

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук,
професора Бушуєвої Інни Володимирівни на дисертаційну роботу
Соловйова Сергія Олександровича на тему:
«Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної
діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних
інфекцій»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при Національній
медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація

Обґрунтування вибору теми дослідження. Актуальною проблемою сьогодення залишаються вірусні інфекції, які часто є непередбачуваними та здатні викликати надзвичайні епідемічні ситуації. Поява нових етіологічних агентів вірусних захворювань людини стимулює розробку нових діагностичних тестів, препаратів з противірусною дією та вірусних вакцин, а їх впровадження в лікарську практику супроводжується виникненням питання щодо оцінки їх ефективності порівняно з уже існуючими лікарськими засобами та включення експертами охорони здоров'я в клінічні протоколи, Національний перелік та Державний формуляр лікарських засобів. В умовах реформування системи охорони здоров'я України недостатньо розробленою залишається методологія раціонального вибору технологій етіологічної діагностики, специфічної профілактики та етіотропної терапії актуальних вірусних інфекцій. В цьому контексті актуальним залишається вирішення проблеми науково-методологічного обґрунтування ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Соловйова Сергія Олександровича, що присвячена науковому обґрунтуванню моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій з урахуванням специфіки вірусних захворювань, є актуальну проблемою сучасної фармацевтичної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у межах визначених напрямів наукової діяльності НМАПО імені П. Л. Шупика як самостійна наукова тема «Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій» (№ держреєстрації 0118U100306), а також як фрагмент науково-дослідної роботи «Оптимізація стратегій діагностики, профілактики та лікування актуальних вірусних інфекцій на основі клініко-лабораторних, фармакоекономічних та фармакоепідеміологічних досліджень» (№ держреєстрації 0115U002161) з самостійним виконанням автором їх окремих частин. Індивідуальний план дисертації затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 12.12.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено новий підхід до розроблення теоретичних та прикладних зasad фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій на засадах фармакоекономічного та математичного моделювання. Автором власноруч визначено мету і завдання дослідження, розроблено загальну методологію та обрано методи дослідження, здійснено збір і аналіз первинних даних, виконано заплановані заходи на усіх етапах дослідження, проведено теоретичні обґрунтування та прикладні дослідження, побудовано комплекс структурно-логічних та математичних моделей, проаналізовано та узагальнено одержані результати, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготовлено матеріали до опублікування.

Дисертантом одноосібно опубліковано 5 статей у фахових наукових виданнях України. У наукових працях, опублікованих з іншими вченими, зазначеними у списку опублікованих праць за темою дисертації, внесок автора є визначальним і полягає у безпосередній участі у постановці мети, реалізації розроблених методів та моделей ефективності фармацевтичного

забезпечення, отриманні та обговоренні результатів, підготовці висновків. Із вищевказаних наукових праць у цій дисертаційній роботі наведено лише ті положення, розробки і рекомендації, які є результатом особистих досліджень здобувача.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Здобувачем застосовано комплексний аналітичний підхід до формулювання проблеми дисертаційної роботи, визначення її мети, завдань, об'єкту та предмету дослідження. Структура роботи побудована логічно, сформульовані завдання пов'язані з темою дисертації та науковими положеннями, які виносяться на захист. Використано загальноприйняті методи дослідження, що відповідають меті та завданням дослідження. Якісно опрацьовано великий обсяг літературних джерел. Первинні дані мають великий обсяг, який є статистично значущим, що дозволяє вважати виконані дослідження достовірними. Висновки, які сформульовані в роботі, є обґрунтованими, логічними, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням. Обґрунтованість наукових положень та висновків, що містяться у дисертації, підтверджується вагомими теоретичними розрахунками, які гуртуються на розроблених математичних моделях.

Наукова новизна одержаних результатів. Більшість сформульованих в дисертаційній роботі положень та висновків обґрунтовано й розроблено вперше та слугує основою для вдосконалення й подальшого розвитку існуючих підходів до створення моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій з використанням методів фармакоекономічного та математичного моделювання. В цілому наукова новизна пояснена дисертантом системно, чітко й логічно.

Соловйовим С. О. вперше науково обґрунтовано принципи мультикритеріального аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій та її моделювання

на основі визначених операційних характеристик діагностичних тестів: чутливості, специфічності та діагностичного спектра з використанням моделі дерева альтернатив. Розроблено модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, що ґрунтується на відношенні розрахованих значень очікуваної медичної ефективності та обґрунтовано її застосування у практиці охорони здоров'я.

Розроблені моделі економічної ефективності включення противірусного препарату у фармацевтичне забезпечення пацієнтів з інфекційними захворюваннями в умовах етіологічної невизначеності та попередньої етіологічної діагностики. Запропоновано принципи моделювання економічної ефективності фармацевтичного забезпечення фармакотерапії інфекційних захворювань на основі динаміки нормалізації клініко-лабораторних показників. Досліджено діагностичну складову моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення противірусної фармакотерапії інфекційних захворювань.

Розроблено моделі біомедичної ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики вірусних інфекцій на основі біологічних властивостей вірусного збудника та біоповедінкових характеристик населення.

Удосконалено концепцію професійного навчання провізорів, лікарів та спеціалістів з вищою немедичною освітою на післядипломному етапі підготовки спеціалістів охорони здоров'я в Україні.

Набули подальшого розвитку дослідження епідеміологічної складової економічної ефективності фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій та методологія аналізу соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження підкріплена 5 свідоцтвами про реєстрацію авторського права на науковий твір, виданими Державною службою інтелектуальної власності України, патентом на корисну модель та науковою монографією.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що вони становлять вони становлять основу методологічних і науково-практичних положень, спрямованих на удосконалення раціонального використання ЛЗ та МВ в етіологічній діагностиці, вакцинопрофілактиці та фармакотерапії вірусних інфекцій з використанням розроблених математичних та фармакоекономічних моделей.

Результати дисертаційних досліджень увійшли до змісту навчально-методичного посібника «Культура клітин у медичній вірусології», методичних рекомендацій «Фармакоекономічні підходи до раціонального використання засобів лабораторної діагностики респіраторних вірусних інфекцій», інформаційного листа «Методологія проведення фармакоекономічного аналізу стратегій діагностики респіраторних вірусних інфекцій» та впроваджені у вигляді нововведення, включеного до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Укрмедпатентінформу.

Матеріали досліджень впроваджено в практику охорони здоров'я, зокрема в роботу: Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Тернопільського обласного виробничо-торгового аптечного об'єднання, відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр фармацевтичного та медико-профілактичного профілю ЗВО, зокрема: кафедр організації і економіки фармації; акушерства, гінекології та медицини плода; вірусології Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика; кафедри фармації Вінницького національного медичного університету; кафедри фармації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету; кафедри громадського здоров'я Ужгородського національного університету; кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО; кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету; кафедри військової фармації Української військово-медичної академії; кафедри громадського здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри епідеміології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. На основі дисертаційних матеріалів розроблено навчально-методичне забезпечення викладання власного авторського курсу для магістрів «Математичне моделювання біомедичних систем і процесів» Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Всі впровадження підтверджено відповідними актами.

Основні положення і результати дисертаційного дослідження обговорювалися на 20 міжнародних та всеукраїнських науково-практичних заходах (конференціях, з'їздах, симпозіумах, конгресах). Було отримано 3-те місце за кращу стендову доповідь дисертаційних досліджень на 3-ому щорічному регіональному науковому симпозіумі у межах концепції «Єдине здоров'я» за підтримки Програми зменшення біологічної загрози в Україні (Київ, 2018).

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 70 наукових праць, з них: 43 статті (25 – у наукових фахових виданнях України; 7 – у зарубіжних наукових виданнях, з яких 4 – у наукових виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus; 11 – в інших наукових виданнях України); 1 монографія; 1 навчально-методичний посібник; 1 методичні

рекомендації; 1 патент на корисну модель; 16 тез доповідей на науково-практичних конференціях; 1 інформаційний лист, 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на науковий твір, 1 впровадження у Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я Укрмедпатентінформу.

Аналіз публікацій здобувача дозволяє зробити висновок, що основні положення дисертації знайшли достатнє за кількістю та повне відображення в авторефераті та вітчизняних і закордонних наукових фахових виданнях. Автореферат повною мірою відображає зміст роботи та одержані автором результати досліджень.

Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації. Зміст дисертаційної роботи Соловйова С. О. повністю відповідає меті та поставленим завданням. Загальна структура дисертації цілком логічна і дозволяє послідовно вирішувати сформульовані науково-дослідні завдання, а також створює можливість для цілісного й об'єктивного сприйняття результатів проведених дисертантом досліджень.

Дисертація складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 4 додатків. Робота викладена на 380 сторінках друкованого тексту. Обсяг основного тексту складає 287 сторінок. Дисертація ілюстрована 25 таблицями та 115 рисунками. Список використаної літератури налічує 436 джерел, з них 310 англійською мовою.

У *вступі* дисертаційної роботи автором кваліфіковано формується проблема дослідження, визначається його мета та завдання, які поетапно вирішуються у процесі власних досліджень.

У *першому розділі «Теоретичні аспекти фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій»* здійснено аналіз вітчизняних та іноземних наукових джерел, показано активний розвиток напряму розроблення нових засобів етіологічної діагностики вірусних інфекцій,

противірусних препаратів та вакцин. Показано, що актуальним залишається наукове обґрунтування раціонального вибору схем вакцинопрофілактики вірусних інфекцій, а також фармакотерапії інфекційних захворювань, для яких сьогодні доведено є можлива вірусна етіологія, розроблені технології етіологічної діагностики та низка противірусних препаратів, з огляду на клінічний перебіг, етіологічний спектр вірусних збудників, фармакотерапевтичні та фармацеопідеміологічні показники ефективності противірусних препаратів та вакцин.

У другому розділі «Обґрунтування напрямів, загальної методики, об'єктів та методів дисертаційного дослідження» опрацьовано послідовність етапів виконання дисертаційної роботи. Визначено п'ять основних етапів досліджень, в яких виділено наукові напрямки, їх науково-практичне обґрунтування та показано результати наукової роботи у вигляді наукової, навчальної, методичної продукції і практичних впроваджень. Наведено вибірки ретроспективних епідеміологічних та клініко-лабораторних даних, покладених в основу дослідження. Представлено загальну методологію дослідження.

У третьому розділі «Наукове обґрунтування ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій» здійснено узагальнення теоретичних підходів до проведення мультикритеріального аналізу медичної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій. Обґрунтовано принципи її моделювання на основі визначених операційних характеристик діагностичних тестів з використанням моделі дерева альтернатив.

Обґрунтовано та розроблено модель економічної ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики вірусних інфекцій, за якою досліджувана діагностична технологія буде раціональним вибором порівняно із базовою, якщо на час проведення дослідження відношення їх

вартості буде меншим за відношення розрахованих значень очікуваної медичної ефективності.

У четвертому розділі «Дослідження економічної ефективності технологій фармакотерапії вірусних захворювань в умовах етіологічної невизначеності» досліджено принципи створення моделі економічної ефективності включення противірусного препарату в комплексну фармакотерапію інфекційних захворювань в умовах етіологічної невизначеності та попередньої етіологічної діагностики на основі як нормалізації клініко-лабораторних показників, так і тривалості госпіталізації та методу мінімізації витрат. Із застосуванням розроблених моделей досліджено економічну ефективність включення а2б-інтерферону у формі супозиторіїв у комплексну фармакотерапію ротовірусної інфекції у новонароджених. Проведено моделювання економічної ефективності включення препарату вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії пацієнтів з негоспітальною пневмонією за нормалізацією як сукупності клініко-лабораторних показників.

Досліджено діагностичну складову розробленої моделі економічної ефективності фармацевтичного забезпечення противірусної фармакотерапії інфекційних захворювань в умовах етіологічної невизначеності на прикладі включення препарату цинку сульфату у комплексну фармакотерапію пацієнтів з клінічними симптомами гострого гастроenterиту на фоні можливої ротовірусної інфекції.

У п'ятому розділі «Інтегральні дослідження ефективності фармацевтичного забезпечення населення вірусними вакцинами для профілактики гострих вірусних інфекцій» проведено методологічне обґрунтування моделі біомедичної ефективності вірусних вакцин, що ґрунтуються на динаміці молекулярно-генетичного спектра вірусних збудників та ефективності вірусної вакцини проти штамів з різними генотипами з подальшою її апробацією на прикладі моделювання

біомедичної ефективності вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції серед дітей молодшого віку.

Удосконалено існуючі підходи до моделювання біомедичної ефективності забезпечення населення вірусними вакцинами, що ґрунтуються на рекомендованому характері вакцинації та інформації про кількість вакцинованих осіб із часом з подальшою реалізацією в аналізі поведінки населення щодо вакцинації проти грипу.

Науково обґрутовано інтегральну модель фармацевтичного забезпечення вакцинопрофілактики гострих вірусних інфекцій на основі даних епідемічного процесу вірусного захворювання, реалізацію якої було проілюстровано на прикладі вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції.

У шостому розділі «Концептуальні основи моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення профілактики хронічних вірусних захворювань» здійснено обґрутування концептуальних основ моделювання соціально-економічної ефективності фармацевтичного забезпечення населення діагностичними тестами та вакцинами для профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій, що включає хіміо- або вакцинопрофілактику, діагностичний скринінг або їх комбінацію, та ґрунтуються на математичному моделюванні витрат. Показано перспективність моделювання епідемічного процесу або розвитку хронічного вірусного захворювання під час аналізу фармацевтичного забезпечення населення засобами діагностичного скринінгу та профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу, а також ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

Загальні висновки дисертаційної роботи узагальнюють результати виконаних досліджень. Зроблені автором висновки є об'єктивними, чіткими та належним чином аргументованими. Обсяг матеріалу проведених наукових досліджень є достатнім для формування обґрутованих та достовірних висновків і рекомендацій.

В *додатах* до роботи представлено список публікацій здобувача, інформацію щодо апробації результатів дисертації та додаткові рисунки, що забезпечують повноту сприйняття роботи та краще розуміння одержаних результатів. Крім того, в додатах містяться сканкопії документів, що підтверджують наукову новизну та практичне впровадження результатів дисертаційного дослідження (свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір, патент, акти впровадження).

Текстовий виклад дисертації та автoreферату виконано грамотною державною мовою з додержанням наукового стилю. Оформлення дисертаційної роботи та автoreферату повністю відповідає чинним вимогам, що встановлені Міністерством освіти і науки України.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автoreферату. Під час рецензування дисертаційної роботи та огляду автoreферату виникла низка дискусійних питань і зауважень, що потребують пояснення:

1. В роботі використано декілька нових термінів, які не є загальноприйнятими, зокрема, “біомедична ефективність”, “генотип-специфічна ефективність”. Використання здобувачем різнопланової термінології ускладнює сприйняття матеріалу дисертації.

2. На наш погляд, рисунки, що стосуються третього розділу дисертації та винесені у додатки, зокрема, рисунки Г.1-Г.11, з метою зручності сприйняття роботи доцільно було би представити в основному тексті дисертації.

3. В розділі 5 наведено результати дослідження біомедичної ефективності вакцинопрофілактики грипу серед населення України. З огляду на патогенетичний зв'язок між грипом та негоспітальними пневмоніями було б доцільно включити розрахунки попереджених випадків пневмонії у дослідження.

4. При виконанні дисертаційної роботи як приклади були використані гострі кишкові, гострі респіраторні вірусні інфекції, а також ВПЛ-інфекція та

ВІЛ-інфекція/СНІД. Чи буде валідним та релевантним застосування розроблених моделей щодо інших інфекцій вірусної та бактеріальної природи?

5. В тексті дисертації та автореферату зустрічаються поодинокі пунктуаційні помилки, а також окремі невдалі вирази.

Проте загалом вищенаведені зауваження не носять принципового характеру і не знижують загальної наукової та практичної цінності представленої дисертаційної роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота «Наукове обґрунтування фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій» є логічно завершеною, оригінальною, науковою працею, в якій на підставі виконаних здобувачем досліджень з необхідною повнотою представлено новий, авторський підхід до вирішення наукової проблеми, що має вагоме значення для розвитку теорії і практики організації фармацевтичної справи, зокрема, щодо побудови діючих моделей ефективності фармацевтичного забезпечення етіологічної діагностики, вакцинопрофілактики та фармакотерапії вірусних інфекцій.

Зміст дисертаційної роботи відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, за якою її подано до захисту.

Основні положення та результати наукових досліджень, за якими Соловйов С.О. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Математичні моделі прогнозування ефективності ротавірусних вакцин в Україні» (2012) за спеціальністю 14.03.11 – медична та біологічна інформатика і кібернетика, не містяться в представлений докторській дисертації та не виносяться на її захист.

Таким чином, за своїм змістом, оформленням, актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Соловйова Сергія

Олександровича повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, зокрема пунктам 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (із змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,

завідувач кафедри управління

і економіки фармації та фармацевтичної технології

Запорізького державного медичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор  **I. V. Бушуєва**

