

РЕЦЕНЗИЯ

От Доц . д-р АНЕТА ГАНЕВА ХУБЕНОВА, д. м.

European Registered Toxicologist

**Специалист токсикология, клинична токсикология, спешна
медицина, детски болести**

Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни иноксикации с медикаменти

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен”Доктор”**

На д-р ГАБРИЕЛА КРАСИМИРОВА КЕХАЙОВА

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

**Професионално направление: 7.3. Фармация . Научна специалност:
Токсикология**

Научен ръководител: Проф. Д-р Снежана Златева Златева, д.м.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „Проф. Д-р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА

Дисертационният труд е представен на 193 страници: 11 страници съдържанието на дисертационния труд, 2 страници използвани съкращения, 2 страници въведение, 62 страници литературен обзор , цел и задачи-2 страници.

Данните от литературния обзор, съдържащ 298 заглавия – източника, 11 на български език и 278 на латиница, осъществен от докторантката изключително коректно и подробно, показва съществуването на проблеми по отношение на лечението и овладяването на една важна група лекарствени медикаментозни отравяния – тези, свързани с широко разпространените и използвани в лечебната практика липофилни медикаменти с възможността и за изявата на остри екзогенни отравяния. Особено при предозиране на съответния лекарствен представител на тази група, трудното овладяване на токсикологични кардиотоксични проблеми,

високата смъртност при този вид настъпили остри екзогенни интоксикации, създава необходимостта да се търсят алтернативни и по-успешни методи на поведение за преодоляването им. Лекарствени средства като калциеви блокери, бета-блокери, антидепресанти и други липофилни медикаменти, широко използвани в лечебната практика, увеличават непрекъснато възможностите и за странични лекарствени реакции или остри отравяния, не винаги завършващи с успешно лечение.

В представения литературен обзор, както и във *Въведението* на дисертационния труд се обръща внимание на редица дискутабилни въпроси относно особености на сърдечно-съдовата система вкл. какво представлява кардиотоксичност, промени в дейността на сърцето – артериално налягане, сърдечна честота, сърдечен ритъм, сърдечна проводимост, екзотоксичен шок, клинични прояви при токсично въздействие върху сърдечно-съдовата система, усложнения от страна на дихателната система – въпроси, които имат отношение към представените дейности, свързани с активността на сърцето като важен орган на човешкото тяло. Особено значение се обръща на сърдечно-съдовата система като основен регулатор на всички жизнени процеси в човешкия организъм. Внимание е отделено на *липидните емулсии*, видове, наличие на пазара - конвенционални и нови форми- съдържащи витамин Е, начин на дозиране, фармакокинетика и фармакодинамика на същите, приложението им в клиничната практика и други. Даден е подробен списък на липидните емулсии със състав, с участието им в метаболизма на човешкия организъм и неговите обменни процеси. Представени са конвенционалните им форми, както и фармакологични данни, свързани с основните метаболитни процеси в човешкия организъм, в които те участват. Значителният и изключително интересен литературен обзор поставя акцент върху тяхната същност, активност и участие върху различни процеси в човешкия организъм и неговия метаболизъм.

Раздел **Цел и задачи** на дисертационния труд поставя акцента на проучването върху кардиопротективния ефект на ЛЕ /липидните емулсии / при случаите на болни, преминали за периода 2010 – 2018 година през КИЛООТ – ВМА –гр.Варна с отравяния, лекувани без използване допълнително на липидни емулсии, както и тези, на които е прилагана терапия с ЛЕ, при отчитане на определени показатели. **Целта и поставените задачи** са коректно определени от дисертантката.

В раздел **Материал и методи** на настоящия дисертационен труд са представени : Базите на реализация на дисертационния труд – Катедра Фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет по Фармация, МУ – Варна и Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на ВМА –гр.Варна.

Клиничен материал – обект на изследване са 1100 пациенти с остри интоксикации с лекарствени средства за осем годишен период /2010 – 2018 год./ – остри отравяния с липофилни медикаментозни средства, преминали през КИЛООТ – ВМА – Варна, лекувани със стандартна реанимационна и детоксично-депурационна терапия с осигурен достъп до медицинската им документация с разрешение на Комисията по етика към ВМА – МБАЛ – Варна.

Методите, използвани и прилагани при този клиничен анализ, представляват едно многопланово проучване, което има своето място в областта на клиничната токсикология.

1. **Документални методи:** Проучени са историите на заболяването на болните с остро ектогенно отравяне с токсични медикаментозни препарати, с изяви на кардиотоксични промени и проблеми, проведеното лечение, извършените лабораторни и инструментални изследвания, изхода от отравянето и съответно ефекта от него - процедури , проведени в КИЛООТ – ВМА – Варна.

Болните са разпределени в две групи: контролна група без допълнителни дози липидни емулсии /1051 пациента / и изследвана група от 49 пациента - получаващи допълнително различни ЛЕ, като са проследени по група показатели в хода на интоксикацията.

Преди началото на тези проучвания е направен изчерпателен анализ на съществуващите исторически данни за липидните емулсии, техният състав, видове за парентерално приложение, наличие на пазара – конвенционални и нови форми, съдържащи витамин Е. Подробно са описани фармакокинетиката и фармакодинамиката на ЛЕ / липидните емулсии /, начините на дозиране, нежелани лекарствени реакции, както и приложението им в клиничната практика . По литературни данни липидните емулсии се използват още от 18 – ти век.

По данни на Изпълнителната агенция по лекарствата голям е броят на липидните емулсии - като е характерно, че липидите в тях са представени като диспергирани частици, богати на триглицериди и стабилизирани от фосфолипиди – с размери, сравними с тези на хиломикроните/ 200 -400 наномикрона /. триглицеридите са базирани обикновено на растителни масла или рибено масло в по-новите емулсии с концентрация от 10 до 30 % - напр Carpentier .

Проведени опити с експериментални животни – същите са проведени върху 30 здрави мъжки плъхове / Wistar |, със средно тегло 243 грама, осигурени от Вивариума на Медицински университет гр.Варна, отглеждани в стандартни пластмасови клетки при добре вентилирано помещение и контролирани условия на околната среда – температура 25 + 2 градуса С, 12 часов цикъл на светлина/тъмнина със свободен и неограничен достъп до храна и вода. Процедурите по третирането на животните и провеждането на експериментите са извършени с разрешение и съобразени с правилата за работа с експериментални животни на Комисията по етика на Българската агенция в съответствие с националните закони и правила за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им съобразно основаващи се на Европейската директива, Обн. ДВ бр.87 от 09.11.2012 година.

За осъществяването на дисертационния труд използваните 298 литературни източника, са предимно съвременни - 2008 – 2014 година, 287 на чужд език , и 11 броя от български източника - 2002 до 2014 година.

Представен е списък на публикациите с участието на автора и свързани с дисертационния труд – отпечатани в български издания – 4 броя и 7 участия със същия проблем в орални презентации у нас и в чужбина.

Интерес представляват приложенията: 6 информационни таблици, отразяващи основния проблем на дисертационния труд , както и данни за дозиране и скорост на въвеждане на ЛЕ като антидот при остри интоксикации с верапамил, един широко използван в кардиологичната практика и едновременно достъпен във фармацевтичната мрежа лекарствен препарат, каго във връзка с това са оформени и представени

ЧЕК листове– информация за наличност в аптечната мрежа на липидни емулсии с приложени съответно 4 информационни таблици за наличието им в аптечната мрежа на Р. България, начин на прилагането им по пероален или парентерален път. Отбелязани са евентуалните им странични ефекти при приложението им като антидоти при съответното остро отравяне и са представени фармакологичните на тези липидни емулсии данни с отбелязване на безвредните ЛД 50 при опитни животни – плъхове и кучета и безвредна еднократна доза за 24 часа - 4000 – до 700 мл еднократно. Отбелязани са предполагаеми механизми на антидотно действие на липидните емулсии със съответни информационни таблици: механизъм на липиднопоглъщане и метаболитно повлияване чрез калциеви йони, инхибиране на вазодилатацията чрез вазоконстрикция, т.е. действие на адренорецепторно ниво. Или е представена една комплексна оценка чрез информационна таблица за предполагаеми механизми на антидотните липидни емулсии чрез изчерпателен анализ на историческите данни за тях, техния състав, видове за парентерално приложение, наличие на пазара, както и конвенционални нови форми, съдържащи и витамин Е. Интерес представлява подробно описанието на фармакокинетиката, фармакодинамиката на липидните емулсии /ЛЕ/, начините на дозиране, нежеланите лекарствени реакции, както и приложението им в клиничната практика. Интересни са историческите данни за липидните емулсии, както и състава им, физиологичната им роля, новите поколения липидни емулсии, фармакологичните данни, свързани с основните им качества – всичко това е отразено в литературните съвременни данни за действието им, начина на приложение с подробно и много добре онагледено и коментирано от докторантката участие на тази изключително важна група, ако бихме приели да я наречем и група за борбата с липидната пероксидация, която стои в основата на оксидативния стрес.

Оценката на извършения литературен обзор от използваните 298 литературни източника / вкл. 11 на български език / участва и определя целта и основните задачи на дисертационния труд

Целта на дисертационния труд – проучване кардиопретиктивния ефект на липидните емулсии при увреждане на сърцето, индуцирани в хода на остро екзогенно отравяне и налагащо изпълнение на поставените въпроси и задачи на дисертационния труд.

В раздел **Материал и методи** са представени базите на реализация на дисертационния труд : - Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия” на Факултат по фармация на МУ – Варна и „Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на ВМА МБАЛ – Варна”.

Глава четвърта на дисертационния труд включва: *Клиничен материал*, в който са отразени като обект на изследване 1100 пациента с остри екзогенни интоксикации с лекарствени средства, преминали за лечение в КИЛООТ – ВМА –Варна, лекувани със стандартна реанимационна и детоксично—депурационна терапия. Ретроспективното проучване обхваща 8 годишен период /2010 – 2018 год./ с осигурен от Комисията по етика към ВМА-МБАЛ-Варна достъп до медицинската документация.

За експерименталната част на дисертационния труд са използвани осигурени от Вивариума на Медицински университет „Проф.Д-р П.Стоянов” – Варна експериментални животни, отглеждани при изисквани за осъществяване на тази част от дисертационния труд условия.

Резултати от проведените проучвания на използвания Клиничен материал

Използвани са две групи болни за уточняване клиничната ефикасност на ЛЕ, *контролна група болни, на които е приложена само стандартна терапия и втора група болни, на които е включена и ЛЕ към основната комплексна терапия.* При нужда е включена допълнителна медикация : стомашна промивка с медицински въглен, инфузии на водноелектролитни разтвори, ноотропни средства, витамини от група В, кислород, 8,4% р-р на натриев бикарбонат за корекция на налична метаболитна ацидоза, атропин при брадикардия, допамин при кардиогенен шок. Интерес представляват преди всичко медикаменти, класифицирани като кардиотоксични и участващи в процеса на острия токсикологинен в момента проблем - остро отравяне.

Особено внимание се отдава на участието на предизвикалите остро медикаментозно отравяне лекарства като бензодиазепините, невротропите и SSRIs, като тези лекарства се оказва че са най-често участващи в комбинацията с приетите ЛЕ. Т.Е. използваните две групи пациенти са сравними по показател”интоксикация с кардиотоксични

медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект". Приложените таблици и фигури подкрепят тези данни.

Интересен раздел е свързан с по-детайлното участие на Верапамил - лекарствен често ползван медикамент в лечебната кардиологична практика, с който острите токсикологични инциденти са по - чести поради по-голямата му и честа употреба. Той се явява като един от най-значимите директни кардиотоксични медикаменти, приети самостоятелно и попадащи в групата на чистата верапамилова интоксикация - тези пациенти са включени в тази контролна група без ЛЕ /26 души/, т.е. групата с чиста верапамилова интоксикация. При същите са проведени набор от лабораторни изследвания, които са сравнени с промените на лабораторните показатели, лекувани с ЛЕ.

ДИСКУСИИ относно клиничната ефективност на ЛЕ при различните калциевите блокери какъвто е верапамилът

1.Относно тежестта на острата екзогенна интоксикация:

1.1.Относно тежестта на ОЕИ при медикаменти с директен кардиотоксичен ефект, какъвто е препаратът Верапамил – тежестта е определена по дозата , вида на приет медикамент, и по клиничната симптоматика: леки, средно тежки и тежки ОЕИ –при пациенти в по-напреднала възраст те са по –тежко протичащи, най-вероятно и като израз и на странични ефекти. Редица автори считат, че Верапамил-ът е най-опасният от групата на калциевите блокери. Затова параметрите на кардиотоксичността - промените в сърдечната честота, ритъмните и проводни нарушения, както и проявите от страна на цнс като световъртеж, степента на съзнанието, са сигнал за страничен ефект от използването му.

1.2.След редица изследвания и обяснения се стига до изводите, че ЛЕ показва клинично значима статистически доказана органопротекция и не се наблюдават : остро бъбречно увреждане, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност при пациенти, при които е прилагана липидна терапия.

Анализът на медицинската документация показва ,че за първи път ЛЕ са прилагани в КИЛООТ-ВМА-Варна през 2014 година. За отбелязване е фактът, че през 2018 година като антидот в

цялостната детоксично-депурационна лечебна доктрина е отбелязана най-висока честота на прилагане на ЛЕ - 21,5% . Като антидот - приет и утвърден от Българското дружество по клинична токсикология в цялостната детоксично-депурационна лечебна доктрина, това са едни от първите поучвания в тази насока в областта на клиничната токсикология – демонстрирано най-добре на табл.31, отразяващо прогресивното нарастване и на броя ОЕИ през последните 4 години. Т.е. като новаторски метод за лечение на животозастрашаващи остри екзогенни отравяния с липофилни медикаментозни средства. Специална таблица - номер 32 - отразява за периода 2010 – 2018 година използваните ЛЕ като един съвременен антидот в лечението на остри животозастрашаващи интоксикации при 49 пациента, лекувани в КИЛОТ гр.Варна. Интоксикирани и повлияни благоприятно от ЛЕ Intralipid са 30 болни - 61,22% - един изключително обнадеждаващ процент.

Представените данни от предложените за интерпретиране резултати позволяват да се дискутират всички поставени в целта на дисертационни труд въпроси относно кардиопротективния ефект на ЛЕ, клиничната ефективност и безопасност чрез използване и сравняване на основни показатели като тежест на острите екзогенни интоксикации, промените в лабораторните показатели, настъпили усложнения в хода на интоксикацията, ЕКГ - промените и промените в артериалното налягане, продължителност на болничен престой и смъртност при контролната група пациенти / тези без приложени ЛЕ/ и изследваната група с приложен ЛЕ.

От получените резултати специално внимание заслужават острите екзогенни интоксикации с ТЦА, /трицикличните антидепресанти/, които са едни от най-токсичните и агресивни медикаменти, с изключителни по тежест сърдечни увреждания, особено при интоксикации, респ.остри отравяния с тях или предозиране по отношение на сърдечно-съдовата система и клинически изявяващи се с фатални ритъмно-проводни нарушения. Въпреки, че лекарственият препарат *амитриптилин* все още се използва широко в лечебната практика и при хронична невропатична болка и фибромиалгия, той има своето място и роля в лечебната практика, но и с възможностите да предизвиква тежки, често невъзвратими, особено при остри отравяния, или предозиране, странични и токсични прояви. Т.е. да се проявява готовност при изявата им.

Много интересно са представени приложенията, оформени с цел да се акцентира върху : - фармакологичните данни и особености на дозировката, - скоростта на въвеждане на ЛЕ като антидот, - предполагаемите механизми на антидотното им приложение , - механизма на действие, - метаболитното повлияване, или „механизма на поглъщане“, - участието на калциевите йони, - инхибиране вазодилатацията, участието на вазоконстрикцията и други фактори – една комплексна оценка под формата на *информационна таблица за предполагаеми механизми на антидотно действие на липидните емулсии*.

Приноси на дисертационния труд

1. За първи път у нас се извършва систематичен обзор на ЛЕ –състав, механизъм на действие, фармацевтични продукти, нежелани лекарствени реакции, безопасен профил на приложение. Става възможно да бъде оценен кардиопротективният ефект на ЛЕ в клиничната практика.

2. За първи път у нас е изследван и доказан кардиопротективният ефект на ЛЕ върху опитни животни /плъхове/ третирани със свръхдоза Верапамил

3. За първи път е определена у нас в експеримент с опитни животни плъхове голямата терапевтична ширина на ЛЕ при еднократно приложение, с извода от възможност да се прилага при реанимация и в големи дози. Т.е. възможността от прилагането на няколкократно по-висока доза/10 мл/ кг / от препоръчаната 1,5 мл / кг /при реанимационни нужди /. Това позволява при наличие на различна тежест на остро екзогенно отравяне да се използват – да се изпробват, както и опитат - различни дозови режими.

Тези приноси на дисертационния труд чрез представяне предполагаемите механизми на антидотното действие на ЛЕ, дават възможност за установяване на различни дозови режими на ЛЕ, съобразени с различната тежест на острата екзогенна интоксикация, както и с предполагаемите антидотни механизми на действие на тези липидни емулсии: феномен на „липидното поглъщане“, ускорен метаболизъм на мастни киселини с доставка на АТФ, подобрен миокарден контрактилитет

чрез повишаване на вътреклетъчния калций и последваща гладкомускулна вазоконстрикция, както и ихибирание на вазодилатацията и вазоконстрикторни ефекти, медиирани от активиране на алфа- и адренорецепторите. *Т.е. това са обобщените предполагаеми ефекти на антидотното действие на липидните емулсии* – отразени на 6 приложени информационни таблици.

Като важен момент са отразените в обсъждане на лабораторния експеримент въпроси: относно кардиопротективния ефект, влиянието на ЛЕ върху сърдечната честота на експерименталните животни след приложение на ниска и висока доза, наблюдение върху възможните нежелани ефекти свързани с високата доза ЛЕ, хистологично анализирано състоянието на черен и бял дроб, сърце, и съответно оценка на ефикасността на ЛЕ по отношение преживяемост на опитните животни плъхове. Установено е, че най-добри резултати се наблюдават при опитните животни плъхове, лекувани с ЛЕ във висока доза 10 мл/кг – доза, която е 7 пъти по-висока от препоръчваната за ресусцитация на хора – при тях се установяват най-високи средни стойности на сърдечната честота в 30-та минута, което потвърждава нейния положителен инотропен ефект. Изключителното интерпретиране на експерименталния материал от докторантката показва нейната задълбочена интерпретация не само на използваните литературните източници по тези въпроси, а и интерпретирането на получените от нея резултати и наблюдения.

Изводите от клинично-експерименталното подробно проучване, оценката на получените резултати предполагат, че ЛЕ могат да се използват като новаторски метод за лечение на остри екзогенни интоксикации при хора с налична хемодинамична нестабилност и в случаите, когато стандартните протоколи за реанимация се окажат неефективни.

Изводите от експерименталното и обширно проведено клинично изследване създават възможност и за клиничната токсикологична практика да се включат иновативните установени и подкрепени от този дисертационен труд резултати., много подробно и компетентно представени от докторантката.

Предложената схема за лечение с обобщенията и задълбочената интерпретация на установените резултати от експерименталните и

клинични проучвания дава възможност многоплановата иновативност на този дисертационен труд да намери своето място във водещи в медицинската наука научни изследвания.

Много интересно и задълбочено, представени в изводите от проведеното клинично проучване резултати, установяват че дозирането на ЛЕ е необходимо да се съобразява с тежестта на острата екзогенна интоксикация. Това докторантката постига чрез определяне на три дозови режима: при леки ОЕИ продължителна интравенозна инфузия за 24 часа или общо 500 мл за 24 часа, /0,3 мл кг, при средно тежки остри екзогенни интоксикации 0,6 мл /кг тегло продължителна интравенозна инфузия за 24 часа, а при тежки ОЕИ – струйно вливане на 1,5 мл/кг за време 5 минути, последвано от средно висока доза – 0,6 мл / к. т. за 24 часа.

Изводите от лабораторния експеримент подкрепят резултатите от клиничното проучване, доказващо по безспорен начин самостоятелните кардиопротективни свойства на ЛЕ и подкрепят по безспорен начин клиничното приложение на липидните емулсии на базата на нейната ефективност и безопасност – ЛЕ в дози 1,5 мл/кг са безопасни по отношение на мастна обмяна, чернодробни и бъбречни показатели, потвърдени от лабораторен и хистологичен анализ.

Предложената в *Заключението* схема на лечение при пациенти с остри липофилни медикаментозни интоксикации дава възможност за намаляване продължителността на болничния престой, себестойността на провежданото лечение и риска от фатален изход.

В Отдел *Приноси на дисертационния труд* интерес представляват изложените шест добре и компетентно оформени приложения, които допълват цялостния характер на дисертационния труд на докторантката с възможността клиницистът да получи една компетентна информация относно третираните и изключително интересни с голяма стойност възможности да се справя с една сериозна група остри екзогенни отравяния.

Списъкът на участията и публикациите по така представените от докторантката в оформен за това списък публикации и участия в научни прояви, подкрепя и извежда на преден план постигнатото от тази изключително интересна и представена по изключително иновативен

начин дисертационна разработка, предложена за рецензиране. Това е един огромен многопланов дисертационен труд, с изключително достойно място в областта на експерименталната медицина и в областта на клиничната токсикология.

Месец февруари , 2020 година

Рецензент доц. д-р Анета Хубенова