



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕН
ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

СТАНОВИЩЕ

От професор Вирджиния Йорданова Цанкова, дф, ERT, Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“ на Фармацевтичен факултет при МУ-София, определена за член на научното жури със заповед № Р-109-12/21.01.2020 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на научна степен „доктор на науките“ в област 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Тема: „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“

Автор на дисертационния труд: доц. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев, д.х.

Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински Университет - Варна.

1. Кратки автобиографични данни

Калоян Добринов Георгиев е роден през 1978 г. в гр. Варна. Завършва магистратура по „Фармация“ във Фармацевтичен факултет на Медицински Университет – София през 2003 г. с дипломна работа на тема „Потенциране на антилевкемичните ефекти на *bendamustin* в комбинация с *imatinib* и *erufosine*“. След спечелен конкурс през 2005 г., маг. фарм. К. Георгиев е назначен като асистент в Катедра „Фармакология“ на МУ-Варна. През 2010 г. е зачислен на свободна докторантура към секция „Лекарствен дизайн и биохимична фармакология“ на Българската академия на науките (БАН), където през 2013 г. 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“. Д-р Калоян Георгиев има две специалности: „Фармакология“ и

„Клинична фармация“, придобити съответно през 2010 г. и 2018 г. От 2015 г. до момента заема академичната длъжност „Доцент“. Ръководител е на Катедра „Фармацевтични технологии“ към Фармацевтичен факултет на МУ – Варна.

2. Актуалност на проблема

Осигуряването на безопасна лекарствена терапия за пациентите е основна отговорност на медицинските специалисти. Терапевтичният процес често включва използването на комбинации от лекарствени продукти, които могат да взаимодействат и да причинят сериозни нежелани реакции. През последните години са публикувани много данни за потенциални лекарствени взаимодействия и негативните последици от тях. Като съществен проблем за медицинските специалисти се очертава огромния обем от информация за потенциални лекарствени взаимодействия, които често са с недоказани механизми и клинична значимост. Важен аспект на съвременната фармакотерапия е нарастващата едновременна употреба на лекарствени продукти и на хранителни добавки от растителен произход. Тези продукти са често приемани за безопасни, а взаимодействията с тях за недостатъчно познати и проучени.

Представеният дисертационен труд представлява комплексно научно проучване върху лекарствените взаимодействия, вкл. с вещества, изолирани от природни продукти, чрез използване на съвкупност от ин силико, ин витро и ин vivo методологични подходи. Значимостта на проблема и липсата на достатъчно научни изследвания определят темата на дисертационния труд като актуална както в научно, така и в практическо отношение.

Дисертационният труд е с обем от 320 стандартни машинописни страници и е структурно оформен в 7 раздела, изводи, справка за приносите и списък на публикациите, свързани с дисертацията, както и съответните приложения. Списъкът с цитираната литература показва висока степен на информираност и включва 441 заглавия, като по-голямата част е публикувана в последните години. Структурата и оформлението на дисертационния труд съответстват на процедурните изисквания, а техническото изпълнение е на добро ниво.

3. Литературен обзор: творческа интерпретация на съществуващото до момента познание и степен на познаване на състоянието на проблема

В литературния обзор са разгледани са основните тематични въпроси, които имат отношение към целта и обекта на изследване. Информацията е логично и последователно подредена, и е свързана с поставените задачи и с целта на изследването. Направен е преглед на най-широко използваните методи за анализ и оценка доказване на лекарствените взаимодействия.

Литературният обзор е базиран на преглед и оценка на достатъчен по обем литературни източници, като по-голямата част от тях са от последните няколко години. Това подкрепя както актуалността на избраната тема, така и показва познаване на специализираната литература. От начина на представяне, систематизиране и обобщаване на информацията проличава умението на доц. Георгиев за умело ползване на литературни източници, логична подредба и мотивиране на темата на изследването.

4. Цел, задачи хипотези и методи на изследване. Съответствие на избраната методика на изследване с поставената цел и задачи на дисертационния труд.

На основата на литературния обзор е формулирана научната хипотеза. Целта и задачите за формулирани ясно и точно, представяйки етапите на изследването и посочвайки конкретни подходи и методи за разрешаването им. Подбраното методологично разнообразие е гаранция за успешно изпълнение на поставените задачи. Прави впечатление широкия диапазон от методи и модели, използвани в дисертационния труд, което позволява една комплексна оценка. Сред използваните методи можем да споменем методите за изолиране и анализ на биологичноактивни фракции (БАВ) от растителни продукти, на синтез и анализ на олигопептиди, определяне на инхибиторния потенциал на БАВ върху едни от най-важните от фармакологична гледна точка изоензими на CYP450 (CYP3A4; CYP2C9). Много добро впечатление прави комплексната оценка на риска от лекарствени взаимодействия. Тя включва използване на ин силико методите (генериране на физикохимични и фармакокинетични данни чрез използване на swissADME pkCSM софтуерни програми и симулиране на възможни взаимодействия с програмите ADMEWORKS DDI и SimCYP), ин витро методи (определяне на показатели върху човешки клетъчни линии с туморогенен и нетуморогенен произход); ин виво патологични модели на нефро- и

кардиотоксичност при плъхове, както и определяне на рискови фактори за потенциално лекарствени взаимодействия в клиничната практика, при пациенти със сърдечна недостатъчност с помощта на софтуера програма. Статистическият анализ е проведен с подбор на подходящи статистически методи, което позволява адекватна интерпретация на резултатите.

Считам, че използваните експериментални *ин силико*, *ин витро* и *ин виво* модели са подходящо подбрани, достатъчно информативни и позволяват да бъдат направени научните изследвания във връзка с поставените цел и задачи. От представените експериментални методологични протоколи е видно умението за адекватно представяне и интерпретиране на получените резултати.

5. Представяне на научните резултати

Научните резултати от собствените проучвания са представени в раздели III – VII на дисертационния труд. Раздел III (*Селекция, изолиране и анализ на растителни екстракти/фракции. Дизайн, синтез и анализ на олигопептиди*) представя данни за качествения и количествения анализ, както и антиоксидантната активност на екстракти/фракции от *Lycium barbarum*, метилксантинова и катехинова фракция от Банча и Пу-ер чай. Селекцията на растителните източници е базирана основно на широката им употреба в алтернативната медицина и на ограничените данни за потенциал за взаимодействия с лекарствени продукти и други БАВ. В допълнение е проучен фармакокинетичният профил на някои олигопептиди (аналози на ендоморфин-2 и RGD), които в предварителни изследвания на дисертанта са показали обещаваща антипролиферативна активност. Изследван е потенциалът на тези олигопептиди за фармакокинетични (основно, като инхибитори на CYP изоформите) и фармакодинамични взаимодействия с определени лекарства. Представените резултати са обобщена оценка на ефектите на изследваните растителни екстракти/ фракции и олигопептиди, направена комплексно и интерпретирана акуратно от дисертанта, с методите на лекарствения дизайн, пептиден синтез и анализ.

Разделите IV (*Проучвания на фармакокинетични лекарствени взаимодействия*), V (*Фармакодинамични лекарствени взаимодействия*) и VI (*Проучване и анализ на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия в клиничната практика*) представляват най-съществената част от дисертационния труд, която представя резултатите от собствените изследвания на дисертанта и подчертава

оригиналността на проучванията и тяхната приложимост. Направените обобщения и заключения след всеки раздел са основани на използване на базисни, статични и динамични модели за оценка на лекарствените взаимодействия и дават решения, които биха били полезни за клиничната практика. Основният научен проблем в **раздел IV** е свързан с определяне на риска за проява на фармакокинетични лекарствени взаимодействия с хранителни добавки (разработени на база на *L. Barbarium*) или на олигопептиди, които действат основно като инхибитори на CYP 3A4 и CYP 2C9. Приложен принос на автора е факта, че създадения методологичен подход за оценка на риска от лек. взаимодействия може да се прилага с успех и при други изоформи на CYP, с транспортни протеини (напр. P-gp), както и при подозирани взаимодействия с ензимни системи от фаза II на лек. биотрансформация – глюкуронилтрансфери и др. **Раздел V** надгражда проучванията за потенциални лекарствени взаимодействия на изследваните БАВ от природен произход и на синтезираните олиопептиди на фармакодинамично ниво. За целта са избрани модели на увреждане с един от най-често използваните противотуморни агенти – антрациклиновия антибиотик доксорубин. От интерес за клиничната практика са получените резултати за синергизъм на комбинацията на екстракти от *L. Barbarium* с доксорубин, по отношение на антипролиферативната активност *in vitro* върху туморни MDA-MB-231 и MCF-7 клетъчни линии от рак на гърдата и нетуморната клетъчна линия MCF -10A. От друга страна, експериментално е доказан потенциала на комбинацията на изследваните БАВ с доксорубин, за понижаване на неговата кардио- и нефротоксичност в животински модели при плъхове *in vivo*. **Раздел VI** представя проучване и анализ на риска от фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия в клиничната практика при възрастни, полиморбидни пациенти, и при пациенти със сърдечна недостатъчност, приемащи лекарства с малка терапевтична ширина (статици, антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти, сърдечни гликозиди), които често водят до сериозни, животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции. При оценката е използвана електронна база данни Lexicomp® Drug Interactions. Установена е корелация между НЛР и приема на лекарства с тясна терапевтична ширина, полипрагмацията и полиморбидността в изследваната популация от пациенти със сърдечна недостатъчност.

Раздел VII обобщава ролята на електронните технологии за повишаване на качеството в идентификацията, анализа и оценката на лекарствените взаимодействия както в предклиничния, така и в клиничния етап от разработването на лекарствата. Подчертана

е ролята на съвременните софтуерни продукти за навременното откриване и анализ на потенциални нежелани лекарствени взаимодействия, което повишава тяхната прогнозируемост, предвидимост и предотвратяване като важна стъпка към една по-безопасна фармакотерапия.

Обсъждането на получените резултати е направено след всеки съответен раздел в дисертационния труд. Авторът обобщава логично получените резултати и да ги сравнява коректно с наличните литературни данни. Изводите от дисертационния труд са изложени ясно и правилно отразяват постигнатото от автора при изпълнението на поставените цел и задачи.

6. Приноси на дисертационния труд

Научните приноси са разделени на оригинални и такива с научно-приложен характер. Оригиналите включват фармакокинетично и фармакодинамично охарактеризиране на 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. Доказан е инхибиторен потенциал на полизахаридна и безпектинова фракция от *L.barbarum* върху изоензимите CYP3A4 и CYP2C9. Интерес за клиничната практика представляват научно-приложните приноси, между които насоките за използване на симулационни модели на ФК поведение и оценка на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия с продукти от растителен произход и с новосинтезирани олигопептиди; препоръките за използване от клиничните фармацевти на софтуерни продукти за детекция и анализ на потенциални лекарствени взаимодействия. Дисертационният труд подчертава незаменимата роля на клиничния фармацевт в мултидисциплинарните екипи, която би позволила една съвременна, безопасна и ефективна фармакотерапия при високорискови полиморбидни пациенти.

Приемам приносите на дисертацията като правилно отразени, точно дефинирани и обосновани. Те могат да се определят като допълване и обогатяване на научна област на разработения дисертационен труд.

7. Критични бележки и препоръки

Дисертационният труд е написан на добър професионален език, като имам някои несъществени бележки, свързани с коректността на използваната терминология. Когато говорим за лекарства, препоръчвам да се използва терминологията, определена от

ЗЛПХМ (напр. терминът „препарати“ в табл. 13 от резултати) е коректно да се замени с лек. продукти, или ако е приложимо – с активни вещества). С оглед на представените в Раздели III-V резултати от ин силико, ин витро и ин виво експерименталните изследвания, интерес би представлявало едно по-задълбочено проучване за потенциални нежелани ефекти, следствие на лекарствени взаимодействия при пациенти, страдащи от онкологични заболявания и приемащи антрациклиновия антибиотик доксорубин (включен в терапевтичните схеми на лечение както на хематологични, така и на солидни тумори). Адювантната терапия при тези заболявания често включва хранителни добавки от растителен произход (вкл. полифенолни съединения с доказана антиоксидантна активност). В тази връзка, едни бъдещи проучвания за оценка на потенциалните им нежелани ефекти, дължащи се на взаимодействия с предписаната лекарствена терапия, използвайки разработената в дисертацията комплексна методология, биха били от практическа полза в клиничната практика.

8. Публикации, свързани с дисертационния труд

Авторът представя 19 публикации по темата на дисертацията, от които единадесет не са били използвани в предишни конкурси. В 16 от тях, доц. Георгиев е първи автор, в 2 – втори автор и в една 3 автор, което недвусмислено показва основния принос на автора в представените разработки. Справката показва, че седем от публикациите са в реферирани и индексирани списания, а две от публикациите са в списания с импакт фактор. Представени са 33 цитирания на публикациите във връзка с дисертационния труд.

Публикациите отразяват в пълнота дисертационният труд и отговарят по съдържание на справката на научните приноси на докторанта. Наукометричните данни покриват критериите за придобиване на научната степен „доктор на науките“, заложен в Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна.

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, изготвен съгласно изискванията на МУ-Варна и представя основните резултати, изводи и приноси, получени в хода на научната разработка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема: „Идентификация, анализ и оценка на фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия“ с автор доц. Калоян Георгиев, дх, представлява оригинално и задълбочено изследване с научно-приложен характер. Проучването е проведено на съвременно ниво, използвайки комплексни методологични подходи, а получените резултати са обсъдени критично и задълбочено. Приемам научните приноси и считам, че те съответстват на професионалното направление на разработваната тема.

Въз основа на направения анализ на дисертационния труд считам, че той отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника на Медицински Университет-Варна за неговото приложение, което ми дава основание да дам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка.

Препоръчвам на почитаемото Научното жури да гласува положително и да присъди на доц. Калоян Георгиев, дх, научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

15. 02. 2020 г.

Гр. София

Изготвил становището:

/проф. Вирджиния Йорданова Цанкова, дф, ERT/