

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора

Подольського Василя Васильовича 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

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Результати проведених за останні 10 років міжнародних досліджень вказують на значне зростання застосування лікарських засобів під час вагітності. За даними найчисельнішого фармако-епідеміологічного дослідження, проведеного ВООЗ, із залученням понад 14 тис. вагітних із 22 країн світу показали, що більше 85% жінок приймали хоча б один лік, при середньому показнику 3 (від 1 до 15 застосовуваних ліків) (Daw J.R., 2011, Mitchell A.A., 2012; Lupattelli A., 2014;). За результатами інших міжнародних соціологічних досліджень щодо частоти застосування лікарських засобів у період вагітності встановлено, що хоча б один медикамент вживали від 27% до 93% жінок. Зокрема, у Північній Європі ЛЗ під час вагітності застосовували близько 50% жінок, Німеччині понад 80%, Франції – 93%. Застосування лікарських засобів під час вагітності залишається одним з найскладніших і недостатньо вивчених питань акушерства та гінекології і пріоритетним напрямком в області вивчення безпеки фармакотерапії.

Екстрагенітальна патологія вагітних є однією із найпоширеніших причин перинатальної захворюваності та репродуктивних втрат. В Україні екстрагенітальну патологію має кожна третя вагітна. Для лікування цих захворювань, особливо під час вагітності, жінки повинні вимушено використовувати ліки різних фармако-терапевтичних груп, проте співвідношення користь/ризик їх використання під час вагітності остаточно не встановлено, що залишається одним із найпріоритетніших завдань перинатальної медицини. Близько 5% усіх вроджених вад пов'язані з прямим

чи опосередкованим негативним впливом медикаментів, які застосовуються у період вагітності. Небажані ефекти тісно корелюють із дозою препарату та тривалістю його дії. Проведення фармакотерапії у період вагітності є причиною майже 38% аномалій у новонароджених та 20-25% випадків патології впродовж вагітності та пологів. Найбільшу небезпеку становлять тератогенні ефекти ліків, під якими розуміють анатомічні вади розвитку, порушення гістогенезу з подальшою функціональною неповноцінністю органів та систем плоду. Для більшості медикаментів, у випадку, якщо вони не призначені для лікування ускладнень вагітності та пологів, клінічні дослідження щодо безпеки застосування лікарських засобів у вагітних не проводяться. На сьогодні, остаточно не встановлений системний підхід до постмаркетингової оцінки ризиків та безпеки використання ліків під час вагітності. За даними FDA, у 90% випадків інформація про тератогенний ризик ЛЗ залишається невідомою. Тому лише невелика кількість медикаментів може вважатися цілком безпечною під час вагітності. Проблема оцінки впливу лікарських засобів на перебіг та результат вагітності є однією з найскладніших та найменш вивчених напрямків сучасної медицини.

Фізіологічні зміни, які відбуваються під час вагітності, пов'язані зі значними змінами фармакокінетики (порушення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення) медикаментів. Ці зміни можуть вимагати корекції дози ліків у період вагітності та після пологів. Вагітність пов'язана зі збільшенням ниркової фільтрації та активного транспорту ліків приблизно на 40-60%. Це означає зміну фармакокінетики різних лікарських засобів, що виводяться нирками, зокрема дигоксин, амоксицилін та атенолол. Крім того, вагітність асоціюється зі змінами в діяльності ферментів печінки, що метаболізують ліки. В деяких випадках активність ферментів знижується під час вагітності (зокрема, CYP1A та CYP2C19), в інших випадках активність ферментів підвищується (зокрема, CYP3A, CYP2D6 та CYP2C9). Для медикаментів-інгібіторів, які знижують активність ферментів метаболізму під час вагітності, концентрація препарату у матері та плоду буде вищою, що означає зростання ризику токсичності лікарського засобу як для вагітної, так і

плоду. Для препаратів-індукторів, які підвищують активність ферментів метаболізму, концентрація медикаменту в крові матері буде нижчою, що може призвести до зниження або відсутності ефективності фармакотерапії. Відсутність ефективності може спричинити значну захворюваність для матері та плоду, а також наражати плід на ризик впливу лікарських засобів, коли користі для матері немає. Таким чином, постає необхідність проводити подальшу роботу щодо визначення оптимального вибору та дозування ліків під час вагітності. Дискусії науковців у світі зосереджуються на необхідності національного, систематизованого, обов'язкового методу повідомлення про вживання ліків під час вагітності для адекватного проведення постмаркетингового нагляду. Відсутність фінансування є однією з перепон для досягнення цієї мети, проте заощадження від усунення ідентифікованих проблем можуть її компенсувати. Існують також труднощі з набором вагітних до клінічних досліджень, однак для медикаментів тривалого застосування, зокрема при хронічних захворюваннях, коли жінки вже їх приймають, включення до випробувань значно спрощуються. Медичним працівникам слід розуміти, що нелікований стан, іноді, може спричинити більший ризик для здоров'я матері, ніж приймання ліків. Співвідношення користь/ризик слід ретельно зважувати перед будь-яких ліків. Обмежені дані, щодо безпеки застосування ЛЗ під час вагітності, особливо в 1 триместрі, засвідчують необхідність створення центрального сховища достовірних даних щодо менеджменту фармакотерапії вагітних із можливістю доступу до інформації всіх дотичних до лікування фахівців.

На стурбованість щодо приймання ліків під час вагітності та лактації впливали історичні події, зокрема «талідомідова» трагедія у 1960-х роках, а також тератогенні ефекти, пов'язані із застосуванням діетилстильбоестролу у 1971 році. Ці події призвели до того, що FDA встановила суворі правила щодо маркування ЛЗ, використання медикаментів у різні періоди вагітності, що вимагає доказів безпеки та ефективності будь-якого ЛЗ, перш ніж він стане доступним у продажу. Те, як ЛЗ впливає на плід, залежить від стадії розвитку плоду, сили дії та дози препарату. Існує обмежена інформація щодо дії ліків у

період зачаття та імплантації. Вважається, що жінка, які планує завагітніти, має припинити приймати ліки за 3-6 місяців до зачаття. Деякі ЛЗ, що вживаються на початку вагітності (через 15-21 день після запліднення) в період бластогенезу, можуть згубно впливати або вбивати плід. Ефект ліків також залежить від дози, яка досягає плоду. На цю дозу впливає материнська доза, розподіл ЛЗ в материнському кровоплинні, плацентарна функція, генетичний та фізіологічний статус матері та плоду, а також вплив інших ЛЗ, хімікатів чи навколишнього середовища. Унікальні фізіологічні зміни вагітності впливають на фармакокінетику ліків, під час вагітності об'єм плазми жінки збільшується на 30-50%, серцевий викид і швидкість клубочкової фільтрації також збільшуються в аналогічній пропорції. Ці фактори сприяють зниженню циркулюючої концентрації деяких ЛЗ (особливо тих, що виводяться нирками) у вагітної, ймовірно, до субтерапевтичного рівня ЛЗ. Також спостерігається збільшення жиру в організмі у період вагітності; що збільшує об'єм розподілу жиророзчинних ЛЗ. Зниження концентрації альбумінів у плазмі крові під час вагітності збільшує об'єм розподілу ліків, які мають високий відсоток зв'язування з білком, наприклад протисудомні ЛЗ. Проте не зв'язаний з білком ЛЗ виводиться швидше, що компенсує ефект збільшення об'єму розподілу.

Одночасне використання інших поширених ліків під час вагітності, зокрема антацидів, заліза та вітамінів, може інактивувати деякі ЛЗ. Внутрішньом'язове всмоктування ЛЗ, як правило, більш швидке через посилення кровоплину, що збільшує системну абсорбцію ліків та швидкість початку дії. Нарешті, естроген і прогестерон змінюють активність печінкових ферментів, що може збільшити концентрацію або зменшити елімінацію деяких ліків. Загалом, ЛЗ відіграють важливу роль у покращенні здоров'я людини та сприянні добробуту, однак для досягнення бажаного ФТ ефекту вони повинні бути безпечними, ефективними та раціонально використовуватися.

Повідомлялося, що близько 8% вагітних жінок потребують медикаментозного лікування через різні хронічні захворювання та пов'язані з вагітністю ускладнення. Багато жінок приймають ліки на ранніх термінах вагітності, перш ніж дізнаються, що вагітні. Близько 59% вагітним призначають

ліки, крім вітамінних або мінеральних добавок, а 13% – приймають рослинні дієтичні добавки. Більше 90% вагітних приймають ЛЗ без рецепта (ОТС-ЛЗ) або вживають алкоголь, тютюн чи наркотики під час вагітності. Вагітних зазвичай виключають із клінічних випробувань, а результати досліджень на тваринах не повинні прирівнюватися до людської популяції.

Отже, ФТ вагітних є проблемою, і більшість клініцистів мають досить обмежений досвід до вживання ліків під час вагітності. Інформація про безпеку ліків під час вагітності фактично отримується зі звітів про випадки, епідеміологічних досліджень та досліджень на тваринах, які мають обмеження та ускладнюють визначення ризику вживання ЛЗ під час вагітності.

Враховуючи вище сказане, дисертаційне дослідження Непийводи О.М. присвячене важливій проблемі – удосконаленню безпеки ФТ вагітних шляхом розробки та впровадження програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних та розробки індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта, що є новим перспективним способом прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення побічних ефектів ЛЗ як у вагітних, так і їх дітей.

Наукова новизна одержаних результатів.

В дисертаційній роботі Непийводи О.М. всебічно представлена та обґрунтована ключова роль менеджменту медикаментозної безпеки вагітних. Автором представлено комплексне соціологічне дослідження частоти і структури атипичних реакцій на ЛЗ у вагітних. При цьому показано, що алергічні прояви під час вагітності чи лактації проявлялись у майже 65%. Антигістамінні ліки всього приймали близько 85% жінок, які мали під час вагітності чи лактації алергічні прояви. Отримані автором результати свідчать про фармацевтичну неосвіченість, безвідповідальне самолікування, незнання необхідного обсягу добового застосування ліків, недотримання прописаного способу застосування медикаментів, приймання значної кількості різних антигістамінних засобів (в середньому кожна жінка вживала 2,5 антигістамінних ліків), безвідповідальне приймання із іншими ліками (біля 55% жінок), відсутність знань щодо виникнення побічних ефектів при вживанні

антигістамінних медикаментів (42% жінок). Більшість вагітних, які вживали антигістамінні ліки, були невиправдано безпечними до свого здоров'я та здоров'я своїх дітей.

Автором здійснено оцінку якості ФТ у 65 вагітних при наявності загрози викидня. Результати аналізу клініко-епідеміологічного дослідження показали, що в середньому на одну вагітну припадало майже 4 DRPs, серед яких найбільшу частку склали технічні проблеми – майже 55%, проблеми вибору медикаментів – 36%, лікові взаємодії – 5%; проблеми дозування – 4,2%. Виявлено, що із 59 призначених ліків лише 18%, згідно класифікації FDA, були безпечними (категорія А та В); 61,5% вагітних вживали 2 потенційно небезпечних медикаменти (категорія С); 18,5% вагітних – 1,3 небезпечних ліків із доведеним ризиком для плоду (категорія D). При цьому, 40% вагітним було призначено 5 ліків і більше одночасно, що потенційно зумовлює ризик для здоров'я не лише вагітної, але і плоду, та свідчить про наявність проблем нераціонального застосування ліків під час вагітності.

У 27 пацієток із загрозою викидня виявлено 328 DRP, серед яких найбільшу частку склали проблеми вибору медикаменту (майже 40 %), проблеми сучасної вітчизняної клінічної практики щодо належного призначення ліків – 29 % та проблеми дозування – 18%, за результатами дослідження сформульовано 11 ключових меседжів інформаційного супроводу фармакотерапії (фармацевтичної опіки), скерованих на лікаря-акушера-гінеколога щодо усунення виявлених системних DRPs. Автором розроблено Модель фармацевтичної опіки вагітних із загрозоб викидня як інформаційно роз'яснювальний супровід, скерований на медичних фахівців та вагітних.

Автором проведено скринінгове імуноферментне дослідження «in vitro» з виявлення сенсibilізації вагітних до поширених антибіотиків. Найчастіше у вагітних із антибіотиків застосовується амоксицилін. Автором достеменно виявлено у 15,3% вагітних підвищену чутливість до цього антибіотику, попри те, що вони ніколи не зазначали появи клінічних проявів алергії. Зважаючи на це, при народженні дитина вже може бути сенсibilізованою, а перше введення амоксициліну, до якого в організмі дитини є певна кількість специфічних IgE,

характеризується потенційним ризиком виникнення алергічних реакцій у майбутньому. Наведене дозволило автору рекомендувати фармако-застереженість та завбачливість із цього важливого питання та запропонувати нове рішення покращення медикаментозної безпеки вагітних, а саме – розробку індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта вагітних та майбутніх дітей. Такий підхід став новим перспективним способом прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей. Вказана автором модель менеджменту фармакотерапії вагітних з акцентом на її безпеку обґрунтовує необхідність використання запропонованого електронного документа при розробці галузевих програм із підвищення якості надання медичної допомоги вагітним та новонародженим в Україні, що в перспективі підвищить безпеку фармакотерапії через попередження побічних ефектів ліків ще до їх введення. За пропозицією автора у подальшому – антенатальний паспорт вагітної трансформується в медикаментозний паспорт новонародженої дитини і стає частиною електронної медичної документації пацієнта на все його життя.

Важливим доробком автора є розробка та апробація Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних, що дозволило стверджувати реалізацію запланованих завдань у повному обсязі.

Новизна розробок підтверджена Патентом України на корисну модель та двома Свідоцтвами про реєстрацію авторського права на твір.

Ступінь обґрунтованості результатів досліджень та висновків. В процесі виконання дисертаційної роботи проведено анкетне опитування 500 респондентів – жінок віком від 18 до 45 років (середній вік 27 ± 5 років), які в анамнезі мали від 1 до 4 вагітностей. Автором детально представлена характеристика жінок різних груп з урахуванням віку, рівня освіти, місця проживання, соціального стану тощо. Це є достатнім для оцінки референтності груп обстеження. Проведено збір репродуктивного анамнезу, алергологічного анамнезу, оцінено клініко-епідеміологічні особливостей перебігу алергій та їх лікування у групі пацієнок з проявами алергічних реакцій під час вагітності чи лактації.

Під час дослідження був проведений ретроспективний аналіз 65 індивідуальних карт вагітних та 27 листків лікарських призначень пацієнток із загрозою викидня терміном до 22 тижнів вагітності, виписаних у задовільному стані, з метою оцінки раціональності застосування лікарських засобів у призначених схемах фармакотерапії. Основні параметри дослідження включали: кількість вагітних, середній вік, віковий діапазон, середня кількість застосованих лікарських засобів, середня кількість виявлених DRPs, середня тривалість перебування в стаціонарі. Автором було проведено стандартизацію лікарських засобів за фармакотерапевтичними групами (8 груп). В подальшому визначалася безпека фармакотерапії згідно з класифікацією FDA, що передбачало поділ лікарських засобів на 5 категорій ризику щодо безпеки застосування саме під час вагітності. На наступному етапі аналізу фармакотерапії за листками лікарських призначень нами було використано адаптовану європейську класифікаційну систему PCNE щодо виявлення DRPs та проведено розподіл виявлених DRPs, стандартизованих із використанням вторинної рубрикації: проблема вибору лікарських засобів, проблеми сучасної вітчизняної клінічної практики щодо належного призначення медикаментів, проблеми дозування, технічні DRPs, взаємодії типу ЛЗ-ЛЗ, потенційні побічні реакції.

Автором сформовано та опрацьовано програму електронного індивідуального антенатального медикаментозного паспорту.

Програмне забезпечення за стосунку реалізоване у вигляді Web Application із застосуванням веб інтерфейсу та віддаленої бази даних. Застосунок Паспорту здатний працювати на персональних комп'ютерах під керуванням усіх поширених операційних систем.

Отримані автором результати базуються на достатній кількості обстежених у групах жінок з використанням клініко-епідеміологічного, клініко-лабораторного, соціологічного методів дослідження. Результати роботи опрацьовані статистично, згідно положень доказової медицини.

Для обґрунтування поставлених завдань і обговорення одержаних результатів використано 194 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної

літератури. Отримані результати досліджень ілюстровані рисунками (41) та таблицями (20). Числові показники піддано статистичній обробці методами варіаційної статистики. Висновки об'єктивно відображають результати досліджень.

Таким чином наукові положення, викладені у дисертації, цілком доведені сучасними методичними прийомами, обґрунтовані і достовірні.

Практична значимість результатів дослідження. Практична цінність дисертаційної роботи полягає у поглиблених автором сучасних підходів щодо менеджменту медикаментозної безпеки вагітних, що має важливе значення для практичної роботи акушер-гінекологів та лікарів загальної практики. Одержані дані вже набули практичного застосування до відома широкого кола лікарів у вигляді публікацій, у наукових журналах та виступах на конференціях.

Важливе значення для практики акушер-гінеколога та сімейного лікаря мають розробки автора націлені на вдосконалення якості фармакотерапії вагітних та фармацевтичної опіки цього процесу (Патент України на корисну модель «Спосіб прогнозування та попередження ризиків виникнення алергічних реакцій у вагітних та новонароджених дітей» ; Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Модель фармацевтичної опіки вагітних із загрозою викидня, як інформаційно-роз'яснювальний супровід, скерований на медичних фахівців та вагітних»), що включає інформаційно-роз'яснювальний супровід, скерований на медичних фахівців та вагітних та усіх дотичних до процесу.

Для практичної медицини важливе значення має розробка нової електронної персоніфікованої медичної документації у вигляді антенатального медикаментозного паспорта, що є новим перспективним способом прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей, що, на думку автора, може бути використане при розробці галузевих програм із підвищення якості надання медичної допомоги вагітним та новонародженим в Україні, що в перспективі підвищить безпеку фармакотерапії через попередження побічних ефектів ліків ще до їх введення.

Результати наукових досліджень наукових досліджень реалізовано у 23 наукових працях.

Положення дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу Клінічного обласного перинатального центру КНП ІФ ОПЦ ОР (м. Івано-Франківськ); Ічнянської міської лікарні Чернігівської області; «Львівського територіального медичного об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги»; Харківської обласної клінічної лікарні; Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина»; Клініки репродуктивної медицини імені акад. В.І. Грищенка (м. Харків);

Матеріали дисертації використовуються у навчальному та науковому процесі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького та кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького.

Результати дисертаційної роботи, висновки і практичні рекомендації доведено до відома наукової спільноти і обговорено.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на багатьох наукових форумах, конференціях, семінарах.

За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових праці, з них: 7 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі 3 – у міжнародних фахових виданнях, що індексуються у базі «Scopus»; 10 друкованих праць, що відображають апробацію матеріалів дисертації; 1 Патент України на корисну модель; 2 Свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір; 1 Методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 Клінічний порадник; 1 Звіт по міжнародному проекту

Загальна характеристика дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 200 сторінках друкованого тексту, в тому числі на 135 сторінках основного тексту. Робота складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини, до якої входять вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, три розділи власних досліджень, висновки та практичні рекомендації. Робота містить список 194 використаних джерел

літератури (140 латиною та 54 кирилицею). Робота ілюстрована 41 рисунком, 20 таблицями, має 13 додатків.

Вступ викладено на 8 сторінках, містить обґрунтування актуальності теми дисертаційного дослідження. У вступі визначено мету дослідження та відповідні завдання, які дають змогу досягнути поставленої мети. Вичерпно викладено наукову новизну і практичну значимість роботи, особистий внесок автора у виконанні досліджень, наведені дані щодо апробації отриманих результатів. Зауваження відносно матеріалів, викладених у вступі відсутні.

Розділ 1 – огляд літератури викладено на 28 сторінках, містить узагальнення наявної сучасної наукової інформації щодо стану проблеми загрози викидня та невиношування вагітності та безпеки фармакотерапії вагітних, наявність алергії під час вагітності та особливості приймання антигістамінних ЛЗ у цьому періоді. У розділі наведені дані щодо ускладнення процесу безпеки фармакотерапії вагітних завдяки наявності екстрагенітальної патології та відсутністю достатньої кількості безпечних під час вагітності ліків та можливості їх призначення, зокрема в I половині вагітності. Оцінено підвищення ризику виникнення DRPs, подовження терміну госпіталізації та несприятливого результату ФТ.

Розділ II - матеріали та методи дослідження, викладений на 16 сторінках, дає цілісну уяву щодо методичних підходів автора у процесі виконань завдань роботи, описані застосовані методичні підходи та методики досліджень. У розділі представлено програмно-цільову структуру дослідження, згідно якої воно виконувалось у 5 етапів.

У III розділі, викладеному на сторінках наведено клініко-епідеміологічне дослідження щодо особливостей перебігу алергій у вагітних, представлено групи обстежених жінок, їх медико-соціальна характеристика. Виділено особливості застосування антигістамінних ЛЗ вагітними та лактуючими жінками. Поряд з цим висвітлено проблему фармацевтичної неосвіченості, самолікування.

Робота достатньо представлена таблицями та рисунками, доцільним є уточнити статистичну похибку отриманих результатів.

IV розділ дисертаційної роботи вміщує результати оцінки безпеки фармакотерапії вагітних та її наслідки. Класифіковано лікарські засоби щодо безпеки застосування під час вагітності, згідно класифікації FDA. Ідентифіковано ліко-пов'язані проблеми при оцінці раціональності ФТ при загрозі викидня. Висвітлено результати скринінгового дослідження *in vitro* з виявлення сенсibilізації вагітних до амоксициліну та встановлено підвищену чутливість до амоксициліну у вагітних попри те, що вони ніколи не відзначали появи клінічних проявів алергічних реакцій.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи розроблено електронний індивідуальний антенатальний медикаментозний паспорт – новий перспективний спосіб прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей. Описано функціонал роботи програми Паспорту. Розроблено модель фармацевтичної опіки вагітних із загрозою викидня, що є інформаційно-роз'яснювальним супроводом, скерованим на медичних фахівців та вагітних, що ґрунтується на елементах доказово-обґрунтованого підходу до фармакотерапії вагітних та скоординована між усіма дотичними до процесу ФТ. Розроблено та апробовано Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.

Запропонована автором Програма дозволить покращити ефективність надання комплексної допомоги при лікуванні вагітних та їх дітей.

За результатами роботи зроблено 6 висновків, які відповідають завданням дослідження, логічно витікають з результатів дисертаційного дослідження та тексту роботи.

Автореферат дисертаційної роботи оформлено згідно вимог ДАК України, відповідає її змісту та повно висвітлює результати та основні наукові положення дисертаційної роботи.

У порядку наукової дискусії до автора виникло таке запитання:

Як на Вашу думку має бути створено центральне сховище достовірних даних щодо лікарських препаратів, які використовують в першому триместрі вагітності?

Висновок.

Дисертаційна робота Непийводи Оксани Михайлівни «Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія, є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Дисертантці вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації - позитивна.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Непийводи Оксани Михайлівни «Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини 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.

Заступник директора з
науково-організаційної роботи
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
НАМН України»
доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки та техніки України



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Василь ПОДОЛЬСЬКИЙ
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ

Василь Подольський