медицинских услуг, ранжировании рисков снижения качества кардиологической помощи по частоте, по данным консолидированной оценки потребителями, производителями этих услуг и экспертами, могут составить теоретическую основу формирования территориальных целевых программ управления качеством медицинской помощи в системе медицинского страхования.

Разработанная модель оценки рисков снижения качества результативности фармакотерапии с алгоритмом экспертных решений позволит усовершенствовать систему рационального применения лекарств, повлиять на комплаентность, повысить преемственность медицинских организаций различного уровня.

Данная модель может быть экстраполирована на региональном уровне и на другой профиль. Система оценки позволяет более рационально подходить к лекарственному обеспечению медицинских организаций, оснащению оборудованием, подготовке кадров. Предложенная модель отвечает требованиям современного здравоохранения.

Применение фармакогенетических исследований в клинической практике, создание современной системы контроля рационального фармакоэкономического лекарственного обеспечения с учетом межлекарственного взаимодействия, полипрагмазии, системы контроля развития нежелательных реакций на лекарственные препараты соответствуют приоритетным направлениям научно-технологического развития страны в рамках внедрения персонализированной медицины и высокотехнологичного здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Данные официальной статистики о качестве медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи должны быть дополнены

сведениями о частоте реализации сопряженных с ними факторов, оценить которые можно, используя предложенную методику автоматизированного мониторинга.

2. Применение лекарственных препаратов на стационарном этапе близко к стандартным нормативам, что положительно отражается на фармакоэкономической эффективности терапии. На амбулаторном этапе имеются дефекты, в основном, в профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, указаны направления работы по повышению результативности специализированной помощи.
3. Выбор мер управления на индивидуальном уровне на каждом этапе формирования качества медицинской помощи должен определяться с учетом всех направлений персонализированной медицины, включая фармакогенетические предикторы, фармакоэпидемиологические данные, фармакоэкономическую эффективность подбираемой терапии, развитие нежелательных реакций и полипрагамию, факторов медико-социального риска.
4. Основу управления качеством медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи должна составлять приоритетность индивидуального/персонализированного подхода.
5. Рационально использовать предложенную организационно-функциональную схему, включающую организационные, управляющие, контролирующие и информационные структуры, выполняющие единую технологию формирования качества медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи, что обеспечивается предложенной в исследовании моделью.
6. Для решения ряда задач, которые определены Порядками оказания медицинской помощи по клинической фармакологии, следует использовать разработанную многокомпонентную систему управления рисками фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы базируется на данных анализа медицинской документации, анкетирования пациентов и медицинских работников, фармакогенетического исследования, для проведения которого использовалось сертифицированное оборудование, прошедшее поверку в метрологической службе.

При проведении статистической обработки осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку был использован классический критерий χ^2 по Пирсону с применением поправки Йетса. Проводился расчет интенсивных показателей, нормирующей величины, нормированных интенсивных показателей, прогностических коэффициентов, графический анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Материалы диссертации доложены на Международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного

здоровья» (г. Москва, 2017г.); Международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем» (г. Астрахань, 2018г.); Российский национальный конгресс кардиологов (г. Москва, 2018); III Международной научно-практической конференции «Современные достижения и разработки в области медицины и фармакологии» (г. Хабаровск); XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия-2020» (г. Ярославль, 2020 г.); Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (г. Москва, 2020г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (г. Казань, 2020г.).

Получен патент РФ «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля. Программа для ЭВМ» от 09 февраля 2018 г. № 2018612060. Патент на изобретение 2020118777/14(031879) «Способ прогнозирования риска возникновения тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией» ФГБУ ФИПС МЗ РФ, 2020.

Диссертационная работа обсуждена 29 апреля 2020 года на совместном заседании сотрудников кафедр терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, клинической фармакологии, поликлинической терапии, общественного здоровья и здравоохранения, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, госпитальной терапии, терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 20 работ, в том числе 19 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов исследований, представляемых на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, монография. 1 работа в изданиях, индексируемых Web of Science и Scopus, еще две - приняты к печати.

Внедрение

Модуль автоматизированной программы управления потребительскими, технологическими, инфраструктурными и ситуационными факторами риска снижения результативности медицинской помощи больным кардиологического профиля внедрен в работу ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», ФКУЗ Медико-санитарная часть по Костромской области (г. Кострома), ЛПУ Санаторий «Колос», ТФОМС Костромской области.

Материалы исследования включены в лекционный курс и практические занятия для обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации (программам ординатуры), программам дополнительного профессионального образования на кафедре терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, базовой кафедре (г. Кострома), кафедре клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор определил основное направление исследования, цель и пути ее достижения. Автором выполнен сбор и анализ зарубежной и отечественной литературы по теме работы.

По результатам анализа литературных источников предложены гипотезы по оптимизации методических и медико-организационных подходов к управлению рисками снижения качества и результативности медицинской помощи кардиологического профиля на региональном уровне на основе комплексного фармакоэпидемиологического, фармакогенетического, клинико-экономического исследования, персонализированной медицины. Вклад автора в планирование и выполнение диссертации является определяющим на всех этапах выполнения данной работы.

Опубликованные работы отражают все основные ключевые моменты концепции, предложенной автором. Автор выполнил весь объем сбора, анализа, включая статистическую обработку, интерпретацию и научное обоснование результатов данной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, восьми глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Диссертация иллюстрирована 44 таблицей, 28 рисунками и 8 схемами. Библиографический указатель содержит 430 источников, в том числе 288 отечественных и 142 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлены основные современные проблемы в разрезе качества оказания и оценки медицинской помощи касательно кардиологических вопросов, и взгляды на возможности поиска путей решений. Выделены фармакологические и организационные аспекты влияния с упором на персонализированный подход. С учетом этого, разбираются используемые современные рычаги контроля качества фармакотерапии.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методы работы. Информационно-методическую основу исследования составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 1400 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с установленными диагнозами артериальная гипертензия, ИБС (стенокардия напряжения, острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) (по классификации ВОЗ/МОАГ 2004)), обратившихся за медицинской помощью в медицинские организации города Костромы и Костромской области. В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие. Ретроспективная группа (случаи оказания помощи) составила 1400 пациентов, проспективная – 200

пациентов, 21 эксперт.

Таблица 1

Распределение участников исследования

Группа участников исследования	Количество (чел.)	Время наблюдения
ретроспективная группа кардиологических больных стационара	200	2013-2016 гг.
проспективная группа кардиологических больных стационара, с проведением генетического анализа	200	2012-2014 гг.
ретроспективная группа поликлинических больных	400	2013-2016 гг.
ретроспективная группа больных этапа скорой медицинской помощи	400	2014-2016 гг.
ретроспективная группа больных, проходивших реабилитационное лечение в санатории «Колос» Костромской области по профилю «кардиология»	200	2014-2016г.г.
эксперты ДЗО и ТФОМС	21	2014-2016г.г.

Также были проанализированы решения экспертной комиссии по 386 летальному случаю и 71 жалоба.

Исследование проведено в рамках программы научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол и дизайн исследования были утверждены Этическим комитетом (протокол № 21 от 08.02.2018).

Методы исследования

Объектом исследования на разных его этапах явились законченные случаи оказания кардиологической помощи, организационные условия оказания помощи, пациенты, имеющие сердечно-сосудистые заболевания.

Гипотеза исследования: формирование качества кардиологической помощи происходит под влиянием положительных и отрицательных модифицируемых факторов: медико-социального и медико-организационного порядка, а также немодифицируемых: генотип, пол, возраст, своевременная диагностика, оценка и коррекция которых может обеспечить повышение результативности кардиологической помощи и избежать неблагоприятных исходов помощи.

При проведении данного исследования был использован широкий ряд методов/методик: фармакогенетическое исследование, математическое моделирование, ABC/VEN и DDD-анализ, фармакоэкономический анализ, основные методы исследования общественного здоровья и здравоохранения (статистический, экономический, экспериментальное моделирование, экспертных оценок, качества жизни, социологические и эпидемиологические методы), что дало широкий обзор и позволило создать концептуальный взгляд.

На всех этапах исследования проводился расчет необходимого числа наблюдений по общепринятым формулам. При этом учитывалось, что объем выборки в 400 единиц наблюдения при углубленном исследовании отвечает требованиям репрезентативности и достаточен для получения устойчивых результатов с необходимой степенью точности ($k=0,1$; $p=0,95$) по методике

Отдельновой К.А.

Период наблюдения: 2012 - 2018 гг.

Общая программа (дизайн) исследования представлена в табл. 2.

Таблица 2

Программа (дизайн) исследования

Этапы исследования	Источники информации и объем исследования
1. Разработка методики социально-гигиенического исследования и автоматизированного мониторинга рисков снижения результативности медицинских услуг	Эксперты – 21 человек
2. Оценка состояния результативности медицинской помощи и организации работы службы клинической фармакологии пациентам кардиологического профиля на территории Костромской области	Результаты выкопировки статистических данных о состоянии здоровья населения Костромской области с использованием программных продуктов «MedSTAT» (по отчетным формам № 12, 14, 30) Данные социологического опроса по анкете «Удовлетворенность пациентов оказанной помощью» (1400 пациентов, в том числе: пациентов поликлиник – 400, скорой медицинской помощи – 400, стационара – 400, санатория - 200) Данные экспертной оценки состояния результативности, качества медицинской помощи и фармакотерапии кардиологическим пациентам на разных этапах ее оказания- 1400 случаев помощи (400 – поликлинического уровня, 400 – скорой медицинской помощи, 400 – стационарного; 200 – санаторного (реабилитационного)). Эти данные позволили: выделить 2 когорты случаев с неоптимальной результативностью (338 случаев) и оптимальной результативностью (1062 случая) и выделить 10 вариантов достижения результативности помощи Данные фармакоэкономического анализа, неразрывно связанного с клинико-фармакологическими аспектами (эффективностью, безопасностью лекарственной терапии, организацией лекарственной помощи и т.д.) с позиций экономической целесообразности затрат и медицинской эффективности согласно Отраслевому стандарту «Фармакоэкономические исследования» (ОСТ 91500 14.0001 – 2002). За методическую основу определения уровня средних (нормативных) затрат взята методика КСГ. Клинико-фармакологическое исследование с применением общепринятых методов – «затраты – эффективность», ABC/VEN-DDD-анализа с занесением данных в «Карты затрат»
3. Оценка роли генного полиморфизма, ответственного за эндотелиальную дисфункцию и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в	Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Генетический анализ генов NOS3, AGTR2, CYP2D6. После получения результатов исследовалась

успешности фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией.	распространенность различных аллельных вариантов данных генов, а также связь полиморфизмов генов NOS3 и AGTR2 с различными факторами (серечно-сосудистым риском в отдаленном периоде); CYP2D6 – с лекарственной терапией
4. Оценка вклада и прогностической значимости генетических, медико-социальных, инфраструктурных, ситуационных, технологических, клинико-фармакологических факторов в результативность кардиологической помощи	Результаты автоматизированного мониторинга «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля» - 400 случаев оказания помощи Анкета для пациента Карты экспертной оценки законченных случаев оказания медицинской помощи кардиологического профиля Результаты генетического анализа. Результаты фармакоэкономического анализа Результаты клинико-фармакологического анализа.
5. Научное обоснование и разработка методологии и персонализированной стратегии непрерывного управления рисками снижения качества и результативности кардиологической помощи в региональных условиях	Материалы проведенного исследования

Клинико-генетические методы исследования

Для решения задачи по комплексной характеристике проблем обеспечения качества кардиологической помощи, в части оценки немодифицируемых факторов был проведен и оценен генетический анализ полиморфизма генов эндотелиальной дисфункции и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, имеющих существенный вклад в процессы атерогенеза.

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 200 человек, среди которых мужчин было 116 (58,0%), женщин - 84 (42,0%). Средний возраст составил $61,4 \pm 0,6$ лет. Рандомизированы 157 больных различными формами ИБС. Группу сравнения составили 43 добровольца без ИБС, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами группы наблюдения. Группы пациентов не отличались по наличию факторов риска (повышенный индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, жирной и соленой пищи).

У всех включенных пациентов анализировалась фармакотерапия и проводился генетический анализ генов NOS3, AGTR2, CYP2D6. После получения результатов исследовалась распространенность различных аллельных вариантов данных генов, а также связь полиморфизмов генов NOS3 и AGTR2 с различными факторами. В соответствии с индексом оценки долгосрочного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (Марцевич С.Ю. и соавт., 2013), а также способом определения долгосрочного риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., 2018), на втором этапе пациенты были разделены на группы очень высокого (группа 1), высокого

(группа 2) и среднего/низкого (группа 3) риска развития сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде. У данных пациентов оценивалась корреляционная связь группы риска с генами NOS3 и AGTR2.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее в себя: изучение жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные, инструментальные методы обследования. Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (липидный спектр, мочевины, трансаминазы, глюкоза, креатинин, коагулограмма), общий анализ мочи. У ряда пациентов был определен фактор Виллебранда, как маркер эндотелиальной дисфункции. Из инструментальных методов исследования всем пациентам было проведено: ЭКГ, ЭХО-КС, УЗИ сосудов головы и шеи. Пациентам с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда дополнительно проводились тесты на тропонин I, КФК—МВ. У пациентов при поступлении также оценивались витальные показатели: артериальное давление, частота сердечных сокращений. Эти же показатели анализировались на момент выписки из стационара.

В первую группу вошли 36 (18,0%) больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и/или тромбозом в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК); во вторую группу – 86 (43,0%) больных с нестабильной стенокардией, ХСН III-IV ФК; в третью – 78 (39,0%) пациентов с хронической ИБС, гипертонической болезнью (ГБ), дислипидемией, атеросклерозом различной локализации, ХСН I-II ФК. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 3.

Таблица 3
Клиническая характеристика больных

Показатель	Общая группа (n=200)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=86)	Группа 3 (n=78)
Возраст, лет	61,5±9,7	62,1±11,0	62,4±10,3	60,1±7,9
Женщины, n (%)	84 (42,0%)	19 (52,8%)	29 (33,7%)	36 (46,1%)
Средний возраст женщин, лет	65,9±9,1	64,8±10,0	66,8±9,5	65,9±7,7
Мужчины, n (%)	116 (58,0%)	17 (47,2%)	57 (66,3%)	42 (53,9%)
Средний возраст мужчин, лет	58,2±10,3	59,1±11,9	60,3±11,2	55,1±8,0
ХСН	108 (54,0%)	32 (88,9%)	60 (79,8%)	16 (20,5%)
Гипертоническая болезнь	174 (87,0%)	34 (94,4%)	78 (90,7%)	62 (79,5%)
ПИКС	49 (24,5%)	24 (66,7%)	25 (29,0%)	0
ОНМК в анамнезе	14 (7,0%)	9 (25,0%)	5 (5,8%)	0
Мультифокальный атеросклероз	55 (27,5%)	13 (36,1%)	37 (43,0%)	5 (6,4%)

Как видно из таблицы, процент сосудистых осложнений был выше в группе высокого риска и еще выше в группе очень высокого риска.

В ходе исследования проводилось анкетирование пациентов с использованием специальных анкет (опросников), которые заполнялись при

личной беседе с респондентами. Осуществлялся анализ медицинских карт стационарного больного пациентов, находящихся на стационарном лечении на момент проведения исследования. Анализ медицинской документации проводился после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и включал в себя сбор и обработку анамнестических данных, выявление сопутствующей патологии, клинической картины на момент поступления. Анализировались и регистрировались результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, фармакотерапия - назначение препарата, его дозировка.

Исследование полиморфизмов генов проводилось на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5 (Bio-Rad, США) в лаборатории кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». При анализе эффективности и безопасности лекарственной терапии анализировались лекарственные формуляры ОГБУЗ ОБ КО №1, с применением ABC- и VEN, DDD-анализа структура лекарственных назначений изучалась динамика структуры назначений сердечно-сосудистых препаратов пациентам с 2018 по 2019 года (областной бюджет) по льготному лекарственному обеспечению по данным базы Департамента здравоохранения и фармации Костромской области.

Социально-гигиенические методы исследования

Базой исследования явилась система здравоохранения (стационарные и амбулаторно-поликлинические медицинские организации, санаторий, учреждение скорой медицинской помощи) Костромской области. Особенности Костромской области является низкая плотность населения (в Костромской области – 10,68 чел./км², по ЦФО – 56,16 км²), низкая доступность медицинской помощи в связи с инфраструктурными особенностями здравоохранения (72,2% - городское население; 153,8 км - расстояние до специализированной помощи); низкая укомплектованность специалистами (0,4 на 10000 населения, при нормативе 0,5 на 10000 населения), большая доля лиц пожилого и старческого возраста в районных центрах (в Костромской области – 27,6%, в РФ- 23,0%); неразвитость телемедицинских систем (10% медицинских организаций, использующих полную модель телемедицины).

Использовалась совокупность методов исследования - собственных оригинальных («Методика комплексного социально-гигиенического исследования рисков снижения результативности медицинской помощи»), модифицированных «Методика оценки медико-социального потенциала пациентов», «Методика оценки качества медицинских услуг», «Методика оценки удовлетворенности пациентов оказанной помощью» (академик Кучеренко В.З., с соавт. 2004) и традиционных (метод анализа литературы, системного и логического анализа, социологические (мониторинговый, экспертных оценок, контент-анализа, анкетирование, сравнительного анализа), статистические (группировка, ранжирование, корреляционный), фармакоэкономические («затраты – эффективность», ABC/VEN-DDD-анализа, минимизации затрат), организационно-функционального моделирования.

Для разработки методического инструментария исследования системных и внесистемных рисков снижения результативности медицинской помощи кардиологического профиля использовались методы: библиографического и контент-анализа, социологического опроса и экспертных оценок (метод Дельфи) по анкете «Мнение о возможных рисках снижения качества медицинских услуг». Этапное использование данных методов позволило разработать методику изучения состояния рисков снижения результативности медицинской помощи кардиологического профиля на автоматизированной основе (схема 1).



Схема 1. Методика изучения состояния рисков снижения качества медицинских услуг

При проведении социологического опроса по методике оценки медико-социального потенциала пациентов получена характеристика пациентов кардиологического профиля, находящихся на диспансерном наблюдении в участковых поликлиниках по поводу болезней системы кровообращения (ГБ, ИБС: стабильная стенокардия) и принимавших участие в исследовании. Опрошено 400 пациентов. Большинство пациентов являлись жителями областного центра - 56,7%, районных центров - 27,8%, меньшая часть – жителями сельской местности 15,5%. Распределение больных, участвующих в исследовании по полу, возрасту показало, что 63,5% было женщин, 72,7% - лица старше 60 лет. Потенциал пациентов, получающих клиничко-фармакологическую помощь кардиологического профиля в медицинских организациях Костромской области, характеризуется, согласно использованной методики (Кучеренко В.З., Васильева Т.П., с соавт. 2004), достижением значений среднего уровня. Эти данные сопоставимы с результатами исследований потенциала потребителей медицинской помощи данного профиля в Ярославской и Ивановской областях (Субботина М.Л., 2006), что позволяет говорить типичности данных оценок для данной группы пациентов и обоснованности статистической выборки. Вместе с тем, наши данные показали, что пациенты, проживающие в городе, имеют более высокие значения оценки и, соответственно, более высокий индекс реализации потенциала, чем пациенты, проживающие на селе (индекс реализации соответственно: 63,5% и 58,4%)($<0,05$).

Для решения задачи оценки состояния результативности медицинской помощи и организации работы службы клинической фармакологии пациентам кардиологического профиля на территории Костромской области использовались следующие источники информации: 1.Результаты выкопировки статистических данных о состоянии здоровья населения Костромской области с использованием программ «MedSTAT» (по отчетным формам № 12, 14, 30), материалов статистических ежегодных сборников и ежегодных докладов руководителей органов управления о социально-экономическом развитии территории, состоянии здоровья населения, развитии здравоохранения. 2. Данные социологического опроса. 3. Данные экспертной оценки состояния результативности, качества медицинской помощи и фармакотерапии кардиологическим пациентам на разных этапах ее оказания. Оценивалось фактическое состояние качества медицинской помощи, частота дефектов, их причины. Проведен анализ результативности кардиологической помощи на разных ее этапах. Оценка результативности проводилась по критериям, отраженным в клинических рекомендациях. Эти данные позволили: выделить 2 когорты случаев с неоптимальной результативностью (338 случаев) и оптимальной результативностью (1062 случая) и выделить 10 вариантов достижения результативности помощи. 4. Данные фармакоэкономического анализа. За методическую основу определения уровня средних (нормативных) затрат взята методика КСГ. Фармакоэкономическое исследование с

применением общепринятых методов – «затраты – эффективность», ABC/VEN-DDD-анализа. Для **решения задачи** оценки частоты, структуры и значимости факторов риска снижения результативности, качества медицинской помощи и организации работы службы клинической фармакологии использовался мониторинговый метод, на основе автоматизированной платформы «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля» (Груздева А.А. с соавторами, Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля. Программа для ЭВМ// Патент России №2018612060. 2018. Бюл. №2.).

Мониторинг предусматривал регистрацию и слежение за 76 факторами оказания медицинской помощи кардиологического профиля на базе взрослых поликлиник г. Костромы и ОГБУЗ Окружная больница Костромского округа № 1, где была установлена автоматизированная программа по 400 случаям наблюдения диспансерной группы больных в течение 2017 года. Программа обработки данных предусматривала последовательное формирование из общей когорты больных 2 групп сравнений.

Проведен анализ частоты факторов в двух группах сравнения – в группе случаев лечения больных завершившихся положительным (оптимальным) результатом (выздоровлением, улучшением состояния, снижения числа обострений) («группа положительного результата» (ГПР) (304 случая) и в группе случаев лечения больных, завершившихся с не оптимальным результатом (ухудшением состояния больного, учащением случаев обострения, повторной госпитализацией, инвалидностью, смертью) - («группа отрицательного результата» (ГОР) (96 случаев). Эти данные составляют основу для построения модели факторной обусловленности реализации риска снижения качества и результативности кардиологической помощи в региональных условиях.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков, однородности по качественным признакам, равенства генеральных дисперсий. Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов для категориальных переменных, в виде медианы, 25-х и 75-х перцентилей для непрерывных переменных. Качественные данные обобщались путем подсчета количества наблюдений каждой категории, вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке и выражались в процентах ($n(\%)$). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерии Манна-Уитни, классический критерий χ^2 по Пирсону, критерий Фишера, зависимые группы сравнивались с использованием критериев Вилкоксона, МакНамара и критерия знаков. Для однофакторного сравнения трех и более независимых групп использовались метод ANOVA (analysis of variances), для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Исследование характера влияния и вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании

логистического регрессионного анализа. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

Программа обработки проведена с использованием прикладных компьютерных программ и включала расчет интенсивных показателей, нормирующей величины, нормированных интенсивных показателей, прогностических коэффициентов, графический анализ.

Для оценки силы влияния факторов использован метод расчета весовых индексов, а для расчета прогностической значимости факторов - метод нормирования интенсивных показателей. Разработка моделей управления медицинской помощью кардиологического профиля при риске снижения ее результативности за счет управления потребительскими, технологическими, инфраструктурными и ситуационными факторами проведена на основе модификации выражения комплексной оценки риска (по методике расчета нормированных интенсивных показателей).

Далее представлены собственные результаты исследования и их обсуждение. **Третья глава** отражает состояние результативности медицинской помощи кардиологического профиля в условиях Костромской области. Анализ общей заболеваемости по отдельным нозологическим группам сердечно-сосудистых заболеваний показал, что заболеваемость «Ишемической болезнью сердца - I20-I25» по Костромской области имела тенденцию к росту до 2016 года 2,2-2,6‰ и была в полтора раза выше, чем в среднем по РФ и ЦФО. Аналогичная тенденция была и по заболеваемости артериальной гипертонией (от 44,3‰ до 111,9‰). Это можно связать как с общей тенденцией к постарению населения, так улучшением диагностики данной патологии. С 2015-2016 гг. ситуация начала меняться. Во многом это связано с открытием сосудистых центров. Проведение ВМП (высокотехнологичных операций по стентированию коронарных артерий, по имплантации однокammerных электрокардиостимуляторов); увеличению числа тромболизисов на догоспитальном этапе (т.е. по области) на 53,6% с 2016г. к 2019г.; организована дистанционная передача ЭКГ; организация реабилитационного этапа для пациентов, перенесших острую сосудистую патологию, операции на сердце и магистральных сосудах; увеличение количества проводимых телемедицинских консультаций с районами области. В результате проводимых мероприятий с 2014 к 2017-2018 годам заболеваемость снизилась в 1,78 раза, на 44%; летальность от БСК на 4,0% по сравнению с 2014-2015 гг.

За период 2012-2017 гг. отмечено увеличение объема оказываемой помощи кардиологического профиля по Костромской области по круглосуточному стационару на 10,6%, по дневным стационарам на 3,1%, в целом на 8,3%.

В **четвертой главе** проведен анализ результативности медицинской помощи кардиологического профиля на разных ее этапах (табл. 4).

Таблица 4

Результативность медицинской помощи кардиологического профиля на разных ее этапах

Виды дефектов	Этапы медицинской помощи							
	Амбулаторный (n=800 случаев)		Стационарный (n=400 случаев)		Санаторный (n=200 случаев)		По всем этапам	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неоптимальный результат	240	30,0*	74	18,5	24	11,5*	338	24,1
Положительный (оптимальный) результат	560	70,0*	326	81,5	176	88,5*	1062	75,9
Всего	800	100	400	100	200	100	1400	100,0

Примечание: * - $p < 0,001$

Как видно из таблицы 4, оптимальный результат в целом по всему массиву анализируемых случаев достигнут в 75,9% (1062 случаев), т.е. каждый четвертый случай помощи не обеспечивает достижение оптимального результата. Наиболее высокий процент результативных случаев на санаторном этапе (88,5%), а наиболее низкий – на амбулаторном – 30,0%). Это определяет необходимость приоритетного внимания к контролю и улучшению качества медицинской помощи на внебольничном этапе.

Результативность помощи необходимо анализировать в тесной увязке с удовлетворенностью пациентов и экономическими затратами на лечение. В связи с этим, проведен сравнительный анализ в группах пациентов в зависимости от результативности помощи и объема выполнения стандарта ее оказания, удовлетворенности пациента и экономии ресурсов (табл. 5).

Таблица 5

Результативность выполнения стандарта

Параметры	Положительный результат	Отрицательный результат
Выполнение стандарта		
- выполнен полностью	342 – 32,2%	37 – 11%
- имеются отклонения с увеличением объема	531 – 50,0%	139 – 32%
- с уменьшением объема	189 – 17,8%	262 – 57%
Удовлетворенность пациента		
- удовлетворен полностью	886 – 83,4%	2 – 0,6%
- не удовлетворен	176 – 17,9%	336 – 99,4%
Экономия ресурсов		
- оптимальный расход	877 – 82,5%	242 – 71,6%
- перерасход ресурсов	185 – 17,5%	96 – 28,4%
Итого	1062 – 100%	338 – 100%

В 682 случае (48,7%) был получен положительный результат при оптимальном расходовании ресурсов и удовлетворенности пациентов медицинской помощью при наличии отклонений от выполнения стандартов,

против 52 случаев (3,7%), когда выполнен стандарт ведения пациента, но результат отрицательный.

Таким образом, можно выделить 10 групп вариантов результативности кардиологической помощи:

1 группа – полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, удовлетворенностью пациента, экономией ресурсов;

2 группа – полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, удовлетворенностью пациента на фоне перерасхода ресурсов;

3 группа - полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, экономией ресурса, неудовлетворенностью пациента;

4 группа - полное выполнение стандарта, сопровождающееся отрицательным клиническим результатом, неудовлетворенностью пациента, экономией ресурсов;

5 группа - полное выполнение стандарта, сопровождающееся отрицательным клиническим результатом, неудовлетворенностью пациента, перерасходом ресурсов;

6 группа – не полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, удовлетворенностью пациента, экономией ресурсов;

7 группа – не полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, удовлетворенностью пациента на фоне перерасхода ресурсов;

8 группа - не полное выполнение стандарта, сопровождающееся положительным клиническим результатом, экономией ресурса, неудовлетворенностью пациента;

9 группа – не полное выполнение стандарта, сопровождающееся отрицательным клиническим результатом, неудовлетворенностью пациента, экономией ресурсов;

10 группа – не полное выполнение стандарта, сопровождающееся отрицательным клиническим результатом, неудовлетворенностью пациента, перерасходом ресурсов.

Данная группировка может быть использована экспертами качества медицинской помощи при решении вопросов наложения штрафных санкций на медицинские организации, а менеджментом для управления медицинских организаций для дифференцированного подхода к поощрению и наложению взысканий на медицинских работников. Отклонение от стандарта не должно рассматриваться как абсолютный критерий оценки оказания кардиологической помощи.

В **пятой главе** отдельно выделяются неуправляемые факторы риска, к которым, в частности, относятся генетические особенности. Контроль генетических маркеров по атерогенезу и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) является ключевым для кардиологических больных, особенно в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Сравнительный анализ генотипических вариантов аллелей G и T гена NOS3 в группах больных ИБС в зависимости от уровня суммарного сердечно-

сосудистого риска продемонстрировал следующие результаты (табл. 10).

Таблица 10
Частота встречаемости аллелей гена NOS3

Группа	eNOS			p		
	GG	GT	TT	GG-GT	GG-TT	GT-TT
Группа 1	8 (22,2%)	23 (63,9%)	5 (13,9%)	0,004	0,36	<0,001
Группа 2	34 (39,5%)	50 (58,2%)	2 (2,3%)	0,015	<0,001	<0,001
Группа 3	52 (66,7%)	24 (30,8%)	2 (2,5%)	<0,001	<0,001	<0,001
Общая	94 (47,0%)	97 (48,5%)	9 (4,5%)	0,76	<0,001	<0,001

Примечание: $p_{(GG1-GG3)} < 0,0001$; $p_{(GG2-GG3)} = 0,005$; $p_{(GT1-GT3)} = 0,008$; $p_{(GT2-GT3)} = 0,004$; $p_{(TT1-TT2)} = 0,012$; $p_{(TT1-TT3)} = 0,019$

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 в популяции женщин, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск показали, что частота встречаемости гомо- и гетерозиготы GA-AA была значительно выше частоты встречаемости гомозиготы GG гена AGTR2 (22 (26,2%) против 7 (8,3%); $p = 0,001$). Аналогичные различия обнаруживались также в общей группе (56 (66,7%) против 28 (33,3%); $p = 0,001$). При этом в группе больных очень высокого риска наблюдалась тенденция ($p = 0,052$) к увеличению частоты встречаемости генотипических вариантов гена AGTR2 по аллелю A.

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 в мужской популяции демонстрируют гетерогенность изучаемых показателей в зависимости от уровня риска развития сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде (табл.11).

Таблица 11
Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 у мужчин (n=116)

Группа	AGTR2		p
	G	A	
Группа 1 (n=17)	5 (31,6%)	12 (47,4%)	0,039
Группа 2 (n=57)	19 (24,1%)	38 (44,8%)	0,001
Группа 3 (n=42)	31 (41,7%)	11 (25,0%)	0,001

Примечание: $p_{(G1-G3)} = 0,004$; $p_{(G2-G3)} = 0,002$; $p_{(A1-A3)} = 0,004$; $p_{(A2-A3)} = 0,002$

Значимый практический интерес представляет сопоставление результатов генетического исследования и лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови в исследуемых группах (табл.12).

Таблица 12
Показатели состояния системы гемостаза

Показатель	Общая группа (n=200)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=86)	Группа 3 (n=78)
Фактор фон Виллебранда, %	97,2±23,9 (n=122)	131,5±18,4* (n=25)	102,3±27,7 (n=51)	71,5±25,5** (n=46)
АЧТВ, сек.	24,0±3,2 (n=176)	21,4±2,4 (n=36)	23,6±3,3 (n=78)	27,0±3,8*** (n=62)
Фибриноген, г/л	3,7±1,1 (n=172)	4,2±1,2 (n=36)	4,1±1,4 (n=72)	2,9±0,8 (n=64)

Примечание: * $p_{(1-2)} < 0,05$; ** $p_{(2-3)} < 0,05$; *** $p_{(1-3)} < 0,05$

Несмотря на то, что изучаемые показатели варьировали в референсных пределах, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня фактора фон Виллебранда с одновременным снижением показателя АЧТВ в группе больных очень высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде наблюдения. Статистически значимых различий частоты выявления повышенных уровней D-димера и СРБ, которые определялись качественным методом, обнаружено не было.

Выявлена прямая корреляционная связь групп риска с генами eNOS ($r = 0,64$, $p < 0,0001$) и AGTR2 ($r = 0,27$, $p < 0,0001$), как гомозиготой, так и гетерозиготой гена NOS3 и полиморфизмом AGTR2.

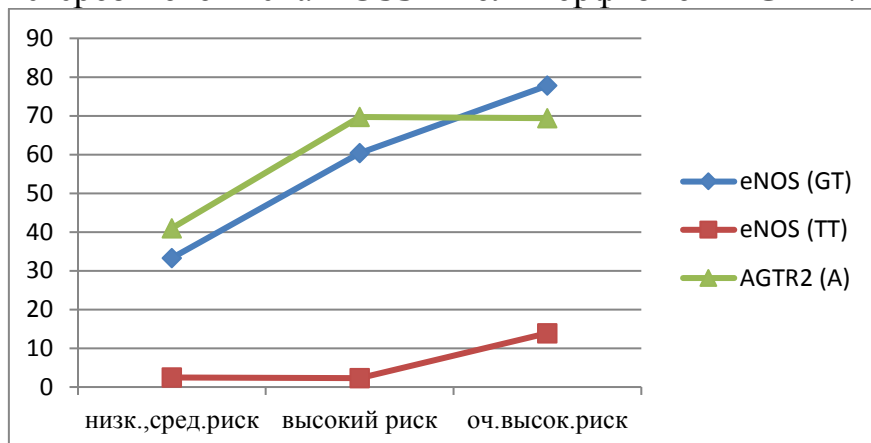


Рисунок 6. Процентное соотношение полиморфных генов по группам риска

На основании полученных данных предложен алгоритм принятия клинических решений по тактике ведения больных с ИБС с учетом немодифицируемых факторов риска (схема 2).

Алгоритм принятия клинических решений по тактике ведения больных с ИБС с учетом немодифицируемых факторов риска

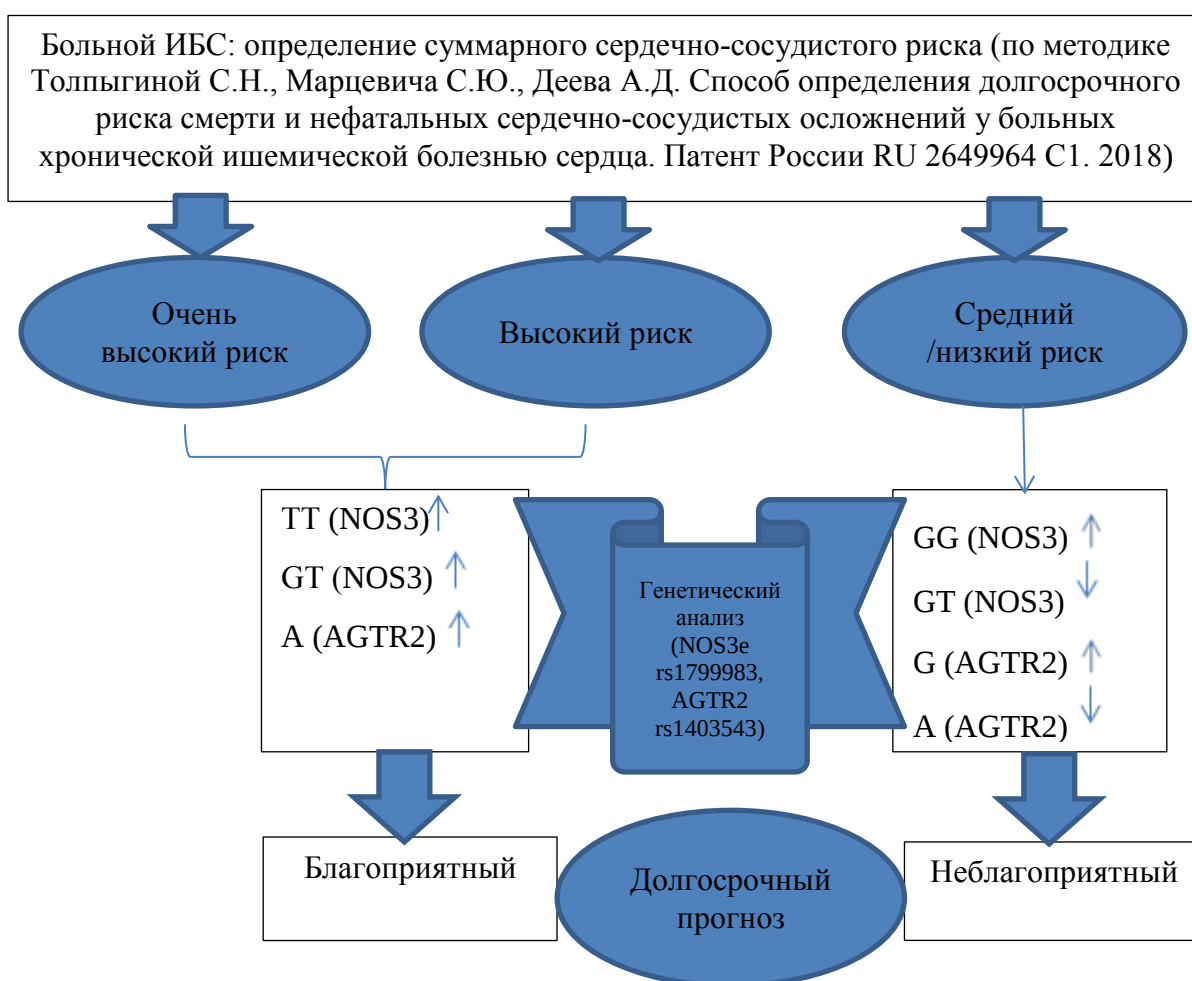


Схема 2. Алгоритм принятия клинических решений по тактике ведения больных с ИБС с учетом немодифицируемых факторов риска

В результате исследования выявлена двусторонняя корреляционная связь генов NOS3, AGTR2 с лабораторными показателями, подтверждающая влияние генов на тромбозы. В исследуемой группе у 122 человек определялся фактор фон Виллебранда, маркер эндотелиальной дисфункции. Выявлена его корреляционная связь с полиморфизмом гена NOS3 ($r=0,64$, $p<0,001$), и гена AGTR2 ($k=0,470$, $p<0,001$), течением острого инфаркта миокарда ($k=0,432$, $p<0,001$). Выявлена отрицательная связь между геном AGTR2 и временем АЧТВ ($r = - 0,213$, $p<0,05$). У пациентов с полиморфизмом по данному гену, АЧТВ достоверно ниже, чем у других пациентов.

В **шестой главе**, подробно разбираются вопросы межлекарственного взаимодействия, полипрагмазии в кардиологической практике и пути решения проблемы. Фармакоэкономическое исследование было проведено, как самостоятельное проспективное наблюдение. Были использованы такие типы фармакоэкономического анализа, как «затраты-эффективность». Стоимость лекарственных препаратов бралась по данным МО и отдела департамента здравоохранения. Проанализирована структура с использованием ABC/VEN и DDD- анализа стационарного (в МО г. Костромы) и амбулаторного (по ДЛО)

этапа за 2018 год.

Результаты ABC/VEN анализа в стационаре показали, что 29,0% всех лекарственных средств, вошедших в перечень, были жизненно важными, 31,0% - необходимыми, а 40,0% - второстепенными для профиля отделения. На амбулаторном этапе: 65,7% всех лекарственных средств, вошедших в перечень, были жизненно важными, 14,3% - необходимыми, а 20,0% - второстепенными для кардиологических пациентов. При этом в группу А (80,0% общих затрат) вошло 60,0% группы V; 33,3% группы E и 16,7% - N. В группу В (15,0% общих затрат) вошло 20,0% препаратов группы V; 0,0% препаратов группы E; 80% группы N. В группу С (5,0% общих затрат) - вошло 79,2% препаратов группы V; 12,5% - препаратов группы E; 8,3% - группы N.

Таблица 6

Результаты ABC/VEN анализа в стационаре и амбулаторно

В стационаре					В амбулаторном звене				
Группа	Доля лекарств в каждой категории (%)			Итого	Группа	Доля лекарств в каждой категории (%)			Итого
	V	E	N			V	E	N	
A	65,0	23,0	12,0	100	A	60,0	33,3	16,7	100
B	41,0	29,5	29,5	100	B	20,0	0,0	80,0	100
C	17,0	33,0	50,0	100	C	79,2	12,5	8,3	100

При амбулаторном лечении преобладают дженерики (77,8%), используемые по всем классам препаратов. Оригинальные препараты используются преимущественно в группах антитромботических препаратов (ривароксабан, дабигатран, тикагрелор), нитратов (изосорбида динитрат), не кардиологических (ацетилцистеин, эмпаглифлозин, мельдоний). Доля препаратов с низкой стоимостью (менее 50,0 рублей за упаковку) составляет 22,0% по следующим классам препаратов: иАПФ (эналаприл – 13,0 руб.), сартаны (лозартан – 39,0 руб.), диуретики (индапамид - 41,8 руб., спиронолактон - 35,6 руб.), бета-адреноблокаторы (метопролол - 19,8 руб.), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота (16,0 руб.), статины (аторвастатин – 50,0 руб., симвастатин - 35,6 руб.).

По результатам проведенного DDD-анализа преемственности назначений ЛС между учреждением кардиологического профиля и амбулаторным звеном, выяснено, что среди выписываемых после стационарного лечения к амбулаторному приему препаратов к группе V относятся 77,0%. Стоимость медикаментов в основном сопоставима. Но по ряду показателей имеются существенные различия, что связано с особенностями составлений контрактов (рис. 1). При приобретении ЛС правильнее делать акцент на основных кардиологических препаратах группы V, а не на препаратах второстепенных для больных данного профиля, что будет экономически более целесообразным.

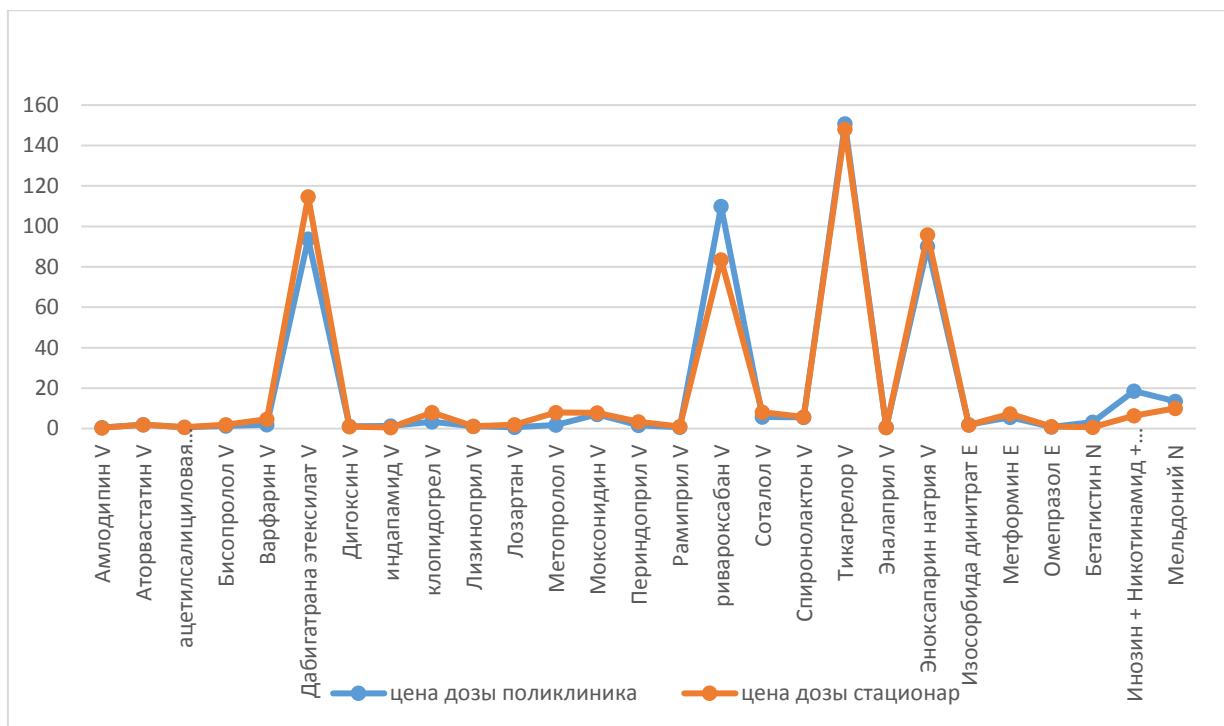


Рисунок 1. Стоимость одной дозы ЛС по результатам анализа отчетных форм стационарного и амбулаторного звена (в рублях)

При анализе лекарственной терапии на стационарном этапе определено, что в терапии ОКС и аритмий применяются жизненно важны фармакологические препараты: антитромботические, статины, β -адреноблокаторы, иАПФ, антиаритмики. ABC/VEN анализ использования препаратов данных групп позволил судить о лекарственном обеспечении ориентировочно 85,0% госпитализированных.

Ассортимент препаратов для лечения заболеваний органов кровообращения существенно не менялся за исследуемый период. В 2017 г. было использовано 35 препаратов, в 2018 г. – 31, а в 2019 г. – 30 препаратов по международным непатентованным наименованиям.

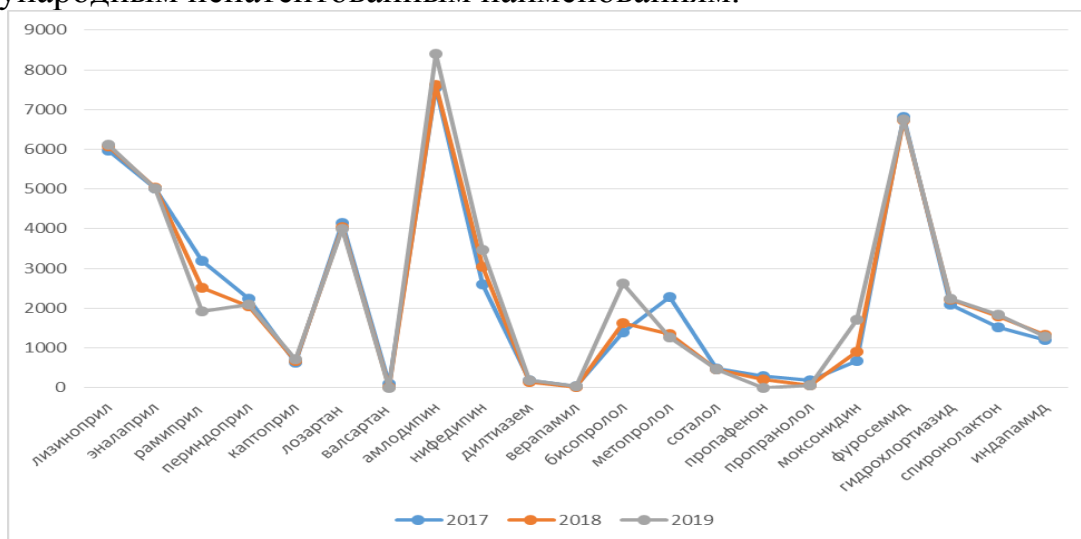


Рисунок 2. Динамика применения гипотензивных препаратов в 2017-2019 гг. в кардиологическом стационаре (количество доз)

Наряду с основными пятью классами гипотензивных препаратов имеется тенденция к учащению применения агонистов I_1 - имидазолиновых рецепторов, так как повышается доля пациентов с недостаточно контролируемой гипертензией, сахарным диабетом. Обращает на себя внимание ограниченность выбора иАПФ, практически лидируют липофильный эналаприл не суточного действия, что менее удобно и влияет на комплаенс на амбулаторном этапе и гидрофильный лизиноприл. В значительно меньшей степени применяются рамиприл и периндоприл, препараты длительного действия. Отсутствуют препараты с преимущественно почечным путем выведения, что имеет значение у пациентов с ХБП. Сартаны представлены практически одним препаратом – лозартаном. Доля валсартана крайне незначительна. В группе β -адреноблокаторов имеется тенденция к увеличению веса высокоселективного бисопролола и уменьшению доли метопролола, что имеет значение для пациентов с ХСН, нарушением углеводного и липидного обмена.

Среди антиаритмических препаратов лидирует амиодарон (3127,5 доз), поскольку имеет показания у пациентов с органическим поражением сердца. Препараты короткого действия (каптоприл, верапамил, пропафенон, пропранолол), применяющиеся для купирования пароксизмов тахикардии, гипертонических кризов, используются ограниченно. Такой лимитированный ряд различных групп ЛС имеет клинико-экономическое обоснование.

Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу ... безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, ... предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов (Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ст. 64). Недостаточное количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях затрудняет оценку безопасности терапии, в том числе, к широко применяемым дженерикам, поэтому целесообразно стимулировать население и врачей к их подаче. Так, в 2017 году в рамках мониторинга безопасности побочных реакций на лекарственные препараты и в автоматизированной информационной системе АИС Росздравнадзора по Костромской области зарегистрировано 18 (в 2016 - 7) сообщений о непредвиденных побочных реакциях на 19 серий лекарственных препаратов в 5 МО Костромской области, в том числе тикагрелор из кардиологических препаратов. В 2018 году зарегистрировано 80 обращений в 11 МО Костромской области. Среди кардиологических препаратов так же фигурировали тикагрелор (брилинта) (3 сообщения) и метопролол (беталок ЗОК). В 2019 году спонтанных сообщений было 20 по 5 МО (рис.3). В «кардиологической группе» фигурировали тикагрелор (брилинта) - 3 сообщения, дабигатран, клопидогрел (плавикс) - 2 сообщения, пропранолол (анаприлин). По рекомендации ВОЗ, показателем эффективности работы метода считается 600 сообщений о нежелательных реакциях на ЛС на 1 млн. жителей. Таким образом, для Костромской области эффективным показателем будет считаться 410 спонтанных обращений в год.



Рисунок 3. Количество обращений о нежелательных явлениях в год

Хорошо функционирующая система фармаконадзора является залогом своевременного предупреждения развития нежелательных реакций.

Особое внимание следует уделять профилактике полипрагмазии. Нами все торговые названия ЛС из листов назначений переводились в МНН, после чего каждый лист назначений был проверен с помощью онлайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com. Анализируемые потенциальные межлекарственные взаимодействия разделялись на 3 класса.

У больных ХрКС, получающих свыше 8 препаратов на стационарном этапе оценка межлекарственного взаимодействия выявила 580 вариантов, из них 48 опасных, 428 значимых, 104 малозначимых. Анализ выявил большое количество значимых взаимодействий с диуретиками - 102, β -блокаторами (108), амиодароном и иАПФ (по 94), антитромботическими препаратами-88), антагонистами кальция (60), статинами (52) в порядке убывания (рис.5).

Опасные осложнения имеют место среди антиаритмиков (амиодарон (29), антитромботических препаратов (24), диуретиков (16) (рис.4).

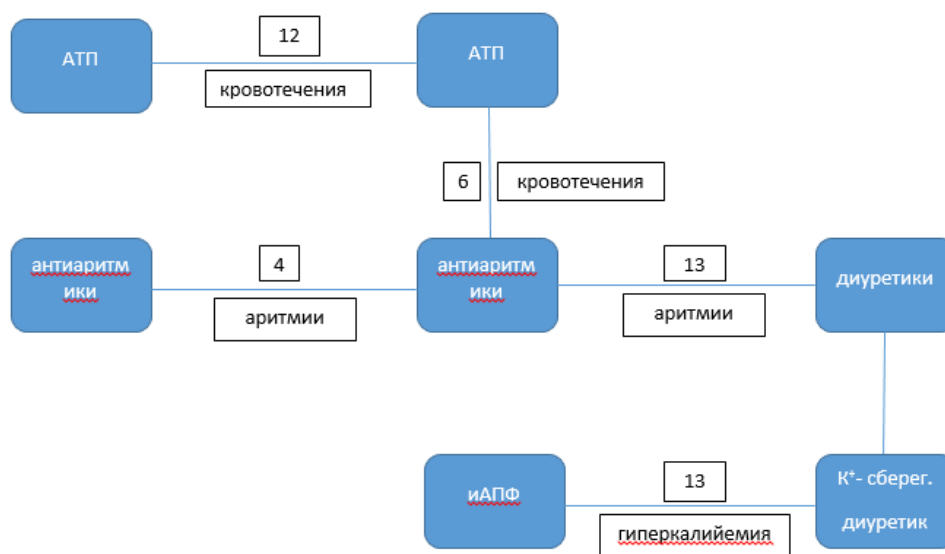


Рисунок 4. Опасные межлекарственные взаимодействия

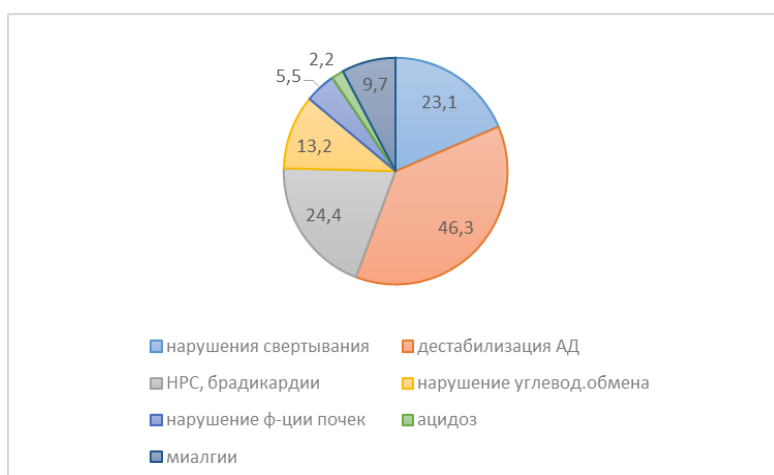


Рисунок 5. Значимые межлекарственные взаимодействия (в долях)

Проведен анализ частоты встречаемости полиморфизма гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10. Выявлено, что в группе полиморбидных пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений имеется тенденция наличия большей частоты встречаемости гетерозиготности по изоферментам цитохрома P450, которая может приводить к повышению межлекарственных взаимодействий и развитию нежелательных реакций на фоне полипрагмазии. По возрасту и полу пациенты были сопоставимы (табл. 7, 8).

Таблица 7

Частота встречаемости полиморфизма гена CYP2D6 у пациентов с полипрагмазией

Группа	ЛС в назначении	CYP2D6*4 n (%)	CYP2D6*10 n (%)	p
I	≤ 5 (n=29)	3 (10,3%)	5 (17,2%)	0,72
II	6-8 (n=88)	24 (27,3%)	27 (30,7%)	0,74
III	> 8 (n=39)	11 (28,2%)	13 (33,3%)	0,81
	Всего (n=156)	38 (24,3%)	45 (28,8%)	0,44

Примечание: $p_{(I-II)}=0,06$; $p_{(I-III)}=0,063$ (метод хи-квадрат)

Таблица 8

Характеристика полиморбидности пациентов с полипрагмазией

ЛС в назначении	кол-во чел. n(%)	Частота патологии						Возраст, лет
		ХСН n(%)	ПИКС n(%)	ОНМК n(%)	Атеросклероз n(%)	СД n(%)	ХОБЛ, БА n(%)	
≤ 5	29 (18,6)	12 (41,3)	0	0	2 (6,9)	2 (6,9)	1 (3,4)	61,3±8,4

6-8	88 (56,4)	72 (81,8)	31 (35,2)	5 (5,7)	36 (40,9)	18 (21,6)	7 (7,9)	61,8±8,7
> 8	39 (25,0)	32 (82,7)	25 (64,1)	9 (23,0)	13 (33,3)	8 (20,5)	2 (5,1)	62,2±10,6
Всего	156 (100)	116 (74,4)	56 (35,9)	14 (9,0)	51 (32,7)	28 (17,9)	10 (6,4)	61,7±9,2

Пациентам, перенесшим тяжелую сердечно-сосудистую патологию (ОИМ, ОНМК, ТЭЛА и т.п.), имеющим сопутствующие заболевания (СД, ХОБЛ, ЯБ и т.п.) требуется больший объем терапии. Поэтому, при наличии мутации по цитохрому P450, на котором больше всего происходит процессов биотрансформации ЛС, имеется больший риск развития НР на фоне полипрагмазии.

В связи с этим, внедряя более широко в клиническую практику, оценку межлекарственного взаимодействия препаратов, предупреждаем полипрагмазию, возможную при «слепом» применении стандартов. Тем самым, получая как клинический, так и экономический эффект на предупреждении развития осложнений, мерах по их коррекции, экономии на опасных в данных ситуациях комбинаций препаратов.

Проведена фармакоэкономическая оценка терапии стационарного этапа у 186 выписанных больных и через 6 месяцев терапии амбулаторно. Определено соответствие терапии стандарту лечения (приказ 404ан, 405ан от 01.07.2015г.) (соответствие/несоответствие), эффективность препаратов в отношении основного заболевания (доказана/не доказана) и патогенетический эффект от применения препарата (высокий – 1 балл, средний - 0,5 баллов, низкий - 0 баллов).

По результатам исследования, общие затраты на лекарственные препараты для 186 больных в стационаре составили 412275 рублей. Был определен коэффициент соответствия стандарту = соотв./количество позиций препаратов*100% = 55,0%. Коэффициент доказательности терапии = с доказанным эффектом/ количество позиций препаратов*100% = 50,0%. Коэффициент эффективности = положительный эффект/ количество позиций препаратов*100% = 58,0% (табл.9).

Таблица 9

Итоговая оценка по совокупности случаев

Фармакоэкономическая эффективность	
Затраты всех пациентов в течение курса, руб.	3308382руб./6мес./186чел.
Пациенты, достигшие целевого уровня состояния через 6 мес. (абс.)	69 человек
Коэффициент фармакоэкономической эффективности (стоимость/эффективность)	3308382/69=48073руб. на единицу эффекта
Фармакоэкономическая эффективность	
Средние затраты на лекарственные препараты за 6 мес. руб./чел.	3308382/186чел.=17787руб./чел.

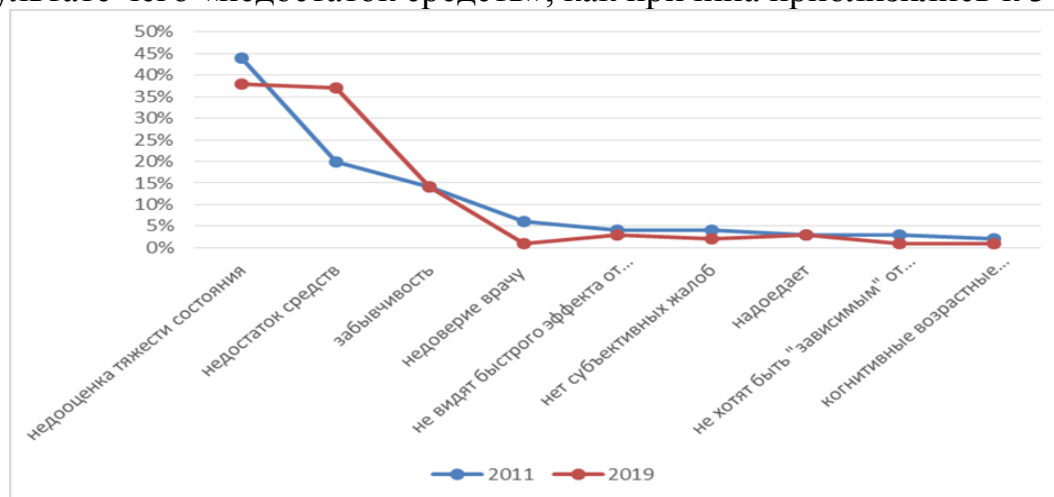
Изменение состояния пациентов через 6 мес.	У 37% наступило улучшение (положительная динамика качества жизни)
Коэффициент стоимость/эффективность	17787/37=480,7 на 1% эффекта

На амбулаторном этапе в течение 6 месяцев лечения затраты 186 пациентов на приобретение медикаментов по основному заболеванию составили 3308382 рублей. Через 6 месяцев лечения 69 человек (37,0%) вышли на уровень оценки самочувствия по 100-мм-шкале аналогичный до развития заболевания. Был определен коэффициент фармакоэкономической эффективности, который составил 48073руб./единицу эффекта и 480,7 рублей на 1,0% эффекта.

Таким образом, современный стандарт оказания медицинской помощи не имеет достаточной доказательности: включены препараты с недоказанной эффективностью для данной нозологии (50,0%). В связи с чем, стандарты требуют доработки по включению препаратов с доказанной эффективностью.

Ведущими медико-социальными проблемами обеспечения качества и результативности медицинской помощи являются: высокая доля пациентов с низким уровнем мотивации к успеху в лечении и уровнем лечебной информированности.

По данным литературы, более 70,0% пациентов склонны нарушать назначения лечащего врача. По данным исследования приверженности терапии среди важнейших причин: недооценка тяжести состояния, по-прежнему, занимает лидирующее место (38,0%), далее – «материальная» причина, поскольку, за последние годы вошли в широкомасштабное назначение жизненно важные оригинальные дорогостоящие препараты НОАК, антитромботические препараты (тикагрелор), существенно возросла стоимость лечения для пациента, в результате чего «недостаток средств», как причина приблизились к 37,0%.



Примечание: $p=0,027$ (метод хи-квадрат)

Рисунок 7. Динамика факторов комплаентности терапии

Перенеся такое серьезное заболевание, как ОИМ, ТЭЛА, оперативное лечение по этому поводу (ЧКВ, АКШ), пациенты начинают относиться с большей ответственностью к заботе о своем здоровье и профилактике сердечно-сосудистых рисков, особенно, когда выстраивается партнерское взаимодействие врача с пациентом, и врач имеет возможность не только сделать разовые назначения, но и проконтролировать правильность соблюдения рекомендаций

по образу жизни, лекарственной терапии.

Эффективность этого хорошо прослеживается в динамике как по использованию конкретного препарата, так и кратности, длительности приема. Наиболее высокий уровень приверженности как по применению конкретной подобранной схемы, так и по кратности и длительности терапии был в 1 и 2 группе (очень высокого и высокого риска). Данное явление, очевидно, связано с тяжестью состояния, большим количеством сопутствующей патологии (рис.7, табл.13).

Таблица 13

Факторы, влияющие на выбор лекарственного препарата

Факторы (в баллах)		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Рекомендации врача	Первый контакт	4,68±0,12	4,73±0,13*	4,7±0,21*
	В динамике(12мес)	4,88±0,10**	4,89±0,12**	4,9±0,09
Эффективность лечения	Первый контакт	4,2±0,21	3,86±0,11	3,2±0,37
	В динамике(12мес)	1,92±0,23	2,12±0,34	1,71±0,25
Отсутствие НР	Первый контакт	1,8±0,31	1,76±0,28	1,97±0,34
	В динамике(12мес)	1,55±0,24	1,63±0,25	1,34±0,09
Стоимость	Первый контакт	2,36±0,24	2,31±0,27	2,21±0,11
	В динамике(12мес)	2,8±0,16	2,1±0,36	1,96±0,16
Реклама препарата	Первый контакт	1,44±0,14	1,11±0,09	1,2±0,07
	В динамике(12мес)	1,11±0,12	1,04±0,06	1,17±0,11
Фирма-производитель	Первый контакт	1,32±0,13	1,18±0,14	1,01±0,21
	В динамике (12мес)	1,4±0,09	1,11±0,21	1,0±0,18
Удобство приема	Первый контакт	1,4±0,17	1,72±0,12	1,2±0,08
	В динамике(12мес)	1,14±0,12	1,34±0,04	1,06±0,05
Советы знакомых	Первый контакт	1,16±0,05	1,52±0,21	1,19±0,09
	В динамике(12мес)	1,0±0,10	1,12±0,12	1,08±0,06

Примечание: * - $p < 0,05$ для групп 2 и 3, ** - $p < 0,05$ для групп 1 и 2

Данный анализ говорит о «потенциале доверия» /партнерского взаимодействия между пациентом и врачом, влияя на который без дополнительных материальных затрат можно добиться повышения результативности медицинской помощи.

Фармакоэкономическая эффективность оценивалась по показателю «число повторных госпитализаций». Изменение показателей снижения временной нетрудоспособности не оценивалось, поскольку большинство пациентов являются пенсионерами и оценка данных показателей была бы не корректна. С учетом стоимости одного койко-дня (по базовому финансовому нормативу ТППГ по стационару в Костромской области 1093,3 руб.) и средней длительности пребывания больного в стационаре 12,8 дня был рассчитан экономический эффект от снижения частоты повторных госпитализаций (табл. 14).

Экономическая эффективность мероприятий по показателю «частота повторных госпитализаций»

Показатель	За год, предшествующий исследованию	За период наблюдения
Количество госпитализаций (абс./на одного пациента)	97/ 1,5	29/ 0,2
Уменьшение частоты повторных госпитализаций	На 334%	
Экономический эффект	$\text{Эф(госпит.)} = (\text{количество повторных госпитализаций до внедрения} - \text{количество повторных госпитализаций после}) \times \text{стоимость госпитализации}$ $\text{Эф(госпит.)} = (97-29) \times 12,8 \times 1093,3 = 951608,3 \text{ рублей}$	

Общие затраты на проведение корректирующих медико-организационных мероприятий составили 350 000 рублей в год (разработка и внедрение программы автоматизированного мониторинга, обучение персонала, подготовка информационных материалов на печатных и электронных носителях). На основании полученных данных определялась экономическая эффективность разработанного и апробированного комплекса предложений. Экономическая эффективность = 951608,3 рублей / 350 000 рублей = 2,7 руб на 1 вложенный рубль. Коэффициент экономической эффективности составил 0,8. Интегральный коэффициент эффективности ($K_i = K_{\text{мед.эф.}} \cdot K_{\text{соц.эф.}} \cdot K_{\text{эк.эф.}}$) составил 0,75.

В работе впервые предложена схема основных векторов кардиологической службы в Костромской области для повышения ее качества и результативности. Факторы, влияющие на качество медицинской помощи больным кардиологического профиля, представлены на схеме 3.

В **седьмой главе** делается упор на персонифицированном подходе к управлению рисками снижения качества и результативности оказания медицинской помощи больным кардиологического профиля. Предложена модель управления рисками снижения результативности медицинской помощи кардиологического профиля.

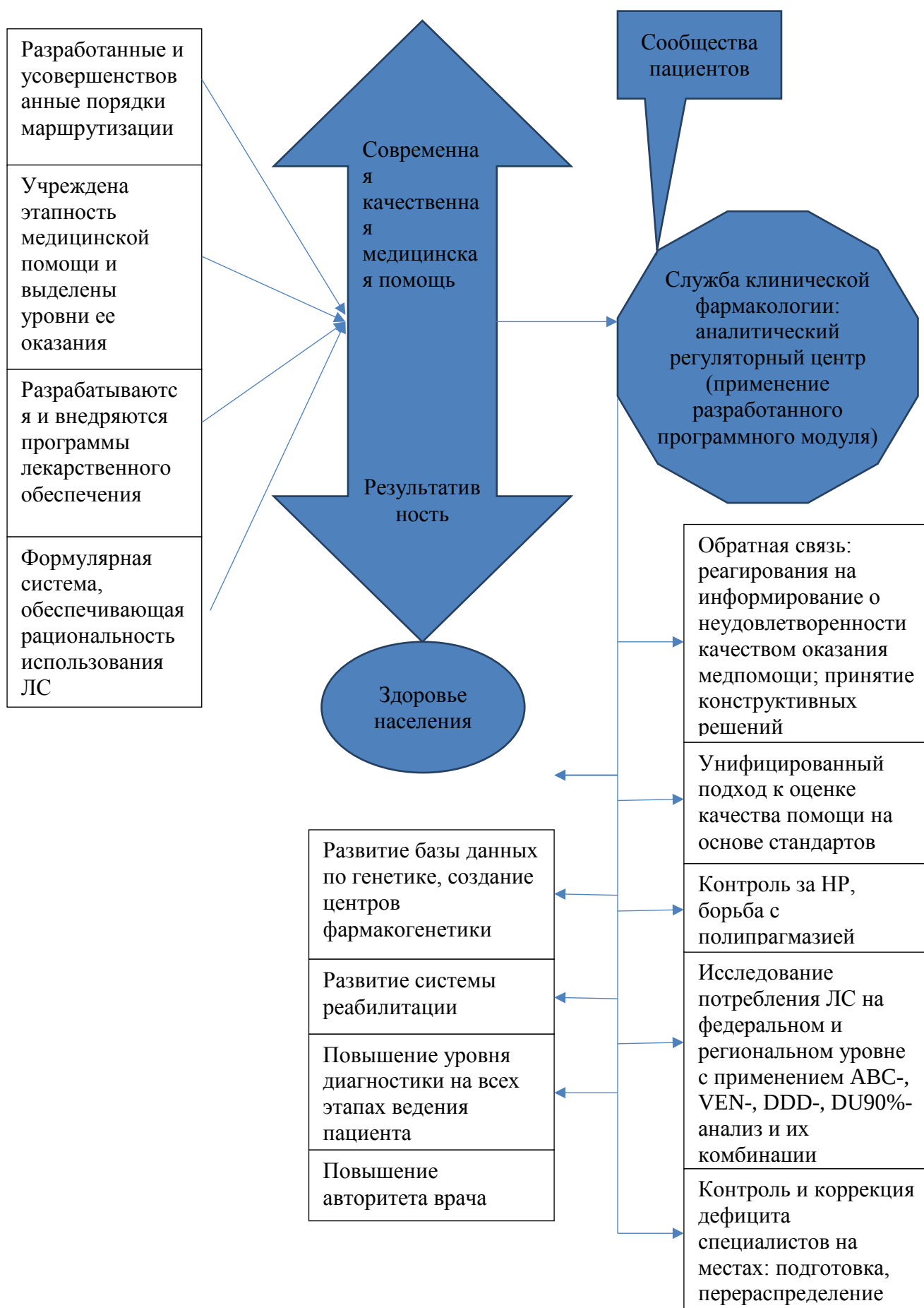


Схема 3. Факторы, влияющие на качество медицинской помощи

Предложенная схема факторов влияющих на качество медицинской помощи для пациентов в разделе кардиологической помощи выделяет «сильные» стороны в российской системе здравоохранения: то, чего удалось достичь, отрегулировать за последние годы для укрепления системы и создания платформы для дальнейшего развития, используя ресурсы которой можно оказывать влияние на выявленные «слабые» стороны, двигаясь в таком направлении к повышению качества и результативности медицинской помощи населению, укрепляя и модернизируя врачебно-сестринскую среду.

Разработанные и усовершенствованные порядки маршрутизации, выделение этапности и уровней оказания медицинской помощи, программ лекарственного обеспечения (пациентам, перенесшим ОИМ, ОНМК, операции на сердце, имеющим группу инвалидности и т.д.), формулярная система являются «базой» для усовершенствования и дальнейшего повышения качества и, как следствие, результат-ориентированной медицины.

Выделены и проанализированы следующие управляемые факторы: неудовлетворенность пациентов качеством оказания медицинской помощи, односторонний подход к оценке качества медицинской помощи (203н ФЗ от 10.05.2017 года «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»), полипрагмазия и недостаточный контроль за нежелательными реакциями, недостаточный контроль за потреблением ЛС, кадровые проблемы (которые особенно ярко проявляются при развитии пандемий), недостаточный упор на возможности фармакогенетических исследований в подборе терапии, реабилитацию и выхаживание пациентов. Недостаточна первичная профилактика ряда важных инвалидизирующих заболеваний, таких как тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий: неадекватная и несвоевременная антитромботическая профилактика, вдвое повышающая вероятность развития ОНМК.

Данные факторы были рассмотрены с позиции управляемости, и предложены оптимизированные подходы и схемы к их управлению.

Впервые была предложена модель, обеспечивающая консолидацию выделенных факторов риска снижения результативности медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи кардиологическим больным, ранжировании их, оценки сравнении в популяции, оценки индивидуальной динамики уровня риска в баллах. Модель, а также созданный и запатентованный на ее основе программный модуль, дают возможность индивидуально подобрать план коррекции и предупредить развитие осложнений, обеспечивающие преемственность на всех этапах лечения от поликлиники до реабилитации. Минимизация затрат достигается своевременностью предупреждения развития осложнений и преемственностью в ведении пациента.

Впервые дана новая оценка качества медицинской помощи на основе стандартов и предложены варианты экспертных решений (табл. 15).

Таблица 15

Варианты достижения результативности медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи

Варианты	Выполнение стандарта	Клинический результат	Удовлетворенность пациента	Экономия ресурсов	Количественная оценка	Экспертное решение	Экспертные рекомендации
1	+	+	+	+	4	+	Поощрить врача, использовать его опыт как наставника
2	+	+	+	-	3	-	ПК врача по вопросам фармакоэкономики
3	+	+	-	+	3	-	ПК врача по межличностным коммуникациям, правам пациента
4	+		-	+	2	-	ПК врача по клиническим вопросам, правам пациента
5	+	-	-	-	1	-	Комплексное ПК врача: клиническое, правовое, психологическое, фармакоэкономическое
6	-	+	+	+	3	-	ПК врача по клиническим вопросам
7	-	+	+	-	2	-	ПК врача по клиническим вопросам
8	-	+	-	+	2	-	Комплексное ПК врача
9	-	-	-	+	1	-	Комплексное ПК врача
10	-	-	-	-	0	-	Комплексное ПК врача: клиническое, правовое, психологическое, фармакоэкономическое. Не полное служебное соответствие врача.

Впервые была предложена модель, обеспечивающая консолидацию выделенных факторов риска снижения результативности кардиологической помощи, ранжировании их, оценки сравнении в популяции, оценки индивидуальной динамики уровня риска в баллах (схема 4).



Схема 4. Концепция выявления, оценки и контроля над сопряженными факторами риска снижения результативности медицинских услуг и клинико-фармакологической помощи.

Глава «Обсуждение результатов» подробно анализирует полученные данные. **Комплекс предложений, разработанный в ходе исследования, был апробирован в организационном эксперименте, проведенном на базе медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам кардиологического профиля в 2017 году.** По результатам внедрения проведена оценка эффективности проведенных мероприятий, которая выразилась в: снижении числа неблагоприятных исходов оказания помощи больным кардиологического профиля; повышении доли пациентов с высоким уровнем удовлетворенности медицинской помощью увеличилась на 15,0%; снижения частоты повторных госпитализаций в 4 раза (с 97 до 29), достижении экономического эффекта.

В заключение следует отметить, что разработанная и внедренная многокомпонентная система управления рисками фармакотерапии должна использоваться в службе клинической фармакологии для решения ряда задач, которые определены Порядками оказания медицинской помощи по клинической фармакологии.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на увеличение объема оказываемой помощи, результативность работы кардиологической службы Костромской области является недостаточной: на уровне взрослых поликлиник коэффициент результативности составляет в среднем $0,6 \pm 0,15$; по скорой медицинской помощи - в среднем $0,7 \pm 0,9$; по профильным отделениям стационаров - $0,7 \pm 1,6$; по отделениям реабилитации - $0,8 \pm 0,8$.
2. Установлено, что результативность кардиологической помощи обусловлена медико-социальными факторами на 32,0%, технологическими на 20,0%, инфраструктурными на 16,0%, клинико-фармакологическими на 16,0%, ситуационными на 12,0%, генетическими на 4,0%.
3. Оптимальный результат оказания кардиологической помощи, по данным экспертной оценки, достигнут у 75,9% пациентов. Наибольшая результативность отмечена на санаторном этапе (88,5%), а наиболее низкая – на амбулаторном (70,0%). Более чем в половине случаев (56,5% наблюдений) неблагоприятный исход можно было бы предотвратить за счет своевременной оценки и коррекции возможных рисков для конкретного пациента, что определяет необходимость их четкой и своевременной идентификации.
4. Затраты на лекарственную составляющую оказания помощи превышают 10,0% от общих затрат, но эффективность медикаментозной терапии недостаточная: 58,0% на стационарном и 37,0% на амбулаторном этапах. В наиболее затратной группе А (по данным ABC/VEN-анализа) на жизненно-важные лекарственные препараты приходится около половины наименований (47,0%), на необходимые - 22,7%. По результатам преимущества назначений лекарственных средств между стационаром и амбулаторным звеном, отмечается высокий процент (23,0%) не относящихся к группе V, преобладающая доля дженериков (77,8%), 22,0% которых находятся на низкой ценовой позиции.
5. Имеет место избыток медикаментозных назначений, определяющий высокий процент опасных (8,3%) и значимых (73,8%) лекарственных взаимодействий. При этом показатель спонтанных сообщений о нежелательных и побочных реакциях, будучи одним из управляемых и эффективных маркеров качества оказания медицинской помощи в случае эффективной организации работы системы, за последние три года составляет 19,5% от должного (80 обращений вместо 410), что свидетельствует о недостаточности фармаконадзора. Определение полиморфизма гена CYP2D6, частота встречаемости которого у пациентов

с полипрагмазией высока (28,2%), позволяет индивидуально корректировать дозу β -адреноблокаторов, тем самым влияя на частоту развития нежелательных реакций.

6. Генетические факторы имеют значение в развитии осложнений, что требует персонализированного подхода к ведению таких больных, особенно имеющих очень высокий и высокий риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Выявлена прямая корреляционная связь групп сердечно-сосудистого риска с генами NOS3 rs1799983 ($r=0,35$, $p<0,0001$) и AGTR2 rs1403543 ($r=0,27$, $p<0,0001$).
7. Выявлена и ранжирована корреляционная связь с лабораторными показателями, характеризующими состояние системы гемостаза: фактора фон Виллебранда и гена NOS3 rs1799983 ($r=0,64$, $p<0,001$); фактора фон Виллебранда и гена AGTR2 rs1403543 ($r=0,47$, $p<0,001$); показателя АЧТВ и гена AGTR2 rs1403543 ($r=-0,21$, $p<0,05$), что необходимо учитывать при ведении пациентов, проводить данное исследование для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде наблюдения.
8. Повышение приверженности пациентов к терапии способствует усилению фармакологического эффекта препаратов и улучшению качества жизни. За период 12 месяцев отмечается повышение приверженности лечению на 21,8% по отношению к исходному уровню, максимально выраженное в группе очень высокого риска. Благодаря партнерскому типу взаимоотношений «врач-пациент», рекомендации врача для выбора терапии занимают первое место, приобретая еще большее значение в динамике ($4,89\pm 0,1$ против $4,7\pm 0,15$).
9. Предложена концепция персонализированной стратегии управления рисками у кардиологического больного, новизна которой заключается в индивидуальном решении влияния различных факторов на каждого конкретного пациента, обеспечивающая решение поставленных задач с учетом территориальной удаленности. Тем самым, улучшая состояние здоровья у каждого конкретного пациента, достигается повышение качества помощи кардиологического профиля в регионе и улучшение демографических показателей. Реализация данной модели с использованием математических и статистических методов, не учтенных в настоящее время еще в клинических рекомендациях, позволила снизить количество неблагоприятных исходов при оказании помощи кардиологическим больным в 1,7 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проводить региональный автоматизированный мониторинг состояния качества кардиологической помощи с оперативным анализом его потенциала по 25 сопряженным факторам медико-социального, институционального и технологического порядка (Патент на изобретение № 2018612060), внедрением DDD-анализа для коррекции и контроля за

рациональным применением ЛС, мониторингом НР, оценить которые можно по разработанной в исследовании методике количественной оценки, включающей: перечень параметров оценки, матрицу индикации реализованности потенциала, типовую методику формирования индивидуальной программы повышения потенциала.

2. Внедрить технологию управления непрерывным формированием потенциала качества медицинской помощи по предложенному алгоритму, включающему 3 шага: 1 шаг – «перманентной регистрации», направлен на регулярное пополнение базы данных о состоянии факторов в автоматизированном режиме, 2 шаг – «анализа и принятия решений», предусматривает получение графических и табличных форм характеристик фактического состояния факторов, их сравнение с оптимальными значениями и принятие решений о необходимости и мерах коррекции, 3 шаг – «реализации программы коррекции факторов» и оценка ее эффективности по предложенным шкалам.
3. Рекомендовать балльную схему принятия решений с выделением 10 вариантов достижения результативности медицинской помощи по 4 критериям (выполнение стандарта, достижение клинического результата, удовлетворенность пациента, экономия ресурсов).
4. Использовать при анализе качества оказания медицинской помощи кардиологическим больным 7 базовых критериев оценки потенциала качества, установленные в исследовании (данные экспертной оценки состояния медицинских услуг на разных этапах оказания помощи; опроса об удовлетворенности пациентов медицинской помощью; анализа жалоб; оценки качественных характеристик медработников; сведения о состоянии материально-техническом обеспечении; о частоте медико-социальных, институциональных и технологических факторов качества и результативности помощи; прогностической оценки по факторам качества и результативности помощи).
5. Реализовать персонифицированный подход к ведению пациентов, имеющих полиморфизм генов NOS3 rs1799983 и AGTR2 rs1403543, ассоциированным с высоким риском тромбоэмболических осложнений в оценке суммарного сердечно-сосудистого риска для отдаленного прогноза.
6. Следует контролировать выполнение клинических рекомендаций, касающихся назначения статинов при ОКС.
7. В связи с низкой приверженностью лечению сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертонии, ИБС, фибрилляции предсердий), необходимо проводить в полном объеме мероприятия, направленные на повышение эффективности терапии за счет повышения комплаентности, в том числе с использованием возможностей персонализированной медицины (оценка межлекарственного взаимодействия с применением специализированных программ, генетическое тестирование).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК

1. Груздева, А.А. Информированность контактных аудиторий здравоохранения о долгосрочных планах по развитию медицинской помощи кардиологического профиля / А.А. Груздева, Д.Л. Мушников, А.В. Кузнецов [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - т.18. - № 2. - С.332-335.
2. Мушников, Д.Л. Потребительский аспект качества медицинской помощи кардиологического профиля / Д.Л. Мушников, А.А. Груздева, Е.А. Семенова, Е.А. Харитонов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - т.18. - № 2. - С. 354-358.
3. Семенова, Е.А. Характеристика подготовленности врачей кардиологического профиля к прохождению аттестации на присвоение квалификационной категории / Е.А. Семенова, А.А. Груздева, Д.Л. Мушников [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - т.18. - № 2. - С.368-372.
4. Мушников, Д.Л. Профессиональная и деонтологическая компетентность медицинского персонала / Д.Л. Мушников, А.В. Свечина, А.А. Груздева, В.А. Козлов // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. - 19(1). - С. 25-31.
5. Груздева, А.А. Факторная обусловленность результативности медицинской помощи кардиологического профиля / А.А. Груздева, Е.А. Семенова, Е.А. Харитонов, Д.Л. Мушников // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - т.18. - № 2. – С. 346-349.
6. Груздева, А.А. Автоматизация управления факторами результативности кардиологической помощи / А.А. Груздева, Д.Л. Мушников // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. - 2017. - № 1. - С. 51-54.
7. Груздева, А.А. Социокультурные технологии работы с пациентами кардиологического профиля / А.А. Груздева, Д.Л. Мушников, Е.А. Семенова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. - 1(57). - С. 51-54.
8. Груздева, А.А. Подготовленность потребителей и производителей медицинских услуг к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Груздева, Д.Л. Мушников, Е.А. Харитонов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2017. - 1(57). - С. 159-162.
9. Мушников, Д.Л. Анализ деятельности и управленческая компетентность руководителей третьего уровня управления медицинских организаций / Д.Л. Мушников, В.А. Козлов, Б.А. Поляков [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. - 19(2). - С.45-49.
10. Груздева, А.А. Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля на основе модернизации автоматизированного ресурса / А.А. Груздева, Д.Л. Мушников, С.А. Сакова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2017. - 19(12). - С.

86-89.

11. Мушников, Д.Л. Технологии модификации образа жизни больных артериальной гипертонией / Д.Л. Мушников, А.А. Груздева, Е.А. Манюгина // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. - 19(12). - С. 113-117.

12. Груздева, А.А. Результаты интегральной оценки потенциала образа жизни больных артериальной гипертензией с разным уровнем результативности лечения / А.А. Груздева, Е.А. Харитонов, Е.А. Мотылева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 6. - С. 444-450.

13. Груздева, А.А. Роль врачей в формировании профилактической комплаентности пациентов кардиологического профиля / А.А. Груздева, М.В. Ильин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. - т.15. - № 3. - С. 669-674.

14. Груздева, А.А. К вопросу управления качеством в здравоохранении на основе стандартов / А.А. Груздева, Г.Г. Хубулава, М.В. Ильин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – 10. - С. 57-58.

15. Груздева, А.А. Анализ практики потребления лекарственных препаратов на примере кардиологического отделения Костромской области / А.А. Груздева, М.В. Ильин, А.Е. Мирошников, А.Е. Поздняков // Медицинская этика. – 2020. - 1(9). - С. 50-59.

16. Груздева, А.А. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозомболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации / А.А. Груздева, А.Л. Хохлов, М.В. Ильин // Качественная клиническая практика. – 2020. - №1. – С.57-67.

17. Груздева, А.А. Модель экспертных решений по случаям оказания медицинской помощи кардиологического профиля / А.А. Груздева, Г.Г. Хубулава, М.В. Ильин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2020. – 5. - С. 45-51.

18. Поздняков, Н.О. Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа / Н.О. Поздняков, И.Н. Каграманян, А.Е. Мирошников, Е.С. Емельянов, А.А. Груздева, А.М. Сироткина, И.А. Духанина, А.А. Милкина, А.А.Хохлов, С.О. Позняков // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. – 2020. – 5. – С.13-23.

19. Груздева, А.А. Комплаентность, социально-психологический профиль и удовлетворенность пациентов пожилого и старческого возраста оказанием кардиологической помощи в условиях стационара / А.А.Груздева, М.В.Ильин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье.—2020.—№ 1.— С.4—12.

20. Gruzdeva, A. Risk management strategy for preventing the reduced treatment effectiveness from the position of drug interactions and polypharmacy in patients with coronary heart disease / A.A. Gruzdeva, A.L. Khokhlov, M.V. Ilyin // Research Results in Pharmacology. – 2020. - №4, T.6. - <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.60164>

21. Груздева, А.А. Полиморфизм генов NOS3 rs1799983, AGTR2 rs1403543 и

стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Груздева, А.Л. Хохлов, М.В. Ильин, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников // - Вятский медицинский вестник. – 2021. - №1 (в печати)

22. Груздева, А.А. Сравнительная оценка эффективности никорандила и β -адреноблокаторов у больных с вазоспастической стенокардией / А.В. Бочаров, А.А. Груздева, Д.В. Сидоров, А.Л. Хохлов, М.В. Ильин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. - №1 (в печати)

23. Gruzdeva, A. Comparative evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate and metoprolol tartrate in patients with vasospastic angina / A.A. Gruzdeva, A.V. Bocharov, D.V. Sidorov, L.V. Popov, A.L. Khokhlov, M.V. Ilyin Mihail // Вестник РГМУ – 2021. - №1 (в печати)

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018612060.

Патент на изобретение 2020118777/14(031879).

Монография «Управление рисками снижения результативности медицинской помощи кардиологического профиля в регионе с низкой плотностью населения. ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрав России, 2019.

Груздева А.А., Харитонов Е.А., Ильин М.В. Психологический профиль больных ишемической болезнью сердца с разным уровнем успешности лечения. // Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем. Выпуск III. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции (25 июля 2018 г.) с.19-22.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИС	-	автоматизированная информационная система
БСК	-	болезни системы кровообращения
ГПР		группа с положительным результатом
ГОР	-	группа с отрицательным результатом
ДИ	-	доверительный интервал
ДЛО	-	дополнительное лекарственное обеспечение
ЖНВЛС	-	жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства
иАПФ	-	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМ	-	инфаркт миокарда
КМП	-	качество медицинской помощи
КО	-	Костромская область
КО ПСЦ	-	кардиологическое отделение первичного сосудистого центра
КС	-	коэффициент совпадения
КСГ	-	клинико-статистическая группа
ЛС	-	лекарственное средство
МНН	-	международное непатентованное наименование

МНО	- международное нормализованное отношение
МО	- медицинская организация
НИП	- нормированные интенсивные показатели
НК	- недостаточность кровообращения
ОКС	- острый коронарный синдром
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОСН	- острая сердечная недостаточность
ПК	- повышение квалификации
СД	- сахарный диабет
ПОАК	- пероральные антикоагулянты
СФ	- сопряженные факторы
ТЭО	- тромбоэмболические осложнения
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
ФП	- фибрилляция предсердий
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХКС	- хронический коронарный синдром
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЭК	- экспертиза качества

ГРУЗДЕВА АННА АНДРЕЕВНА

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

Подписано в печать _____.____.202_г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная. Усл.-печ. л. ____.

Усл.изд.л. ____ Тираж 100экз. Заказ ____

Отпечатано в типографии