

**ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 1606/ 28.07.2020
НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
гр. ПЛЕВЕН**

РЕЦЕНЗИЯ

на

**дисертационен труд на тема „Клинико епидемиологични особености на остри
отравяния с церебротоксични медикаменти”**

от

проф. д-р Камен Петров Канев, дмн

Предоставеният за рецензия дисертационен труд на тема „Клинико епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти” разглежда най-разпространените остри екзогенни интоксикации с лекарствени средства (60%), като водещи са интоксикациите с психотропни медикаменти. Това се дължи главно на разширеното им приложение не само в психиатрична и неврологична, но също така и в терапевтична и наркологична практика.. Необходимостта от клинично-епидемиологично проучване в динамика на остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти е свързано с честотата и тежестта на тази патология, както и преждевременната загуба на човешки потенциал, чрез химически травматизъм. Това прави темата актуална за съвременната токсикология.

Д-р Олимпиада Александрова Атмажова е родена 1989 г.. Завършва Новоивановско СОУ, владее руски, английски украински език. Медицина завършва в Медицински университет – гр. Плевен, УМБАЛ – „Д-р Г. Странски“ ЕАД. Работи като лекар – ординатор в ЦСМП, гр Плевен и ФСМП, гр. Кнежа. След издържан конкурс през 2015 година е назначена за асистент в УМБАЛ – „Д-р Г. Странски“ ЕАД, Клиника по Клинична Токсикология, като лекар - асистент. Д-р Атмажова се включва активно в научно-изследователската работа на клиниката, като се концентрира върху проучване на детоксичните методи и промени при пациенти с медикаменти с церебротоксично действие, последните данни на СЗО сочат, че острите екзогенни интоксикации с тази група токсични нокси се формират като нова патология с бързо развитие, по-агресивна по характер, обхващаща различни възрастови групи и протичащи с тежка клинична картина. Психотропните медикаменти се използват за лечение на психични заболявания, включително и гранични състояния. Първите съвременни психотропни лекарства са създадени в началото на 50-те години ХХ век. При прием във високи дози те стават церебротоксични. Тяхната особеност е развитието на «съчетани» отравяния в следствие на едновременен прием във високи дози на няколко вида лекарствени препарати с церебротоксично действие. Има публикации в български списания, участва в наши и международни научни форуми и конгреси. През 2019 година, придобива специалност „Клинична токсикология“. Работи с

текстообработващи и графични компютърни програми (Word, Excel, Power point), които използва в научната и учебно-преподавателска дейност.

Дисертационният труд е посветен на важна и актуална от научна гледна точка и за ежедневието на населението тематика. Българската нация като употребяваща церебротоксични вещества се нуждае от сериозно информационно осветляване по въпросите на тази медикаментозна болест, както въобще за осъзнаване за проблема, така и за ранното му разпознаване и преодоляване. Интерес за медицинската общност представляват съвременните схващания за цялостното увреждане на организма от церебротоксични медикаменти при ежедневна употреба; ролята на определен пакет от предиктори за установяване за развитие на заболяването; промяната им в динамика поотделно и в пакет през периода на преодоляване на токсичните реакции и физиологичната зависимост. Разработването в световен мащаб на терапевтични схеми за лечение особено в процеса на детоксикация е провеждано с отделни комбинации, но не и в цялостен терапевтичен пакет. Въпреки многобройните публикации, недостатъчни и противоречиви са мненията за мястото на провеждане на детоксикацията, фармакологичното повлияване на симптомите на абстиненция, избора на медикаменти, избора на дозови режими, и правилния момент на тяхното приложение. Получените резултати разкриват възможности и разработване на терапевтични схеми при церебротоксичните поражения както и на паренхимните органи и централната и периферна нервна система. Нещо повече, някои от тях могат да имат диагностично-прогностичен характер и да служат като ориентир за хода на терапевтичния процес.

Дисертационният труд съдържа общо 253 страници и е онагледен с 113 таблици и 117 фигури. Библиографията обхваща 355 източника, от които 55 на кирилица и 304 на латиница. Номерата на фигурите и таблиците в автореферата, отговарят на номерата на фигурите и таблиците в дисертационния труд, с което се улеснява паралелния прочит и оценка на научната стойност на труда. В структурно отношение дисертационният труд е разработен в следните глави: Въведение – 1 стр.; Литературен обзор – 67 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материал и методи – 5 стр.; Резултати – 108 стр.; Обсъждане – 24 стр.; Изводи – 1 стр.; Приноси – 1 стр.; Публикации свързани с дисертацията – 1 стр.

Литературният обзор е представен на 67 страници (и закл.). Развит е в няколко подраздела: термини и определения и класификация на церебротоксичните според техния произход и според химичния строеж и фармакологични свойства. Във вторият подраздел влизат следните групи препарати: анестетици; мускулни релаксанти; аналгетици; противопаркинсонови препарати; антиепилептици; антипсихотици; антидепресанти и транквилизатори. Разгледани са координиращите системи, върху които медикаменти оказват токсично въздействие; неврофизиологичните основи на медикаментозната зависимост; клиничните промени при интоксикационния процес и в процеса на детоксикация; промените във функциите на разглежданите органи и системи. Посочени са елементи на пациентския профил и нерешените проблеми, недостатъчните, противоречиви и оскъдни клинични данни относно ролята на основните терапевтични подходи, както и необходимостта от комплексен подход - особено в процеса на диагностициране и детоксикация.

Съществен принос към цялостната разработка дава и литературният обзор представляващ обстоен и завършен преглед на темата. Проучени са основни аспекти (протоколи за оценка на приема и състоянието на предозиране, маркери на злоупотреба и др.) в международната и национална литература. Направеният задълбочен подробен анализ

на посочените направления позволява на докторанта както да идентифицира нерешените проблеми и новите насоки на научноизследователска работа в областта така и да формулира обосновано целта и задачите на дисертационния труд.

Поставената цел е да се извърши клинично-епидемиологично проучване на острите екзогенни отравяния с церебротоксични медикаменти (ЦТМ) в регионален аспект, анализ на патологията и изграждане на модел за диагностично-терапевтично поведение. Тази цел произтича от заключението на литературния обзор и е актуално и точно формулирана, като същото важи и за произтичащите от нея основни задачи, които са достатъчно конкретни, правилно формулирани и водят директно до решаването ѝ: 1. Определяне на честотата, динамиката и структурата на острите екзогенни интоксикации и суицидните опити с церебротоксични медикаменти в Плевенски регион за периода 2011 – 2015г.; 2. Определяне на водещите етиологичните групи и лекарствените средства с церебротоксично действие, характера и вида на придружаващите медикаменти и/или психоактивни вещества при острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.; 3. Определяне на основната причина за възникване на острите отравяния с церебротоксични медикаменти и наличието или липсата коморбидност.; 4. Определяне на особеностите на клиничното протичане на интоксикациите - степен на промяна на съзнанието, ход и изход от заболяването.; 5. Определяне на основните показатели на свободнорадикалните процеси при пациенти в коматозно състояние над 18 годишна възраст, с данни за остра интоксикация с церебротоксични медикаменти и здрави контроли.; 6. Анализ на патологията и изготвяне на модел за диагностично-терапевтично поведение.

За реализиране на поставената цел и задачи са използвани документални, клинични, инструментални и лабораторни методи. В проучването са включени 412 пациента на възраст от 0 до 85 години, лекувани в Клиника по Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода януари 2011 г. – декември 2015 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти. Само при 21 от пациентите на възраст от 18 до 72 години в коматозно състояние, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода май 2014 г. – октомври 2016 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти и при 23 здрави доброволци на възраст от 19 до 84 години са изследвани основните показатели на свободнорадикалните процеси. Епидемиологичното проучване е ретро-проспективно (амбиспективно), а проучването на ОС е проспективно, както авторът на дисертационния труд е участвал в лечението, изследването и наблюдението на тези пациенти, определяйки основните показатели за наблюдение, с включващи и изключващи критерии. Статистическите резултати са обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19, статистически пакет Statistica и статистически пакет Excel от Microsoft Office - XP. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0.05$. Приложени са следните методи: - графичен анализ; - корелационен анализ; -регресионен анализ; - дисперсионен анализ (ANOVA, chi-squared test, between subject factors); и вариационен анализ. Съвременната статистическата обработка на резултатите гарантира направените изводи и получените приноси.

В раздела „Резултати” обстойно и научно обосновано са представени собствените резултати от проучванията, които са задълбочено и сравнително интерпретирани. В същия раздел е изследвана таргетната група пациенти като цяло и в частност, според типа прием по продължителност и зависимостта, по половата принадлежност, по промени в статуса и съответните медикаментозни средства и дозови варианти. Резултатите са онагледени и

анализирани. Всеки изследван показател е представен графично и/или в таблица, със съответната статистически значима разлика, а в таблиците са представени средните стойности и стандартните отклонения на всички изследвани показатели. При обсъждане на резултатите синтезирано са интерпретирани собствените резултати, като са сравнени с тези на други автори и литературни източници. Аргументирано са обяснени получените собствени данни.

Тази част от дисертационния труд е изложена на 108 стр., което е позволило на авторът да представи в необходимата пълнота отговорите на поставените задачи. Систематично в отделни точки са разгледани изследванията и анализите на поставената тематика, като всяка отделна подглава завършва с етапно заключение и/или изводи. Този подход позволява прецизно и конкретно да се определи стойността на направените проучвания.

Резултатите от изследванията позволяват да се изгради социо-демографския, клиничен и лабораторен профил при пациентите. Изключително важно е да се подчертае, че определяне на динамиката структурата и честотата на острите екзогенни интоксикации и суицидни опити с церебротоксични медикаменти в Плевенския регион за периода 2011 – 2015г. позволява впоследствие да се дефинира определена и анализирана е очертаваща се тенденция при двата пола. Установи се клиничният профил на пациента с определяне на водещите етиологичните групи и лекарственните средства с церебротоксично действие, характера и вида на придружаващите медикаменти и/или психоактивни вещества при острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти. Очевидно е, че се засягат активната структурна единица на обществото. Безспорно най-съществения практичен принос е определяне на основната причина за възникване на острите отравяния с церебротоксични медикаменти и наличието или липсата на коморбидност, даващи представа за пациентския профил и комбинацията от лекарствени групи и препарати, на които е подложен. Нещо повече, изхождайки от соматичното състояние на пациента и степента на клинична изява на интоксикацията е налице възможност за определяне на лечението, което преминава през различни стадии – перфузионно лечение, фракционирано с постепенен преход към амбулаторна терапия, с която пациента може да бъде изписан и която може да бъде контролирана от лекуващия психиатър, впоследствие. Прилаганият оптимизиран систематизиран подход позволява определяне на особеностите на клиничното протичане на интоксикациите – степен на промяна на съзнанието, отклонения в проведените изследвания, ход и изход от заболяването. Схемата на диагностично-терапевтично поведение доказва своята ефективност, чрез редуциране появата на усложнения и скъсяване на болничния престой на лечение на интоксикациите. Разкриването на патогенетичните процеси се постига чрез изследване показателите на пероксидацията на липидите – липидни хидропероксиди, реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина – малонов диалдехид и показатели на компонентите на антиоксидантната система – сулфхидрилни групи, ензимна активност – глутатион-пероксидазна и каталазна. Това позволява определяне на особеностите на клиничното протичане на интоксикациите – степен на промяна на съзнанието, отклонения в проведените изследвания, ход и изход от заболяването. Венец на задълбоченото проучване на Клинико епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти е изготвянето на Модел на превенция и терапевтично поведение при остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.

В заключителната глава „Обсъждане“, „Изводи“ и „Приноси“ авторът въз основа на

рекапитулация на получените резултати и концентрираното им обобщаване в синтезиран вид представя 10 обобщени изводи. Много подходящо обобщените изводи са изведени в отделна глава, което позволява да се открие по-силно значимостта на дисертационния труд. Тези изводи са в основата на изведените по-късно научно-теоретични и научно-приложни приноси. Съвсем коректно, в 7 точки д-р Аتماжова е посочила приносите с потвърдителен и научно – приложен характер и с регионално – оригинален характер, с които съм съгласен, които са значими, тъй като са резултат на извършена за първи път дейност в България.

Нямам съществени критични бележки, отнасящи се до стойността на дисертационния труд, налице са единични технически и правописни грешки, които не омаловажават значимостта на доктората.

Авторефератът е съставен съобразно изискванията, като отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд. Публикувани са общо 5 материала в международни списания с импакт фактор и 9 в български списания, които отразяват отделни етапи от научно-творческата дейност на докторанта. Има редица научни публикации, изнесени на специализирани научни форуми, които не подлежат на рецензиране.

В заключение, считам че представеният дисертационен труд на тема „Клинико епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти” е посветен на актуална тема. Научната стойност произтича от направените проучвания и изводи, както и от оригиналните приноси. Притежава необходимите качества за присъждане на образователната и научна степен „доктор”, професионално направление 7.1. „медицина”, научни специалности 03.01.23 – „Токсикология”.

Давам положителна оценка на работата и препоръчвам на председателя и членовете на уважаемото научно жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на Д-р Олимпиада Александрова Аتماжова, асистент в клиника „Клинична токсикология“ към Медицински университет – Плевен, МБАЛ „Г. Странски”.

РЕЦЕНЗЕНТ:



проф. д-р Камен Канев/
Началник на клиника „Спешна токсикология“
Ръководител на Катедра „Токсикология”, ВМА