

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Маляра Василя Андрійовича на дисертаційну роботу

Непийводи Оксани Михайлівни на тему

«Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія

### **1. Актуальність теми дисертації.**

Проблема оцінки ризику лікарських засобів при вагітності є однією з найскладніших і найменш вивчених в сучасному акушерстві [A. Zimenkovsky , 2021; V.Bergas et. Al.,2023].

За даними різних авторів використання потенційно ризикованих медикаментозних засобів в лікарській практиці при ускладненій вагітності особливо на тлі соматичної патології у пацієнок сягає до 59 % [J.Simedberg et al., 2016].

Варто відзначити, що відсутність чітких клінічно – опрацьованих програм менеджменту медикаментозної безпеки для матері, плода і новонародженого не дозволяє суттєво знизити фармакологічну безпеку.

Все це диктує необхідність проведення системних клінічних досліджень з метою розробки “Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних” на етапі реформування галузі «охорони здоров’я» в сучасних умовах.

### **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, є частиною науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної допомоги населенню України за фахової діяльності клінічного провізора (2015-2019 роки № державної реєстрації 0120U002135); «Клінічна фармація, як система покращення якості надання медичної допомоги населенню України (2020-2024 роки, № державної реєстрації 0120U002135). Здобувач є співвиконавицею зазначеної науково-дослідних робіт. Тем а дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 5 від 23 лютого 2016 року.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

В процесі наукового дослідження дисертанткою сформовано ключові елементи-меседжі менеджменту медикаментозної безпеки скерованої на лікаря щодо усунення лікопов'язаних проблем (DRPs – of drug-related problems) у періоді гестації і лактації.

Представлено нові дані щодо оцінки атипових реакцій на лікарські засоби, що використовуються найбільш часто в акушерській практиці, зокрема антибіотики пеніцилінового ряду.



Вперше на основі оцінки атипичних реакцій на лікарські засоби у вагітних розроблено «антенатальний медикаментозний паспорт» як нову форму персоніфікованої електронної медичної документації та складову «медичного електронного паспорта пацієнта» при алергічних станах.

Результати теоретичного дослідження стали підставою для розробки і впровадження моделі покращення якості фармакотерапії у вагітних як на галузевому, так на регіональному рівнях при реалізації сумісного проекту Польщі та України «Здоров'я є пріоритетом» співфінансованого Європейським Союзом.

Результати дослідження широко впроваджені в медичних закладах України. Матеріали дисертації відображені також у методичних рекомендаціях «Організація профілактичних і оздоровчих заходів для дітей в умовах загальноосвітніх навчальних закладів» (2009 р.)

#### **4. Ступінь обґрунтованості практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Непийводи О.М. виконана на високому науково-методичному рівні, в якій чітко сформульовані мета і завдання дослідження, що відповідають назві дисертаційної роботи.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. В обстеженні взяли участь 500 респондентів та проведено ретроспективний аналіз 65 індивідуальних карт вагітних та породіль та 27 карт стаціонарного хворого щодо оцінки раціональності фармакотерапії у пацієнток при загрозі викидня в I-й половині вагітності.

Формування групи на етапах наукового дослідження є репрезентативним, відповідає меті і завданням дослідження.

Відповідний методичний рівень та методологічний підхід, висока інформативність методів дослідження, адекватність статистичного аналізу з використанням сучасного програмного забезпечення прикладної програми Microsoft Excel та за допомогою пакету "Statistica", дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково-обґрунтованими.

Виходячи з наведеного вище, дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про особистий внесок здобувача у науковий напрям щодо менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.

#### **5. Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.**

Основні наукові положення і висновки дисертації відображені у 23 наукових працях, з них: 6 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі 3 – у міжнародних фахових виданнях, що входять до бази Scopus; 1 стаття у закордонному виданні; 10 друкованих праць, що відображають апробацію матеріалів дисертації; 1 пакет України на корисну модель; 2 Свідоцтва на науковий твір; 1 Методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 Клінічний порадник; 1 Звіт по міжнародному проекту. Широка презентація результатів дисертаційної роботи свідчить про достатню глибину висвітлення



досліджуваної проблеми та повністю відображає отримані результати дослідження.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь Непийводи О.М. є суттєвою і полягає у проведенні літературного і патентного пошуку, визначення мети, реалізації завдань та дизайну наукового дослідження, статистичній обробці і аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків і практичних рекомендацій.

Основні положення дисертації були представлені та обговорені на VII Міжнародній НПК «Соціальна формація: стан, проблеми та перспективи», Харків, 23-23.09.2021 р.; XI Internet – НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку», Харків, 24.05.2019 р.; V International Scientific and Practical Internet Conference “Social pharmacy: state, problems and perspectives”, Kharkiv, 25-26 April, 2019; IX Internet-НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку», Харків, 23 березня 2017 р., II Всеукраїнський науково-освітній internet конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування; питання освіти, теорії та практики», Харків, 2012 р.; Международной научной конференции «Новые задачи современной медицины», Пермь, январь 2012; XI International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria, 2012; III НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»б Харків, 25-26 лютого 2010 р.; XIII Конгресі світової федерації українських лікарських товариств, Львів, 30 вересня – 03 жовтня 2010 р. Львів-Київ-Чикаго, 2010; VII Національному зїзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє», Харків, 15-17 вересня 2010 р.; конференції «Реалізація концепції управління якістю в охороні здоров'я України», Львів, 16-17 червня 2009 р.

Спрямованість науково-практичних конференцій, де відбувалася апробація дисертаційного дослідження, характер статей та виступів дисертантки, у яких відображені положення дисертації і отримані результати проведених досліджень, повністю розкривають досліджувану проблему

#### **6. Оцінка обсягу, змісту дисертації її завершеності в цілому, ідентичності змісту автореферату та дотримання принципів академічної доброчесності.**

Дисертація Непийводи О.М. побудована за традиційною схемою наукових рукописів, викладена на 200 сторінках комп'ютерного тексту, в тому числі на 135 сторінках основного тексту. Робота складається із анотацій, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини, до якої входять вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, три розділи власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Список використаних джерел містить 194 посилання, з них 140 латиницею та 54 – кирилицею. Дисертація добре ілюстрована 41 рисунком, 20 таблицями, які наочно презентують результати досліджень та містить 13 додатків. Назва дисертації відповідає її змісту. Текст дисертаційної роботи написаний літературною українською мовою в логічній послідовності.

В анотаціях дисертації українською та англійською мовами стисло наведено основні результати досліджень із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Сукупність ключових слів відповідає основному змісту



дисертації, відображає тематику дослідження та забезпечує тематичний пошук наукової роботи.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою дисертації та конкретизується у завданнях, окреслено об'єкт та предмет дослідження, висвітлені новизна, теоретичне і практичне значення роботи, відомості про апробацію та публікації матеріалів дисертаційного дослідження.

**Розділ 1. «Сучасний стан проблеми менеджменту фармакотерапії вагітних» (огляд літератури)** викладено на 34 сторінках комп'ютерного друку. У даному розділі дисертантка змістовно представила сучасні аспекти проблеми невиношування вагітності та вплив лікарських засобів на здоров'я жінок під час гестації. Автор детально висвітлила менеджмент фармакотерапії при недоношуванні та загрози викидня в I триместрі вагітності, в аспекті сучасних міжнародних клінічних рекомендацій щодо безпечного і ефективного застосування лікарських засобів пов'язаних із збереженням вагітності.

Здобувачем проведений аналіз 194 джерел (140 – латиницею), із яких понад 85 % за останні п'ять років, що дозволило представити методологічно правильний підхід до фармакотерапії у вагітних. Огляд літератури, що містить заключне резюме на основі бібліосемантичного дослідження з доступних інформаційних потоків з даної проблеми дозволив дисертанту зробити висновок, що досягнення раціональності фармакотерапії у вагітних із загрозою викидня ускладненою наявністю екстрагенітальної патології, менеджмент терапії повинен базуватися на доказовій медицині сучасних міжнародних клінічних рекомендаціях щодо безпечного та ефективного застосування лікарських засобів. Лікарська оцінка вагітних із алергією повинна обов'язково у період годування груддю при призначенні антигістамінних лікарських засобів рекомендації FDA, які базуються в першу чергу на безпеці здоров'я матері та дитини.

**Розділ 2. «Матеріали та методи дослідження»** викладено на 15 сторінках та включає підрозділи з детальним описом дизайну та методів дослідження.

Дизайн дослідження представлений декількома етапами.

Перший етап заключався у вивченні і аналізі світового досвіду щодо проблеми медикаментозної безпеки вагітних. На основі мета-аналізу, огляду літератури, оригінальних досліджень та офіційних повідомлень висвітлені особливості використання лікарських засобів під час вагітності та в періоді лактації.

На другому етапі визначена методологія, окреслено мету, завдання та методологічне забезпечення роботи. Методологічне забезпечення передбачало 8 методів дослідження адекватних поставленій меті.

Третій етап передбачав когорт не соціальне дослідження, в якому взяло участь 500 респондентів, які після формування первинної бази були виділені у дві групи: I група 310 пацієток, які мали в анамнезі алергічні прояви і 190 осіб, у яких алергічні прояви були відсутні.



На четвертому етапі дослідження проведений ретроспективний епідемічний аналіз 65 індивідуальних карт вагітних і породіль щодо вивчення раціональності фармакотерапії у вагітних при загрозі викидня у 1-й половині вагітності та встановлення «in Vitro» сенсibilізації вагітних до амоксициліну.

На п'ятому етапі дисертаційної роботи, на основі отриманих результатів досліджень, дисертантом досить вдало сформовано Програму менеджменту медикаментозної безпеки для вагітних і породіль.

Ведення вагітних здійснювалося згідно клінічних протоколів.

Дослідження проводили у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетнічних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток та отримання інформаційної згоди та конфіденційності особистих і медичних даних.

Зауважень щодо викладу матеріалу та його змісту в даному розділі немає. Матеріали власних досліджень дисертантки представлені у наступних розділах.

**У розділі 3 «Соціологічне дослідження особливостей приймання антигістамінних лікарських засобів вагітними»** представлено детальний аналіз виникнення алергічної реакції у різні терміни гестації та під час лактації. Слід зазначити, що кожна 8-ма пацієнтка за даними автора використовувала при алергічному реніті кортикостероїд «Беконазе», який має застереження щодо вживання під час вагітності. Отримані дані ретроспективного аналізу дозволили авторці вказати на недостатнє знання пацієнтками негативного впливу антигістамінних препаратів під час вагітності. Значна частина вагітних використовувала для лікування алергій цитрин ( $23,17 \pm 2,62/100$  опитаних, L-цет ( $20,08 \pm 2,49/100$  опитаних) та супрастин ( $19,3 \pm 2,45$  випадків/ 100 опитаних, з яких 2 останніх категорично заборонено вживати під час гестації та лактації.

Матеріали розділу повністю висвітлені у наукових працях здобувача, особливих зауважень до викладу матеріалів у даному розділі немає.

**Розділ 4. «Фармакотерапія вагітних та її наслідки».** У даному розділі представлена оцінка безпечності фармакотерапії під час гестації. Можна вважати новим і перспективним визначення безпеки фармакотерапії для вагітних із застосування класифікації препаратів за FDA, які на сучасному етапі використовуються найчастіше. Проте як вказує автор більшість препаратів, що призначалися вагітним (майже 51 %) – не включені у класифікацію FDA тому їх ризик під час вагітності не встановлений.

Проведена оцінка раціональності фармакотерапії при загрозі викидня свідчить, що 27 вагітних було призначено лікарські засоби, які повторювалися у тій чи іншій комбінації 169 разів. Це вказує на те, що пріоритетними напрямками при загрозі викидня повинно бути досягнення раціональності та визначення безпеки лікарських засобів в період гестації.

Отримані дані повністю висвітлені у опублікованих працях. Зауваження до викладу матеріалу немає.

**У п'ятому розділі «Ключові компоненти програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних»** представлено детальний аналіз про вагітну у виді 3 блоків: «Лікарські засоби застосовані жінкою від зачаття до народження дитини», «Алергічний анамнез», Результати серологічних



досліджень крові вагітної. Дані про дитину містять окремий блок «Лікарські засоби, застосовані дитині від народження». Важливою умовою для клінічної практики в «Програмі менеджменту медикаментозної безпеки вагітним» є, на нашу думку, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій, що дозволяє підвищити безпеку фармакотерапії у вагітних щодо її виникнення.

Можна вважати новими та перспективними для наукових досліджень результати наведені в даному розділі. Матеріали даного розділу широко висвітлені у наукових публікаціях. Зауважень до викладу матеріалу немає.

**Висновки** повністю відображають результати дисертаційної роботи, є достовірними, конкретними, впливають з проведених досліджень, змістовні, ґрунтуються на отриманих дисертанткою фактах, логічно впливають зі змісту наукової роботи, дають відповідь на поставлені завдання та мають вагоме науково-теоретичне та практичне значення.

**Практичні рекомендації** впроваджені на галузевому рівні при розробці «Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних» та у рекомендаціях скерованих на акушер-гінекологам і сімейним лікарям щодо попередження або усунення типових медикаментозних помилок, що зустрічаються при призначенні фармакологічних препаратів вагітним без врахування ефективного механізму безпеки та раціональної фармакотерапії при вагітності.

Таким чином, дисертаційне дослідження Непийводи Оксани Михайлівни відповідає існуючим вимогам до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії і є завершеною науковою працею.

#### **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати наукового дослідження, які представлені в дисертації та наукових публікаціях автора, можуть бути рекомендовані Міністерству охорони здоров'я України на галузевому рівні у виді «Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних» та для департаментів охорони здоров'я обласних та міських державних адміністрацій у вигляді рекомендацій для акушер-гінекологів і сімейних лікарів щодо використання електронного індивідуального антенатального медикаментозного паспорту для попередження виникнення алергічних реакцій у дітей.

В якості подальшої перспективи наукових розробок даної проблеми та більш широкого клінічного використання отриманих результатів слід впроваджувати широко у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів.

#### **8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Дисертаційна робота Непийводи О.М. виконана на достатньо високому методологічному та методичному рівнях, дослідження проведені з



використанням сучасних інформативних методик, що дозволило автору зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Достовірність матеріалів, представлених у дисертаційній роботі, не викликає сумнівів. Зауважень щодо інтерпретації здобувачем основних положень, оформлення дисертації немає.

В порядку наукової дискусії пропоную дати відповіді на наступні запитання:

1. Охарактеризуйте основні лікопов'язані проблеми, які вдалося Вам виокремити завдяки ретроспективному епідеміологічному аналізу.
2. Назвіть основну суть запропонованого Вами індивідуального антенатального медикаментозного паспорта.
3. Які найбільш вагомні компоненти за даними вашого дослідження входять до «Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних».

### **9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Рукопис дисертаційної роботи Непийводи Оксани Михайлівни «Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія перевірена на плагіат за допомогою програми Strike Plagiarism за. За результатами перевірки збігу з наявними окремими власними публікаціями, посиланнями на загальноживані терміни та словосполученнями не виявлено. Всі внутрішньотекстові цитування та список літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України.

Дисертанткою дотримано вимог норм законодавства про авторське право. У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації, фабрикації або інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертаційного наукового дослідження.

Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело, що вказує на академічну доброчесність здобувачки.

Аналіз матеріалів дисертації та публікації здобувачем не виявив порушень автором академічної доброчесності. Дисертаційна робота Непийводи Оксани Михайлівни є оригінальною завершеною науковою працею.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційне дослідження Непийводи Оксани Михайлівни «Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних» виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України є завершеною самостійно виконаною науковою роботою, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що мають суттєве теоретичне і практичне значення для медицини які в сукупності вирішують важливе науково-практичне завдання менеджменту медикаментозної безпеки у вагітних.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особливий внесок здобувачки, дисертаційна робота Непийводи Оксани Михайлівни «Програма



менеджменту медикаментозної безпеки вагітних» повністю відповідає вимогам , які висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук відповідно до п. 9 та п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. №4567 (зі змінами та доповненнями).

Непийвода Оксана Михайлівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології  
ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет»  
МОН України, доктор  
медичних наук, професор

Василь МАЛЯР

Підпис	<i>проф. В. Малия</i>
<b>ЗАСВІДЧУЮ</b>	
Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»	
	<i>О.О.Мельник</i>
« 18 »	листопада 20 13 р.

