

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Петко Пенков Маринов д.м.
Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, МУ-Варна

Относно: процедура за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ с кандидат д-р Габриела Красиминова Кехайова.

Със заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-14/22.01.2020 г., въз основа Решение на Факултетния съвет при Факултет „Фармация“ към МУ – Варна по Протокол № 33/16.01.2020 г. съм избран за член на Научното жури, а на основание на Протокол № 1/29.01.2020 г. съм определен да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ с кандидат д-р Габриела Красиминова Кехайова.

Тема: „Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни интоксикации с медикаменти“

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.

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“ при МУ - Варна

По процедурата д-р Габриела Кехайова е представила всички необходими документи съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и на Правилника за развитието на академичния състав на МУ – Варна.

Биографични данни:

Габриела Красиминова Кехайова е родена в гр. Русе през 1986 г. През 2005 г. завършва средно училище с преподаване на немски език „Фридрих Шилер“ в гр. Русе. През 2011 г. завършва Медицина в МУ-Варна. През 2013 година завършва курс по Клинична Хомеопатия към Европейската школа по Клинична Хомеопатия, към Laboratories Boiron. Д-р Кехайова работи в продължение на две години като медицински представител в „Екофарм България“ - ЕООД. От 2015 година работи като асистент по фармакология и фармакотерапия в катедрата по „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ към факултета по фармация на МУ-Варна. Владее немски и английски език. Допълнителни курсове: летен стаж в Университетска болница „G. Rodolico“, Катания, Италия – 2009 г. и курс по морска медицина – 2009 г.

Учебно- преподавателска дейност

Д-р Габриела Кехайова, започва преподавателската си дейност през 2015 година. Води упражнения по фармакология и по фармакотерапия на студенти по фармация в МУ - Варна.

Актуалност на темата: Първите съобщения за прилагане на интравенозни липидни емулсии (ИЛЕ) в токсикологичната практика са свързани с редуциране токсичността на локалните анестетици при експериментални животни. При човек ИЛЕ е приложена през 2006 г. за лечение на системни токсични ефекти, предизвикани от локални анестетици. Локалните анестетици намират широко приложение за повърхностна анестезия, инфилтрационна анестезия, нервен блок, включително епидурална и спинална анестезия. Локално-

анестетичната системна токсичност (ЛАСТ) е най-опасното усложнение при тяхното приложение в медицинската практика. Практическото приложение на ИЛЕ при ЛАСТ е уточнено в указанията на Асоциацията на анестезиолозите във Великобритания и Ирландия, Американския колеж по токсикология и Американската асоциация по регионална анестезия и лечение на болката. След оптимистичните резултати от прилагането на ИЛЕ за лечение на ЛАСТ, усилията се насочиха към нейното използване и при интоксикации с други липофилно разтворими ксенобиотици. В последващи съобщения се демонстрира лечебния ефект на ИЛЕ при остри интоксикации с калциеви антагонисти, бета блокери, трициклични антидепресанти, антипсихотици, които нерядко са животозастрашаващи и за много от тях липсва специфичен антидот. Кардиотоксичните и церебротоксичните им ефекти са водещи в клиничната им картина. В дисертационния труд на д-р Гаабриела Кехайова се посочва нова възможност за тяхното купиране.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 193 страници. Онагледен е с 42 фигури, 38 таблици и 23 снимки и 6 приложения. Литературният обзор съдържа 298 източника, от които 287 на латиница и 11 на кирилица. Трудът е структуриран съобразно класическия модел и включва: Въведение – 2 страници; Литературен обзор – 48 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 6 страници; Резултати и дискусия – 88 страници; Изводи – 2 страници; Заключение – 1 страница; Приноси – 1 страница; Приложения – 6 страници; Публикации и участия във връзка с дисертационния труд – 3 страници; Използвани източници – 26 страници.

Глава I. Литературен обзор. В него акцентът е в обширно и задълбочено разглеждане на различни характеристики на липидните емулсии – състав, форми, фармакологични характеристики, приложение в токсикологичната практика, механизми на антидотно действие, препоръчана дозировка, възможни нежелани реакции.

Глава II. Оценката на данните от литературния обзор. Формулирани са три групи нерешени проблеми:

- има ли място ИЛЕ в лечението на интоксикации, различни от тези с локални анестетици?
- какъв е рискът от усложнения при прилагане на ИЛЕ във висока доза и с по-голяма скорост?
- притежава ли ИЛЕ самостоятелни кардиопротективни свойства и може ли да се използва като антидот при интоксикации с липофилни вещества, различни от локалните анестетици?

Глава III. Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е да се проучи кардиопротективния ефект на ИЛЕ при медикаментозни интоксикации. Поставени за решаване са 4 задачи. Три от тях имат клиничен характер, а една е експериментална. Целта и задачите са конкретни и правилно формулирани.

Глава IV. Материали и методи. Клиничното изследване обхваща голям брой пациенти и е проведено в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии във ВМА – Варна. Обект на проучването са 1100 пациенти с остри медикаментозни интоксикации в периода 2010 – 2018 г. Те са разделени в две групи. Група, получили ИЛЕ от 49 пациенти и контролна група от 1051 болни, лекувани без ИЛЕ. Експерименталното изследване е проведено върху 30 бр. здрави мъжки плъхове. Процедурите по третирането на животните и провеждането на експериментите са извършени с разрешение и в съответствие с правилата за работа с експериментални животни на Комисията по етика на Българската агенция по безопасност на храните. Използваните методи – документални, инструментални, биохимични, хистологични, статистически спомагат за решаване на поставените цел и задачи.

Глава V. Резултати от клинични проучвания. Възприетият от дисертантката подход за оценка на клиничната ефективност на ИЛЕ включва разделяне на пациентите на две групи. Изследвана група пациенти, на които към стандартната терапия е добавена ИЛЕ и контролна група, на които ИЛЕ не е включвана. В резултат на клиничното проучване е доказано статистически достоверно намаляване на леталитета, липса на остро бъбречно увреждане, на моъчен оток и на синдром на полиорганна недостатъчност в изследваната група. Приложението на ИЛЕ е оценено като безопасно, защото не са регистрирани нежелани лекарствени реакции от страна на хемодинамиката, белодробната, бъбречната и чернодробна функции, не са установени отклонения в липидния профил, както и на тромбоцитопения. Определени са 3 дозови режима на приложение на ИЛЕ според тежестта на интоксикация, с възможно практическо приложение.

Глава VI. Резултати от лабораторния експеримент с опитни животни. За потвърждаване на терапевтичния ефект на ИЛЕ е планиран и проведен експеримент с опитни животни. На плъхове е приложен Verapamil в доза 15 мг/кг, като при всички е настъпила асистолия средно след 43,33 минути. Всички плъхове, които предварително са получили 1,5 мл/кг Intralipid 20% преживяват. Но тъй като в клиничната практика такова претретиране на пациентите е невъзможно, експериментът продължава. Две групи плъхове, 5 минути след третиране с Verapamil получават Intralipid 20% в дози съответно от 1,5 мл/кг и 10 мл/кг. При последните две групи експериментални животни преживяемостта е 100%. Проведеният експеримент недвусмислено доказва самостоятелните кардиопротективни свойства на ИЛЕ и потвърждава нейната клинично установена ефективност и безопасност. Установено е, че по-високите дози Intralipid 20% (10 мл/кг) са по ефективни.

Изводи от дисертационния труд. Направените от д-р Кехайова 7 извода от клиничното проучване и 5 извода от експерименталните изследвания са логичен завършек на показателните резултати от клиничната и експериментална част.

Приноси на дисертационния труд. Дисертантката извежда и формулира пет приноса, въз основа на разработката на дисертационния труд, които напълно одобрявам. Тези приноси обогатяват клиничната токсикология у нас и имат определен научно-практически характер. Категорично е доказан кардиопротективния ефект на ИЛЕ върху опитните животни, третирани със свръхдоза верапамил. Експериментално е доказана и голямата терапевтична ширина на Intralipid 20% при еднократно приложение, както и отсъствието на сериозни нежелани лекарствени реакции, включително и при използване на по-високи дози. Всичко това дава основание ИЛЕ да се възприеме като достъпен и безопасен лечебен метод при лечението на интоксикациите с верапамил. Изготвените шест практически приложения под формата на информационни таблици ще са от полза на лекарите, лекуващи пациенти, интоксикирани с липофилни ксенобиотици.

Публикационна активност: Д-р Габриела Кехайова представя четири публикации, свързани с дисертационния труд, в две от които е първи автор. Дисертантката е представила и 7 участия във връзка с разработената тематика. Това показва, че настоящия труд е лично дело на авторката.

Авторефератът, представен по дисертационния труд е изготвен съгласно изискванията и е отлично онагледен.

Заклучение: Дисертационният труд на тема „Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни реакции с медикаменти“ е актуален, навременен и е посветен на значим проблем. Той има приносен характер към българската клинична токсикология. Представеният труд отговаря и покрива критериите 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“.

Препоръчвам на уважаемите членове на специализираното научно жури да гласуват положително за защитата на дисертационния труд на д-р Габриела Красиминова Кехайова и да и присъдят образователната и научна степен „ДОКТОР“ от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Токсикология“.

гр. Варна
27.03.2020 г.

проф. д-р Петко Маринов д.м.

