

СТАНОВИЩЕ

от доц. маг. фарм. Валентина Йовчева Белчева, д.м.
преподавател в катедра „Фармацевтични науки“ на Медицински Колеж при Тракийски
Университет - Стара Загора

*(Външен член на Научното жури, утвърдено със Заповед № Р-109-116/05.02.2025 г. на
Ректора на МУ-Варна)*

Относно: Процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и
научна степен „доктор“, ОВО 7. Здравеопазване и спорт; ПН 7.3. Фармация, по докторска
програма „Фармакология /вкл. фармакокинетика и химиотерапия/”.

Тема на дисертационния труд:

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

Автор на дисертационния труд:

Д-р ИВАНКА МИНКОВА МУТАФОВА – докторант в самостоятелна форма на обучение в
Медицински университет-Варна.

Научни ръководители:

Проф. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н. и

Проф. маг. фарм. Евгени Евгениев Григоров, д.ф

Значимост на темата: В последните години, с развитието на концепцията за персонализирана противотуморна терапия и все по-широкото прилагане в клиничната практика на таргетна и имунотерапия, беше постигнат значителен напредък в лечението на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКРБД). Инхибиторите на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) доведоха до удължаване на преживяемостта на пациентите с НДКРБД, които имат мутация на гена на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). Много често обаче, пациентите с НДКРБД имат съпътстващи заболявания, което налага лечение с лекарства от различни терапевтични класове, включително лекарствени продукти с off-label употреба или такива отпускани без рецепта. Едновременното приложение на EGFR-инхибитори с други лекарства може да доведе до възникване на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия. Това от своя страна може да доведе до развитието на нежелани лекарствени реакции, токсичност и дори загуба на терапевтичен ефект.

Актуалност на разработваната тема: Дисертационният труд на д-р Иванка Мутафова е посветен на идентифициране и изследване на потенциалните лекарствени взаимодействия между различните представители от групата на EGFR-инхибитори и лекарства от различни терапевтични класове. Както е известно, случаите с НДКРБД се увеличават в световен мащаб и съответно се увеличава броят на пациентите, които имат мутация на EGFR и получават лечение с EGFR-инхибитори. Въпреки че са класифицирани в една АТС група (L01EB Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors), отделните представители имат различни фармакокинетични характеристики, което определя, че едно лекарство може да се прилага без риск от лекарствени взаимодействия с един от EGFR-инхибиторите, докато едновременната употреба на същото лекарство с друг представител на EGFR-инхибиторите може да има риск от клинично значими лекарствени взаимодействия, налагащи промяна на терапията. Професионална отговорност на медицинските специалисти е да минимизират риска от нежелани лекарствени взаимодействия. Използването на специализирани платформи за идентифициране на потенциални лекарствени взаимодействия може значително да улесни тази задача. След изготвяне на обзор на множество научни публикации по поставения проблем, посочените от докторанта актуални данни недвусмислено доказват, че разработваната тема е в направление, което се развива активно в научно отношение и с изключително практическо приложение в ежедневната клинична практика. Докторантът е успял да обобщи наблюдаваните до момента по-значими взаимодействия между EGFR-инхибиторите и често използвани лекарствени продукти за фармакотерапия.

Реализирането на проучвания за оценка на потенциални взаимодействия между EGFR-инхибитори при лечение на НДКРБД и конвенционални лекарства може значително да намали честотата на поява на нежелани лекарствени реакции, вследствие на възникнали взаимодействия, да повиши безопасността на приеманите лекарствени комбинации и да повлияе при протичането на заболяването.

Структура на дисертацията: Дисертационният труд на д-р Иванка Мутафова е много добре оформен и структуриран по отношение на основните му части и напълно отговаря на Правилника за РАС на МУ-Варна. Съдържа следните раздели:

- Въведение;
- Литературен обзор;
- Цел и задачи;
- Материали и методи;
- Резултати и дискусия;
- Изводи;

- Приноси;

След това е поместена библиографията. Дисертационният труд обхваща общо 182 стандартни машинописни страници, включително 50 фигури, 56 таблици и 2 приложения. Цитирани са 219 литературни източници, от които обаче само 17 са на български език.

Литературният обзор съдържа достатъчен по обем обобщен и анализиран научен материал, който отразява множество данни и информация за научните изследвания по темата до момента. Той е систематично изложен и разкрива много добро познаване на материята, свързана с лекарствените взаимодействия и нежеланите лекарствени реакции и обосновава избора на темата за дисертационния труд. Литературният обзор е разделен на няколко части, в които са разгледани последователно: епидемиологията, молекулярно-патологичното типизиране, онкогенните мутации и таргетната терапия при НДКРБД; общ преглед на видовете лекарствените взаимодействия и нежелани лекарствени реакции; софтуерните програми, използвани за анализ на лекарствени взаимодействия; лекарствените взаимодействия при пациенти с онкологични заболявания; фармакокинетика и лекарствени взаимодействия при лечение на НДКРБД с EGFR-инхибитори; фармакогенетични аспекти при лечение на НДКРБД с EGFR-инхибитори; лекарствена употреба на EGFR-инхибитори в България.

Основната цел на дисертацията 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 EGFR-инхибитори за лечение на НДКРБД.

Вторична цел на дисертационния труд се явява оценката на връзката между докладваните НЛР и потенциалните лекарствени взаимодействия (pDDI).

Задачите са общо 7 на брой и произтичат от поставените основна и вторична цели. Те са формулирани прецизно и са обосновани логически, като изпълнението им дава възможност за постигане на поставените цели.

Обект на изследването е информацията, събрана, обобщена и анализирана от Европейската база данни с докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции EudraVigilance за период от три години. Направена е оценка на вероятността за взаимодействия с помощта на дигитална платформа за лекарствени взаимодействия – UpToDate® Lexidrug™ и е оценено дали има възможна взаимовръзка между докладваните нежелани лекарствени реакции и идентифицираните такива.

Използвани са следните методи в дисертационния труд:

Общи методи:

- Документален метод: Направен е задълбочен преглед на резултати от клинични проучвания, регулаторни документи и кратките характеристики на изследваните лекарства;
- Таблично-графичен метод: Таблично илюстриране на резултатите от изследването и тяхното графично изобразяване;
- Сравнителен анализ: Съпоставяне и сравняване на няколко избрани показателя (брой лекарствени взаимодействия според рискови категории и тежест на риска, брой нежелани лекарствени реакции, брой лекарства в терапията, възраст и пол на пациентите) с цел разкриване на връзки и зависимости;
- Метод за систематизиране на информацията за предоставяне на най-важните факти, съобразно целите на проучването в дисертационния труд;
- Интернет справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове, посочени в използваната литература;

Специфични методи:

- Анализ на база данни: Проведен е ретроспективен анализ на база данни от Европейска агенция по лекарства по отношение на докладвани потенциални нежелани лекарствени реакции (EudraVigilance)
- Статистически методи – описателни и аналитични

Цялостният дизайн на изследването е доказателство за задълбоченото познаване и владение от докторанта на съвременните методологични подходи във фармакологията. Добро впечатление прави, че използваните методи са разнообразни и в различни направления.

Получените резултати са представени ясно и са добре структурирани, като са придружени с множество фигури и таблици. Сред по-важните резултати е че броят на докладваните в EudraVigilance подозирани НЛР е по-голям когато има идентифицирано лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор-лекарство от рискова категория D и X спрямо броя на докладваните НЛР при употреба само на EGFR-инхибитор и спрямо общия брой НЛР при употреба на EGFR-инхибитор в комбинация с други лекарства. Друг значителен резултат е посочването на възможна взаимовръзка между идентифицираните потенциални лекарствени взаимодействия и докладваните НЛР в Европейската база данни EudraVigilance. Това предполага, че предварителния анализ на лекарствена комбинация може да предотврати нежелани лекарствени реакции и това да промени хода на заболяването.

Получените резултати са оригинални и достоверни, подкрепени с голям обем анализиран и обобщен научен материал.

Дискусията е добре структурирана като докторантът последователно и подробно обсъжда всеки от получените резултати в изследването си. Много добро впечатление прави, че всяко твърдение или предположение е подкрепено и обосновано с научна информация.

Изводи. Формулирани са конкретни изводи от проведените проучвания, които имат практическа насоченост и са в съответствие със събраните и анализирани данни. Предвид резултати от проведените анализи, основателно е да се твърди, че съществува риск за възникване на взаимодействия при употреба на EGFR-инхибитори с някои широко използвани лекарства в медицинската практика.

Смятам, че всички направени изводи обективно отразяват получените резултати от докторанта.

Приноси на дисертационния труд

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 (2021-2023);*
- *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-честите 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.*

Представените приноси са разделени на такива с оригинален и приложно-практически характер, което е в съзвучие с утвърдената практика в тази научна област.

Автореферат и публикации. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна и коректно отразява получените резултати и научните приноси на дисертационния труд.

Представени са три публикации в научни списания и две участия в научни конференции, свързани с темата на дисертационния труд. Във всички статии докторантът е първи автор, което показва личното му участие в разработването, дискусиата и представянето на получените резултати.

Заклучение. Оценявам положително дисертационния труд на д-р Иванка Мутафова и считам, че по съдържание и научни приноси той отговаря напълно на изискванията на ЗРАС в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Добрата методична подготовка, задълбочените теоретични знания и натрупания практически опит на докторанта в областта на Фармакологията са отлична предпоставка за бъдещото ѝ успешно развитие като учен. Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да присъди на **ИВАНКА МИНКОВА МУТАФОВА** образователната и научна степен „доктор”.

гр. Стара Загора
06 март 2025 г.

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

Член на Научното жури:.....

(Доц. маг. фарм. Валентина Йовчева Белчева, д.м.)

Чрез подписа си тук декларирам и че не съм свързано лице с докторанта, както и че нямам частен интерес, който може да повлияе върху безпристрастното и обективно изпълнение на даването на становище в настоящата процедура по придобиване на ОНС „Доктор”.