

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Снежа Златева Златева д.м.

професор към Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, МУ-Варна
и ръководител Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии
ВМА МБАЛ 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 Снежа 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 завършва в МУ „Проф. д-
р Параскев Стоянов“- Варна през 2011, а допълнителна квалификация има по Клинична
Хомеопатия към Европейската школа по Клинична Хомеопатия, към Laboratories Voiron
през 2013. 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: Разработването и използването на антидоти е сред най-важните стратегически приоритети в клиничната токсикология. Дисертационният труд прави съществен задълбочен научен анализ върху липидните емулсии за интравенозно приложение като един нов антидот с голям потенциал за овладяване на острите интоксикации причинени от многобройни мастноразтворими ксенобиотици, каквито са актуалните за самоотравяния медикаменти (антипсихотици, антидепресанти, бензодиазепини, калциеви антагонисти), фосфоорганични пестициди, органични разтворители и някои наркотици, като фокусът е предимно върху тяхната кардиопротективна роля.

Актуалността на темата произтича от сравнително новата коренна промяна във фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на липидните емулсии за интравенозно приложение, благодарение на нанотехнологиите, които разработват хиломикрони с наноразмери, превръщайки ги в ефективни и безопасни разтвори. Докато лекарите от настоящото поколение са запознати предимно с възможността липидните емулсии да се използват за храна, а венозното приложение се свързва с опасни странични ефекти като остра мастна емболия, забрана за приложение при шок и белодробен оток, настоящата дисертационна работа има за цел, чрез научен и практически подход да промени клиничното мислене в посока на значима ефективност, съчетана с безопасен профил на приложение и голяма терапевтична ширина.

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: Той е творческо задълбочено изследване на дисертанта върху липидните емулсии като история на тяхното създаване, състав и свойства на всяка една мастна киселина и техните фармакологични характеристики, механизъм на антидотно действие, история на приложение в токсикологичната практика, препоръчана дозировка, възможни нежелани реакции и търговски форми от различни поколения. Безпристрастно и точно е отразена историята на отделните клинични опити в България при деца /Шмилев/ и при възрастни /Атанасов, Канев, Маринов/.

Глава II. Оценката на данните от литературния обзор: Прави се обобщение на експериментите с животни и на многобройните, но единични клинични съобщения. Това логично определя необходимостта дисертационният труд да оцени липидните емулсии за венозно приложение в практически аспект като кардиопротективно и антидотно средство за нуждите на ежедневната клинична токсикологична практика.

Глава III. Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е да се проучи кардиопротективния ефект на липидните емулсии за венозно приложение 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 1100 пациенти с остри медикаментозни интоксикации в периода 2010 – 2018 г., проведено в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии във ВМА – Варна, получили еднакво лечение по възприетата в България детоксично-депурационна единна доктрина /по Монов/ и разделени на контролна (1051) и изследвана, получила липидни емулсии група (49), съпоставими по пол, възраст, придружаващи заболявания и вид на отравяния. 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 демонстрират значимо намаляване на леталитета, липса на остро бъбречно увреждане, на мозъчен оток и синдром на полиорганна недостатъчност в изследваната група. Кардиопротективната роля е демонстрирана с клинични случаи на овладяване на ритъмни и проводни нарушения, разширен Q-T интервал, шок и белодробен оток. Нежелани лекарствени ефекти не се регистрират по отношение на хемодинамиката, белодробната, бъбречната и чернодробна функции, не са установени отклонения в липидния профил, както и тромбоцитопения. Определени са 3 дозови режима според тежестта на интоксикацията.

Глава VI. Резултати от лабораторния експеримент (модел на кардиотоксичност с верапамил) с опитни животни, при който се доказва по безспорен начин кардиопротективната роля и липса на страничните ефекти при препоръчани и високи дози.

Изводите от дисертационния труд са направени от клиничното проучване и от експерименталното изследване върху плъхове. Кардиопротективната роля на интавенозните липидни емулсии се състои в овладяване на ритъмни и проводни сърдечни нарушения, овладяване на хемодинамичния срыв и белодробен оток. Доказва се два пъти по-малък риск от леталитет и настъпване на полиорганна недостатъчност. Няма странични ефекти и усложнения дори при много високи дози. Определят се различни дозови режими съобразно клиничната тежест.

Приносите на дисертационния труд са с научно-приложен характер. Научните доказателства свързани с кардиопротекцията от клиничното проучване и експеримента с животни, намират практическо приложение в предоставените на клиницистите информационни таблици, които са надежден инструмент за бързи справки (наличните във фармацевтичната мрежа липидни емулсии, механизми на действие, диференцирани дозови режими, възможни нежелани реакции, голямата терапевтична ширина, която достига до 7000 мл. дневно).

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на тема „Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни реакции с медикаменти“ е актуален, има приносен научно-практически приложен характер и обогатява арсенала на антидотните средства. Съвременните липофилни субстанции, разработени с модерни нанотехнологии се препоръчват като антидоти с общодетоксичен ефект, насочени са към голям брой липофилни токсини, притежават значима кардиопротекция, нямат значими странични ефекти и представляват сигурен инструмент за лечение в ръцете на клинициста токсиколог.

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 ѝ 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

20.04.2020 г.

проф. д-р Снежана Златева д.м.