

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на
Изпълнителния директор на
„Аджибадем Сити клиник МБАЛ
Токуда“ ЕАД №735/27.11 2020 г

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев

**Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“, определено със
заповед на Изпълнителния директор на „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД
№735/27.11 2020 г**

Относно: дисертационен труд на д-р Валери Любенов Гелев, докторант на свободна форма на
обучение към Клиника по кардиология, „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД,
на тема

Ретрограден достъп при реканализация на хронични оклузии на коронарни артерии
научен ръководител проф. д-р Милена Станева, д.м.

Представените от д-р Валери Любенов Гелев документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор” и правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Кратки биографични данни

Д-р Валери Любенов Гелев завършва средно образование през 1982 г в Английска езикова гимназия, София, Висше медицинско образование завършва през 1990 г в Медицински университет – София. През 1995 г придобива специалност Вътрешни болести, а през 2000 г – Кардиология. През 2003 г получава сертификат по инвазивна кардиология. Работи последователно в Отделение по инвазивна кардиология в НКБ, Началник на Отделение по инвазивна кардиология към УМБАЛСМ „Н И Пирогов“, а от 2013 г е зам. Началник на Клиника по кардиология към Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда. През 2016 г завършва магистратура по здравен мениджмънт към ФОЗ МУ-София. Посещава редица международни курсове по интервенционална кардиология.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална, при започване на набиране на пациентите е и авангардна за своето време.

Честотата на хроничните коронарни оклузии (ХКО) варира от около 15 до 30% при пациенти с исхемична болест на сърцето, като може да достигне до над 80% при такива, с проведена вече оперативна коронарна реваскуларизация. Налице са категорични доказателства, за това, че реканализацията на ХКО води до значима редукция на ангиозната симптоматика и подобряване на качеството на живот на пациентите. Възстановяването на кръвотока в оклудирания съд води до намаляване на исхемичния товар в зоната на оклудирания артерия. Съществуват много данни, че успешната реканализация на оклудирания съд подобрява прогнозата на болните. Делът на интервенционалното лечение при този тип

лезии, остава много нисък, поради което тези пациенти, най-често биват лекувани медикаментозно или се насочват за оперативно лечение. С въвеждането на ретроградния достъп отпада значението на множество исторически предиктори за неуспех при реканализацията на ХКО.

Успешната реваскуларизация на хронично оклудирани коронарни съдове подобрява не само качеството на живот, като редуцира симптомите на клиничните прояви на исхемия с премахване или намаляване на ангинозните пристъпи, но и подобрява функционалния капацитет на пациентите и ЛК фракция на изтласкване. Не на последно място отдалечава необходимостта от хирургична коронарна реваскуларизация и редуцира значимо бъдещи неблагоприятни коронарни инциденти, като вероятно подобрява и прогнозата на болните.

Правилната селекция на случаите, комплексната подготовка и изграждане на правилна стратегия са в основите на успешната реканализация при хроничните коронарни оклузии. Именно за това обикновено не се препоръчва провеждането на ПКИ за ХКО едновременно при диагностицирането им.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Валери Гелев е оформен на 130 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, анализ на резултати и обсъждане, изводи и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 26 таблици и 61 фигури. Приноси са представени само в Автореферата, където е приложен и списък на публикации и научни съобщения по темата.

Въведението е на 2 стр. **Литературният обзор** е представен на 40 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение на ХКО, очаквани ползи от успешното им третиране, технически аспекти на реканализация на ХКО. Авторът показва добра информираност по темата на дисертацията. На базата на литературния обзор извежда *изводи*.

1. Модерното интервенционално лечение на ХКО разполага с голям арсенал от специфични материали и техники, с които се постига успешна реканализация при около 90%, дори и при много комплексни лезии.
2. Въпреки, четехниката на ретроградния достъп навлезе неотдавна в практиката при реканализирането на ХКО и разпространението му се разширява, остават някои нерешени проблеми с неговото приложение.

РЕШЕНИ ВЪПРОСИ

1. Хроничните коронарни оклузии се срещат при около 15-30% при диагностична коронарография, извършени при болни с исхемична болест на сърцето.
2. Успешната реканализация на ХКО води до:
 - Редукция на симптоматиката на болните и подобряване на качеството им на живот.
 - Редукция на обема на миокардната исхемия.
 - Подобряване на левокамерната функция на лява камера.
 - Успешната реканализация на ХКО вероятно води до подобрене на прогнозата на болните.
 - Намаляване на честотата на злокачествени камерни аритмии.
 - Подобен толеранс към бъдещи коронарни инциденти.
3. Пациентите с този тип лезии остават недостатъчно адресирани, като само при малка част от тях се предприема опит за реканализация на оклузията. Наличието на ХКО е една от най-честите причини болните да бъдат оставени на медикаментозна терапия или насочени за оперативно реваскуларизация.
4. За успешното третиране на ХКО и постигане на висок процедурен успех е необходимо обособяването на цетрове, с насоченост за реканализация на коронарни

оклузии, с разработена програма и оператори, специализирани в третирането на този тип лезии.

СПОРНИ ИЛИ НЕРЕШЕНИ ВЪПРОСИ

1. Съществуват данни за това, че използването на ретроградния достъп се свързва с увеличен процедурен успех. Остава неизяснен въпросът дали рутинното му използване увеличава съществено процедурния успех при реканализация на хронични коронарни оклузии.
2. Известно е, че антеградният достъп е малко ефективен при третирането на много комплексни оклузии. Не е достатъчно добре изяснен въпроса дали въвеждането на ретроградния достъп позволява успешното третиране на по-комплексни лезии в ежедневната практика.
3. Няма установено окончателно мнение при кои пациенти е уместно да се планира използването на ретроградния достъп.
4. Не са установени достатъчни по обем и статистически достоверни данни как се променят процедурните характеристики след въвеждането на ретроградния достъп за третиране на пациентите с ХКО.
5. Съществуват данни за по-висока честота на усложненията при използване на ретроградния достъп за реканализация на ХКО в сравнение с антеградния подход. Не е известно до колко се променя честотата на усложненията и разпределението им по вид след рутинното въвеждане на ретроградния достъп за третиране на ХКО.

Библиографията е подредена по азбучен ред и съдържа 265 цитирани заглавия, от които 6 са на кирилица и 259 на латиница.

Д-р Валери Гелев си поставя за **цел** на своята изследователска работа да анализира използването на различните подходи при реканализация на ХКО по отношение на процедурния успех и комплексността на третираните лезии с оглед предлагане на алгоритъм за индикациите и прилагане на ретроградния подход при този тип интервенции. За изпълнение на така поставената цел си поставя следните **задачи**

1. Да направи анализ на изходните характеристики на изследвания контингент и да дефинира групите.
2. Да направи оценка на сърдечно-съдовия рисков профил на пациентите за развитие на ХКО.
3. Да направи оценка на сложността на хроничните оклузии с J-СТО score.
4. Да анализира значението на въвеждането на ретроградния подход за непосредствен процедурен успех и комплексността на лезиите при реканализацията на ХКО.
5. Да направи анализ на настъпилите усложнения по време на процедурата и в хода на болничния престой.
6. Да изработи и апробира алгоритъм за индикациите и прилагане на ретроградния подход при реканализацията на хронични коронарни оклузии.

Методичен подход: Проучването включва пациенти с хронични коронарни оклузии, при които е проведен опит за реканализация на съответния съд. Осъществените интервенции са с участието на дисертанта.

Анализирани са две групи пациенти с ХКО. Едната група включва 375 пациенти с ПКИ на оклудирани съдове, при които е използван антеграден и ретрограден достъп, след въвеждане на ретроградния достъп през 2010 година. Контролната група включва 212 пациента с ПКИ на ХКО, при които е използван само антеграден достъп и обхваща пациенти в две последователни години преди приемането на ретроградния достъп като рутинна методика за реканализиране на ХКО. В първата група определя две подгрупи: А1 – при която при реканализацията на оклузията е използван само антеграден достъп и А2 – група, при която е използван антеграден и ретрограден достъп. Диазайнът на проучването представлява

изключително подробен протокол за вземане на решения и подготовка на пациент с ХКО за интервенционално лечение. Като забележка е добре да се изписват генерични, а не търговски имена на медикаменти.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с поставените цели.

Резултати: Получените резултати на д-р Валери Гелев са изложени прилежно на 30 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването.

Обсъждането на резултатите е представено на 17 страници и анализира получените данни и сравнява, където е възможно, с други публикации по темата.

На базата на получените резултати и техните анализи, фиг 62 от дисертационния труд е най-значимия резултат от тази мащабна изследователска работа – изготвен е *Алгоритъм за реканализация на ХКО*.

Изводи: Д-р Валери Гелев предлага 12 извода. Те произлизат пряко от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. При анализ на изходните характеристики се установява, че пациентите в група А са с по-висок сърдечно-съдов рисков профил от тази в група В. Характеристиките, които определят по-високия риск за тази група са:
 - Средната възраст на пациентите в група А е по-голяма от тази в група В $63,27 \pm 10,33$, спрямо $60,24 \pm 10,09$, за група А и В съответно. Между двете групи не се установява значима разлика в разпределението по пол. В подгрупата на група А с ретрограден достъп (А1) преобладават пациентите от мъжки пол.
 - По-голяма честота на АХ $97,3\%$ за група А, спрямо $73,6\%$ за група В ($p < 0,001$).
 - Значително по-голяма честота на захарен диабет в групата с използван ретрограден достъп (група А) $37,1\%$, спрямо $8,5\%$ за групата с антеграден достъп (група В) ($p < 0,001$).
 - По-напреднала форма на коронарна атеросклероза в група А, спрямо група В, израз на което е по-голямата честота на двуклонови и триклонови болни в група А, сравнение с група В, както и по-голямата честота на предходна реваскуларизация в група А 67% , спрямо 39% за група В ($p < 0,001$).
2. По отношение на придружаващите заболявания с доказано влияние върху преживяемостта се установява значимо по-голяма честота на ХОББ ($p = 0,006$) в групата с ретрограден достъп и по-малка честота на МСБ ($p < 0,001$).
3. Най-честа е локализацията на ХКО в ДКА, като не се установява значима разлика в разпределението на оклузиите по съдови територии между група А и В. В подгрупата с ретрограден достъп (А2), по-често са реканализирани оклузии в ДКА ($p < 0,001$), което е в унисон с факта, че в територията на дясната коронарна артерия се локализируют най-комплексните оклузии.
4. При използване на еднофакторна бинарна логистична регресия на епидемиологичните, клиничните и анатомични характеристики се установява, че като предиктори за неуспех се явяват наличието на хипертония, НИЗД, ОКС при презентация и локализация на хроничната оклузия в територията на ЛАД и ЛЦХ.
5. Комплексността на оклузиите, оценена с J-СТО score, е значимо по-голяма в група А, в сравнение с група В – 1.72 срещу 0.86 , съответно ($p < 0,001$). J-СТО score в подгрупата с ретрограден достъп (А2) е 2.39 , значимо по-висок от подгрупата с антеграден достъп (А2) ($p < 0,001$).
6. При анализ на епидемиологичните, клиничните и анатомични характеристики на оклузиите се установяват следните предиктори за неуспех:

- Наличието на хипертония, НИЗЗД, ОКС при клиничното презентирание на пациентите с ХКО (установено чрез използване на еднофакторна бинарна логистична регресия).
 - Локализация на хроничната оклузия в територията на ЛАД и ЛЦх.
 - J-СТО score, се явява като независим предиктор за неуспех при еднофакторна, както и при многофакторна логистична регресия.
 - От факторите, формиращи скорвата система като предиктори за неуспех в групата с антеграден достъп (група В) се определят дължина на оклузията над 20 мм (OR 0,147 при 95% CI 0,059-0,367; $p < 0.001$), наличието на калцификации в тялото на оклузията (OR 0,196 при 95% CI 0,083-0,462; $p < 0.001$), както и наличието на неблагоприятна проксимална шапка (OR 3,952 при 95% CI 1,263-12,364; $p < 0.001$).
 - За групата с антеграден и ретрограден достъп (група А) предиктори за неуспех са наличието на значима ангулация (OR 0,269 при 95% CI 0,094-0,767; $p = 0.014$) и наличието на неблагоприятна форма на проксималната шапка на оклузията - „blunt stump” (OR 2,797 при 95% CI 1.355-5,771; $p = 0.005$).
 - Анализирани са и други анатомични фактори извън J-СТО score като наличието на тандемни оклузии с честота 8,1%; наличието на страничен клон в областта на проксималната шапка с честота 33,6%; атеросклеротични промени дистално от оклузията с честота 84,5%.
- От тях само наличието на силно изразени атеросклеротични промени в съда дистално се определи като независим предиктор за неуспех.
7. При анализ на процедурните характеристики се установяват значимо по-дълги процедурни времена, рентгеново време, използваното количество контраст, както и материали и консумативи в групата с ретрограден достъп (група А), сравнение с групата с антеграден достъп (група В). Подобна тенденция се отбелязва и в двете подгрупи на група А, като при подгрупата с ретрограден достъп (подгрупа А2) е използван значително по-голямо количество ресурс, което колерира с нарастване на сложността на третираните хронични оклузии.
 8. Въпреки по-рисковия клиничен профил на пациентите, както и значимо по-комплексните анатомични характеристики на оклузиите, процедурният успех в групата с ретрограден достъп (група А) е значимо по-висок сравнение с групата с антеграден достъп (група В) - 86% спрямо 74,60%, съответно ($p = 0,001$). Този висок процедурен успех е съпоставим с резултатите на водещи оператори и центрове, цитирани в литературата.
 - В подгрупата с ретрограден достъп (А2) се регистрира по-висок процедурен успех 92,60%, спрямо подгрупата с антеграден достъп (А1), без да достига статистическа значимост ($p = 0,077$).
 - Процедурният успех в подгрупата с антеграден достъп е (А1) е по-висок в сравнение с групата с антеграден достъп (група В), 84,30% срещу 74,60% ($p = 0,001$), при значимо по-голяма сложност на лезиите, израз на което е по-високия J-СТО score. Прилагането на ретроградния метод за реканализация на ХКО води до еволюция и подобряване и на антеградните умения на операторите, чрез задълбочване на познанията им, както и развитие и на когнитивни умения.
 9. С нарастване на J-СТО score, мерило за комплексността на ХКО, се установява намаляване на успеваемостта в групата с антеграден достъп, като успеваемостта при много сложни лезии (J-СТО score ≥ 3) е по-малка от 70%. В същото време при ретроградния достъп се запазва висока успеваемост и при третиране на оклузии с висока и много висока сложност, голяма част от които не биха били възможни за третиране само с традиционния антеграден метод.
 10. Честотата на всички усложнения е еднаква в двете групи, като подгрупата с ретрограден достъп е със значимо по-висока честота от подгрупата с антеграден достъп.

Регистрираните са усложнения с типични за спецификата на ретроградния достъп характеристики. Ретроградният достъп не се явява като независим предиктор за усложнения.

11. При анализа на големите сърдечно-съдови усложнения в нашето проучване не са регистрирани смъртни случаи и в двете групи - перипроцедурно, както и в рамките на болничния престой. Съдово-мозъчни усложнения са регистрирани само при един пациент от група В, шестима пациенти са с перфорация, довела до тампонада, която успешно е третирана с перикардиоцентеза при петима и при един с хирургична евакуация. Честотата на всички усложнения, в това число и на големите усложнения в нашето проучване е малка, като е съпоставима и се нарежда сред ниските такива от цитираните в литературата.
12. Натрупаните данни и опит ни позволяват да предложим алгоритъм за индикациите и прилагане на ретроградния подход при реканализация на ХКО. В основата на предложението от нас модел на поведение стои детайлната оценка на анатомичните особености на хроничната оклузия, като за основа се използват критериите заложили в J-СТО скоровата система, като към тях са добавени и някои допълнителни клинично-анатомични характеристики, от значение за постигане на висок процедурен успех. Ретроградният достъп се обсъжда при комплексни лезии, в светлината на очакваните ползи от успешната реканализация, както и потенциалните рискове от процедурата. От особено значение са опита на оператора и възможностите на съответния център за провеждане на комплексни интервенции за реканализация на ХКО. Би могло изводите да бъдат групирани и по-кратки.

Авторефератът е представен на български език и съдържа 66 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Приноси: Приносите са отразени в Автореферата и са 12, разделени в две групи - с научно-теоретичен и потвърдителен характер (8) и с научно-приложен характер (4) и са важни за клиничната практика.

Приноси с научно-теоретичен и потвърдителен характер

1. Проведено е едно от малкото проучвания на пациенти с ХКО в България и в света, в което са анализирани резултатите от прилагането на ретроградния метод за реканализация на ХКО сред голям брой пациенти, като е проследена еволюцията на техниките с времето.
2. За първи път в България е представена в теоретичен и научно-приложен план методиката на ретроградния достъп за лечение на хронични коронарни оклузии.
3. Проучването е първо по рода си в страната (и едно от малкото подобни изследвания в международен план) върху собствена серия пациенти, което анализира значението на въвеждането на ретроградния достъп върху процедурните резултати при реканализация на хронични коронарни оклузии в рамките на дейността на един екип.
4. Представени са епидемиологични, клинични и анатомични характеристики, които се явяват като предиктори за неуспех при реканализация на хронични коронарни оклузии.
5. Чрез прилагането на еднофакторна и многофакторна логистична регресия е потвърдена предиктивната стойност на J-СТО score, като много силен предиктор за успех.
6. Потвърдено е значението на други анатомични характеристики като предиктори за неуспех:
 - Локализация на оклузията в системата на ЛАД и ЛЦх;
 - Наличието на значима калцификация в тялото на оклузията;
 - Дължината на оклузията;
 - Неблагоприятна форма на проксималната шапка на оклузията;

- Локализация на оклузията в съдовата територия на ЛАД и ЛЦх.
7. Доказани са като предиктори на неуспех и някои клинични и анатомични характеристики, които до момента не са разглеждани като такива:
- Наличието на артериалната хипертония;
 - Неинсулинозависим тип захарен диабет;
 - ХКО при пациенти, които се представят с клиничната картина на остър коронарен синдром;
 - Значимо атеросклеротично засягане на съда дистално от оклузията.
8. Доказано е, че ретроградният подход при лечение на ХКО е високоефективен и допринася за постигане на много висок процедурен успех, дори и на оклузии с много голяма сложност, при които успеваемостта с класическия антеграден достъп е неприемливо ниска.

Приноси с научно-приложен характер

1. Процедурите по реканализации на ХКО, в това число при използването на ретроградния достъп, са с много малка честота на големи усложнения.
2. Установено е, че ретроградният достъп не се явява като предиктор за по-голяма честота на усложнения.
3. Съществуват усложнения, които са характерни или се асоциират основно с ретроградния достъп, свързани с компликации на донорния съд и колатералните връзки, които трябва да се познават и профилактират.
4. Въз основа на натрупаните данни и опит е изработен и апробиран алгоритъм за индикациите и начина на прилагане на ретроградния подход при реканализации на ХКО.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в списания и 4 участия в научни форуми. Това напълно удовлетворява изискванията, но би имало по-голяма тежест публикуване в по-престижни списания с оглед високите научни качества на дисертационния материал.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Валери Гелев на тема „Ретрограден достъп при реканализация на хронични оклузии на коронарни артерии“ като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считаю, 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 „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Валери Гелев убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Валери Любенов Гелев образователната и научна степен „Доктор“.

29.12.2020
София

Изготвил:



проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм