

РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “ДОКТОР” на тема: „**Клинични резултати при интервенционално реваскуларизирани пациенти с инфаркт на миокарда**”

Автор на дисертацията:

д-р Искра Христова Байрактарова, асистент в Отделение по неинвазивна диагностика на Клиника по кардиология в МБАЛ „НКБ” ЕАД – София, докторант на самостоятелна подготовка, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма Кардиология към Клиника по кардиология в МБАЛ „НКБ” ЕАД

Научен ръководител:

проф. д-р Елина Трендафилова, д.м.

Изготвил рецензията –

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, Медицински Университет, гр София, член на научното жури определено със заповед на Директора на МБАЛ „НКБ” ЕАД №139/02.04.2021

Рецензия е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МБАЛ „НКБ” ЕАД .

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на научна и образователна степен «доктор» и правилника на МБАЛ „НКБ” ЕАД. Не установявам плагиатство при прегледа на предоставените ми за рецензиране дисертационен труд, автореферат и публикации, свързани с дисертационната разработка.

Декларирам липсата на общи научни разработки с докторанта и потенциален конфликт на интереси.

Острият коронарен синдром и острият миокарден инфаркт в частност представляват крайният етап от еволюцията на атеросклеротичното коронарно засягане, заболяване с все още водещо значение в структурата на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. По данни на Националния център за обществено здраве и анализи за България смъртността от коронарна болест на сърцето и нейните остри манифестации намалява – благоприятна тенденция, която едва ли е еднаква при разнородни групи болни. Съвременните аспекти акцентират върху значението на биологията на атеросклеротичния процес, както и локални морфологични характеристики на атеросклеротичните плаки, обуславящи висок риск от бъдещи съдови инциденти. Извън всякакъв спор рискови характеристики на пациента като захарен диабет, бъбречно заболяване, дислиппротеинемия и други определят дългосрочната прогноза главно поради връзката си с напреднали промени в коронарните съдове. Многоклоновото коронарно засягане – самостоятелно и в комбинация с други рискови характеристики определя група пациенти с висок абсолютен риск от бъдещи коронарни интервенции. В този аспект поведението при посочените пациенти, типа реваскуларизация и времето за нейното провеждане след вече преживян остър коронарен синдром представляват открит въпрос.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Искра Байрактарова - „Клинични резултати при интервенционално реваскуларизирани пациенти с инфаркт на миокарда”. Дисертационният труд е от съществено значение и поради липсващите систематични данни за нашата страна и предоставянето на такива от водещ високообемнен център, какъвто представлява НКБ.

Структура на дисертационния труд:

Дисертацията на Д-р Байрактарова е написана на 162 стандартни страници, от които:

1. Заглавна страница – 1
2. Акроними – 1
3. Литературен обзор - 28
4. Цел, задачи – 2
5. Материали и методи - 12
6. Собствени резултати – 53
7. Обсъждане - 28
8. Изводи и приноси – 4

9. Литература – 17

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 25:10:65%. Дисертацията съдържа общо 5 фигури, 33 таблици. В книгописа са включени 203 източника, от които 4 на кирилица и 199 на латиница. По-голяма част от цитираните заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

Характерни особености на труда:

Темата на дисертацията „Клинични резултати при интервенционално реваскуларизирани пациенти с инфаркт на миокарда” е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема, актуалност в настоящия момент и проекция в бъдещето. По същество е проведено мащабно проследяване на клиничния ход на интервенирани пациенти с остър миокарден инфаркт с и без елевация на ST сегмента, хоспитализирани и лекувани в острия стадий на заболяването в Клиника по кардиология на НКБ. Характеристика е осъществена спрямо типа миокарден инфаркт, типа коронарно засягане и вида и времето на проведена реваскуларизация, като от анализа са изключени пациентите с хирургична реваскуларизация. В допълнение са анализирани широк набор клинично-лабораторни и инструментални изследвания. Данните за пациентите са събирани от базата данни на клиниката за периода за периода 2014 г. (за пациентите със СТЕМИ) и 2013-2015 г. (за тези с НСТЕМИ). Дефинирани са трите основни периода на проследяване на пациентите – 1) вътреболничен период; 2) период на отложена планова реваскуларизация – до 90-я ден след първичната реваскуларизация; 3) период на амбулаторно проследяване – от последната планирана реваскуларизация за пациента до края на проследяването. За пациентите, които не са насочени за поетапна планова реваскуларизация, периодът на амбулаторно проследяване започва веднага след дехоспитализацията за индексното събитие. Това е първото у нас по-задълбочено проучване, в което се прави сравнение между изходните характеристики, проведеното вътреболнично лечение в острия период и отдалечените резултати при пациенти с ОКС и едноклонова и многоклонова коронарна болест, като се отчита и ефектът на постигнатата степен на интервенционална реваскуларизация върху преживяемостта и сърдечносъдовите събития.

Литературният обзор като систематика и аналитичност при разглеждане на наличната информация представят докторанта като водещ експерт по проблематиката. Последователно са обхванати епидемиологията и патогенезата на ОКС, теорията за

отворената артерия, значението на многоклоновото коронарно засягане за дългосрочната прогноза, като специален акцент е поставен върху времето за провеждане на последващата коронарна реваскуларизация. В края на литературния обзор данните са систематизирани, което прави добро впечатление. От обзора под формата на заключение са изведени фактически предпоставките за проучването.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно – да се проследят пациенти с миокарден инфаркт (със и без елевация на СТ-сегмента) с проведено оптимално медикаментозно и интервенционално лечение според международните методични указания и вътрешните протоколи на поведение в единичен високоспециализиран център по отношение на дългосрочната им прогноза като се оцени ефектът от предприетата допълнителна интервенционална реваскуларизация върху преживяемостта, смъртността, честотата и времето до настъпване на нови исхемични събития.

Оформени са следните задачи:

1. На базата на набор от клинични и инструментални включващи и изключващи критерии да се селектира група пациенти, които са лекувани за миокарден инфаркт със и без СТ-елевация в Клиниката по кардиология и Отделението по спешна кардиология на Национална кардиологична болница – София за периода 2014 г. (за пациентите със СТЕМИ) и 2013-2015 г. (за тези с НСТЕМИ).
2. Да се анализира лечението, проведено в острия период, в контекста на демографските особености на пациентите, установената коронарна анатомия, настъпилите усложнения по време на болничната фаза и след това, проведените допълнителни терапевтични вмешателства, както и постигнатите ранни (в рамките на болничния престой) терапевтичен ефект и преживяемост.
3. Да се установят предприетите в краткосрочен план (до 3 месеца от първичното събитие) допълнителни терапевтични процедури, по отношение интервенционална реваскуларизация на наличните стенози на коронарни артерии, несвързани с инфарктната.
4. Да се проведе проспективно проследяване на събраната пациентска група по отношение на настъпили неблагоприятни събития (смърт по всякаква причина, нов инфаркт, нова СКАГ, нова реваскуларизация, нов исхемичен мозъчен инсулт) при болните след края на активния терапевтичен период.

5. Да се оцени преживяемостта в отделните подгрупи (СТЕМИ/НСТЕМИ, едно-, дву- и триклонови пациенти) според постигнатата реваascularизация и да се направи анализ на предикторите за отдалечената прогноза.

6. Да се оценят показателите за смъртност, честотата на настъпили нежелани събития и времето до настъпването им във формираните подгрупи.

7. Да се оценят показателите за смъртност, честотата на настъпили нежелани събития в проследените три времеви периода – вътреболничен, краткосрочен (до 3-ти месец след първичното събитие) и отдалечен (от 3-ти месец до края на проследяването).

Методиката на проучването по отношение изследваните неинвазивни и инвазивни показатели и възприети дефиниции е подходяща с оглед надеждност и достоверност на докладваните резултати и включва клинични (анамнеза и физикален преглед), инструментални неинвазивни и инвазивни, лабораторни и статистически методи на изследване. Водеща в оценката е оценката на селективната коронарна ангиография, като са анализирани предимно показатели свързани с локализацията на атеросклеротичния процес. На база събраните попълнени въпросници и последващи документи от хоспитализации и прегледи, е проведено проследяването на пациентите, като то се разделя на два периода: близък и далечен период на проследяване. Близкият период е периодът на отложена планова поетапна реваascularизация – 90 дни от датата на първичното събитие, когато при преценка на лекуващия екип и при желание от страна на пациента е проведен опит за постигане на пълна реваascularизация. Пациентите отбелязани по време на първичния престой като планирани за последваща процедура са изрично проследени дали и кога тя се е случила, отговаря ли на критериите за пълна реваascularизация, как е постигната (интервенционално или оперативно), а ако не е проведена, каква е причината. Отдалеченият период е периодът на амбулаторно проследяване и продължава до началото на месец март 2018г. или до междуременно настъпило фатално събитие. Проследени са заедно и по отделно настъпили следните нови исхемични събития, както и периода до тяхното възникване, в дни:

- нова хоспитализация по повод остър коронарен синдром (като за валидна е приета диагнозата при изписването);
- нова инвазивна оценка по спешност;
- нова реваascularизация и общо брой проведени реваascularизации до края на проследяването;

- Нов исхемичен инсулт
- Смърт по всякаква причина

Поради невъзможност да се оцени точната причина за смърт в голям брой от случаите, като крайна точка е анализирана смъртността по всякаква причина

Получените резултати са убедителни и представени ясно, точно - общо за изследвания контингент, както и по подгрупи, като дават възможност за проследяване и сравнение на данните. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи.

Основните **резултати** от работата на д-р Байрактарова могат да бъдат обобщени в следните насоки:

1. В изследваната високорискова българска популация със STEMI и NSTEMI се установява значимо по-висока честота на регистрирани нови исхемични събития и смърт за периода на проследяване в сравнение с установената в рандомизирани клинични изпитвания. До голяма степен посочените данни се дължат на високорисковата характеристика на включените пациенти, като отделните разлики STEMI/NSTEMI потвърждават последното състояние като съществен носител на неблагоприятен ход в дългосрочен аспект и нужда от специално изградени стратегии в лечението

2. Установява се висока степен на придържането към ESC Препоръките за лечение на ОКС по време на вътреболничния престой на изследваните пациенти съответстващ на високообемна академичен център

3. Малка част от пациентите с МКБ са насочвани за планова поетапна пълна реваскуларизация независимо от липсата на системни ограничения. Решението за дългосрочен терапевтичен подход се взема по време на първичната коронарна процедура от интервенционалния кардиолог и не се обсъжда впоследствие. Посоченият резултат е от съществено значение и показва неразкрит потенциал за промяна на неблагоприятната прогноза при тези болни

4. Пациентите с най-висок СС риск относително по-рядко получават пълна поетапна интервенционална реваскуларизация, независимо че те биха имали най-голяма абсолютна полза от нея

5. Стратегията за пълна поетапна реваскуларизация в рамките на 3 месеца след индексното събитие е ефективна и е безопасна.

6. Пациентите с МКБ и пълна реваascularизация имат:

- дългосрочна прогноза, сравнима с тази на едноклоновите пациенти по отношение на честота на нови исхемични събития и смърт по каквато и да е причина;
- значимо по-добра прогноза от пациентите с МКБ и непълна реваascularизация.

7. Създаден е регресионен модел с висока предсказваща стойност за повишен риск от смърт при проследяване на пациентите с ОКС, включващ следните показатели: възраст, наличие на МСБ, ПМ по време на настоящия престой, стволова стеноза или СТО, влошаване на класа по Killip, провеждане на диализа и наличие на непълна реваascularизация до 90-ия ден.

Заключението отговаря на получените резултати, същото се отнася и за направените изводи.

Приносите на дисертацията са с подчертан научно-приложен характер, добре формулирани и са резултат от проучването.

Считам, че разгледаната от докторантката тематика е сред важните въпроси на съвременната кардиология и заслужава да бъде дообогатена и разширена в бъдеще. По своя характер това е едно от първите за нашата страна по-систематично докладване на резултати от проследяването на пациенти с реваascularизиран ОКС, многоклоново засягане и проведена или не последваща реваascularизация. Данните за прогноза в хода на еволюцията на заболяването и провеждана терапия ясно демонстрират значимите непосредствени нужди дори във водещ университетски център, като очаквам сходни данни, ако проведеното проучване е на национално ниво.

Убеден съм, че тематиката на докторантурата и обемът свършена работа значимо надхвърля законовите изисквания за успешна защита на докторантска теза. Особено силно поздравявам сполучливия опит данните да бъдат систематизирани и представени с максимално подходящи статистически методи на обработка, както и обобщението на данните в края на всяка глава.

Във връзка с докторската теза д-р Байрактарова е автор на две публикации – едното в списание индексирано и реферирано в световна база данни и едно в реферирано национално списание. Фрагменти от дисертационния труд са представени като постери и устни доклади на национални и международни форуми като национален конгрес по интервенционална кардиология и национален конгрес по кардиология и две издания на работната група Acute Cardiac Care на Европейското кардиологично дружество.

В заключение представената дисертация от **д-р Искра Христова Байрактарова** съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”. Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания гласувам положително и предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на изпълнителния директор на НКБ присъждането на научната и образователна степен „доктор” по докторска програма кардиология на **д-р Искра Христова Байрактарова**



30.05.2021 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Медицински Университет, София

Член на Научното жури