

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора ОГНЄВА Віктора Андрійовича на дисертацію РУДЕНКО Анастасії Абдукарімівни на тему «Оцінка медико-економічної ефективності програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.051, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 54 від 27.05.2022 на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 8 від 26 травня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 229 «Громадське здоров'я»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Питання медико-економічної ефективності профілактичної медицини є актуальним як для пацієнтів, так і для закладів охорони здоров'я та страхових компаній. Ступінь актуальності обраної теми підсилюється включенням в дослідження пацієнтів пенсійного віку, як однієї з найбільш вразливих категорій населення країни, для якої характерна наявність коморбідних захворювань. В роботі представлена медико-економічна оцінка ефективності програми профілактики при поєднаній патології, що збільшує актуальність теми дослідження. Дисертанткою обране поєднання серцево-судинних захворювань з хворобами органів шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів з єдиним серцево-судинним діагнозом очікуваний ризик НПЗП-гастропатії становить 0,87 %; при поєднанні двох факторів ризику – 1,95 %; трьох – 4,32 %, а при складних комбінаціях сягає 10 %. Такі показники зростання ризиків вказують на недосконалість існуючих профілактичних підходів та обґрунтовують доцільність роботи над їх удосконаленням. Оскільки, згідно даних ВООЗ та МОЗ України в Україні спостерігається швидке постаріння населення, організація охорони здоров'я має бути спрямована на індивідуалізований підхід до профілактики та лікування даних пацієнтів.

В науковому плані таких дисертаційних робіт з метою наукового обґрунтування медико-економічної оцінки ефективності програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною

гіпертензією не було. Проводилися лише окремі наукові роботи з вивчення певних фрагментів оцінки ефективності профілактичних програм.

Необхідність обґрунтування медико-економічної оцінки ефективності програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією визначило актуальність даного дисертаційного дослідження, його напрям та програму.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Тема роботи увійшла в координаційний план наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Маркетингові та фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та схем лікування в Україні», № держреєстрації – 0116U005801.

В роботі були використані сучасні методи аналізу даних серед яких: метод статистичного моделювання за МСМС алгоритмами, що використаний для оцінки параметрів моделі; метод експертних оцінок (використання методу експертних оцінок дозволило вивчити ефективність запропонованої програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією); кривих виживання (метод, що дозволив отримати очікувану різницю ризиків розвитку гастродуоденіту внаслідок призначення програми профілактики). Драйвером імплементації ієрархічних мікст моделей, до яких відноситься модельна структура, є МСМС алгоритми. В роботі обраний Гіббс семплер.

Аналітичний програмний модуль написано мовою WinBUGS (Bayesian inference using Gibbs (software)). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету WinBUGS версії 1.4. Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет GRAPHICS).

Отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Дисертаційне дослідження дозволило розробити балансову модель оцінки медико-економічної ефективності програми профілактики та виділити таргетні групи участі у програмі.

Публікації, що представлені в реферованих журналах Класу Б «Україна. Здоров'я Нації» та «Експериментальна і клінічна медицина» висвітлюють отримані результати проведеного дослідження. Також результати представлені в 2 томах журналу «Wiadomości Lekarskie», який індексується наукометричною базою Scopus.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертанткою вперше в Україні системно в сучасних умовах реформування вітчизняної системи охорони здоров'я та реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення представлено проблеми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Узагальнено досвід європейських країн та США стосовно підходів до профілактики гастродуоденіту, зокрема, серед пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією; підходів до оцінки медико-економічної ефективності програм профілактики, в тому числі і програм профілактики гастродуоденіту у пацієнтів з коморбідними патологіями, які варіюються в різних країнах.

Проаналізовано вітчизняну нормативно-правову базу щодо міжгалузевого підходу до профілактики гастродуоденіту та встановлено недостатню медичну та економічну ефективність існуючих програм профілактики гастродуоденіту для пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Також вперше в Україні запропоновано програму профілактики гастродуоденіту для осіб пенсійного віку, що проживають на території України та мають есенціальну артеріальну гіпертензію. Новими елементами запропонованої програми є: а) триваліший контакт з спеціалістом, що уможливорює динамічну адаптацію, підбір індивідуальних схем, та досягнення комплаєнсу з забезпеченням $ICBR = 2,577$, $p = 0,038$, б) диференціація програми за 5 групами різного клінічного ризику щодо виникнення та перебігу гастродуоденіту, група 0 (пацієнти з есенціальною артеріальною гіпертензією, які не отримують гіпотензивної терапії), 1 (приймають антикоагулянти та/або антиагреганти), 2 (приймають нестероїдні

протизапальні препарати), 3 (з резистентною артеріальною гіпертензією), 4 (пацієнти, які приймають препарати, що знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера), 5 (пацієнти, що отримують лише гіпотензивну терапію), в) модифікація маршруту пацієнта, наприклад, пацієнтам, які тривало приймають препарати, що знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера та мають скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту пропонується щорічне обстеження ЛОР спеціалістом, кардіологом, ендокринологом, гастроентерологом, при резистентності стану лікування в денному гастроентерологічному стаціонарі.

Вперше у світі розроблено балансову модель оцінки медико-економічної ефективності програми профілактики, яка побудована на двох класичних економічних теоріях: еквілібриумі та теорії максимізації очікуваних утиліт.

Проведено медико-економічну оцінку ефективності запропонованої програми профілактики за розробленою в дисертації балансовою моделлю.

Шляхом аналізу даних медичної документації та даних, отриманих із слів пацієнтів встановлено наступне: за АТЕ (average treatment effect) панельного дизайну, усереднене зменшення ризику загострення гастродуоденіту внаслідок участі у програмі було $\Delta \mu_{ATE} = 0,351 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) як за моделлю фіксованих ефектів, так і за мікст-моделлю. Найбільше зменшення ризику загострення дуоденіту внаслідок участі у програмі відбулося у пацієнтів групи 0, тобто у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не отримують гіпотензивної терапії. У інших групах додатковий ефект програми є, але менш виражений, особливо в першій групі як найважчій. Вказані закономірності високо достовірні: $F(5,1341) = 30.74$. Достовірно зростав ризик у пацієнтів з вищими ступенями есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ 2, 3 ст.: $\beta = 0,406 \pm 0,178$, $p < 0,05$); давність артеріальної гіпертензії також сприяла зростанню ризику розвитку гастродуоденіту ($\beta = 0,007 \pm 0,001$, $p < 0,0001$). Як вищі ступені артеріальної гіпертензії, так і давність зменшують ефект програми: $F(2,1344) = 26.67$. За IECR (incremental cost-effectiveness ratio) та IBCR (incremental benefit-cost ratio) додатковий ефект програми профілактики суттєво більший у групах 3, 4, 5 на 40 %, 52 % і 51 % відповідно, порівняно з нульовою групою ($p < 0,0001$). Суттєво нижчий додатковий ефект програми профілактики у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, які приймають препарати, що суттєво збільшують ризик виникнення гастропатій.

Суттєвими модифікаторами ефективності програми виявились наступні фактори: а) витрати на лікування артеріальної гіпертензії ($\beta = -0,0003 \pm 0,0001$, $p < 0,0001$), тобто при збільшенні витрат на лікування артеріальної гіпертензії на \$ 1 додаткова ефективність запропонованої програми профілактики знижується в термінах IECR (incremental cost-effectiveness ratio) на 0,03 %, адже збільшення витрат на лікування гіпертонії, як правило, супроводжується збільшенням кількості препаратів у зв'язку з прогресуванням захворювання; б) вік ($\beta = 0,0172 \pm 0,0026$, $p < 0,001$), з віком пацієнта додаткова ефективність програми зростає за рахунок кращого комплаєнсу; в) стадія артеріальної гіпертензії II ($\beta = -0,1187 \pm 0,0503$, $p = 0,018$), стадія артеріальної гіпертензії III ($\beta = -0,4084 \pm 0,1138$, $p < 0,001$) із збільшенням стадії артеріальної гіпертензії додатковий ефект програми погіршується; д) участь у програмі реімбурсації ($\beta = 0,0058 \pm 0,0028$, $p = 0,04$) додатковий ефект програми профілактики виявся на 0,5 % кращим за участі; е) комплаєнс ($\beta = 0,8006 \pm 0,0427$, $p < 0,00001$) підвищує додатковий ефект програми на 80 %.

Отримані дані дозволяють побачити таргетні групи пацієнтів для участі в програмі профілактики. Аналіз таргетних груп пацієнтів за деревом рішень на основі IBCR (incremental benefit-cost ratio) показав, що програма дає економічний вигравш при комплаєнсі $> 0,5$. На кожний \$ 1, отримано середньозважене по контингентам пацієнтів заощадження \$ 1,581. Наступною рисою диверсифікації IBCR (incremental benefit-cost ratio) виявився сімейний стан. Для неодиноких з комплаєнсом понад 0,75 участь у програмі забезпечує збереження \$ 4,02 на \$ 1 витрат програми. У одиноких значення має витрати на лікування артеріальної гіпертензії. При щорічних витратах понад \$ 30 програма забезпечує на \$ 1 заощадження \$ 1,93. Іншими важливими диверсифікуючими факторами були щорічний дохід пацієнта, стадія АГ, стать.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи Руденко Анастасії Абдукарімівни оцінюється як висока, оскільки вона ґрунтується на вивченні достатньої кількості наукових джерел, в тому числі провідних країн світу, рекомендацій ВООЗ, використанні адекватних

методичних підходів в обсягах, які забезпечили отримання репрезентативних результатів, проведенні комплексних медико-соціологічних досліджень.

Отримані дані були оброблені адекватними сучасними математичними методами та проведений статистичний аналіз. Висновки дисертаційної роботи логічно витікають із отриманих результатів, а рекомендації базуються на висновках дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати і висновки проведеного дослідження суттєво доповнюють підходи до профілактичної медицини і дозволяють виділити таргетні групи як такі, для яких розроблена програма профілактики є найбільш ефективною. Розроблена балансова модель медико-економічної оцінки ефективності програми профілактики може бути використана для оцінки медико-економічної ефективності будь-якої іншої програми. Результати дослідження використовуються в навчально-методичних роботах кафедри фармації ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри організації і економіки фармації НУОЗ України ім. П. Л. Шупика МОЗ України, КНП «ЦПМСД№5» м. Вінниці МОЗ України.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота Руденко Анастасії Абдукарімівни викладена українською мовою на 159 сторінках (135 сторінок залікового машинописного тексту). Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора філософії. Вона структурована і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Результати дослідження представлені у вигляді 17 рисунків, 18 таблиць і 27 формул.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати

представленого дослідження. Анотація викладена українською та англійською мовами.

У вступі обґрунтовано вибір теми дослідження; зазначено зв'язок теми дисертації із сучасними науковими дослідженнями, планами, темами; вказана мета дослідження; чітко сформульовані завдання дослідження; зазначений предмет дослідження; описаний об'єкт наукового дослідження; вказана база проведення наукової роботи; розписані використані у роботі методи; показана наукова новизна отриманих результатів; представлена інформація стосовно особистого внеску здобувача; показаний перелік заходів, де відбувалась апробація матеріалів дисертації; вказана кількість публікацій; описана структура та обсяг дисертації; викладені теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Розділ 1 «Огляд літератури» написаний на основі вивчення достатньої кількості наукових матеріалів та представляє дані міжнародного і вітчизняного досвіду економічної оцінки та імплементації програми профілактики гастродуоденіту серед пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією. Огляд літератури має логічну структуру, змістовний, містить огляди останніх досліджень в області даної тематики та свідчить про глибоке знання дисертанткою своєї наукової області.

При проведенні літературного аналізу були виявлені невирішені питання, які зумовили напрям дослідження, сформулювали його мету та завдання.

В розділі 2 «Програма профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією» чітко описана запропонована дисертанткою програма профілактики, яка описує маршрути пацієнта та алгоритм дій лікаря за різних умов, тобто за умови перебування пацієнта в 6 різних групах: група 0: пацієнти з АГ, які не отримують гіпотензивної терапії (за власним рішенням) та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ; 1-а група: пацієнти, які приймають антикоагулянти та/або антиагреганти та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ; 2-а група: пацієнти, які приймають НПЗП та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ; 3-я група: пацієнти з резистентною АГ та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ; 4-а група: пацієнти, які тривало приймають препарати, що знижують тонус

НСС та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ; 5-а група: пацієнти, які отримують лише гіпотензивну терапію та мають/не мають скарги з боку органів ШКТ.

Це має важливе значення для надання адресної медичної допомоги даним пацієнтам в залежності від стану їх здоров'я.

В роботі наведені пояснення для кожного запропонованого пункту програми та вказані посилання на чинні нормативні документи, які підтверджують доцільність тих чи інших дій лікаря та пацієнта.

Розділ 3 присвячений опису нової теоретичної моделі оцінки медико-економічної ефективності запропонованої програми профілактики гастродуоденіту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію на евілібриумі максимізації очікуваних утиліт. У даному розділі представлені теоретична валідизація та еквілібриум за максимізації очікуваних утиліт, етапи трансформації моделі та її деталізація, а також дискусійні запитання. Використання моделі забезпечує індивідуалізований підхід до проведення оцінки та дозволяє включати окремі характеристики пацієнта, такі як: вік, стать, соціальний статус, шкідливі звички, наявність ожиріння, стадія та ступінь гіпертонічної хвороби, річні витрати на лікування есенціальної артеріальної гіпертензії, річний розмір реімбурсації, дата виникнення гастродуоденіту та наявність або відсутність загострень, виконання пацієнтами призначень лікаря, навантаження супутньою патологією за індексом Чарлсона, належність пацієнта до категорії, згідно розробленої програми профілактики та інші. Що дозволило автору сформулювати ціленаправлену і ефективну логістику наукового дослідження та аргументовано виділити суттєві предиктори.

Викликає інтерес модель, яка зображена у вигляді математичного рівняння, ліва сторона якого виражає маргінальний ефект додаткової одиниці витрат на профілактику. Права сторона виражає зважену середню маргінальної зміни утиліт за обох станів внаслідок витрат на профілактику. Ваги представлені вірогідностями двох станів. Еквілібриум описує еквівалентність (баланс) маргінального приросту утиліт пацієнта внаслідок розширення програми на одиницю і відповідного зменшення ризику із маргінального падіння утиліт

внаслідок додаткових ресурсів, яких вимагає розширення програми на одиницю. Саме цей еквілібріум дотримується пацієнтом як раціональним агентом.

У розділі 4 продемонстрована оцінка ефективності запропонованої програми профілактики за ризиком розвитку гастродуоденіту. У розділі представлена статистична ідентифікація ефекту програми профілактики (статистичне обґрунтування тестування ефективності програми профілактики належить до технік аналізу даних під загальною назвою «Average treatment effect», АТЕ. Особливістю методики є врахування неспостереженої гетерогенності, яка, зокрема, призводить до зміщеного тестування ефективності програми профілактики у разі її зв'язку із параметрами тесту, наприклад, розміщенням пацієнтів до основної і контрольної когорт). У даному розділі також наведене статистичне обґрунтування моделі і оцінки зміни ризику гастродуоденіту, дана частина розділу описує використану у роботі логістичну модель, яка оцінює ефект програми профілактики за рахунок включення гетерогенності індивідуальних ефектів. Також описаний спосіб отримання маргінальних змін ризику дуоденіту, які використані для вивчення економічних ефектів програми профілактики на основі дослідження шляху еквілібріуму. Представлені результати та оцінка ефектів регресорів демонструють набір суттєвих предикторів та оцінку ефекту регресорів на кількість загострень гастродуоденіту за моделлю Пуасона та за мікст-моделлю.

У розділі також продемонстровано отримання індивідуальних змін ризику внаслідок участі у програмі профілактики та дослідження закономірностей розподілів індивідуальних змін ризику внаслідок участі у програмі профілактики за важливими факторами.

Розділ 5 містить детальний опис, оцінки ефективності запропонованої програми профілактики за IECR та IBCR. Розділ включає в себе опис економічних змінних моделі, опису ролі окремих факторів у формуванні рівнів IECR, обґрунтування таргетних груп пацієнтів за IECR, обґрунтування таргетних груп пацієнтів за IBCR. За результатами розділу таргетними для участі у програмі профілактики групами стали:

1. Пацієнти з високим комплаянсом (найкраща очікувана додаткова ефективність);

2. Пацієнтів з низьким комплайнсом, це: пацієнти груп 3-5, старші 69 років; пацієнти груп 1,2, старші 69 років з витратами на лікування ЕАГ, що перевищують \$ 34,5 та пацієнти групи 0, старші 69 років з витратами на лікування ЕАГ меншими, ніж \$ 28,5.

Таргетне виділення груп має важливе значення для ефективної та раціональної реалізації профілактичної програми. Позитивне враження справляє ілюстративний матеріал розділу, а також якість обґрунтування матеріалу, що базувались на підставі сучасного статистичного аналізу.

Висновки повністю відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційного дослідження. Список використаних джерел складається з 116 посилань на реферовані джерела в вітчизняних та міжнародних виданнях, наукові огляди та керівництва.

Таким чином, дисертація Руденко Анастасії Абдукарімівни відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу профілактичної медицини, мають теоретичне та практичне значення.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження Руденко Анастасії Абдукарімівни щодо оцінки медико-економічної ефективності програми профілактики гастродуоденіту у пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією рекомендуються для використання у діяльності навчальних кафедр медичних навчальних закладів, лікувальних закладів, в науково-дослідницьких розробках наукових установ, дослідниками при написанні статей та монографій, плануванні досліджень по даному напрямку.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційне дослідження є самостійно виконаною завершеною науковою працею, в якій вирішена актуальна науково-практична проблема в галузі соціальної медицини та організації охорони здоров'я.

В ході опоненції до роботи виникло малосуттєве зауваження:

1. Варто було б навести розрахунки необхідного обсягу вибірок для медико-соціологічного дослідження, а також більш детально представити дизайн дослідження.

2. Матеріал дисертації викладено складною мовою, використовуються та демонструються складні, але сучасні міжнародновизнані методи статистичного аналізу, в зв'язку з чим автору необхідно було б більше використовувати приклади, ситуаційні задачі і т.п., що спростило б сприйняття великого масиву показників.

3. В роботі зустрічаються окремі стилістичні та технічні похибки.

Крім уже висловлених по ходу опоненції зауважень і побажань, при ознайомленні зі змістом дисертації виникли і деякі питання, які потребують пояснення в плані дискусії:

- Одним із методів, що використані у роботі, є метод статистичного моделювання за МСМС алгоритмами. Чому він був обраний для виконання даної наукової роботи та які його переваги?

- Поясніть, яка доцільність використання методу експертних оцінок у даній роботі?

- Як визначалась різниця ризиків розвитку гастроуденіту внаслідок призначення програми профілактики?

- Поясніть використання теорії максимізації очікуваних утиліт у даній роботі.

Вказані запитання та зауваження не мають принципового характеру та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

10. Відсутність порушень академічної доброчесності.

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «Strikeplagiarism» виявила високий ступінь оригінальності роботи – 88%. Порушень авторкою правил академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота Руденко Анастасії Абдукарімівни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційне дослідження Руденко Анастасії Абдукарімівни «Оцінка медико-економічної ефективності програми профілактики гастроуденіту у

пацієнтів пенсійного віку з есенціальною артеріальною гіпертензією», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 229 «Громадське здоров'я» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, що обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу клінічну, наукову та економічну задачу медицини. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 229 «Громадське здоров'я».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри громадського здоров'я
та управління охороною здоров'я
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
д.мед.н., професор

Віктор Огнєв

5 липня 2022р.