

СТАНОВИЩЕ

от доц. маг.-фарм. Надежда Руменова Кърккеселян, д.ф.

Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия”

Факултет „Фармация”

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна

относно

дисертационен труд за придобиване на образователна 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 - 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. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н. и проф. Евгени Евгениев Григоров, д.ф.

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

Представените за конкурса от Иванка Минкова Мутафова документи са в съответствие със 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 и са оформени коректно спрямо Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински университет – Варна.

Биографични данни на кандидата

Д-р Иванка Мутафова завършва медицина в Медицински Университет Плевен през 1999 г. Придобива специалност по Вътрешни болести през 2007 г., а през 2024 г. – специалност Фармакология“ към МУ - София. В периода 2000 – 2002 г. работи като лекар в

УМБАЛ Д-р Георги Странски, град Плевен. От 2007 г. до днес работи активно в сферата на клиничните изпитвания като Специалист клинични изпитвания, като понастоящем е с длъжност Лекар-експерт лекарствена безопасност във фирма Фармасютикъл Рисърч Асошиейтс България ЕООД гр. София. В периода 2007 – 2015 г. също така работи като лекар, специалист по Вътрешни болести в МБАЛ Вита. Преподава изнесени упражнения „Клинични случаи от пулмологията“ пред студенти, специалност „Фармация“ към МУ – Варна. Д-р Мутафова е съавтор в написването на 8 научни публикации и е участвала в два научни форума. Участвала е и в проекти за разработване на нови лекарства. Владее свободно английски и руски език, има отлични компютърни умения и дигитални компетенции. Член е на Български Лекарски съюз.

Д-р Мутафова е зачислена със заповед № Р-109-12/07.01.2021 В края на 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“ към МУ-Варна. Изпълнила е в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положила изпит за докторантски минимум.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Ракът на белия дроб е водеща причина за смърт от онкологични заболявания в световен мащаб. С въвеждането на таргетната терапия в онкологията, лекарите и фармацевтите се сблъскват с нови предизвикателства, свързани с недобре познати лекарства и сложни пациенти с множество придружаващи заболявания и полифармация, което увеличава риска от нежелани реакции и компрометиране на лечението. Затова е от критично значение разпознаването на клинично значимите лекарствени взаимодействия, за да бъдат сведени до минимум нежеланите събития и да се увеличи клиничната ефикасност, водеща до подобряване на качеството на живот и повишаване на преживяемостта на пациентите. Прилагането на компютризирани модели и симулации, свързани с лекарственото действие, лекарствените взаимодействия и нежеланите ефекти могат да помогнат за постигане на по-добър контрол над заболяването, а също така и да намалят до минимум риска от потенциални нежелани реакции, произтичащи от лекарствените взаимодействия.

Въз основа на гореизложеното, считам, че представеният дисертационен труд засяга актуална и значима тема, свързана с обогатяване на познанията в областта на лечението на недребноклетъчен белодробен карцином с инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори).

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на Иванка Мутафова включва общо 182 страници и е оформен спрямо изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Структурата на труда обхваща всички задължителни раздели, които са прецизно оформени и балансирани по обем, както следва: Въведение – 1 стр., Литературен обзор – 69 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 6 стр., Резултати и дискусия – 52 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 1 стр., Използвана литература – 10 стр., Списък с научни публикации и участия, свързани с дисертационния труд – 1 стр.

Дисертационният труд е онагледен 50 фигури, 56 таблици и 2 приложения. Библиографската справка включва 219 източника, от които 17 на кирилица и 202 на латиница.

Литературният обзор е представен с необходимата задълбоченост и включва обширен анализ на наличните научни данни по темата към настоящия момент. Съдържащата се информация е изчерпателна и ясно демонстрира дълбоките теоретични познания на д-р Мутафова върху разглежданите в дисертационния труд проблеми. Обзорът е разделен на няколко части, в които са разгледани последователно: недребноклетъчен рак на белия дроб с неговите епидемиология, диагностика и лечение, общ преглед на лекарствените взаимодействия и нежелани лекарствени реакции, софтуерни програми, използвани за анализ на лекарствени взаимодействия, лекарствени взаимодействия при пациенти с онкологични заболявания, фармакокинетика, лекарствени взаимодействия и фармакогенетични аспекти при лечение с инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) при пациенти с НДКРБД, както и лекарствена употреба на EGFR-инхибитори в България.

Основната цел на представения дисертационен труд е да се идентифицират и анализират потенциални лекарствени взаимодействия чрез специализирана дигитална платформа и да се установят докладвани нежелани лекарствени реакции (НЛР) с помощта на специализирани онлайн бази данни, при използването в клиничната практика на EGFR-инхибитори за лечение на НДКРБД. Докторантката е формулирала и вторична цел на дисертационния труд да оцени връзката между докладваните НЛР и потенциалните лекарствени взаимодействия.

Задачите са общо 7 на брой и произтичат от дефинираната цел. Те са формулирани коректно и са адекватни за нейното постигане.

Материалите и методите са подходящо подбрани спрямо спецификата на проучването и изпълнението на поставените задачи. Методите, включени в изследването са

подробно описани и разгледани в детайл. Дизайнът на изследването е подходящо подбран и прецизно онагледен с 3 фигури. Проведени са множество изследвания, свързани с оценяване на потенциална взаимовръзка между докладваните нежелани лекарствени реакции в базата данни за НЛР EudraVigilance и идентифицираните такива от платформа UpToDate® и приложението към нея на Lexicomp® Drug Interactions. Впечатляващо е задълбоченото познаване и умело използване на съвременни дигитални платформи и бази данни от страна на докторанта.

Резултатите и дискусията са обединени в един раздел. Те са добре структурирани и следват поставените задачи като всеки представен резултат е представен с дискусия относно неговото значение и интерпретация. Прави впечатление, че всяко твърдение или предположение е подкрепено и обосновано с научна информация. Множество фигури и таблици допринасят за онагледяване на получените резултати. Считам, че получените резултати са оригинални и достоверни, подкрепени с голям обем анализиран и обобщен научен материал. **Приносите** на дисертационния труд са добре формулирани и са разделени на такива с оригинален и научно-практически характер. По-важните резултати и приноси биха могли да се обобщят както следва:

- 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.
- 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.

На базата на извършените анализи са изведени конкретни **изводи** с практическа насоченост, които биха били полезни за специалисти в областта на фармакологията и клиничната фармакология, а също така и за лекари. Предвид резултатите от проведените анализи е съвсем основателно да се твърди, че подобен оригинален подход за изследване и откриване на възможна взаимовръзка между докладвани случаи на подозирани НЛР и потенциални лекарствени взаимодействия, при употребата на EGFR-инхибитори, би бил особено полезен и при други лекарствени групи, с възможност за предотвратяването им.

Смятам, че синтезираните **изводи** отговарят на събраните и анализирани данни и обективно отразяват получените резултати от докторанта.

Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, отлично онагледен и достатъчен като обем от 80 страници за да представи същността на работата. Той е изготвен съобразно с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна.

Научна активност на кандидата, свързана с дисертационния труд

Д-р Иванка Мутафова представя три пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд, с което покрива изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Освен това част от резултатите свързани с темата на дисертационния труд са представени на два национални форума.

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 Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и на Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

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

Дата: 20.03.2025 г.
гр. Варна

Изготвил становището:

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

(доц. маг.-фарм. Надежда Къркеселян, д.ф.)