

До **Председателя на научното жури определено
със заповед № Р-109-14 от 22.01.2020 г.
на Ректора на Медицински Университет
“Проф. Параскев Стоянов“-Варна**

СТАНОВИЩЕ

от професор Иван Михайлов Съмналиев, дмн
катедра „Медицина на бедствените ситуации“
на МБАЛ-София, ВМА

Относно: Дисертационен труд на доктор Габриела Красиминова Кехайова, докторант към катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет „Фармация“ при МУ-Варна, за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Токсикология“.

На основание на решение на Факултетния съвет при Факултет „Фармация“ към МУ-Варна по **Протокол № 33/16.01.2020 г.** и със **Заповед № Р-109-14 от 22.01.2020 г.** на Ректора на МУ-Варна съм избран за член на научно жури, а на **основание Протокол № 1 от 29.01. 2020 г.** съм определен да изготвя становище на дисертационен труд на тема: *„Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни интоксикации с медикаменти“* по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Токсикология“ с кандидат Габриела Красиминова Кехайова. Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински Университет-Варна.

Кратки биографични данни и кариерно развитие.

Доктор Габриела Красиминова Кехайова завършва Медицински Университет, гр. Варна през 2011 с придобита квалификация „Магистър“ по Медицина. Две години работи като медицински представител в „Екофарм България“-ЕООД, а от м. февруари 2015 г. и до момента е асистент, докторант и специализант по фармакология в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет „Фармация“ при МУ-Варна.

Има изкарани допълнителни курсове както следва: Диплома за владение на немски език ниво B2 (2005 г.); летен стаж в Университетска болница “G. Rodolico”, Катания, Италия (2009); курс по морска медицина (2009) и курс по хомеопатия към Европейската школа по клинична хомеопатия (2011-2013). Владее много добре немски и английски език. Притежава нужните компютърни умения.

Оценка на актуалността на темата на дисертационния труд.

Липидните емулсии (ЛЕ) в качеството им на средства за парентерално приложение в медицината не са новост, както е отбелязано в литературния обзор. Това, което ги прави особено интересни и актуални е възможността им да се използват при лечение на определен тип остри интоксикации, в частност с местни анестетици. Допълнително много важна характеристика на тяхната биологична активност се явява антидотното им действие при отравяния, включително живото застрашаващи, с липофилни лекарствени препарати. Тук се отнасят и лекарства с широко клинично приложение като сърдечно съдови медикаменти, антидепресанти, антипсихотици и други. Българската клинична токсикология има своите успехи в използването на липидните емулсии като антидоти на различен тип интоксикации, включително причинени от ФОС и токсини от биологичен произход. Считаю, че всеки един издържан в клинично и научно отношение дисертационен труд, посветен на допълнителното охарактеризиране на липидните емулсии като антидоти и средства за лечение на остри отравяния с липофилни медикаменти следва да се приеме като нов принос в тази насока.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на **193 страници**. Онагледен е с **42 фигури, 38 таблици и 23 снимки**. Цитираните източници са **298**, от които 287 на латиница и 11 на кирилица.

Глава I. Литературен обзор. Достатъчно задълбочен и с широка информативност по отношение на различни аспекти на липидните емулсии и тяхното приложение (видове, състав, ефекти върху организма, дозировки, възможни механизми на действие, странични ефекти и др.) в медицината. За това допринася и онагледяването му с 6 фигури и 2 таблици.

Глава II. Оценката на данните от литературния обзор. Направен е кратък и ясен критичен анализ на актуалните данни от литературата. Посочват се нерешените проблеми по въпроси, свързани с дозировката на липидните емулсии, възможните усложнения при въвеждането им във високи дози и наличието на потенциал за антидотно действие при самостоятелно прилагане.

Глава III. Цел и задачи. Според мен целта на дисертационния труд е доста разгърната, но я приемам като вземам под внимание широкия кръг от въпроси, които дисертантката е поставила като обект на своето проучване. За изпълнението на целта са формулирани общо четири основни задачи. Най-общо се делят на клинични проучвания и експериментални изследвания. Задачите са точно и ясно дефинирани.

Глава IV. Материали и методи. Клиничните проучвания обхващат 1100 пациенти, лекувани за остри медикаментозни отравяния в КИЛООТ- ВМА- Варна, за период от 8 години. Проучваната кохорта е разделена на две групи - контролна група без ЛЕ (1051) и изследвана група, получаващи ЛЕ (49). Експерименталната част е проведена върху 30

бр. плъхове, третирани съобразно нормативните документи в Р България. Използваните методи (статистически, инструментални, биохимични и др.) позволяват осъществяването на поставените задачи и са гаранция за тяхното успешно изпълнение.

Глава V. Резултати от клинични проучвания. Получените в хода на изпълнението на задачите данни, обхващащи широк кръг показатели, са изложени добросъвестно, акуратно и не поставят под съмнение личното участие на дисертантката при тяхното реализиране. Подробните таблици и фигури, съпътстващи клиничните резултати и тяхната прецизна статистическа обработка, дават ясна представа за отговорното отношение на дисертантката и обема на извършената от нея работа. Искам да отбележа данните, които доказват, че добавянето на ЛЕ към стандартната терапия на ОЕИ, причинени от медикаменти с кардиотоксично действие, осъществявано по директен и индиректен или само по директен механизъм, има решаващо значение за протичането интоксикацията. Представени са резултати, които демонстрират по-ниска смъртност при ОЕИ (статистически достоверна) с директни и индиректни кардиотоксични медикаменти, при които е приложена терапия с ЛЕ. Това определя важно място на липидните емулсии, в качеството им на антидотни средства, като допълнение към стандартния терапевтичен подход. Ясно е показано, че използването на липидни емулсии, в хода на лечение на остри екзогенни отравяния, не води до настъпване на нежелани лекарствени реакции. Клиничната част от резултатите завършват с тяхното обсъждане, като тук следва да се изтъкне определянето на дозовия режим на липидните емулсии, в зависимост от тежестта на интоксикацията, което има важно практическо значение.

Глава VI. Резултати от лабораторния експеримент с опитни животни. Експерименталната част на дисертационния труд е планирана и изпълнена прецизно. Получените резултати ясно сочат две неща. Първо, че Verapamil предизвиква кардиотоксичност и острата интоксикация с него, без подходящо третиране, води до летален изход. Второ, безспорно се доказва положителния ефект на Intralipid 20%, въведен като пред третиране или терапевтично, върху протичането на отравянето. Всички проследявани параметри – преживяемост, биохимични данни и хистологични находки потвърждават ползата от използване на липидна емулсия. Намерена е зависимост между дозата на Intralipid 20% и неговата ефективност. Важно е да се отбележи отсъствието на нежелани клинични реакции при използваните в опитите дози на липидната емулсия.

Изводи от дисертационния труд. Приемам напълно направените от дисертанта изводи както от клиничното проучване (7 на брой), така и от експерименталните изследвания (5 на брой).

Приноси на дисертационни труд. Формулирани са пет приноса, следващи разработката на дисертационни труд, с които съм напълно съгласен. Като имам предвид големия обем от извършена работа считам, че спокойно приносите могат да бъдат разделени на научно-теоретични и научно-приложни. Към първите бих отнесъл

литературния обзор, който е изключително информативен, а също установяването на различните дозови режими съобразно тежестта на ОЕИ. Към втората категория приноси се отнасят данните от експерименталната част от проучването, което се явява единствено по рода си у нас, както и практичните приложения (6 на брой) под формата на информационни таблици, които имат изцяло практическа насоченост и са от голяма полза за клиницистите.

Горната забележка не променя същината на приносите, по скоро подчертава обширния характер на дисертацията.

Дисертантката е представила **четири научни труда**, свързани пряко с дисертационната работа.

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, изготвен съгласно изискванията и представя основните резултати и свързаните с тях изводи и приноси, добити в хода на научната разработка.

В заключение считам, че представения дисертационен труд на тема „Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни интоксикации с медикаменти“ притежава необходимите качества, актуалност и има приносен характер към българската клинична токсикология в областта на прилагането на липидни емулсии за лечение на остри липофилни лекарствени интоксикации и в частност осигуряване на кардиопротекция. Поради това препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Габриела Красиминова Кехайова образователната и научна степен „ДОКТОР“ от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност „Токсикология“.

12.02.2020г.
пр. Свободен

Член на научното жури:

/проф. Иван Михайлов Съмналиев, дмн/