

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ за придобиване на научна степен „доктор на науките“ в област на научно образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Автор: Доц. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев д.х., Катедра по Фармакология, токсикология и фармакотерапия, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет Варна

Рецензент: Чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн
Медицински факултет, Медицински университет София
Избрана за рецензент на представения дисертационен труд със заповед № Р-109-12/21.01.2020 г. на Ректора на МУ-Варна.

Служебен адрес: чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет, Медицински университет София
ул. Здраве № 2, 1431 София
e-mail: mvlaskovska7@gmail.com; mvlaskovska@medfac.mu-sofia.bg

Не съм открила пропуски в приложената от доц. Калоян Добринов Георгиев документация. Декларирам, че нямам общи научни трудове с доц. Георгиев..

ДАННИ ОТ ПРОФЕСИОНАЛНАТА БИОГРАФИЯ

Калоян Добринов Георгиев е роден през 1978 г. в гр. Варна.

2003 г. завършва Фармацевтичен факултет гр. София с дипломна работа по фармакология „Потенциране на антилевкемичните ефекти на bendamustin в комбинация с imatinib и erufosine“.

2005 г. - печели конкурс за асистент и е назначен към Катедра „Фармакология“ към МУ-Варна.

2010 г. - маг. фарм. Калоян Георгиев е зачислен на свободна докторантура към секцията „Лекарствен дизайн и биохимична фармакология“ към Българска академия на науките (БАН) гр. София.

2013г.- успешно защитава дисертационен труд на тема „Дизайн, синтез и фармакологично охарактеризиране на пептидни миметици на ендоморфин-2, морфицептин и RGD с аналгетична и противовъзпалителна активност“.

2010 г - придобива специалност „Фармакология“

2018 г – придобива специалност „Клинична фармация“

От 2015 г. до момента заема академичната длъжност „Доцент“.

Ръководител е на Катедра „Фармацевтични технологии“ при Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

От направения преглед на развитието на доц. Калоян Георгиев се вижда, че той е изключително организиран, мотивиран и с широки интереси, но същевременно много добре фокусирани в областта на фармацевтичните, химичните и фармакологичните науки. Знанията и опита му в тези области се потвърждават с приложени дипломи, публикации, учебни и научни постижения.

ПРЕЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИЯ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

Актуалност на проблема

В днешно време медицинската практика е съпроводена с масирано предписване и приемане без лекарско предписание на значителен брой фармакотерапевтични продукти, както и хранителни добавки. Все по-остро се поставя въпроса за съобщаване и проследяване на нежелани лекарствени реакции и лекарствени/хранителни взаимодействия. Тези въпроси са задача на всички лекари и клинични фармацевти, които да информират националните агенции и ЕМА за настъпили лекарствени взаимодействия.

В този смисъл представеният дисертационен труд е актуален, тъй като с широк набор от методи и нови компютърни и програмни технологии разработва и предлага оптимизиране на предсказването на рискове от лекарствени взаимодействия, както и взаимодействия с хранителни добавки или активни съставки от растителни продукти.

Макар на пръв поглед дисертационният труд да изглежда фрагментиран – в 5 отделни глави са обобщени най-основните изследвания и произтичащите приноси, то би трябвало да се отбележи, че този систематичен подход помага на автора отлично да съчетае изследванията върху различни групи лекарствени продукти и синтетични и/или изолирани от растителни източници съставки върху основни социално-значими нозологични единици като злокачествени заболявания, сърдечно-съдови заболявания и болкова симптоматика. Голямо предимство на дисертационния труд е уметелото съчетаване на изследвания в областта на фундаменталната фармакология с високотехнологичен химичен анализ и синтез и клинична фармакология с фармакокинетика. Особено високо оценявам съчетаването на споменатите подходи с модерни компютърни програми за анализ и предикция на лекарствени и други взаимодействия. Висока оценка заслужават

проучванията, подложени на анализ с модерни програми, което дава възможност за много добра преценка на лекарствените взаимодействия, особено в областта на сърдечно-съдовите и онкологични заболявания.

Изводи и научни приноси

Изводите, до които стига докторанта са логична консеквенция от компетентния анализ на данните. Най-съществените изводи и приноси на дисертационния труд са формулирани на базата на проведените много експериментални изследвания съчетани с добавянето на компютъризираните симулационни методи и могат да бъдат обобщени по следния начин:

1. Извършено е комплексно охарактеризиране на фармакокинетични взаимодействия на изолирани метилксантинови фракции от листа на Банча и Пу-ер чайове, изолирани фракции (полизахаридна, безпектинова и тотален екстракт) от *L.barbarum* (Годжи бери), а така също и на новосинтезирани олигопептидни аналози на ендоморфин-2 по отношение на *CYP3A4* и *CYP2C9* изоензимите.
2. Изготвени са ФБФК модели на растителни фракции с доказани основни компоненти, както и на новосинтезирани олигопептиди, на база *in silico* данни, и са проведени симулации за възможни лекарствени взаимодействия с *CYP3A4* субстрати.
3. Оценени са отделните алгоритми и модели в проследяването на доказана ензимна инхибиция при разработването на нови лекарства, а така също и отделни симулаторни програми, използвани при оценка на лекарствени взаимодействия.
4. Определени са антипролиферативните ефекти на метилксантинови фракции, изолирани от Банча, Пу-ер и фракциите от *L.barbarum* върху туморни клетъчни линии от рак на гърда. Определен е ефектът им в комбинация с *doxorubicin* в два аспекта: повишаване на терапевтичната ефикасност и намаляване на органната токсичност от доксорубицин.
5. За намаляване на риска от потенциални лекарствени взаимодействия при възрастни пациенти със сърдечно-съдови заболявания, трябва да се използва подходящ софтуер за анализиране на предписаната терапия и включването на клиничен фармацевт в мултидисциплинарния екип.

Съществената част от резултатите от проведените проучвания са оригинални, научните приноси имат както значителна теоритична, така и реална приложна стойност и

направените изводи звучат убедително. Според мен най-съществените приноси са дефинирани ясно и имат реален клиничен импакт и приоритетна теоритично-приложна стойност.

Научна хипотеза, цел, задачи, литературен обзор и структура на дисертационния труд

Научната хипотеза на дисертационния труд се фокусира върху необходимостта от методичния набор за доказване на лекарствени взаимодействия с активни и неактивни съставки от растителни източници, включително новосинтезирани аналози. Резултатите от подобен подход са прогнозиране на поява на нежелани реакции и оптимизиране на фармакотерапията.

Целта на дисертационния труд е да се проучат, анализират и оценят лекарствени взаимодействия на фармакодинамично и фармакокинетично ниво с прилагане на *in vitro*, *in vivo* и *in populo* данни, обработени със съвременни и световно признати софтуерни платформи (*in silico*). Ясно са формулирани 11 на брой задачи, които следват съдържателната структура на дисертацията и подпомагат за изпълнението на поставената цел.

Бих желала да изразя високата си оценка за аналитичния подход и способността на доц. Георгиев да обедини логично различни по методология и характер резултати, част от които са фрагменти от проучванията за придобиване на образователната и научна степен доктор. Както ще бъде отбелязано при охарактеризиране структурата на дисертационния труд, същият се състои от 7 глави с кратък обзор, методология, резултати и обсъждане.

Литературният обзор на целия дисертационен труд е представен на 49 страници с използвани 124 литературни източници. Компетентно и разбираемо са представени основните термини и понятия използвани в описанието на лекарствени взаимодействия и са разгледани примери за фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия.

Основните глави на дисертационния труд са както следва

Глава III, „Селекция, изолиране и анализ на растителни екстракти и фракции“, използвани са дроги, за които се предполага, че могат да причинят лекарствени взаимодействия като са изолирани и анализирани такива растителни фракции за които няма данни за участието им в лекарствени взаимодействия.

Глава IV, „Проучвания на фармакокинетични лекарствени взаимодействия“ е естествено най-обемна част от дисертационния труд (общо 101 стр. и 97 литературни източника).

Доц. К. Георгиев показва владение на *in vitro* техники за скрининг на новоизолирани растителни фракции и олигопептиди с помощта на *Vivid* китове за възможна инхибиция на двете основни цитохромни изоформи – *CYP3A4* и *CYP2C9*. Определени са техните IC_{50} стойности, механизма на инхибиция и инхибиторните им константи (K_i). След това с помощта на общоприетите алгоритми от изпълнителните агенции (като *FDA*, *EMA* и др.) – базисни и механистични (статични и динамични) модели, е проследен целият път за охарактеризиране на едно вещество, при доказана инхибиция на лекарство-метаболизиращ ензим, за определяне на неговия потенциал да предизвика лекарствени взаимодействия в клинични ситуации. Авторът прилага физиология-базиран фармакокинетичен модел (ФБФК) за изготвяне на ФК профил чрез платформите *SimCYP* и *ADMEWORKS DDI* на метилксантиновата фракция и олигопептидите. Висока оценка заслужава умелото използване на софтуери, които са сложни компютърни платформи, използвани във водещи фармацевтични компании, (например *SimCYP се прилага в първите топ 10 в света*). За мен още по-висока оценка заслужава факта, че доц. Георгиев внедрява и използва успешно усвоеното по време на специализация във фирма *Certara* (притежаваща правата за *SimCYP*).

Не мога да скрия искрената си симпатия към доц. Калоян Георгиев (виждала съм го веднъж, но на базата на представената биография и дисертационен труд) за неговия непрекъснат стремеж към нови знания и надграждане в методологичен и теоретичен план, съчетано с нестихваща енергия за ефектуализация на мечтите и транслиране на резултатите към оптимизиране на фармакотерапевтичната практика.

Глава V, „Фармакодинамични лекарствени взаимодействия“, изолираните от дисертанта растителни фракции (от Банча, Пу-ер и *L.barbarum*) са тествани върху туморни клетки *in vitro* от рак на гърда и е определена ефективността и намаляването на нежеланите реакции при комбинирано прилагане с *doxorubicin*. Като цяло заслужава да се отбележи, че търсенето на подходи за намаляване токсичността на *doxorubicin* върху нетуморните тъкани и клетки остава актуален проблем.

Глава VI, „Проучване и анализ на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия в клиничната практика“, идентифицирани и анализирани са основните потенциални лекарствени взаимодействия (ПЛЛВ) при пациенти със сърдечна недостатъчност с *Lexicomp® Drug interactions* - един от най-често прилаганите методи при клинична оценка на лекарствени взаимодействия. Използван е и *SimCYP* симулатора за анализ на фармакокинетичните взаимодействия, свързани с *CYP2C9*, *CYP3A4* и *P-gp*.

Определени са рисковите фактори, които водят до увеличаване на честотата на лекарствени взаимодействия с нежелани последици за пациента. Обърнато е внимание на необходимостта от въвеждане на клинични фармацевти в клиничната практика, особено при високорискови пациенти.

Публикации свързани с дисертационния труд

Дисертантът представя 19 публикации, осем от които са използвани в предишни конкурси и единадесет, които не са били използвани. В 16 от тях, Доц. Георгиев е първи автор, в 2 – втори автор и в една 3 автор, което недвусмислено показва основния принос на автора в представените разработки. Две от публикациите са в журнали с импакт фактор – 4.011 (Scientific reports) и 1.69 (International journal of clinical pharmacy).

Част от дисертационния труд е финансиран по проект от фонд „Наука“ 2016 г. към МУ-Варна – „Проучване на лекарствени взаимодействия на ниво биотрансформация“.

Критични бележки и препоръки

В литературния обзор на някои от фигурите и таблиците не са посочени литературните източници, от където е взета информацията. В глава IV Фармакокинетични лекарствени взаимодействия има фигури, които са на английски език и не са преведени. Не става ясно, защо авторът се е спрял именно на тези две софтуерни платформи, използвани за оценка на фармакокинетичните взаимодействия. Също така в дисертационния труд не са посочени научните форуми, в които са били докладвани данните от дисертационния труд.

Заклучение

Дисертационния труд на доц. Георгиев „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ е актуален и отговаря на наукометричните критерии, а така също и на правилника за академично развитие на МУ – Варна за присъждане на научната степен „Доктор на науките“.

Въз основа на подробно изложените до тук положителни страни на дисертационния труд, препоръчвам на уважаемите членове на „Научното жури“ да гласуват **положително** за присъждане на научната степен “доктор на науките“ по научната специалност „Фармакология“ на доц. маг.фарм. Калоян Добринов Георгиев, д.х.

Рецензент



Чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн

17. 02. 2020

София