

**До Председателя на
Научно жури, назначено със
заповед на Изпълнителния
директор на НКБ
№ 139/02.04.2021г.**

СТАНОВИЩЕ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „НКБ”
Член на научното жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”,
определено със заповед на Изпълнителния директор на НКБ
№-139/02.04.2021г

Относно: дисертационен труд на д-р Искра Христова Байрактарова, докторант на
самостоятелна подготовка на тема
*„Клинични резултати при интервенционално реваascularизирани пациенти с
инфаркт на миокарда“*
Научен ръководител - проф. Елина Трендафилова

За конкурса д-р Искра Христова Байрактарова е представила всички необходими документи - дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи, съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилниците на МОН и на МБАЛ „НКБ” за неговото прилагане. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с дисертанта.
Всички представени материали са прецизно подредени и описани.
Няма данни за плагиатство.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. В световен мащаб исхемичната болест на сърцето (ИБС) е най-честата причина за смърт и общата ѝ честота се увеличава. В Европа всяка година над 1,8 милион души загиват от последиците на ИБС. В настоящия момент максимално бързата и пълноценна реперфузия на инфаркт-свързаната артерия (ИСА) е препоръчваният и широко възприет модел на терапевтично поведение и може значимо да намали общата болестност и смъртност. При проследяване на ефектите от късната реваascularизация се установява, че проходимата инфарктна артерия води до подобро формиране на цикатрициалната тъкан и стабилизиране на слединфарктната зона, до намаляване на слединфарктната експанзия и до благоприятно ремоделиране, намален електрически нестабилитет и подобрен колатерален кръвоток към съседни зони, което допълнително благоприятства отдалечената прогноза. Клиничното значение на многоклонова коронарна болест (МКБ) при пациент със СТЕМИ е изследвано и е ясно, че пациентите с МКБ имат значимо по-висок риск от сърдечно-съдова болестност и смъртност в сравнение с пациентите с 1КБ. Значението на пълната реваascularизация при ПКИ е в известна степен спорно, защото трудно може да бъде доказано, особено по линия на преживяемост. На база на докладваните резултати от хирургичните серии се поставя въпросът за поведението при пациенти с МКБ, които подлежат на интервенционално

лечение, и особено по-високорисковите от тях, а именно пациентите с ОКС. Конкретно в българската популация пациенти има представени серии на оптимално лекувани пациенти със СТЕМИ, в които наличието на многоклонова коронарна болест е безспорно потвърдено като рисков фактор за отдалечената преживяемост. Стремещът за максимално добро спрямо световните тенденции лечение, от една страна, и наличните правила за реимбурсация на проведените интервенционални процедури, от друга, са причина за нарастваща честота на плановите процедури за поетапна ревакуларизация на пациенти с многоклонова коронарна болест след преживян ОМИ, до степен те да са рутинна практика, особено в по-големите центрове и при по-нискорисковите подгрупи пациенти. Липсват обаче както институционални, така и системни проследявания на критериите за планиране на подобни поетапни процедури, тяхната честота и успеваемост. Няма също никакви данни за ефекта на провежданото поетапно лечение върху отдалечената прогноза на пациентите.

Структура на дисертационния труд: Научният труд на д-р Искра Байрактарова е оформен на 162 стр. според изискванията и съдържа въведение с литературен обзор, цели, задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 33 таблици и 5 фигури.

Литературният обзор представен на 33 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение на поведението при пациенти с миокарден инфаркт (със и без елевация на ST-сегмента) и тяхната прогноза.

Библиографията съдържа 203 цитирани заглавия, 4 на кирилица и 199 на латиница.

Д-р Искра Байрактарова си поставя за **цел** на своята изследователска работа да се проследят пациенти с миокарден инфаркт (със и без елевация на ST-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 ревакуларизация върху преживяемостта, смъртността, честотата и времето до настъпване на нови исхемични събития.

За постигане на целта дисертантът си поставя 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 ST-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 ревакуларизация 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 реваскуларизация 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).

Методичен подход: В научното проучване са включени 403 пациенти с повишен тропонин и ОКС, от които 265 със СТЕМИ и 138 – с НСТЕМИ.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели. Събраните данни са обработени на програма SPSS версия 22. Резултатите са анализирани с помощта на метода на Колмогоров-Смирнов, за средни величини при свързани извадки са използвани t-критерий и тест на Уилкоксън, възката между отделните показатели е измерена с корелационен коефициент на Спирман, анализ на преживяемостта е направен чрез използване на метода на Kaplan–Meier, като отделните групи са сравнявани с Log-Rank (Mantel-Cox) тест. При определяне на прогностични белези за по-добра преживяемост е използвана регресия на Cox.

Резултати: Получените резултати на д-р Искра Байрактарова са изложени прилежно на 55 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Включват анализ на профила на пациентите, преживяемост без събития и време до събития общо и според типа ОМИ, анализ на пациентите според типа коронарна анатомия и постигнатия финален резултат, регресионен анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта на многоклоновите пациенти.

Обсъждане на резултатите е представено на 27 стр. У нас до момента няма проведено проследяване на отдалечените ефекти при пациентски популации, получили различни варианти на интервенционална терапия при многоклонова коронарна болест. Дисертантът сравнява своите резултати с данни от други провеждани у нас проучвания и с международни изследвания. Представената пациентска група е със съществено по-тежък рисков профил от проследените в рандомизираните клинични проучвания за СТЕМИ пациентски групи. Данните съвпадат добре с данни от предходни обсервационни и кохортни проучвания, включващи смесена СТЕМИ/НСТЕМИ популация или популация пациенти с остър коронарен синдром. В представената пациентска серия при проследяването се регистрира съществено по-висока честота на нови исхемични събития, спрямо данните, изнесени от големи рандомизирани проучвания. Авторът твърди, че водещи за прогнозата са евентуалните разликите в терапевтичното поведение и придружаващия рисков профил на пациентите за всички видове ОКС, като публикациите са в съвременен лекувани пациентни групи. След проведен многовариантен регресионен анализ, включващ всички фактори от едновариантния с P под 0,1, като значими за преживяемостта остават девет съществени прогностични белега, като наличието на осем от тях е свързано с неблагоприятна прогноза и

един е протективен. Има и няколко фактора от ангиографската находка, които са определящи – наличието на стволова стеноза, на СТО (хронична пълна оклузия на коронарен съд) и непостигането на пълна реваascularизация. При сравнение на предиктивната стойност на комбинацията от предиктори от анализа, спрямо практически еталонната рискова скала GRACE с метода на C-статистиката (еквивалентна на изчисление на площ под кривата) е получена по-висока стойност 0,846 срещу 0,702 до 0,737. Подобна находка е много интересна.

Изводи: Д-р Искра Байрактарова предлага 8 извода. Те произлизат от проведеното изследване и се старят да следват задачите.

1. Изследваната пациентна популация е изходно по-високорискова спрямо сходни популации, описани в литературата. Честотите на регистрирани нови исхемични събития и смърт в периода на проследяване са съществено по-високи и в трите пациентни подгрупи спрямо установените в рандомизираните клинични проучвания в световен мащаб.

2. Придържането към утвърдените актуални Европейски методични указания за лечение на ОКС по време на вътреболнично лечение е на много високо ниво в изследваната българска пациентна популация.

3. Малка част от многоклоновите пациенти биват насочени за опит за планова поетапна пълна реваascularизация, въпреки липсата на системни ограничения. Делът на реално достигналите пълна реваascularизация е още по-нисък. Стратегиите за дългосрочен терапевтичен подход при индивидуалния пациент се взимат на ранен етап в острия момент и не се подлагат на обсъждане впоследствие.

4. Стратегията за пълна поетапна реваascularизация в рамките на 3 месеца след индекстното събитие е ефективна и е безопасна за пациентите

5. Пациентите с най-тежък изходен рисков профил относително по-рядко получават опит за пълна поетапна интервенционална реваascularизация, от каквато потенциално биха имали най-голяма абсолютна полза.

6. Пълно реваascularизираниите многоклонови пациенти имат дългосрочна прогноза, сравнима с тази на едноклоновите пациенти, използвани като референтна група, по линия на проследени нови исхемични събития и смърт по всякаква причина.

7. Пълно реваascularизираниите многоклонови пациенти имат значимо по-добра прогноза от непълно реваascularизираниите многоклонови пациенти по линия на проследени нови исхемични събития и смърт по всякаква причина.

8. При анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта в групата пациенти с установена многоклонова коронарна болест, се установява, че възрастта, наличието на МСБ, на ПМ в настоящия престой, на стволова стеноза или СТО от инвазивната оценка, влошаването на класа по Killip при престоя, провеждането на хемодиализно лечение и наличието на непълна реваascularизация към 90я ден са свързани с повишен риск от смърт при проследяването, докато липсата на анемия има протективен ефект. Модел, включващ тези съществени фактори за преживяемост има по-добра предсказваща способност в описаната популация спрямо стандартни широко приложими рискови сборове.

Приноси: Приносите са 5, но не са групирани като такива с научно-теоретичен и с научно-приложен характер.

1. За първи път в България се изследват и описват характеристиките на обобщена популация пациенти с ОКС (СТЕМИ и НСТЕМИ) – демографски и общ рисков профил,

интервенционална находка и вътреболнични резултати от лечение, базирано на настоящите европейски препоръки.

2. За първи път в България се прави подробно сравнение на българските пациенти със СТЕМИ и НСТЕМИ на база изходни характеристики, проведено комплексно вътреболнично лечение в острия период и постигнати отдалечени резултати.

3. За първи път в България се описва стандартната терапевтична стратегия при инвазивното лечение на многоклонови пациенти с ОКС във високообемнен референтен център, като отдалечените резултати са сравнени със световните литературни данни.

4. За първи път в България 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.

5. За първи път в България се определят предиктори за отдалечената преживяемост на български пациенти с ОКС.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 2 пълнотекстови публикации и участията в научни форуми у нас и в чужбина.

Авторефератът е на български и съдържа 76 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Препоръки към докторанта:

➤ Да продължи работата по темата и да публикува някои от резултатите от проучването в чуждестранна научна периодика, по възможност с импакт фактор.

Според минималните изисквания на НАЦИД за присъждане на ОНС „Доктор“ д-р Искра Байрактарова отговаря на изискванията както следва:

| Област 7. Здравеопазване и спорт | | | |
|--|--|--|--------------|
| Професионално направление 7.1. Медицина <input checked="" type="checkbox"/> , 7.4. Обществено здраве <input type="checkbox"/> , 7.5. Здравни грижи <input type="checkbox"/> | | | |
| Име, презиме, фамилия: | | Д-р Искра Байрактарова | |
| Кандидатства за: ОНС „Доктор“ <input checked="" type="checkbox"/> ; НС „Доктор на науките“ <input type="checkbox"/> | | | |
| Академична длъжност: асистент <input type="checkbox"/> ; главен асистент <input type="checkbox"/> ; доцент <input type="checkbox"/> ; професор <input type="checkbox"/> | | | |
| Брой точки по показатели | | | |
| Група от показатели | минимален брой точки | Показател | Точки |
| А | 50 | 1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" | 50 |
| | | „Клинични резултати при интервенционалнореваскуларизирани пациенти с инфаркт на миокарда“ | |
| | 30/n или разпределени в съотношение на базата на протокол за приноса | 8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове | |
| | | 1.И. Байрактарова, Е. Насева, Е. Трендафилова, А. Александров, А. Банкова, И. Богов, С. Георгиева, В. Григоров, Е. Димитрова, Х. Йорданова, Е. Костова, Х. Матеев, И. Петрова, Г. Христова, П. Тасовска, Н. Гочева. Разлики в рисковия профил на пациентите с НСТЕМИ спрямо пациентите със СТЕМИ в българска популация, сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XXIV, 2018, Приложение 5, стр.19-20 | 1,875 |
| | | 2.И. Байрактарова, Е. Насева, Е. Трендафилова, А. Александров, А. Банкова, И. Богов, С. | 1,875 |

| | |
|---|--------------|
| Георгиева, В. Григоров, Е. Димитрова, Х. Йорданова, Е. Костова, Х. Матеев, И. Петрова, Г. Христова, П. Тасовска и Н. Гочева. Анемия при постъпването – рисков фактор за близката и отдалечена прогноза при пациенти с остър миокарден инфаркт без st-елевация (NSTEMI). сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XXIV, 2018, Приложение 5, стр. 37 | |
| З.И. Байрактарова, Е. Насева, Е. Трендафилова, А. Александров, А. Банкова, И. Богов, С. Георгиева, В. Григоров, Е. Димитрова, Х. Йорданова, Е. Костова, Х. Матеев, И. Петрова, Г. Христова, П. Тасовска и Н. Гочева. Влияние на стойностите на кръвна захар при приемането (кз) върху близката и отдалечената прогноза при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС). сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XXIV, 2016, Приложение 5, стр. 37-38 | 1,875 |
| 4.И. Байрактарова и Е. Трендафилова. Пълна интервенционална реваascularизация или реваascularизация само на инфарктната артерия при пациенти със STEMI – част I. Българска кардиология, 2020, 26(3): 17-25. DOI: 10.3897/bgcardio.26.e51199 | 15 |
| 5.И. Байрактарова, Е. Насева, Е. Трендафилова. Кръвна захар при приемането – фактор за прогнозата на пациенти с остър коронарен синдром. Обща медицина, 2020, 22 (2):14-20 | 10 |
| Общ брой точки: 80,625 | |

Заклучение: Оценявам работата на д-р Искра Христова Байрактарова на тема „Клинични резултати при интервенционално реваascularизирани пациенти с инфаркт на миокарда“ като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на МБАЛ-НКБ.

Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Искра Байрактарова препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Искра Христова Байрактарова образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Кардиология“, професионално направление 7.1 Медицина, област на висшето образование 7 Здравеопазване и спорт.

27.05.2021

Изготвил:



(проф. Борислав Георгиев, дм)