

РЕЦЕНЗИЯ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“
НА ТЕМА „ИДЕНТИФИКАЦИЯ, АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ И
ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ“

ДИСЕРТАНТ : ДОЦ. МАГ.ФАРМ. КАЛОЯН ДОБРИНОВ ГЕОРГИЕВ ДФ

РЕЦЕНЗЕНТ: ПРОФ. д-р ВИТАН ДАКОВ ВЛАХОВ ДМН

СЪГЛАСНО ЗАПОВЕД НА РЕКТОРА НА МЕДИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ВАРНА №Р-109-12/ 21. 01
2020 И ПРОТОКОЛ № 1 ОТ ЗАСЕДАНИЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ

Дисертационният труд е посветен на един от най-актуалните проблеми в съвременната медикаментозна терапия: съобразяването на риска от възникване на нежелани лекарствени взаимодействия при използването в хода на лечението не само на комбинация от различни лекарствени продукти, отпускащи се с рецепта, но и комбинация с лекарствени продукти, отпускащи се без рецепта. Особено често това са хранителни добавки от растителен произход. *Съобразяването на риска от възникване на нежелани лекарствени взаимодействия* между тях е неделима част от провеждането на ефективна фармакотерапия при леглото на болния. В представения дисертационен труд съвременните подходи за оценка на риска от възникване на нежелани междуплекарствени взаимодействия са убедително демонстрирани.

Трудът е написан на общо 320 стр. Структуриран е удачно в 7 самостоятелни раздела, обозначени като глави. Литературният обзор в началото на труда – глава I, придобива особено значение като теоретична основа на проучването. Той отразява обективно съвременното състояние на познанията в областта на молекулярните механизми на лекарствени взаимодействия.

Показани са специфичните особености в проучването на селекцията, изолацията и анализа на растителни екстракти и техни фракции от растенията Годже бери (*Lyium barbaricum*) и листа от чай (*Camellia sinesis*). Те са едни от най-широко използваните хранителни добавки, както в България, така и в световен мащаб.

Дизайнът, синтезата и анализът на нови синтетични олигопептиди, производни на ендорфин -2 и RGD са представени в самостоятелен

раздел. По същия начин са представени и фармакокинетичните и фармакодинамични механизми на лекарствени взаимодействия на изследваните лекарствени продукти. Тези раздели от дисертационния труд са структурирани по класическата схема : цел на проучването, методи на изследване, резултати , обсъждане.

Особен интерес представлява проведеното ретроспективно проучване на риска от възникване на нежелани лекарствени взаимодействия в клиничната практика.

По този начин дисертационният труд придобива монографична структура, която обективно се налага от многото и различни методични подходи, използвани в различните глави. Монографичната организация на дисертационния труд заслужава висока оценка. Тя безспорно допринася за осмислянето му.

Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана.

Решаването на задачите, които се поставят осигуряват постигането на поставената цел.

При решаването на тези задачи са използвани впечатляващ набор от методични подходи, включващ течна хроматографска техника, използване на скринингови китове за определяне на ензимната активност на цитохроми от групата P 450, софтуерни симулационни системи, класически биохимични и хистопатологични техники и съвременни компютърни обработки. Проучванията са проведени както в условия *in vitro*, така и *in vivo* на опитни животни. Методичното богатство, с което разполага дисертантът е впечатляващо и заслужава висока оценка.

Достоверността на резултатите от проучването на риска от нежелани лекарствени взаимодействия на продуктите от растителен произход е в пряка зависимост от селекцията, изолирането и химическия анализ на растителните екстракти.

Особен интерес в това отношение представляват проведените изследвания на растението Годжи бери. От него са изолирани три фракции : тотален извлек, безпектинова фракция и полизахаридна фракция. Антиоксидативното действие на растението е водещо при използването му като лекарствен продукт. То е установено и при трите

фракции, но най-добре корелира с безпектиновата фракция и съдържанието на полифеноли в нея. Именно тази фракция се използва за определяне на риска от нежелани лекарствени взаимодействия.

Приносен характер има също определянето на метилксантиновите компоненти на извлекци от чая Пу-ер, определящи биологичната му активност.

Фармакокинетичните и фармакодинамични механизми на лекарствените взаимодействия са от решаващо значение за осмислянето им както от теоретична, така и от клинична гледна точка. Разделът от дисертационния труд, посветен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия заема централно място по обем – над 100 стр., а и по значимост. В него компетентно се дискутират аспекти на проблема с принципно значение. Подробно са представени методичните подходи за контролирането на метаболизма на лекарствените продукти с участието на двата основни лекарство-метаболизиращи ензима от групата цитохром СУР 450, СУР3А4 и СУР2С9. Използва се широка палитра от съвременни компюторизирани апаратурни технологии, включително симулаторни системи и прогнозни софтуени модели и продукти. Интерес представляват описаните подходи за предвиждане на промените в основни фармакокинетични параметри като абсорбция, разпределение и елиминиране. Техниките са много добре представени и показват задълбочена теоретична подготовка на дисертанта.

От клинична и теоретична гледна точка приносен характер има установеното инхибиране на лекарства метаболизиращите ензими под влияние на метилксантини, изолирани от чайовете Пу-ер и Банча. То е в по-голям размер в сравнение с действието на кофеин. Разликата е с ограничен размер и не ограничава използването на чайовете едновременно с лекарствени продукти метаболизиращи се с участието на СУР 3А4.

Интерес представлява установеното инхибиращо действие върху СУР 3А4 и СУР 2С9 на безпектиновата фракция от извлек от Годжи Бери. Това изисква повишено внимание при едновременното прилагане на лекарствени продукти, метаболизиращи се с участието на тези ензими и извлекци от Годжи бери.

Новосинтезираните съединения, представляващи аналози на ендорфин-2 и REG, притежават антитуморна и аналгетична активност. Изследването на съединенията за подтискаща активност върху цитохром CYP 3A4 не дават основание за ограничаване на бъдещото им комбиниране с други лекарствни продукти, метаболизиращи се с негово участие. Тези данни представляват интерес с оглед на възможното им бъдещото навлизане в лечебната практика.

Проучванията върху фармакодинамичните механизми на лекарствени взаимодействия са насочени към определяне на ефектите на селектираните растителни фракции върху неопластични тъкани и риска от възникване на нежелани реакции и протичането им, при едновременното им прилагане с широко използвани антинеопластични лекарствени продукти и конкретно с доксирубицин. Установените ефекти на селектираните растителни фракции върху риска от възникване на кардиотоксичност и нефротоксичност при лечение с доксорубицин представлява значителен интерес за онкологичната практика.

Проучванията са реализирани в условия *in vitro* върху здрави и върху неопластични клетъчни линии, както и в условия *in vivo* върху плъхове от порода Вистар. Подборът на използваните клетъчни линии и подходите за оценка на виталността им са компетентно подбрани. Дизайнът на експерименталното проучване е много добре подготвен и включва биохимични анализи, хистопатологични контроли от сърце и бъбреци и високо информативна статистическа обработка. Особен интерес представлява установеният антипролиферативен ефект на метилксантиновите фракции, изолирани от чайовете Банча и Пу-ер. При метилксантините, изолирани от чая Банча, се установява синергичен ефект при комбинирането му с доксирубицин при клетъчна линия от рак на гърдата. При тях се установява също и кардио- и нефро-протективен ефект при индуцирана с доксирубицин кардио и нефро-токсичност. Тези данни позволяват да се приема за подходящо комбинирането на чая Банча с доксирубицин. Синергичен ефект с доксирубицин се установява и при комбинирането му с безпектинова и полизахаридна фракция от Годжи бери при човешки клетки от рак на гърдата. Двете фракции, всяка самостоятелно и в комбинация, притежават кардио- и нефро-протективна активност при модел на доксирубицин индуцирана кардио- и нефро-токсичност. Както и при метилксантиновите фракции от Пу-ер и Банча при лечението на рак на гърдата. Те могат да се комбинират, като се има предвид съчетаването на

засилена противотуморна активност с намаляване на дозозависимата кардио- и нефро- токсичност.

Особен интерес и оценка заслужава разделът от дисертационния труд, посветен на „ Проучване и анализ на фармакокинетичните и фармакодинамичните лекарствени взаимодействия в клиничната практика“. В него са отразени резултатите от проведеното ретроспективно проучване на риска от лекарствени взаимодействия според документацията на Клиниката по кардиология към Университетската болница „Св. Марина“- Варна върху впечатляващия общ брой от 1956 болни за период от 2 години (2014 – 2015 г.). От тях 487 са класифицирани като подложени на риск от възникване на междулекарствени взаимодействия. Критерийте за този подбор са много добре подбрани и определят високата информативна стойност на проучването. Тя се определя до голяма степен от удачния подбор на рисковите фактори . Те са: размер на риска, тежест на нежеланата реакция, резултатът от фармакокинетичната компютърна симулация, демографската характеристика на болния, ограничената терапевтична ширина на лекарствата включени в терапията, като статини, антикоагуланти, анти тромботични средства и др. Особено внимание се отделя на използването на сърдечни гликозиди .

Използването на компюторно симулиране на лекарствените взаимодействия трябва да бъде специално отбелязано. Например то дава възможност за определяне на размера на риска при едновременно прилагане на лекарства с малка терапевтична ширина и лекарства, потискащи активността на ензими от групата на цитохромите.

Специално внимание в дисертационния труд е отделено на компютърните технологии в определянето, анализа и оценката на лекарствените взаимодействия. Това го прави ценно помагало за работещите в тази област.

Получените резултати са представени убедително под формата на таблици, фигури и снимков материал.

Обсъждането на получените резултати е задълбочено и компетентно. В него се прави не само цялостна оценка на проведеното проучване, но се очертават и съвременните насоки за бъдещи проучвания в тази област.

Изводите от проведеното проучване са много добре формулирани и обективно отразяват получените резултати.

Преценката на дисертанта за резултатите с приносен характер в дисертационния труд е обективна.

Литературната справка обхваща общо 440 източника. Те са представени разделно, съответно след всяка глава от дисертационния труд.

Авторефератът обективно отразява същността на дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд дисертантът има общо 19 публикации. От тях 11 са публикувани в последните две години.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С представения дисертационен труд се прави значителен принос в разбирането на механизма и оценката на риска при лекарствени взаимодействия. Приносът в методичните подходи при проведените проучвания е неразривно свързан с използването на съвременни компютърно изчислителните техники. Актуалността на тези проучвания се демонстрира във всички етапи от създаването и прилагането лекарствата: от проучванията *in vitro*, през експерименталните проучвания *in vivo* на животни, до клинични наблюдения и проучвания при леглото на болния.

Дисертационният труд „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ отговаря напълно на утвърдените нормативни изисквания за присъждане на автора му доц. Маг.фарм.Калоян Добринов Георгиев, д.н. научната степен „доктор на науките“.

София, 14. 02 2020 г.



Проф. д-р Витан Даков Влахов - дмн