

До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р-109-14/22.1.2020 г.
на Ректора на Медицински университет – Варна

На ваш протокол № 1 / 29.1.2020 г.
Приложено представям:

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм,
Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

На дисертационния труд за присъждане на ОНС „доктор”
Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт. Професионално направление:
7.3. Фармация. Научна специалност: Токсикология
Форма на докторантурата – задочна

Автор: **Д-Р ГАБРИЕЛА КРАСИМИРОВА КЕХАЙОВА**
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
КАТЕДРА „ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ”

Тема: **“КАРДИОПРОТЕКТИВЕН ЕФЕКТ НА ЛИПИДНА ЕМУЛСИЯ ПРИ
ОСТРИ ЕКЗОГЕННИ ИНТОКСИКАЦИИ С МЕДИКАМЕНТИ”**

Научен ръководител: **проф. д-р Снежана Златева Златева, дм**
МУ- Варна

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта.

Кратки биографични данни: *Д-р Габриела Кехайова* е родена в г. Русе. Завършва средното си образование в СОУ с преподаване на немски език. Владее немски и английски език. През 2008 година завършва курс по Морска медицина – първия випуск в България. През 2011г. завършва медицина в г. Варна. През 2013 година завършва курс по Клинична Хомеопатия към Европейската школа по Клинична Хомеопатия, към Laboratories Boiron. От 2015 година работи като асистент по фармакотерапия и фармакология в катедрата по „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“ към факултета по фармация на МУ-Варна.

Познаване на проблема. Трудът на *д-р Кехайова* е посветен на медицински въпрос, важен за токсиколози, фармаколози, анестезиолози, терапевти и педиатри – приложение с цел кардиопротекция на липидните емулсии при остри медикаментозни отравяния.

Известно е, че острите медикаментозни интоксикации са най-честите отравяния в световен мащаб и представляват сериозен проблем. Това важи и за България, като най-висока е честота на отравянията с бензодиазепини, невролептици и сърдечно-съдови лекарства, а най-висок леталитет се наблюдава при интоксикациите с трициклични антидепресанти, калциеви антагонисти и сърдечни гликозиди. Сърдечно-съдовата система (ССС) е мишена на различни токсични агенти, постъпващи в кръвообращението, в т. ч. много лекарствени средства, притежаващи изразена кардиотоксичност (антидепресанти, невролептици, локални анестетици, β -блокери и

калциеви антагонисти). Въпреки съвременните методи за лечение, усложненията от страна на ССС са една от основните причини за смърт при острите екзогенни интоксикации (ОЕИ).

Приложението на липидните емулсии (ЛЕ) като антидот е нов метод, който през последните 15 години се разглежда като алтернативен за лечение на отравяния с липофилни токсични съединения. Голяма част от наблюдаваните интоксикации с медикаменти касаят точно такива липофилни лекарства.

Към момента в България няма съобщения за по-мощни проучвания върху кардиопротективния ефект на ЛЕ, както върху хора, така и върху лабораторни животни. Именно това дава основание на *д-р Кехайова* да се съсредочи върху тези въпроси.

Дисертацията на *д-р Кехайова* съдържа общо 193 страници, онагледен е с 42 фигури, 38 таблици, 24 снимки и 6 приложения. Книгописът включва 298 заглавия, от които 11 на кирилица и 287 на латиница.

Трудът е структуриран по класическия модел и включва: въведение 2 стр., Литературен обзор – 46 стр.; Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 4 стр.; Клинично проучване – резултати, обсъждане и изводи – 64 стр.; Лабораторен експеримент с опитни животни – резултати, обсъждане и изводи – 24 стр.; Обобщена дискусия – 6 стр., Заключение – 1 стр., Приноси – 1 стр.; Приложения – 5 стр., Публикации и научни прояви свързани с дисертационния труд – 3 стр. и Библиография – 20 стр.

Във връзка с дисертационния труд са посочени 4 публикации (при 2 от тях *д-р Кехайова* е първи автор) и 10 участия в научни форуми (в 9 първи автор), които са достатъчни за допускане до защита според правилника на МУ-Варна. Приложен е необходимия доказателствен материал.

Литературният обзор обхваща 53 стр. Той е подробен преглед на 298 публикации, свързани с темата на дисертацията, от които почти 50 % са от последните 10 год. Разгледани са въпросите, засягащи медикаментозната кардиотоксичност, липидните емулсии (ЛЕ) – исторически данни, състав, физиологична роля на мастните киселини, ЛЕ налични понастоящем на пазара, фармакологични данни за ЛЕ, ЛЕ като антидот и по-специално при липофилни токсични субстанции, дозировка и начин на приложение на ЛЕ като антидот, приложение на ЛЕ като антидот при липофилни медикаменти, НЛР свързани с приложението на ЛЕ, използването на ЛЕ като антидот в България.

В *заключението* на обзора *д-р Кехайова* очертава проблемите, свързани с лечението на остри интоксикации с липофилни медикаменти: труден за овладяване кардиотоксичен синдром и висока смъртност въпреки навременното лечение:

- Неяснота по въпроса за дозирането на ЛЕ при интоксикации различни от тези с местни анестетици.
- Неяснота по отношение усложненията, които може да предизвика ЛЕ при приложение във висока доза и скорост.
- Спорът около въпроса има ли ЛЕ самостоятелни кардиопротективни свойства и може ли да се прилагат като единствен антидот на липофилни интоксикации.

Целта на дисертационния труд е формулирана от автора точно и ясно. При това са поставени за изпълнение **4 задачи** (3 свързани с клиничното проучване и 1 с лабораторния експеримент с опитни животни), логично изведени от тази цел. Това до голяма степен предопределя и доброто изпълнение на планираното проучване.

Материал. В клиничното ретроспективно проучване д-р Кехайова включва общо 1100 пациента разделени на две групи – I група (контролна – 1051 пациента) с остри екзогенни интоксикации (ОЕИ), разделена по тежест на 3 подгрупи и нелекувани с ЛЕ и II група (49 пациента) – лекувани с различни ЛЕ. Всички са хоспитализирани в КИЛООТ- ВМА- Варна за периода 2010-2018 год. и лекувани със стандартна реанимационна и детоксично-депурационна терапия.

Опитите авторът провежда върху 30 здрави мъжки Wistar плъхове, отглеждани при стандартни условия.

Методи.

В Първата (клинична част) на дисертацията е направен сравнителен анализ на някои показатели, получени от медицинската документация на пациентите. Проследени са определени клинични, инструментални и лабораторни показатели преди и след прилагане на ЛЕ, с цел отчитане на ефекта и НЛР.

В експерименталната част на дисертацията са използвани инструментални и биохимични методи, хистологичен анализ чрез светлинна микроскопия, както и определени експериментални вещества. Подробно е описана дизайна на проведения експеримент.

И в клиничната и в експерименталната част на дисертацията са подбрани и използвани подходящи статистически методи.

Както при клиничното, така и при експерименталното проучване са спазени необходимите етични норми.

Резултати клиничен материал. Пациентите са разделени на 2 групи – I гр.(контролна) – пациенти на които е приложена стандартната терапия и II гр. (изследвана група), пациенти при които към стандартната терапия е прибавена ЛЕ.

1. Анализирани са етиологията на отравянето и е установено, че сърдечно-съдовите медикаменти, невролептиците, бензодиазепините, антидепресантите, антиепилептиците НСПС и SSRIs са най-често използваните лекарства при суицид. Вниманието на автора е бил насочен най-вече към медикаментите с едновременно директен и индиректен ефект и към тези само с директен кардиотоксичен ефект. И в двете групи най-често са бензодиазепините, невролептиците, ТЦА, SSRIs.

2. Извършена е **сравнителна характеристика на демографските показатели** на пациенти с ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект в контролната и изследваната група пациенти. Анализът показва, че двете групи са сравними по възрастово разпределение и пол, както и по показател „суицид“, който е най-честата причина за предозиране. Суицидният опит се среща много по-често при пациенти с ЛЕ.

3. Сравнението показва следните резултати по отношение **придружаващите заболявания**: Депресията е най-разпространеното заболяване и в двете групи пациенти. Следват артериалната хипертония и шизофренията. Няма сигнификантна разлика в процента на придружаващите заболявания при контролната и изследваната група и те са сравними по този показател.

Разгледани са **ОЕИ с липофилни медикаменти, които имат директен кардиотоксичен ефект** – калциевите блокери, β -блокери, смесените с Verapamil интоксикации и сърдечните гликозиди. Авторът прави заключението, че тази група пациенти е сравними по тези медикаменти с групата ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с индиректен и директен кардиотоксичен ефект.

Сравнителният анализ на *ОЕИ с Verapamil* в контролната и изследваната група пациенти установява сравнимост по показателите „пол“, „средна възраст“ и „коморбидност“.

2. Клиничната ефективност на ЛЕ. За нейната оценка е направен анализ на тежестта на ОЕИ, като са сравнени настъпилите усложнения в хода на интоксикацията, промените в лабораторните показатели (КФК и КФК-МВ, тропонин, РаО₂, кръвна захар), промените в алкално-киселинното равновесие и кръвните газове, ЕКГ и артериалното налягане, продължителността на болничен престой и смъртността в контролната и изследваната група пациенти.

ОЕИ са разпределени по тежест на леки, средно тежки и тежки.

Анализът на медицинската документация на ОЕИ с директни кардиотоксични медикаменти (Verapamil) показва, че статистически достоверно, средното количество приет Verapamil в изследваната група с ЛЕ е почти двойно по-голямо в сравнение с контролната група, което определя и по-голяма тежест на интоксикациите, на които е приложена ЛЕ.

Сравнителният анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ не установява значима разлика в двете групи по показател „КФК и КФК-МВ“. Липсва сигнификантност в двете групи и по отношение промените в тропонина, кръвната захар, РаО₂, което показва сравнимост и по тези показатели. Установено е, че сигнификантно по-рядко метаболитна ацидоза се наблюдава при пациенти, лекувани с ЛЕ.

Направен е **сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil** в контролната и изследваната група болни. Това отново са сърдечни ензими маркери за миокардно увреждане (КФК, КФК-МВ, тропонин, кръвна захар, кръвно-газов анализ). Макар и да липсва достоверност при сравнението промените в тези показатели говорят за по-тежко протичане на интоксикациите при пациентите лекувани с ЛЕ. По отношение на настъпилите усложнения, контролната и изследваната група са съпоставими по следните усложнения: ОДН, ОСН, екзотоксичен шок, пневмония, белодробен оток, токсичен хепатит, токсичен делир, ВСС, сепсис и гърч. В изследваната група с ЛЕ, статистически достоверно не се наблюдават ОБУ, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност. В групата с ЛЕ, внезапна сърдечна смърт сепсис и гърч не се наблюдават.

Дозирание на ЛЕ като антидот в КИЛООТ-ВМА-Варна. То се определя от тежестта на интоксикацията и се препоръчват ниска, средна и висока (реанимационна) доза – съответно 0,3 ml/kg, 0,6 ml/kg за 12-24 часа.

Наблюдение за нежелани лекарствени реакции, смързан с приложението на ЛЕ като антидот. Анализът по отношение промените в лабораторните показатели при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект показват, че при нито един пациент, лекуван с ЛЕ не се наблюдават НЛР по отношение на хемодинамика, белодробна, бъбречна, чернодробна функция и мастна обмяна. ЛЕ не води до: повишение на трансаминазите, белодробен оток, тромбоцитопения и не влошава бъбречната функция.

Изводи от клиничното проучване. На базата на анализа на получените резултати д-р Кехайова прави 7 добре обосновани и ясно формулирани изводи, с важно значение за практиката.

Резултати от лабораторния експеримент. Обект на проучването са 30 мъжки Wistar плъхове, върху които е създаден модел на кардиотоксичност с Verapamil и са лекувани с ниска и висока доза липидна емулсия Intralipid 20%.

Целта на експеримента е доказване на кардиопротективния ефект на 20 % ЛЕ при отровените с Верапамил опитни животни

В хода на експеримента са проследявани динамично промените в сърдечната честота и преживяемостта на плъховете. Проследени са ранни биохимични маркери свидетелстващи за миокардно увреждане на изследваните животни: сърдечни ензими, както и биохимични показатели за възможни нежелани реакции от страна на черния дроб и бъбреците, свързани с приложението на ЛЕ върху опитните животни.

Изводи от лабораторния експеримент: При анализа на получените резултати д-р Кехайова отчита 100% преживяемост сред животните; при отровените с верапамил плъхове са установени нормални стойности на КФК- МВ (свидетелство за кардиопротективния ефект на ЛЕ); високата доза на ЛЕ е по-ефективна, но и безопасна по отношение на мастната обмяна, чернодробните и бъбречните показатели; лабораторния експеримент по безспорен начин *доказва самостоятелния кардиопротективен ефект на ЛЕ и подкрепя клиничното ѝ приложение.*

Обобщена дискусия. Д-р Кехайова обсъжда всички въпроси относно кардиопротективния ефект на ЛЕ.

Двете групи пациенти са съпоставими по всички показатели.

За оценка ефективността на ЛЕ е анализирана тежестта на ОЕИ с Verapamil, настъпилите усложнения в хода на интоксикацията, промените в лабораторните показатели, ЕКГ, артериално налягане, продължителност на болничен престой и смъртност.

- Установена е по-голяма тежест на пациентите при, които е приложена ЛЕ.
- При анализа на лабораторните показатели, като маркер за тежест на ОЕИ, резултатите индиректно доказват кардиопротективния ефект на ЛЕ.
- При проследяването на настъпилите в хода на ОЕИ усложнения се установява, че прилагането на ЛЕ води до клинически значима органопротекция.
- Прилагането на ЛЕ намалява тежестта на ритмично/проводните сърдечни нарушения възникнали в хода на интоксикацията.
- Прилагането на ЛЕ стабилизира хемодинамиката и предотвратява развитието на екзотоксичен шок още в първите часове на инфузията.
- В двете групи медикаменти не се установява статистически достоверно различие в продължителността на болничния престой.
- Смъртността при пациентите лекувани с ЛЕ е 2,29 пъти по-ниска в сравнение с контролната група.
- По-ниската смъртност при лекуваните с ЛЕ е от изключително значение за клиничната практика, особено що се касае до групата на отровените с Верапамил, въпреки двойно по-голямата доза приета от тях.

Авторът дискутира още най-ефективната доза на ЛЕ, скоростта на инфузията ѝ, а също и клиничната безопасност от приложението ѝ.

Дискутират се и резултатите от лабораторния експеримент, които потвърждават резултатите от клиничното проучване за терапевтична ефективност и безопасност на ЛЕ, използвани като антидот при ОЕИ с липофилни субстанции (медикаменти). Ще повторя: *резултатите от експеримента доказват по безспорен начин самостоятелния кардиопротективен ефект на ЛЕ!*

Приносите от дисертационния труд на д-р Кехайова (5 на брой) са ясно формулирани и безспорни. Остава пожеланието тя да споделя своя опит с колегите, които имат отношение към тази патология и съответно възможностите за терапевтична

намеса, което ще доведе до намаляване на смътността и продължителността на болничния престой, особено при най-тежките случаи.

Забележка: препоръчвам на д-р Кехайова да оформи своя труд като монография, която ще даде възможност на повече колеги да се запознаят с нейния безценен опит.

Държа още да отбележа, че трудът е написан на ясен и максимално изчистен от чуждици български език, а материалите са отлично подредени и представени. Текстът се чете лесно и с удоволствие, при това д-р Кехайова се е съобразила с много от забележките, които имах по отношение на първоначалния вариант на дисертационния труд, който ми беше предоставен.

Авторефератът съдържа всички основни данни и послания на дисертацията и е добре онагледен.

Оценка на професионалните и лични качества на докторанта. От дисертационния труд с който се запознах, намирам, че д-р Кехайова притежава необходимите знания и умения, методични и аналитични възможности, които е придобила в хода на разработката на дисертационния труд. Тя демонстрира добри възможности в решаването на поставените цел и задачи, умения за работа с литературни източници, добро познаване на клиничните случаи и методите на изследване които използва. Тя показва също добри възможности при оформянето на научни публикации и съобщения. Има необходимата компютърна грамотност, умее да работи в екип. Всичко това е необходимо за успешното разработване на един дисертационен труд.

Заклучение. Дисертационният труд на д-р Кехайова е плод на добросъвестно извършени научни проучвания в една сравнително нова област на токсикологията и клиничната фармакология. Използвани са наложили се в ежедневната практиката методики. Приносите на дисертацията са безспорни. Вярвам, че ще се намерят ентузиастични, които да допринесат за внедряването на липидните емулсии като антидот при отравяне с липофилни медикаменти и субстанции в ежедневната практика като зедължителен терапевтичен метод.

Представеният труд отговаря в наукометрично отношение на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна за ОНС „Доктор”.

Имам всички основания да препоръчам на уважаемите членове на НЖ да присъдят на д-р **Габриела Красиминова Кехайова** ОНС „Доктор”.

14.03.2020 г.
гр. Пловдив

Изготвил:
проф. д-р Тоньо Шмилев, дм

