

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м.
Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“
Декан на Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Относно: процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат маг. фарм. Симеонка Димитрова Димитрова

Със заповед № Р-109-106/23.03.2021 г. на Ректора на Медицински университет - Варна, въз основа на решение на Факултетния съвет при Факултет „Фармация“ по Протокол № 14/16.03.2021 г. съм избран за член на Научно жури, а на основание Протокол №1/29.03.2021 г. съм определен да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат маг. фарм. Симеонка Димитрова Димитрова.

Тема: „Проучване ефектите на интравенозна липидна инфузия при остри интоксикации с някои ксенобиотици“

Област на висшето образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.3. „Фармация“

Научна специалност: „Токсикология“

Научен ръководител: проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м

Форма на докторантурата: свободна форма на обучение

Катедра: „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Процедурата по конкурса е спазена и е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна.

Биографични данни и професионална квалификация:

Маг. фарм. Симеонка Димитрова Димитрова е родена през 1974 г. През 1997 г. започва обучението си във Факултета по фармация към Медицински университет, гр. София. Дипломира се през 2003 година. Избрана е за асистент във Факултета по фармация на МУ-Варна през 2015 г. От следващата година започва работа и в болничната аптека на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД. Специалност по клинична фармация придобива през 2019 г. Участва в преподаването на учебните дисциплини „фармакология“ и „фармакотерапия“ в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна. През 2016 г. е зачислена като докторант в свободна форма на обучение по специалност „Токсикология“ в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна. До момента Симеонка Димитрова е първи автор или съавтор в 3 публикации. Съавтор е в „Ръководство за упражнения по фармакология за студенти по фармация“.

Актуалност на темата:

Острите медикаментозни интоксикации заемат важно, а в някои страни и водещо място сред острите екзогенни отравяния. Редица проучвания показват, че с най-висока честота сред медикаментозните интоксикации са отравянията с бензодиазепини. С висока социална значимост са и отравянията с антиепилептични (антиконвулсивни) лекарствени средства. Те, както и лекарствата от групите на аналгетиците, седативно-сънотворните, антидепресантите и антиепилептиците, водят до поява на различни токсични увреждания на нервната система. Острите интоксикации с пестициди, в частност органофосфати се отличават с тежко протичане и висок леталитет.

През последните години в токсикологична практика навлиза един сравнително нов метод за лечение на остри интоксикации с липофилни вещества – интравенозната инфузия на мастни емулсии. Той се препоръчва за овладяване на системната токсичност на локалните анестетици. Методът се базира на способността на венозно приложените липидни емулсии да образуват разширена липидна фаза (феноменът „липидна мивка“), която поглъща („улавя“) липидоразтворими лекарства, като по този начин ги извлича от зоните с висока концентрация (сърце, мозък), задържа ги далече от мястото на токсично действие и предотвратява свързването им с таргетните рецептори. Този метод на лечение се прилага все по-често в токсикологичната практика и при остри интоксикации с други липофилни ксенобиотици, различни от локалните анестетици. Такива са редица медикаменти и пестициди, като за някои от тях липсват специфични антидоти, а при други, въпреки наличните антидоти леталитетът е твърде висок, което налага търсене на допълнителни възможности за успешно лечение при интоксикации с тях.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 189 страници. Онагледен е със 7 таблици, 67 фигури и 6 снимки. Библиографската справка включва 329 източника, от които 13 са на български език и 316 са на латиница. Дисертационният труд е структуриран, съобразно класическия модел и включва: Съдържание и използвани съкращения – 9 страници; Въведение – 3 страници; Литературен обзор – 69 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 9 страници; Резултати и обсъждане на резултатите – 72 страници; Изводи – 2 страници; Приноси – 1 страница; Списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 1 страница; Библиография – 22 страници;

Въведение

Повечето ксенобиотици нямат специфичен антидот. В клиничната картина на острите отравяния с лекарствени средства, проявяващи невротоксично действие и с пестициди, се наблюдават разнообразни психични и сомато-вегетативни симптоми, а понякога фатални неврологични и сърдечно-съдови усложнения. Те са резултат от прякото въздействие на токсичните агенти върху различни структури на централната и периферната нервна система или на първични поражения и недостатъчност на паренхимни органи и системи, отговорни за детоксикацията. Най-тежките клинични прояви на токсично увреждане на нервната система са токсичната кома и острите интоксикационни психози. Тези критични състояния изискват незабавно интензивно лечение, както и внедряване в рутинната практика на по-ефективни терапевтични методи. Настоящият дисертационен труд е свързан с изследване на протективната роля на интравенозната инфузия на мастни емулсии в качеството ѝ на антидот при остри интоксикации с невротоксични медикаменти от групите на бензодиазепините и антиепилептиците, а също и с пестициди. Проучването върху ефектите на ИЛЕ при остри екзогенни интоксикации с някои липофилни ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие, като лекарствени продукти и пестициди, в т. ч. фосфорорганични, може да бъде принос в посока подобряване качеството и ефективността на лечението при пациенти с индуцирани токсични неврологични увреждания.

Литературен обзор

В тази глава докторантът задълбочено характеризира от фармакологична и токсикологична гледна точка бензодиазепините и антиепилептичните лекарствени средства. Представени са актуални данни за пестицидните интоксикации с акцент върху органофосфорните отравяния и диметоата, като пестицид, причиняващ най-голям брой интоксикации в нашата страна. Специално внимание е отделено на липидните емулсии – исторически данни, състав, видове, невропротективна роля, приложение при острите интоксикации, включващо текущи препоръки да приложение, безопасност и перспективи.

Литературният обзор е написан на 69 страници, илюстриран е с 5 фигури и 4 таблици. Той е извършен и структуриран прецизно и коректно. Представените изводи от литературния обзор обосновават категорично дисертабилността на темата.

Цел и задачи

Целта на предствения дисертационен труд е да се проучат терапевтичните ефекти на интравенозни липидни емулсии при остри отравяния с някои липофилни ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие – медикаменти и фосфорорганични пестициди с помощта на клинични данни и при експериментален модел на остра интоксикация с органофосфатния инсектицид диметоат.

За решаване на целта са поставени 3 основни задачи, включващи ретроспективно, за период от 10 години (2010 ÷ 2020 г.), проучване на острите екзогенни интоксикации с липофилни лекарствени продукти, проявяващи невротоксично действие и с пестициди, при пациенти, лекувани в Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна, както и проучване на протективния ефект на препоръчаната за терапия на остри отравяния в хуманната медицина болус доза 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ при опитни плъхове с диметоат-индуцирана остра интраперитонеална интоксикация *in vivo*.

Целта и задачите са конкретни и правилно формулирани.

Материали и методи

Проучването включва 321 пациенти, лекувани в в Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна през периода 2010 – 2020 г. по повод остри екзогенни интоксикации с бензодиазепини, антиепилептични медикаменти и пестициди. По-голямата част от тях - 286 пациенти (BZD – 201, АЕ – 69, ФОП – 16) са лекувани със стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия, а при 35 пациенти (BZD – 25, АЕ – 6, пестициди – 4) в качеството на антидот, е приложена интравенозна липидна емулсия.

Експерименталното проучване на протективния ефект на 20 % ИЛЕ при остра интоксикация с диметоат е проведено върху 42 мъжки полово зрели плъхове от порода Wistar с тегло 250 ÷ 300 g, осигурени от Вивариума на МУ – Варна. Животните са отглеждани при стандартни лабораторни условия в пластмасови клетки – 12-часов цикъл светло/тъмно, неограничен достъп до питейна вода и храна за гризачи, осигурени оптимална температура, влажност и вентилация на помещенията. Експерименталните процедури по третиране на животните и експериментите с тях са извършени в съответствие с националните и международните изисквания и правилата за работа с експериментални животни на Комисията по етика на БАБХ (Наредба № 20 от 01.11.2012 г. за минималните изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им, в сила от 01.01.2013 г., издадена от Министерство на Земеделието и храните, Обн. ДВ бр. 87 от 09.11.2012 г.), основаващи се на Европейската директива (2010/63/EU) и Разрешително за използване на животни в опити (141/23.06.2016 г.) в съответствие с правилата за хуманно отношение и работа с експериментални животни във Вивариума на МУ – Варна, съобразени със законовите разпоредби в Република България.

Използваните клинични, документални, лабораторни, експериментални, поведенчески (изследване на двигателната активност— тест на откритото поле, проследяване на проучвателната активност) и статистически методи (статистическата обработка на резултатите е извършена с помощта на софтуеърен пакет „Statistica 7.0” и Microsoft Excel® 2016) спомагат и позволяват решаването на поставените цел и задачи.

Резултати и обсъждане:

В тази глава от дисертационния труд, докторантът е направил многопластово проучване на ОЕИ с бензодиазепини, антиепилептични медикаменти и пестициди във Варненския регион за 10-годишен период. Основните показатели, които са изследвани и анализирани са: честота

и динамика на остри екзогенни отравяния, разпределение по пол, възраст, причини за интоксикацията, вид на токсичната нокса, промени в съзнанието, симптоми от страна на ЦНС и периферната нервна система, промени в дихателната и сърдечна честота, съпътстващи заболявания, усложнения, клинично-лабораторни показатели, продължителност на болничния престой и леталитет.

Дисертантът последователно представя и резултатите от проведения експеримент с 20% Intralipid при индуцирана с диметоат токсичност при опитните животни. Отчетен е протективния ефект на ИЛЕ върху сърдечна и дихателна честота, преживяемост, поведенческите функции, биохимичните показатели.

Сравнени са и ефектите на ИЛЕ при хора и при опитни животни с остра органофосфорна интоксикация.

Изводи:

Направените от докторанта две групи изводи във връзка с клиничните данни от изследваните пациенти и на данните от експерименталната дейност са логичен завършек на резултатите от дисертационния труд.

Приноси:

Във основа на дисертационния труд маг. фарм. Симеонка Димитрова извежда и формулира 2 групи приноси, които напълно одобрявам. Първата група е с потвърдителен и научно-приложен характер - анализиран е голям по обем фактически материал за остри отравяния във Варненския регион и е доказано значението на пола, възрастта, ролята на суицидните опити. Втората група приноси са с оригинален характер - за първи път у нас в условията на *in vivo* експериментален модел е проучен протективния ефект на 1,5 мл/кг 20% Intralipid при индуцирана с диметоат остра токсичност, установена е 100 % преживяемост при опитните животни. Тези приноси обогатяват токсикологичната наука у нас и имат определен научно-практически характер.

Публикационна активност:

Авторът представя 3 пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд, в една от които тя е първи автор, което доказва личния принос на дисертанта при разработване на настоящата дисертация. Допълнително е представен списък с участия в 3 национални и международни научни форуми. Във всички тях докторантът е първи автор.

Авторефератът съдържа 74 страници. Илюстриран е с 62 фигури и 3 таблици. Изготвен е съгласно изискванията и отговаря напълно на целите, задачите и резултатите в дисертационния труд.

Заклучение: Дисертационният труд на тема „Проучване ефектите на интравенозна липидна инфузия при остри интоксикации с някои ксенобиотици“ е актуален и третира важен и все още ненапълно решен проблем в областта на клиничната токсикология и практика. Представеният труд напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет - Варна и заложените в него критерии за ОНС „Доктор“. Ето защо давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за защитата на дисертационния труд и да присъдят на маг. фарм. Симеонка Димитрова Димитрова образователната и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“ по научна специалност „Токсикология“.

22.04.2021 г.
гр. Варна

проф. д-р Петко Маринов, д.м

