

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Якуевича Владимира Валентиновича на диссертацию Васюковой Натальи Олеговны «Участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология)

Актуальность темы диссертационной работы

Приверженность пациентов к выполнению врачебных предписаний, в том числе к регулярному приему назначенных лекарственных средств, является важнейшей составляющей клинического успеха. Уровень комплайенса вносит существенный вклад в эффективность/неудачу лечения любого заболевания, прямо влияет на его прогноз и исходы. Способы повышения комплайенса постоянно обсуждаются, поскольку в реалиях практической медицины приверженность пациентов к медикаментозному лечению, особенно длительному, не превышает в среднем 50% даже в развитых странах. Это свидетельствует о том, что проблема практически не решена. В определенной степени объясняют ситуацию отсутствие единых подходов к оценке приверженности и ряд технических сложностей.

Вместе с тем при проведении рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) алгоритм и технические средства для достижения лучшей приверженности к лечению строго регламентированы.

Кроме того, участники клинических исследований получают исчерпывающую информацию о заболевании, эффективности предлагаемой медикаментозной терапии, целях исследования, а также о прогнозах и рисках для участника РКИ. При этом пациенты обучаются дисциплинированному соблюдению рекомендаций врача, комплайнс участников РКИ достаточно высок и составляет не менее 80%.

В связи с вышеизложенным проведение анализа участия пациентов в РКИ как модели повышения приверженности к лекарственной терапии, **представляется своевременным и актуальным.**

Цель работы сформулирована достаточно отчетливо, **задачи** конкретны и последовательно решаются в ходе исследования.

Научная новизна исследования и практическая значимость

В исследовании впервые установлена связь факта участия в РКИ и последующей высокой приверженности к лечению у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что пациенты, прошедшие «школу» участия в РКИ, демонстрируют более высокую приверженность к приему лекарственных средств и регулярному посещению лечебно-профилактических учреждений в сравнении с отобранными из того же регистра пациентами, никогда не принимавшими участие в клинических испытаниях.

Кроме того, в исследовании было показано, что большинство бывших участников РКИ достоверно чаще, чем пациенты, не имеющие такого опыта, достигают целевых значений клинических и лабораторных показателей и преимущественно используют препараты с доказанной эффективностью после окончания КИ.

В работе впервые проанализирована осведомленность пациентов о своих клинических и лабораторных показателях в зависимости от предшествующего опыта участия в РКИ. Продемонстрирована лучшая осведомленность о состоянии своего здоровья в группе участников РКИ и после окончания исследования

Автором изучены мотивы участия пациентов в РКИ, основными из которых стали: рекомендация врача научного центра и желание получить доступ к высококвалифицированной медицинской помощи.

Безусловным плюсом работы является апробация оригинальных опросников для решения поставленных в исследовании задач

Практическую значимость работы определяет мотивированное её результатами внедрение методов повышения приверженности пациентов к лечению, применяемых в РКИ, в практическую медицину. Одновременно полученные данные продемонстрировали важность предоставления информации для пациентов о факторах риска, состоянии здоровья, целевых клинических и лабораторно-диагностических показателях, возможных нежелательных эффектах лечения по аналогии с тем как это осуществляется в рамках РКИ.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на корректном методологическом уровне, в соответствии с общепринятыми научными требованиями. Дизайн работы возражений не вызывает. Это наблюдательное проспективное исследование с оценкой показателей

приверженности к приему лекарств, посещению лечебно-профилактических учреждений и осведомленности пациентов о своем клиническом состоянии в отдаленном периоде после окончания участия в РКИ. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, клиничко-инструментальных и статистических методов. Основными методами являлись: применение «Шкалы оценки приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» и оригинальных анкет-опросников, специально разработанных для основной и контрольной групп. Подобраны корректные критерии включения, невключения и исключения. Объем материала достаточный (211 человек).

Обсуждение результатов исследования представляется многоплановым и аргументированным. Выводы и рекомендации в целом соответствуют поставленной цели и задачам, и вытекают из полученных результатов исследования.

Эти доводы позволяют признать обоснованными и достоверными научные положения, выводы и рекомендации, указанные в диссертации Васюковой Н.О.

Оценка структуры и содержания диссертации.

Диссертационная работа Васюковой Н.О. выполнена по традиционному плану, и изложена на 121 странице печатного текста. Она включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение результатов исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендаций, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Библиография представлена 19 отечественными и 217 зарубежными источниками преимущественно последних лет. Текст диссертации иллюстрирован 12 таблицами и 27 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов, их теоретическое и практическое значение, указаны положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Эта глава подробно описывает факторы, ухудшающие приверженность пациентов к приёму лекарственных средств, и методы их преодоления. Подчеркивается важность оценки такой приверженности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание уделено комплексному подходу к её мотивации и повышению медицинской грамотности больных. Обзор написан доступным языком. Он завершается кратким заключением, подтверждающим актуальность проведения исследования.

Глава «Материал и методы исследования» содержит текстовое и графическое представление схемы исследования, в ней описаны критерии включения, невключения и исключения. Детально изложены методы исследования. Методы оценки приверженности и осведомленности пациентов, использованные в работе, оригинальны, обоснованы и адекватны. Подробно описаны использованные в работе анкеты-опросники.

Объем клинического материала достаточный для получения достоверных результатов, примененные методы современны и воспроизводимы. Статистическая обработка данных проведена тщательно, использовались современные адекватные статистические методы (SPSS), позволяющие решать поставленным задачам.

Результаты исследования изложены последовательно и достаточно подробно. Автором установлены высокая приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений и медикаментозному лечению в течение длительного времени у пациентов участников РКМ. Одновременно в этой группе пациенты были в большей степени осведомлены о своём клиническом состоянии, в сравнении с пациентами, в РКИ не участвовавшими. Глава иллюстрирована таблицами, облегчающими восприятие материала.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проведён детальный анализ полученных результатов, сравнение их с литературными данными, что демонстрирует понимание автором сути данной темы.

Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам и подтверждены полученными результатами.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых медицинских журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Scopus и Web of Science), а также 7 тезисов. Результаты работы автором были представлены на всероссийских и зарубежных научных конференциях, и конгрессах. Диссертация представляет собой завершённое исследование. Автореферат и опубликованные научные работы отражают основные результаты диссертационной работы.

Замечания к работе:

1. Представляется нецелесообразной постановка первой задачи исследования **«Провести сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов амбулаторного регистра, принимавших участие в РКИ (ОГ) и не принимавших участие в РКИ (КГ)»**. Применение метода оценки соответствия при отборе пациентов контроля

исходно устраняло различия по этим характеристикам в основной и контрольной группах. Видимо поэтому указанная задача и не нашла отражения в выводах.

2. Неудачно сформулировано положение 2 научной новизны.

«Впервые определена степень информированности пациентов о своем клиническом состоянии и осведомленности о целевых клинических и биохимических показателях.» Логика работы требовала добавить **«в зависимости от предшествующего опыта участия в клинических исследованиях».**

3. Имеется арифметическая ошибка в **таблице 1** диссертации. Численность пациентов в контрольной группе обозначена числом 109. Из них достигли пенсионного возраста 98, не достигли – 12. Итого 110.

4. Неудачно иллюстрируют работу **таблицы 10 и 11** в диссертации. В них имеется несоответствие вынесенных в верхнюю горизонталь абсолютных значений и указанных в столбцах процентов. Ясность вносит только поясняющий текст в диссертации. При этом имеется расхождение в количествах пациентов с ИБС, указанных в тексте и **таблице 11** (48 и 46 соответственно).

5. Хотя формальные требования к показателю достоверности полученных результатов соблюдены, по нашему мнению, их следовало представить в абсолютных значениях, для более отчетливой оценки.

6. В тексте диссертации встречаются отдельные орфографические, пунктуационные и стилистические ошибки, которые, впрочем, не затрудняют понимания его сути. Изложение практических рекомендаций на странице 86 диссертации озаглавлено как **«Практическая значимость»**, что следует, видимо, отнести к технической ошибке. Тем более, что в автореферате соответствующий раздел обозначен корректно.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертации в целом.

Заключение

Диссертационная работа Васюковой Натальи Олеговны на тему «Участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями», является законченной, научно-квалификационной работой. В ней предложено новое решение актуальной задачи кардиологии – улучшить приверженность

кардиоваскулярных больных к лечению и повысить медицинскую грамотность пациентов, предложен комплексный подход к оценке и повышению приверженности, по аналогии с применяемым подходом в РКИ, что крайне важно для практической медицины.

По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической значимости, достоверности представленных данных диссертационная работа Васюковой Н.О. полностью соответствует всем критериям, в т. ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014г №723, от 21.04.2016г № 335, от 02.08.2016г № 748 от 29.05.2017г №650, от 28.08.2017г №1024, от 01.10.2018г № №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Васюкова Наталья Олеговна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология)

Официальный оппонент,

Профессор кафедры клинической фармакологии
и этики применения лекарств ЮНЕСКО

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России,

д.м.н., профессор



Якусевич Владимир Валентинович

09 марта 2022 г

Подпись ЗАВЕРЯЮ: Ученый секретарь совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
к.м.н., доцент



Потапов Максим Петрович

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5 тел.: +74852305641; +74852729142; e-mail: rector@ysmu.ru

В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданный на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Васюковой Натальи Олеговны на тему: «Участие в рандомизированных контролируемых исследованиях и последующая приверженность к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями» по специальности 3.1.20. – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Якусевич Владимир Валентинович, 03.04.1951 г.р., Российская Федерация	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии) Доктор медицинских наук, 14.00.05 – внутренние болезни, мед.науки, профессор	ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5	Профессор кафедры клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО	1. Якусевич В.В. Клинические исследования лекарственных средств. Что видим? Как трактуем? Где истина? Медицинская этика. 2020; 8(1): 83-92 2. Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Якусевич В.В. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(6): 888-897 3. Bachelez H., Van de Kerkhof P.C.M., Strohal R., Kubanov A., Valenzuela F., Lee J.H., Yakusevich V. и др. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. THE LANCET. 2015, 386 (9993):552-561 4. Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов

				<p>С.А., Бокарев И.Н., Вышлов Е.В., Гиляревский С.Р., Гиляров М.Ю., Дощичин В.Л., Козиолова Н.А., Комаров А.Л., Лопатин Ю.М., Марцевич С.Ю., Орлова Я.А., Панченко Е.П., Татарский Б.А., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Явелов И.С., Якусевич В.В. Место и значение наблюдательных исследований ноак у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. Атеротромбоз. 2016; (2):61-64.</p>
				<p>5. Конради А.О., Недогода С.В., Недошвин А.О., Ратова Л.Г., Либис Р.А., Арутюнов Г.П., Боровкова Н.Ю., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Кашталап В.В., Лопатин Ю.М., Лямина Н.П., Мальчикова С.В., Михин В.П., Нечаева Г.И., Остроумова О.Д., Рипп Т.М., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Якусевич В.В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3):3782.</p>

Якусевич

Согласен на обработку и размещение в сети Интернет моих персональных данных: Якусевич В.В.

(подпись)

« 14 » *августа* 202 *г.*

Подпись ЗАВЕРЯЮ:
 Ученый секретарь Совета,
 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
 медицинский университет» Минздрава России,
 к.м.н., доцент



Потапов М.П.