

# **ВІДГУК**

**офіційного опонента**

**на дисертаційну роботу Левицької Оксани Романівни на тему:**

**«Клініко-фармацевтичне обґрунтування концептуальної моделі**

**медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового**

**кровообігу», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у**

**Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького на**

**здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю**

**15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація**

У дисертаційній роботі Левицької Оксани Романівни теоретично обґрунтовано та узагальнено результати власних досліджень, які розв'язують важливу науково-прикладну проблему – підвищення якості медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) шляхом здійснення клініко-епідеміологічного дослідження цього захворювання, мультифакторного аналізу споживання лікарських засобів (ЛЗ) пацієнтами з ГПМК, маркетингових, фармакоекономічних досліджень, вивчення економічної доступності ЛЗ для пацієнтів з ГПМК та їх експертної оцінки, дослідження якості життя та якості медичної допомоги, пов'язаної з використанням ЛЗ для вказаної категорії хворих, а також моделювання концепції медикаментозного забезпечення хворих з ГПМК та управління якістю цього процесу.

На експертизу представлена дисертаційна робота (303 стор. основного тексту) та автореферат (44 стор.) та опубліковані за темою дисертації 52 праці.

## **Актуальність теми дослідження**

ГПМК, найважчим проявом яких є мозкові інсульти, становлять надзвичайно важливу медичну та соціальну проблему. За даними Європейського альянсу боротьби з інсультом та Європейської організації інсульту до 2035 року через старіння населення очікується зростання кількості випадків інсульту на 34 %. Мозкові інсульти за питомою вагою в структурі смертності поступаються

лише ішемічній хворобі серця. Вони є провідною причиною стійкої втрати працевдатності та здатності до самообслуговування в повсякденному житті.

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України у нашій країні щорічно реєструється 100 – 110 тис. інсультів. При цьому 30 – 40 % хворих помирають у перші 30 днів після церебральної катастрофи, до 50 % – упродовж першого року від початку захворювання; 20 – 40 % пацієнтів, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), до повноцінного життя повертаються лише близько 10 %. Крім того, це захворювання відноситься до високовартісних: у 2015 р. сумарні витрати на охорону здоров'я, пов'язані з інсультом, в ЄС становили 45 млрд євро.

Тому актуальним є опрацювання проблеми пошуку шляхів підвищення ефективності медикаментозного забезпечення хворих з ГПМК.

Дисертаційна робота відповідає тематичній спрямованості наукових розробок, які виконуються у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (назва теми - «Обґрунтування і впровадження нових напрямів оптимізації фармацевтичної допомоги для реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору до 2020 року» (номер державної реєстрації 0116U004504, шифр теми ІН.10.01.0001.16).

Мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження вдало сформульовані та уповні розкривають багатогранність виконаних наукових досліджень. Детальний аналіз та систематизація наукових доробок інших вчених, які працювали у даному напрямку, створили вагоме теоретичне підґрунтя для проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

### **Структура й обсяг дисертації**

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, який містить 562 найменування, з них 271 кирилицею та 291 латиницею. Повний обсяг дисертаційної роботи складає

617 сторінок, у тому числі 303 сторінки основного тексту, що відповідає вимогам до докторських дисертацій. Робота ілюстрована 86 таблицями та 32 рисунками. Дисертація має 16 додатків на 218 сторінках, які оформлені окремою частиною.

Коротка характеристика дисертаційної роботи приведена в анотації.

**У вступі** аргументовано актуальність теми дослідження, відображені її зв'язок з науковими програмами, планами і темами, наведені мета, завдання дослідження, його предмет та об'єкти. Наведено методи, які використовувались при виконанні дисертаційного дослідження, описано наукову новизну, теоретичне й практичне значення отриманих результатів, приведено відомості про особистий внесок дисертантки, апробацію матеріалів дисертації та публікації.

**Перший розділ** присвячений аналізу релевантних інформаційних потоків щодо сучасних напрямів досліджень медичної та фармацевтичної допомоги хворим з ГПМК. Грунтовний аналіз літературних джерел, в тому числі іноземних, дав можливість авторці зробити детальну характеристику стану проблеми та демонструє її обізнаність у цьому питанні, показує вміння аналізувати складні, а часом і суперечливі дані.

**У другому розділі** дисертантка вдало обґрунтує вибір методів дослідження проблеми та об'єктів дисертаційного дослідження. При виконанні дисертації авторка використала загальнонаукові та конкретно-наукові методи дослідження, сутність та етапність застосування яких описано в межах цього розділу. Комплекс методів, використаний Левицькою О. Р., забезпечує цілісність і глибину проведеного дослідження.

Методи дослідження, які використала авторка, є достатньо сучасними і повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт.

**Третій розділ** стосується аналізу клінічної епідеміології ГПМК на рівні обласної міської та центральної районної лікарень. Авторкою виконано систематизацію характеристик ГПМК за демографічними чинниками (вік і стать пацієнтів), видом судинних уражень головного мозку, кількістю та видом супутніх патологій, а також тривалістю перебування у стаціонарі. Дисертанткою

виявлено спільні риси та відмінності між стаціонарами у клініко-епідеміологічних показниках ГПМК.

**У четвертому розділі** наведено результати аналізу споживання ЛЗ хворими з ГПМК у трьох закладах охорони здоров'я стаціонарного типу різних рівнів надання медичної допомоги. При дослідженні споживання використовувався комплексний підхід, який включав методи: частотного, ABC-, VEN-, DU 90 %, ATC/DDD аналізів. Споживання було структуроване за основними анатомічними групами ЛЗ, терапевтичними підгрупами згідно з ATX-класифікацією, окремими ЛЗ, а також кількістю спожитих визначених добових доз (DDD) та кількістю DDD, що припадала на 100 ліжко-днів.

**П'ятий розділ** присвячений маркетинговому дослідженню антиагрегантів і статинів – двох із трьох груп ЛЗ, на яких базується медикаментозна стратегія вторинної профілактики ГПМК. Крім того, в межах цього розділу авторкою наведено результати фармаекономічної оцінки антигіпертензивних ЛЗ з груп інгібіторів ангіотензинперетворюального фермента (раміприлу) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (тelmісартану), фармаекономічного обґрунтування схем подвійної антитромбоцитарної терапії гострого малого ішемічного інсульту. Значна частина розділу присвячена вивченю економічної доступності ЛЗ для фармакотерапії ішемічного інсульту і дослідженню асортименту та реімбурсації вартості ЛЗ клопідогрелю і симвастатину з огляду на чинну урядову програму “Доступні ліکи”.

У **шостому розділі** здійснено критичний аналіз та систематизовано дані доказової медицини щодо застосування у фармакотерапії ішемічного інсульту тромболітичної терапії, а також антикоагулянтів, антиагрегантів і статинів. Також розглянуто перспективи використання тенектеплази у якості тромболітичного засобу, яка за 7-ма з 8-ми аналізованих параметрів перевершує альтеплазу – ЛЗ, що входить до стандарту тромболітичної терапії.

У **сьомому розділі** розглядається динаміка пріоритетів лікарів щодо призначень ЛЗ хворим з ішемічним інсультом. Для цього проведено порівняльний

експертний аналіз ЛЗ, призначених для фармакотерапії ішемічного інсульту та розраховано середньозважену бальну оцінку цих ЛЗ за такими параметрами, як ефективність, безпечність і частота призначення. Авторкою виявлено, що середньозважена бальна оцінка знизилась, що свідчить про зміну підходів до використання цих ЛЗ. Дисертантка виконала детальне порівняння формального та експертного VED – аналізів досліджуваних ЛЗ і виявила, що між ними є значні відмінності. Цікавими з наукової точки зору є дослідження якості життя людей, котрі перенесли ГПМК. Результати такого дослідження теж представлені у межах даного розділу.

На нашу думку, цінними є пошуки авторки у створенні таких інструментів для контролю якості медичної допомоги, пов'язаної з використанням ЛЗ, як клінічні індикатори якості.

У восьмому розділі дисертаційного дослідження наведено результати їх аналізу на прикладі неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Підсумком проведених клініко-фармацевтичних досліджень є моделювання, що уможливило побудову двох моделей, а саме:

- моделі медикаментозного забезпечення хворих з ГПМК, перша частина якої містить клініко-епідеміологічні та фармакоепідеміологічні чинники і чинники ЯЖ, друга – фармакотерапевтичні, фармацевтичні та фармакоекономічні чинники. Між собою частини і чинники взаємопов’язані;

- п'ятирівневої моделі управління якістю медичної допомоги хворим з ГПМК, яка пов’язана з використанням ЛЗ, створену на основі моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума, що дозволило виявити та згрупувати 17 чинників, котрі впливають на якість процесу МЗ хворих з ГПМК.

Кожен розділ закінчується висновками, а сама дисертаційна робота - загальними висновками. Вони відповідають завданням і в концентрованому вигляді відображають основні досягнення дисертантки. Це доводить, що всі поставлені завдання виконано і мета роботи досягнута.

Список використаних інформаційних джерел укладений по мірі їх згадування у тексті.

Всі додатки дисертації доречні, оскільки надають додаткову інформацію щодо дисертації та ілюструють її основний текст. Крім того, вони містять матеріали, що підтверджують впровадження результатів дослідження у практичну діяльність фармацевтичних організацій та медичних закладів, а також освітній та науковий процес закладів вищої освіти.

На підставі аналізу основної частини дисертації доходимо висновку, що мета дисертаційної роботи в ході її виконання була досягнута, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею. У тексті автoreферату відображені основні положення, зміст, результати та висновки проведенного авторкою дисертаційного дослідження. За структурою та змістом він відповідає вимогам, що ставляться до даного виду робіт. Зміст автoreферату та основні положення дисертації є ідентичними.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Зміст дисертаційної роботи, опубліковані здобувачем наукові праці та автoreферат дисертації засвідчують, що основні наукові положення, висновки та пропозиції сформовані автором самостійно, відображають особистий внесок дисертанта і характеризуються науковою новизною.

Результатами дисертаційної роботи Левицької О. Р., які характеризуються принципово новими положеннями наукової новизни, є те, що авторкою:

- здійснено проєктування клінічних індикаторів якості медичної допомоги хворим з ішемічним інсультом, пов'язаних з використанням ЛЗ, розроблена методологія їх розрахунку та проведено оцінку такої допомоги;
- створено на засадах моделі системи управління якістю Арманда Фейгенбаума модель управління якістю медичної допомоги хворим з ГПМК, пов'язаною з використанням ЛЗ, та модель медикаментозного забезпечення хворих з ГПМК;

– проведено кількісне вимірювання якості життя людей літнього віку, що перенесли ГПМК.

Крім того, авторкою вперше:

– проведено фармакоекономічну оцінку переваг тенектеплази стосовно альтеплази для тромболітичної терапії при ішемічному інсульті; подвійної антитромбоцитарної терапії гострого малого ішемічного інсульту, а також ЛЗ телмісартану порівняно з раміприлом для антигіпертензивної терапії при ГПМК;

– досліджено клініко-епідеміологічні особливості ГПМК на різних рівнях закладів охорони здоров'я стаціонарного типу;

– проведено за авторською методикою мультифакторний аналіз споживання ЛЗ хворими з ГПМК у трьох закладах охорони здоров'я стаціонарного типу;

– здійснено аналіз оптово-відпуксних цін на окремі ЛЗ для фармакотерапії ішемічного інсульту в Україні у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами ВООЗ та європейськими цінами, який виконано за авторською методикою;

– вивчено асортимент, реімбурсацію вартості торгових назв клопідогрелью і симвастатину, котрі включено у 8 Реєстрів урядової програми «Доступні ліки», а також здійснено ситуативний аналіз роздрібних цін на них;

– систематизовано даних наукових джерел високих рівнів доказовості стосовно тромболітичної, антитромботичної (антиагрегантної та антикоагулянтної) і терапії статинами при ГПМК;

– проведено експертне дослідження у динаміці ЛЗ для фармакотерапії ішемічного інсульту, а також їх порівняльний експертний та формальний VED/VD аналізи.

Подальшого розвитку набули дослідження ринку антиагрегантів і статинів, а також динаміки оптово-відпуксних цін та економічної доступності ЛЗ для хворих з ішемічним інсультом.

## **Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані дисертанткою – це результат різновекторних наукових досліджень, проведених нею з метою вирішення поставлених завдань та виконаних на достатньо високому сучасному науковому рівні.

Доктрина дисертаційного дослідження добре спланована, послідовна та логічна. Авторка дисертації кваліфіковано сформулювала сутність наявної проблеми, логічно визначила мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження.

Достовірність отриманих теоретичних та практичних напрацювань обумовлена використанням сучасних загальнонаукових та конкретно-наукових методів дослідження, значним обсягом і чітко продуманою програмою досліджень, а також їх статистичною обробкою із застосуванням математичних методів аналізу. Тому отримані результати та висновки не викликають сумніву. При написанні рукопису дисертації використано фахову термінологію, текст характеризується смисловою цілісністю, структурною організацією та композиційною єдністю усіх його частин. Результати, отримані дисертанткою, та наукові положення роботи досить повно представлені в публікаціях у фахових виданнях.

### **Практична цінність**

Результати, отримані у дисертаційній роботі у вигляді науково-методичних рекомендацій та монографій дозволяють сформувати практичні механізми оптимізації якості медикаментозного забезпечення хворих з ГПМК.

Зокрема, було підготовлено три науково-методичні рекомендації:

- 1) Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закуповуються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами (Київ, 2012);
- 2) Мультифакторний аналіз споживання лікарських засобів при гострих порушеннях мозкового кровообігу (Львів, 2017);
- 3) Індикатори якості медичної допомоги при ішемічному інсульті, пов'язані з використанням лікарських засобів

(Львів, 2019). Крім того, опрацьовано монографію «Ішемічний інсульт: клініко-фармацевтичні аспекти» (2014 р.), а також одноосібний розділ «Оmnibusne дослідження фармакотерапії хворих з інфарктом мозку» монографії «Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні» (2014 р.). Результати проведених досліджень впроваджені у практичну діяльність медичних і фармацевтичних організацій національного, регіонального та місцевого рівнів, а також у науково-освітній процес кафедр закладів вищої освіти медичного і фармацевтичного профілю. Всього отримано 68 актів упровадження.

### **Шляхи використання наукових і практичних результатів роботи та ступінь їх реалізації**

Опрацьовані авторкою моделі можуть бути прототипом для розроблення аналогічних моделей для інших нозологічних форм захворювань. Крім того, отримані результати проведеного наукового дослідження можуть використовуватися у практичній медицині та фармації для:

- встановлення тенденцій у призначенні та використанні ЛЗ на різних рівнях системи охорони здоров'я, виявлення недоліків медикаментозного забезпечення та використання ЛЗ у багатопрофільному стаціонарі, раціоналізації використання ЛЗ завдяки оптимізації локальних формуллярів, перерозподілу обмежених фінансових коштів з можливістю збільшення закупівель високоякісних ЛЗ;

- інформаційного забезпечення процесу лікування хворих на ішемічний інсульт, а також оцінки та вдосконалення якості медичної допомоги при цій патології, яка пов'язана з використанням ЛЗ.

### **Достовірність наукових результатів**

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє стверджувати, що достовірність отриманих результатів забезпечується коректно використаним комплексом методів наукових досліджень, системним підходом до розв'язання окресленої проблеми та підтверджується результатами практичного впровадження у практичну діяльність закладів охорони здоров'я і науково-освітній процес кафедр закладів вищої освіти медичного і фармацевтичного спрямування.

## **Повнота відображення в публікаціях**

Основні результати дисертаційної роботи достатньо повно викладені в наукових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 52 праці, зокрема 23 наукові статті (15 – у наукових фахових виданнях України, 5 – у наукових періодичних виданнях інших держав з напряму, з якого підготовлено дисертацію, 3 – в інших виданнях), 1 монографія, 2 – частини в колективних монографіях, 3 науково-методичні рекомендації, 23 тези доповідей. Серед опублікованих праць 4 статті у журналах, що індексуються у наукометричній міжнародній базі даних Scopus, та 5 одноосібних публікацій.

Таким чином, вимоги МОН України щодо кількості та якості публікацій виконано.

*Особистий внесок авторки.* Наукові дослідження та їх результати, сформульовані висновки, які приведені в дисертації та виносяться на захист, виконані особисто здобувачкою. При цьому наукові положення і результати, які представлені у спільніх роботах, розроблені при особистій участі авторки, а її внесок відображені у переліку публікацій автoreферату.

## **Оцінка змісту дисертації та її оформлення**

Дисертаційна робота, виконана Левицькою О. Р., написана науковим стилем, характеризується логічним викладенням матеріалу: аргументовано, логічно, коректно і конкретно. Стиль викладення отриманого матеріалу забезпечує легкість та доступність його сприйняття. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог.

Позитивно оцінюючи наукове дослідження, яке виконане О. Р. Левицькою, слід висловити зауваження і побажання, що виникли в процесі опонування і мають дискусійний характер:

1. Для кращого сприйняття тексту формули на стор. 96, 99, 100 і 103 доцільно було винести окремим рядком з їх відповідною нумерацією.
2. При формуванні таблиці 7.2 основного тексту дисертації (стор. 288 – 289) і таблиці І.1 додатку І (стор. 531 – 533) не всюди дотримано представлення

ЛЗ за послідовністю кодів АТХ-класифікації (зокрема, спершу повинен бути розміщений ЛЗ B01AA03 Варфарин, а потім B01AB - Група гепарину. Так само спершу повинен був бути розміщений ЛЗ B05AA05 Декстран, а потім ЛЗ з групи B05BC – Розчини осмотичних діуретиків).

3. При представленні результатів досліджень у вигляді цифрових значень (табл. 4.9, стор. 145); рис. 4.2, стор. 149) доцільно було використовувати одинаковий, як в інших випадках, підхід (до першого знаку після коми).

4. У п. 5.4.2 Порівняльний аналіз оптово-відпускних і міжнародних рекомендованих цін на лікарські засоби Розділу 5, при звернення на джерело інформації, а саме - Реєстр ОВЦ на ЛЗ, потрібно було б вказати рік отримання результатів.

5. Крім того, подекуди зустрічаються орфографічні помилки та невдалі вирази.

Проте слід зауважити, що зазначені зауваження та недоліки не торкаються сутності отриманих дисертантою наукових результатів дослідження.

### **Узагальнена оцінка дисертаційної роботи**

Зміст дисертаційної роботи Левицької Оксани Романівни відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 - технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Зміст автореферату дисертації повною мірою відповідає змісту дисертації. Публікації авторки відображають результати досліджень та відповідають вимогам МОН України щодо кількості публікацій. Дисертаційна робота оформлена відповідно до чинних вимог.

Дисертаційна робота Левицької Оксани Романівни є дослідженням, у якому чітко поставлена та розв'язана важлива для фармації та медицини науково-прикладна проблема щодо підвищення якості медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу.

Отримані результати містять наукову новизну та прикладне значення.

Дисертаційна робота «Клініко-фармацевтичне обґрунтування концептуальної моделі медикаментозного забезпечення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними постановами КМ України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. і № 607 від 15.07.2020 р.), які висуваються до докторських дисертацій. Тому вважаю, що Левицька Оксана Романівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор,  
завідувач кафедри управління і економіки  
фармації та фармацевтичної технології  
Запорізького державного  
медичного університету



I. V. БУШУСВА

Год твердженю  
Головного кабінету кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
20 р. Підпис

Будукалеева; М