

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. маг.-фарм. Мая Петрова Радева-Илиева, д.ф.

Ръководител Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ към Факултет „Фармация“ на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

относно

процедура по защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

на

Иванка Минкова Мутафова – докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“, МУ-Варна

на тема

„Проучване на потенциални лекарствени взаимодействия при използване на инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) при лечение на недребноклетъчен белодробен карцином“

с научни ръководители

проф. маг.-фарм. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н.

проф. маг.-фарм. Евгени Евгениев Григоров, д.ф.

Със заповед № Р-109-116/05.02.2025 г. на Ректора на МУ-Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол № 1/14.02.2025 г. съм определена да изготвя рецензия по процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ от Иванка Минкова Мутафова.

Представената рецензия е изготвена в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ (ППЗРАСРБ) и Правилника за развитието на академичния състав (ПРАС) в МУ-Варна. Подадените от кандидата документи отговарят на посочените изисквания и са подготвени прецизно.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

Данни по процедурата

Д-р Иванка Минкова Мутафова е зачислена със заповед № Р-109-12/07.01.2021 г. като докторант в самостоятелна форма на обучение по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет „Фармация“ при МУ-Варна. През периода на обучение е положила успешно изпити за докторски минимум по специалност „Фармакология“ и по чужд език. След успешно изпълнение на всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности е отчислена с право на защита съгласно заповед № Р-109-116/05.02.2025 г. на Ректора на МУ-Варна.

Биографични данни на кандидата

Иванка Минкова Мутафова е родена на 16.01.1976 г. в гр. Троян. Иванка Мутафова придобива ОКС „Магистър“ по специалност „Медицина“ към Медицински Университет – Плевен през 1999 г. През 2007 г. придобива специалност по Вътрешни болести към МУ-София. Към настоящия момент е специализант по Фармакология към МУ-София като към 31.08.2024 г. е приключила успешно теоретичното и практическо обучение и предстои явяване на държавен изпит за специалност. През периода 2000 – 2002 г. работи като лекар в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, гр. Плевен. От 2007 г. до днес работи в няколко фармацевтични компании предимно в сферата на клиничните изпитвания и лекарствената безопасност. Текущата длъжност, която заема е „Лекар-експерт лекарствена безопасност“ към Фармасютикъл Рисърч Асошиейтс България ЕООД, гр. София. В периода 2007 – 2015 г. работи като лекар, специалист по Вътрешни болести в МБАЛ Вита, гр. София. Владее свободно английски и руски език, има отлични компютърни умения и дигитални компетенции. Член е на Български Лекарски съюз.

Актуалност на темата на дисертационния труд

В днешно време, лечението на онкологичните заболявания е изключително голямо предизвикателство, въпреки значителния напредък на медицината и фармацията през последните десетилетия. В частност, ракът на белия дроб е едно от най-бързо прогресиращите туморни заболявания със сравнително кратка продължителност на живота. Съвременната таргетна терапия при недребноклетъчен белодробен карцином, най-често диагностицирания рак на белия дроб, предоставя значителни предимства през класическата химиотерапия по отношение на ефективност, безопасност и продължителност на живота на пациента. Въпреки това обаче, потенциалните лекарствени взаимодействия могат да компрометират резултатите от лечението или да доведат до поява на сериозни нежелани

лекарствени ефекти. Следователно, лекарствените взаимодействия обикновено водят до неблагоприятни последици за пациента. Поради това, методите за тяхното проучване и предсказване, включително обработване на информация от различни бази данни е изключително важно за предотвратяването на тежки нежелани реакции, особено при пациенти, които имат съпътстващи заболяване и приемат други лекарства едновременно с терапията за недребноклетъчен белодробен карцином.

Въз основа на гореизложеното, считам, че представеният дисертационен труд засяга актуална и значима тема, свързана с проучване на потенциалните лекарствени взаимодействия при терапията на недребноклетъчен белодробен карцином с EGFR-инхибитори. В допълнение, получените резултати ще допринесат за повишаване на безопасността на пациентите при терапия с EGFR-инхибитори.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на Иванка Мутафова е много добре структуриран и е изготвен съгласно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Дисертационният труд съдържа общо 182 страници, разпределени в следните задължителни раздели:

- I. Въведение – 1 стр.;
- II. Литературен обзор – 69 стр.;
- III. Цел и задачи – 1 стр.;
- IV. Материали и методи – 6 стр.;
- V. Резултати и дискусия – 52 стр.;
- VI. Изводи – 2 стр.;
- VII. Приноси – 1 стр.;
- VIII. Използвана литература – 10 стр.;
- IX. Списък с научни публикации и участия, свързани с дисертационния труд – 1 стр.

Дисертационният труд е онагледен 50 фигури и 56 таблици. Включени са и 2 приложения. Използваните литературни източници са общо 219, от които 17 са на български език, а останалите 202 – на английски език.

Литературният обзор е систематично изложен и съдържа достатъчен по обем обобщен и анализиран научен материал. Разделен е на няколко части, в които са разгледани последователно: недребноклетъчния рак на белия дроб (епидемиология, диагностициране, типизиране, водещи мутации, терапия); лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции (общ преглед); лекарствени взаимодействия при пациенти с онкологични заболявания; фармакокинетични особености на EGFR-инхибиторите и лекарствени взаимодействия; фармакогенетични аспекти при лечение на недребноклетъчен

белодробен карцином с EGFR-инхибитори; лекарствена употреба на EGFR-инхибитори в България. В края на раздела докторантът е представил своето заключение от изготвения литературен обзор, което е пряко свързано с формулираната цел. Изготвеният литературен обзор показва много добро познаване на материята и способност за анализиране и систематизиране на голям обем от научна информация.

Целта и задачите на представения дисертационен труд са логично свързани с изготвения литературен обзор. **Целта** на дисертацията е точно и ясно формулирана и се изразява в идентифициране и анализиране на потенциални лекарствени взаимодействия чрез специализирана дигитална платформа и на докладвани нежелани лекарствени реакции с помощта на специализирани онлайн бази данни при терапия с EGFR-инхибитори. Вторична цел на дисертационния труд е оценката на връзката между докладваните нежелани реакции и потенциалните лекарствени взаимодействия. **Задачите** са общо 7 на брой и произтичат от поставените цели. Те са формулирани прецизно и са логически обосновани, като изпълнението им дава възможност за постигане на дефинираните цели.

Използваните **материали и методи** са подходящо подбрани с оглед на поставените задачи и тяхното изпълнение. За реализацията на дисертационния труд са проведени множество анализи на голям обем информация. За целите на анализа е използвана информация от Европейската база данни с докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции EudraVigilance и от дигиталната платформа за лекарствени взаимодействия – UpToDate® Lexidrug™. Информацията, избрана по първоначално зададени критерии впоследствие е анализирана и селектирана за целите на дисертационния труд. Прави впечатление огромният брой на анализирани доклади според различни критерии, което показва високата научна стойност на представения дисертационен труд. Извършената експериментална работа е детайлно представена.

Резултатите и дискусията са обединени в един раздел. Те са добре структурирани и следват поставените задачи. Представени са установените и анализирани лекарствени взаимодействия за всеки EGFR-инхибитор по отделно, след което са поместени докладваните взаимодействия между EGFR-инхибитори и други едновременно приемани лекарства. Изготвен е обстоен анализ на потенциалните нежелани реакции, докладвани в EudraVigilance при употреба на EGFR-инхибитори, както и оценка на взаимовръзката между докладваните в EudraVigilance случаи с нежелани лекарствени реакции и идентифицираните чрез дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™ лекарствени взаимодействия (рискова категория X и/или D). Представените резултати са дискутирани подобаващо. Резултатите са придружени с множество фигури и таблици. Считаю, че получените резултати са оригинални

и достоверни, получени въз основа на голям обем анализиран и обобщен научен материал. Впечатляваща е проявената последователност в работата на докторанта при изготвянето на дисертационния труд.

В резултат на проведените изследвания са формулирани конкретни **изводи**, които са в съответствие със събраните и анализирани данни. Смятам, че всички направени изводи обективно отразяват получените резултати от докторанта.

Приносите на дисертационния труд са добре формулирани и са разделени на такива с оригинален и приложно-практически характер:

Приноси с оригинален характер:

- За първи път е обобщена информация, специално извлечена от EudraVigilance по отношение на докладвани случаи на подозирани НЛР при лечение с EGFR-инхибитори за 3 годишен период (2021 г. -2023 г.);
- Пилотно за България са целенасочено анализирани докладваните в EudraVigilance данни, съдържащи информация относно лекарствени комбинации, за които да се идентифицират потенциални лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори при лечение на НДКРБД;
- Обобщени и анализирани са данните за най-чести лекарствени взаимодействия при употреба на отделните генерации EGFR-инхибитори и сравнени помежду им като брой и степен на риска и тежестта, като за целта е използвана специализирана онлайн платформа;
- Определени са основните ФК и ФД механизми, които са отговорни за потенциалните лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори, както и връзката им с броя на приеманите лекарства, възрастта и пола на пациентите.

Приноси с приложно-практически характер:

- За първи път е направен опит за изследване и откриване на възможна взаимовръзка между докладвани случаи на подозирани НЛР и потенциални лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори, като е приложена оригинална методика, разработена от докторанта.
- Подобен подход би бил особено полезен за изясняване на връзката между наблюдаваните НЛР и лекарствените взаимодействия, не само при EGFR-инхибиторите, но и при други лекарствени групи, като се предоставя възможност за предотвратяването им.

Приемам така представените приноси и считам, че са лично дело на докторанта и отразяват коректно получените резултати.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и съдържа общо 80 страници. Структуриран е правилно и представя по-важни фигури и таблици.

Научна активност на кандидата, свързана с дисертационния труд

Представени са три публикации в научни списания, в които докторантът е първи автор. Една от публикациите е в издание, реферирано и индексирено в световноизвестни бази данни. Докторантът представя и две участия в национални научни конференции, свързани с темата на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Иванка Минкова Мутафова на тема „**Проучване на потенциални лекарствени взаимодействия при използване на инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) при лечение на недребноклетъчен белодробен карцином**“ напълно съответства на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАС на МУ-Варна. Дисертационният труд е посветен на актуална тема. Използвани са подходящи методи за анализ и са получени значими резултати, които представляват оригинален принос за фармацевтичната наука и практика.

Представеният дисертационен труд показва, че Иванка Мутафова притежава задълбочени теоретични знания, усвоила е съвременни методи за анализ на потенциални лекарствени взаимодействия и е натрупала значителен практически опит в тази област от фармакологията. Докторантът демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научни изследвания, включително анализиране и систематизиране на научна информация.

Въз основа на гореизложеното давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** на представения дисертационен труд и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен „**Доктор**“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на **ИВАНКА МИНКОВА МУТАФОВА**.

Дата: 09.04.2025 г.

гр. Варна

Изготвил рецензията: .

(доц. маг.-фарм. Мая Радева-Илиева, д.ф.)

Заличено на основание чл. 5,
§1, 6. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679