

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Фофановой Татьяны Вениаминовны на диссертационную работу Лукиной Ю.В. «Качество и приверженность фармакотерапии: комплексный подход к рациональному лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Приверженность лечению на протяжении многих лет остается одной из наиболее значимых и сложно решаемых проблем практической медицины. Большое количество исследований и публикаций, выполненных в разных странах мира и посвященных вопросам приверженности, подчеркивают актуальность этой научной тематики. В одной из наиболее известных работ по приверженности – докладе Всемирной организации здравоохранения – были обозначены основные вехи данной проблемы, идентифицированы 5 групп факторов, оказывающих влияние на приверженность, а также акцентировано внимание на том, что повышение приверженности пациентов к назначенной терапии может быть более целесообразным, чем изобретение новых методов лечения.

Несмотря на пристальное внимание медицинской науки к проблеме приверженности, в ней до сих пор остается немало «белых пятен». До сих пор не существует единой терминологии и классификации приверженности, метода «золотого стандарта» диагностики, универсального эффективного способа повышения приверженности лечению. Наиболее актуальны вопросы приверженности при лечении пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности, с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые занимают первое место среди причин смерти взрослого населения в Российской Федерации и других странах мира.

В связи с этим всестороннее изучение проблемы приверженности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, выполненное в диссертационном исследовании Лукиной Ю.В., в том числе ее вклада в возможность достижения основных целей лекарственного лечения в рамках наблюдательных исследований и регистров пациентов с ССЗ, то есть в условиях реальной клинической практики, безусловно актуально.

Еще одним важным аспектом диссертационного исследования Лукиной Ю.В. является рассмотрение проблемы качества лекарственного лечения, которая в значительной степени отождествляется с одной из граней проблемы приверженности – приверженностью врачей к выполнению основных положений клинических рекомендаций. Кроме того, выявленная тесная взаимосвязь параметров качества фармакотерапии (ФТ), особенно, ее безопасности, с приверженностью пациентов рекомендованному лекарственному лечению, определила необходимость разработки комплексного подхода в оценке этих факторов, составляющих основу рационального лечения пациентов с ССЗ и обеспечивающих достижение его ведущих целей – улучшения прогноза и качества жизни таких больных.

Учитывая все вышеперечисленные факты, актуальность диссертационной работы Лукиной Ю.В. не вызывает сомнений.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Анализ диссертационной работы Лукиной Ю.В. продемонстрировал высокую степень обоснованности и достоверности сформулированных в ней научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Дизайн и методология исследования, примененные методы полностью отвечают поставленным цели и задачам, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным работам. Достоверность результатов и выводов работы подтверждается достаточным числом наблюдений: величина совокупной выборки пациентов исследования составила в общей сложности 3422 человека. Большинство включенных в работу исследований отличал проспективный характер наблюдения, высокий отклик при длительном наблюдении (более 80%), тщательный сбор информации в соответствии со специально разработанной документацией. Автором были использованы как валидированные международные опросники и шкалы, так и разработанные оригинальные опросники. Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью параметрических и непараметрических критериев описательной и аналитической статистики, реализованных в пакете статистических программ SPSS. Это позволяет характеризовать данную работу,

как исследование высокого качества и свидетельствует о надежности полученных в ней результатов, в том числе оцениваемых исходов.

Полученные данные, основанные на достаточном количестве материала и современной статистической обработке, позволили Лукиной Ю.В. аргументированно сформулировать выводы и представить обоснованные практические рекомендации, значимые для клинической практики и имеющие потенциал для дальнейшей научной работы.

### **Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов**

Научная новизна диссертационной работы Лукиной Ю.В. не вызывает сомнений. Впервые предложены интегрированные индексы для комплексной, объединенной оценки показателей качества и приверженности ФТ, низкие значения которых ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Это доказывает целесообразность совместного учета параметров приверженности терапии и качества лекарственного лечения, предложенного в диссертационном исследовании. Соискателем разработаны 1) классификации приверженности и основных параметров качества ФТ; 2) оригинальные опросники для определения а) приверженности пациентов с ССЗ лечению (видов и степени, намеренности нарушений, барьеров приверженности), информированности пациентов о своем заболевании, показателях здоровья, б) осведомленности о рекомендованном лекарственном лечении, его возможных побочных эффектах, в) особенностях ознакомления больных ССЗ с инструкциями к лекарственным препаратам; г) знаний и приверженности врачей положениям современных клинических рекомендаций по фармакотерапии таких больных; 3) инструктажи врачей по консультированию пациентов по результатам применения «Шкалы приверженности» (разработанного и валидированного автором оригинального полуколичественного теста для оценки приверженности); при назначении и лечении больных фибрилляцией предсердий прямыми оральными антикоагулянтами.

При использовании методических разработок и данных наблюдательных исследований, включенных в диссертацию, автором получены два патента на изобретения и зарегистрирована одна база данных, что подтверждает научную новизну работы.

Диссертационная работа Лукиной Ю.В. имеет несомненную научно-практическую значимость как для кардиологов, так и для врачей других терапевтических специальностей, а также для организаторов здравоохранения. Практическая значимость исследования состоит в возможности использования разработанных интегрированных индексов для оценки вероятности достижения основных целей рационального лечения пациентов – улучшения качества жизни, прогноза заболевания и жизни. Созданные соискателем классификации позволяют лечащим врачам определить вид нарушения приверженности у пациента, а для всесторонней диагностики приверженности (вида, степени и намеренности нарушения врачебных рекомендаций, барьеров приверженности) Лукиной Ю.В. была разработана и валидирована оригинальная полуколичественная «Шкала приверженности». Применение предложенного в работе методологического инструментария (классификации, опросники, инструктажи) позволят врачам всесторонне проконтролировать качество назначенной больному фармакотерапии, приверженность пациента к ней и определить наиболее эффективные пути коррекции показателей качества и приверженности лечению в каждом конкретном случае.

Результаты диссертационного исследования также могут быть использованы в работе кафедр терапевтического профиля, научных и образовательных медицинских учреждений, в образовательных мероприятиях, адресованных кардиологам и врачам других терапевтических специальностей для повышения информированности по вопросам приверженности, повышения качества медикаментозного лечения пациентов с ССЗ.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 308 страницах, включает введение; четыре главы (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение); заключение; выводы; практические рекомендации; список литературы из 286 источников: 76 отечественных и 210 иностранных; список сокращений и условных обозначений; 9 приложений; иллюстрирована 25 таблицами, 41 рисунком.

В разделе «Введение» диссертант подробно и четко представляет актуальность исследования, его научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, подробно отражает состояние изучаемой научной проблемы в мире. Детальное внимание уделяется полученным на сегодняшний день сведениям о терминологии, диагностике, параметрах и методах повышения как приверженности к лечению, так эффективности и безопасности, т.е. качеству лекарственного лечения больных ССЗ.

Анализ литературных данных, выполненный в работе Лукиной Ю.В., убедительно свидетельствует о высокой актуальности исследования. Достаточно большое количество представленных литературных источников и их анализ с глубиной около 30 лет, позволили всесторонне рассмотреть суть, исторические аспекты и современное состояние изучаемой проблемы, сопоставимость с полученными результатами и в то же время показать актуальность, значимость и новизну проведенной работы.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, состоявшего из трех этапов. На первом этапе автором выполнялась разработка методов (преимущественно, опросников), которые применялись на последующих этапах работы, на втором подробно изучались параметры качества и приверженности ФТ, на третьем были созданы классификации этих параметров, а также интегрированные показатели, через которые и был реализован предлагаемый автором работы комплексный подход к оценке качества и приверженности ФТ.

Также в данной главе подробно описаны все включенные в работу наблюдательные исследования и регистры, их дизайн, протоколы исследований, критерии включения/исключения пациентов, описание материала и используемых методов исследования. Детально приведены сведения о статистических методах обработки данных. Использованные автором в процессе работы над диссертацией методы исследования современные, информативные, воспроизводимые, адекватные для решения поставленных задач.

В третьей главе представлены результаты исследования, полученные на каждом из его этапов.

При описании результатов первого этапа большое внимание уделено оригинальному опроснику – «Шкале приверженности». Отсутствие метода «золотого стандарта» в диагностике приверженности пациентов к лечению

обосновывает продолжающиеся создание, апробацию и сравнение доступных диагностических методик. В рутинной клинической практике наиболее популярными и удобными признаны методы устного (интервью) и письменного (анкетирование) опроса больных. Опросник «Шкала приверженности», разработанный Лукиной Ю.В., был валидирован автором с использованием критериев внутренней и внешней валидности. Он предназначен для диагностики различных видов нарушения приверженности, выявления ведущих факторов неприверженности, лаконичен, обладает хорошими показателями чувствительности и специфичности и удобен для использования в клинической практике.

На втором этапе работы автор подробно излагает основные результаты исследования параметров качества ФТ и приверженности лечению, изученные на материалах 5 наблюдательных исследований, а также нескольких одномоментных исследований, выполненных в рамках регистров. Подчеркивается выявленная взаимосвязь между параметрами качества и приверженности ФТ.

На третьем, главном, этапе исследования при помощи методологических наработок первого этапа, анализа литературных данных были разработаны классификации основных параметров качества ФТ, приверженности пациентов лечению, врачей – основным документам, регулирующим рациональную терапию больных ССЗ. Следует подчеркнуть, что созданный и валидированный автором опросник «Шкала приверженности» позволяет определить большинство видов нарушения приверженности пациентов к лечению, обозначенных в предлагаемой классификации приверженности/неприверженности больных к лечению: (по намерению и фактическому выполнению пациентом ВР (фактическая/потенциальная), по полноте выполнения ВР (полная и частичная приверженность и неприверженность), по намеренности нарушения ВР (намеренная/ненамеренная приверженность), по этапности возникновения неприверженности ВР – первичная/вторичная) и выявить основные барьеры приверженности к ФТ.

На основании выделенных автором ведущих показателей качества и приверженности ФТ в работе предложены формулы расчета интегрированных показателей – коэффициента качества ФТ и индекса рациональной ФТ, имеющих, в том числе, прогностическое значение. Приведены примеры использования созданных интегрированных показателей у пациентов, перенесших острое

нарушение мозгового кровообращения, и у больных стабильной стенокардией напряжения, оценены исходы при длительном наблюдении больных с разными значениями этих индексов.

В четвертой главе, «Обсуждение результатов», содержится анализ полученной информации и проводится сопоставление собственных результатов с данными других исследований, что позволило автору обосновать последующие выводы и рекомендации.

В заключении работы изложена основная суть исследования, представлены главные результаты работы и итоги научного наблюдения.

Выводы, изложенные в диссертации, полностью соответствуют цели и задачам исследования, следуют из представленного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, выдвинутые автором, полностью соответствуют данным изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в работе.

Автореферат диссертации Лукиной Ю.В. полностью соответствует содержанию и отражает суть работы. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

По результатам исследования опубликована 41 научная работа, в том числе 34 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 31 – в журналах, входящих в международные базы научного цитирования Scopus, WoS; 4 тезиса, 2 патента, 1 база данных.

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Лукиной Ю.В. на тему «Качество и приверженность фармакотерапии: комплексный подход к рациональному лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Марцевича С.Ю., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема современной кардиологии по разработке комплексного подхода для

оценки качества и приверженности медикаментозной терапии в условиях реальной клинической практики, как важных составляющих рационального лечения пациентов с ССЗ, что вносит значительный вклад в профилактическую медицину с целью улучшения прогноза и качества жизни больных.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертация Лукиной Юлии Владимировны соответствует всем требованиям, в том числе пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г, с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ от 21 апреля 2016г №335, от 02 августа 2016г №748, от 28 августа 2017г №1024, от 01 октября 2018г № 1168 и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Старший научный сотрудник  
отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий  
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,  
д.м.н. \_\_\_\_\_ **Фофанова Татьяна Вениаминовна**

Подпись д.м.н. Фофановой Татьяны Вениаминовны заверяю:

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,  
д.м.н. \_\_\_\_\_ **Жернакова Юлия Валерьевна**



« 26 » июля 2023г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России), 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а, тел. +7 (495) 414-60-31, e-mail: info@cardioweb.ru, https://cardioweb.ru//



**В диссертационный совет 21.1.039.02**

при 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 докторской диссертации Лукиной Юлии Владимировны на тему: «Качество и приверженность фармакотерапии: комплексный подход к рациональному лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки.

Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название являющейся основным местом работы официальной оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Фофанова Татьяна Вениаминовна, 31.10.1960г. Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – Кардиология	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И.Чазова» Минздрава России, 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а	старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова	<p>1. Фофанова Т.В., Суботников М.В., Агеев Ф.Т. Приверженность пациентов терапии после коронарного шунтирования: разные грани одной проблемы. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28. № 4. С. 100-117.</p> <p>2. Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Ageev F.T., Fofanova T.V. Digital technology tools to examine patient adherence to a prescription-only omega-3 polyunsaturated fatty acid therapy to mitigate cardiovascular risk: protocol for a prospective observational study and preliminary demographic analysis. J.MIR Research Protocols. 2021. Т. 10. № 8. С. e29061.</p> <p>3. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И., Лазебник Л.Б., Поддубная И.В., Ройтман Е.В., Ершов А.В., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. и др. Управление лечением на основе приверженности. Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 5. С. 9-18</p> <p>4. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Свирида О.Н., Бланкова О.Н., Агеев Ф.Т. Психологический статус больных и развитие сердечно - сосудистых осложнений у больных артериальной</p>

				<p>гипертонией с низким и умеренным риском по данным десятилетнего наблюдения. Кардиологический вестник. 2020. Т. 15. № 2. С. 57-62.</p> <p>5. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных низким/умеренного риска с использованием “классических” и “новых” факторов (по данным десятилетнего наблюдения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 6. С. 6-12.</p> <p>6. Сильвестрова Г.А., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т. Возможности повышения низкой приверженности терапии статинами. Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 20. С. 38-45.</p>
--	--	--	--	---

Согласна на оппонирование, на обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет»

**Официальный оппонент:**

Старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, д.м.н.



(подпись)

Фофанова Т.В.

« 11 » апреля 2023 г.

Подпись д.м.н. Фофановой Т.В. заверяю

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, д.м.н.



Жернакова Ю.В.