

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. Мариета Петрова Георгиева, дм

Катедра Фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет по Фармация,
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- гр. Варна

Относно дисертационен труд „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ с автор Доц. маг.фарм. Калоян Добринов Георгиев д.х., 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)“

Представеният за защита дисертационен труд се състои от 7 глави, изводи, справки за приноси и публикации, свързани с дисертацията, а така също и приложение, като общия обем е 320 стандартни машинописни страници. Дисертационният труд е изключително богато илюстриран с цел по-добро възприемане на изложените тези в разработката, а именно 78 таблици, 77 фигури и 32 уравнения. Главите от представените собствени резултати са съставени от кратко въведение в темата, цели, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение и литературни източници. В цялостната библиография са отбелязани общо 441 заглавия, които са цитирани коректно в текста. Използваният значителен брой литературни източници недвусмислено показва високата степен на информираност на автора по отношение на изследваната проблематика.

Кратки биографични данни

Калоян Добринов Георгиев е роден през 1978 г. в гр.Варна. През 2003 г. завършва Фармацевтичен факултет гр. София с дипломна работа по фармакология „Потенциране на антилевкемичните ефекти на bendamustin в комбинация с imatinib и erufosine“. През 2005 г. печели конкурс за асистент и е назначен към Катедра „Фармакология“ към МУ-Варна. През 2010 година маг. фарм. Калоян Георгиев е зачислен на свободна докторантура към секцията „Лекарствен дизайн и биохимична фармакология“ към Българската академия на науките (БАН) гр. София и през 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“. Придобива специалност „Фармакология“ през 2010 г. и „Клинична фармация“ през 2018 г. От 2015 г. до момента заема академичната длъжност „Доцент“ и е ръководител на Катедра „Фармацевтични технологии“ Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

Актуалност на проблема

Представеният дисертационен труд представлява задълбочено научно изследване в областта на лекарствените взаимодействия. Тази област е изключително актуална в днешно време, тъй като все повече лекарства се внедряват в клиничната практика и има постоянно усложняване на използваните лекарствени терапии. Наблюдава се също така, повишаване на потреблението от пациентите на т.нар. природни продукти, които се описват като безопасни, но в много от случаите могат да окажат неблагоприятно влияние върху използваната терапия. Идентифицирането, анализа и оценката на такива взаимодействия са изключително ценни, за да могат да бъдат отдиференцирани благоприятните от неблагоприятните взаимодействия. Именно поради това смятам, че доц. Калоян Георгиев разглежда един наистина много актуален за теорията и практиката проблем в областта на фармакологията и клиничната фармация. Дисертацията е написана на висок професионален език, с добро познаване на специализираната литература и практика, като на тази база са формулирани правилни изводи и актуални препоръки, които могат да намерят приложение в реалната практика.

Литературния обзор обхваща основните термини и понятия използвани в описанието на лекарствени взаимодействия и са разгледани примери за фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия. Прави впечатление задълбочения поглед на дисертанта върху проблемите свързани с лекарствените взаимодействия. Тази глава е представена на 49 страници с използвани 124 литературни източници.

Целта на проучването е да се определи мястото на компютърните технологии в проучванията за лекарствени взаимодействия, като едновременно с това се прилагат фармакометрични методи, боравещи с *in vitro*, *in vivo* и *in populo* данни. Тя е ясно дефинирана, логически обоснована и е поставена съобразно изложена теза. Поставени са

общо 11 на брой задачи, които следват съдържателната структура на дисертацията и подпомагат за изпълнението на поставената цел. Това показва, че доц. Георгиев е запознат детайлно с проблема, който изследва и притежава необходимия опит и познания за точен анализ на постигнатите резултати.

В Глава III, „Селекция, изолиране и анализ на растителни екстракти и фракции“ са използвани дроги, за които се предполага, че могат да причинят лекарствени взаимодействия. Изолирани и анализирани са растителни фракции от тези дроги, за които няма данни за участието им в лекарствени взаимодействия. Освен това в тази Глава, са синтезирани и анализирани олигопептидни субстанции, които са показали обещаващи резултати от *in vitro* и *in vivo* тестванията от предишни изследвания на дисертанта (дисертация за придобиване на ОНС „доктор“). Дисертантът показва завидни умения едновременно в процесите на лекарствения дизайн, пептиден синтез и анализ, в изолирането на растителни фракции и в анализа на биологично активни вещества.

Глава IV, „Проучвания на фармакокинетични лекарствени взаимодействия“ е най-обемна и най-подробно разгледана в дисертационния труд (общо 101 стр. и 97 литературни източника). Дисертантът в тази глава показва добро боравене с *in vitro* техники за скрининг, като всички новоизолирани растителни фракции и новосинтезирани олигопептиди са подложени на такъв с помощта *Vivid* китове за възможна инхибиция на двете основни цитохромни изоформи – *CYP3A4* и *CYP2C9*, и са определени 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 целия 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. Приложен е физиология-базиран фармакокинетичен модел (ФБФК) за изготвяне на ФК профил чрез платформите *SimCYP* и *ADMEWORKS DDI* на метилксантиновата фракция и олигопептидите. Забележителна е работата на дисертанта с двата използвани софтуера, които са сложни компютърни платформи, особено на първият (*SimCYP*), който се използва от всяка една фармацевтична

фирма в топ 10 на света. Отличните умения са придобити от дисертанта по време на обучителния курс проведен от фирма *Certara* (притежаваща правата за *SimCYP*).

В тази Глава, авторът очертава някои особености при прилагане на споменатите алгоритми, а именно, че в някои случаи използваните базисни модели, могат да не загатват за риск от лекарствени взаимодействия, докато приложените механистични модели да откриват такъв. Също така, завишения риск при използване на статично-механистични модели, може да бъде отхвърлен при прилагане на динамичните модели. Изборът на подходящ софтуер за анализ също е от съществено значение, тъй като може да се наблюдават разминавания в получените резултати при отделните софтуери на пазара.

Освен това тук си заслужава да се споменат и предизвикателствата, които е поел дисертанта: от една страна изграждане на ФБФК модели на растителни фракции на база основен компонент, а от друга страна на олигопептиди, за които има недостатъчни събрани физико-химични и ФК данни. Това показва отлична теоретична подготовка и самочувствие на автора и способността му да съчетава придобитите знания в получените до този момент образователни степени – магистър по фармация, специалист по фармакология и доктор по химия.

В 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 (основно) и е определен комбинационния ефект с *doxorubicin*. Освен това са използвани и опитни животни (плъхове), за да се докаже органопротективната активност на тези фракции върху кардио- и нефротоксичността предизвикана от *doxorubicin*. Най –голям интерес представлява съчетаването на тези две активности – засилване на терапевтичния ефект от една страна, и органопротективния от друга страна, демонстрирано с актуалните и напълно адекватно подбрани методи от дисертанта. Това очертава необходимостта от проследяване не само на благоприятните синергични ефекти, наблюдавани по отношение на фармакологичния таргет, но също така и нуждата от оценка на ефектите върху т.нар. *off-target* мишени при използването на дадена комбинация.

В Глава VI „Проучване и анализ на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия клиничната практика“ авторът е селектирал популация от пациенти със сърдечна недостатъчност (СН). Ценността на труда е в идентифициране и анализиране на основните потенциални лекарство-лекарство взаимодействия (ПЛЛВ) в тази популация с помощта на един от най-често използваните софтуери за анализ на лекарствени взаимодействия в клинични условия – *Lexicomp® Drug interactions*. Определени са рисковите фактори, които водят до увеличаване на честотата им. Авторът обръща сериозно внимание от необходимостта от въвеждане на клинични фармацевти в клиничната практика, особено при високорискови пациенти, застрашени от лекарствени взаимодействия, които да оказват фармацевтични грижи и да увеличат участието (къмплайънса) и придържането (адхеренса) на болния към предписаното лечение. Освен това, авторът също така използва *SimCYP* симулатора за анализ на фармакокинетичните взаимодействия, свързани с *CYP2C9*, *CYP3A4* и *P-gp*, отговорни за най-честите засечени взаимодействия между стандартната терапия, използвана при пациентите със СН и лекарствата с малка терапевтична ширина, като по този начин демонстрира широката приложимост на тази платформа – както в предклиничните, така и в клиничните етапи на проследяване на едно лекарство.

Изводи и приноси

Приносите и изводите на дисертационния труд са изключително стойностни и са формулирани на базата на проведените много експериментални и клинични проучвания, съчетани с добавянето на компютъризираните симулационни методи и могат да бъдат обобщени по следния начин:

- За първи път са охарактеризирани 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.
- 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.

- 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.
- За първи път са определени антипролиферативните ефекти на изолираните метилксантинови фракции от Банча, Пу-ер и фракциите от *L.barbarum* върху туморни клетъчни линии от рак на гърда. Определен е комбинационният им потенциал при едновременно третиране с *doxorubicin*, а така също и органопротективния им ефект при плъхове при *doxorubicin*-индуцирана органотоксичност. Резултатите сочат, че тези фракции биха могли да се комбинират с *doxorubicin* в лечението на туморни заболявания на млечна жлеза, тъй като от една страна засилват неговата противотуморна активност, а от друга страна намаляват неговите дозо-лимитиращи нежелани ефекти (кардио- и нефротоксичност).
- Пациентите със сърдечна недостатъчност са в напреднала възраст, с множество съпътстващи заболявания, приемащи много на брой лекарства (полифармация), което ги прави склонни към увеличен риск от развитие на лекарствени взаимодействия. Лекарите на тези пациенти трябва винаги да бъдат нащрек за потенциални лекарствени взаимодействия. За намаляване на риска от потенциални лекарствени взаимодействия трябва да се използва подходящ софтуер за анализиране на предписаната терапия и включването на клиничен фармацевт в мултидисциплинарния екип.

Наукометрични показатели

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 1 -трети автор, което недвусмислено показва основния принос на автора в представените разработки. Две от публикациите са в журналы с импакт фактор

– 4.011 (Scientific reports) и 1.69 (International journal of clinical pharmacy). Това отговаря на изискванията на процедурата за придобиване на научна степен “доктор на науките”.

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 дисертационния труд не са посочени научните форуми, в които са били докладвани данните.

Заключение

Дисертационният труд на доц. Георгиев „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ е актуален, **ценен** 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”.

Именно поради това, 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.

17.02.2020 г.

Рецензент:


/Проф. д-р Мариета Георгиева, дм/