

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. Д-р Иво Спасов Петров, дмн,

*медицински директор и началник на клиника по кардиология и ангиология към УМБАЛ
Аджибадем Сити Клиник Сърдечно-съдов Център ЕООД*

избран за член на Научно жури и рецензент на представения дисертационен труд със заповед №355/21.07.2021 на Изпълнителния директор и Прокуриста на болницата „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД, по процедура за публична защита на дисертационния труд

на

Д-р Ивайла Живкова Желева – Кючукова

на тема

„Интервенционално лечение при пациенти със стволова стеноза и придружаваща комплексна коронарна патология“

за присъждане на ОНС „Доктор“

в област на висше образование -7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление – 7.1 Медицина, докторска програма „Кардиология“

Научна организация: Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД

Професионално направление **7.1. Медицина**

Квалификация и професионален път

- Завършва медицина през 1999 г. в Медицински университет- гр. София
- През 2009 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“
- През 2010 г. придобива свидетелство за професионална квалификация по „Инвазивна кардиология“
- През 2013 г. придобива специалност по „Кардиология“
- През 2016 г. придобива диплома за магистър по „Здравен мениджмънт“

Познавам Д-р Желева-Кючукова от 2001 год., от нашата съвместна работа в болница Св. Екатерина. Още тогава, в качеството си на млад специалист по Вътрешни болести, тя показваше изключително голям интерес към новостите и авангардните методи на лечение в областта на кардиологията и инвазивната кардиология. Още в тези ранни фази на своето възходящо професионално развитие тя показва вкус към научните разработки, поддържаше на изключително високо ниво своята информираност и активно участваше в подготовката на научни доклади, както за презентация на конференции, така и в научната литература, включително международни издания. През годините участва активно в множество медицински конгреси и симпозиуми, както в България така и в чужбина и оказва безценна помощ по организиране и оптимизация на научната програма на конгресите по Кардиология и интервенционална кардиология, което е още едно потвърждение за нейния настоятелен интерес относно развитието на актуални иавнаградни методи на лечение в областта на крдиологията. Д-р Ивайла Желева-Кючукова придоби множество допълнителни квалификация и е доказала своето място като водещ експерт в областта на кардиологията и инвазивната кардиология. Тя е утвърден експерт в областта на сърдечно съдовите заболявания и не случайно се ползва с огромен респект от страна на пациентите и огромно уважение и престиж сред колегите. Написването на настоящия дисертационен труд е логично продължение на нейната всеотдайна работа в областта на развитие и утвърждаване на авангардни методи на лечение в областта на интервенционалната кардиология. Под ръководството на нейния професионален и научен ръководител Д-р Валери Гелев тя постигна такава експертиза, каквата имат малко интервенционални специалисти в световен мащаб. Не случайно съществена част от пациентите описани в нейната научна работа са били обект на лечение от нея самата като първи оператор и практически във всички останали е имала съществена роля като непосредствен първи асистент.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 158 печатни машинописни страници, от които 124 страници текст и 34 страници библиография. Илюстриран е с 62 фигури и 19 таблици. Библиографията включва 276 литературни източника, от които 6 български и 270 на чужди автори. Главите, обхващащи литературния обзор, методика на проучването, резултатите от проучването, обсъждане на резултатите и изводи и препоръки са нагледно и подробно представени и структурата на разработката отговаря на общопритетите изисквания.

Структуриран е в следния вид:

- Въведение – 3 страници

- Литературен обзор – 40 страници
- Материали и методи – 12 страници
- Резултати – 38 страници
- Дискусия – 25 страници
- Изводи и препоръки – 6 страници
- Референции – 276 заглавия, 34 страници

Актуалност на проблема

Атеросклерозата и исхемичната болест на сърцето са социално-значими заболявания, асоциирани с причина номер 1 за смъртност в световен мащаб при мъжете и жените. С увеличаването на продължителността на живот, нездравословния начин на живот, прогресиращо все по-намаляващата физическа активност в ежедневието и психо-емоционалния стрес, коронарната болест на сърцето се превръща в пандемия.

Стволовата стеноза е състояние, при което кръвоснабдяването на огромна част от миокарда на лявата камера (често над 90%, при ляв тип коронарна циркулация) е поставено под заплаха и води до висока смъртност като естествена еволюция. Поради липсата на категорични данни от многоцентрови рандомизирани проучвания, проведени със съвременните поколения медикамент-излъчващи коронарни стентове, сравняващи резултатите от стентирание и аорто-коронарен байпас при стволова стеноза, темата на настоящия дисертационен труд е изключително актуална. Разглеждания в проучването проблем за интервенционално лечение на стволова стеноза при комплексна коронарна патология прави настоящия труд с още по-ценен характер, поради изключителната си близост до клиничната практика и потенциала за приложение на изводите в реалната практика, не само в България.

Литературен обзор

В настоящия литературен обзор авторът подробно разглежда стволовата стеноза както като част от целия спектър от коронарна патология, така и като самостоятелна нозологична единица, изискваща по-специално внимание и подход. Систематично са разгледани различните подходи при лечението на стволовата стеноза, както според типа на избраната интервенционална техника, така и според данните от най-ключовите клинични проучвания,

разглеждащи въпроса. Особено внимание е обърнато на това информацията да бъде систематизирана по хронологичен ред с оглед постигнатия напредък в лечението на стволовата стеноза, натрупването на допълнителни данни и усъвършенстване на използваните стентове.

В секцията литературен обзор са описани множество различни методи за оценка на степента на стенозата, плюсовете и недостатъците на всяка една от техниките, както и препоръки за тяхната употреба. Авторът е включил също така най-важните системи за оценка на степента на стенозата, класификации за видовете бифуркационни лезии, както и за цялостната коронарна патология, като особено внимание е обърнато на тяхното приложение в клиничната практика.

Напълно съм съгласен с изводите от литературния обзор и най-вече с тезата, че резултатите от интервенционалните рамена на рандомизираните проучвания са вече неактуални поради възходящото развитие на технологиите ослед тяхното публикуване. Валидните в момента „класически индикации“ не се съобразяват както с оптимизирането на техниките така и с резултатите от малки серии, които говорят в полза на експандиране на индикациите към пациенти с висока анатомична сложност, които са изключвани априори от проучванията за сметка на златния стандарт за радикално лечение (АКБ). Тези изводи категорично обосновават актуалността на темата и сформираниите сравнителни групи, а именно група със Syntax score под 32 и Syntax над 32 (с висока анатомична сложност).

Цели и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е ясно и точно дефинирана, а именно - *да се анализират клиничните, анатомичните и процедурните характеристики при пациенти с непротектирана стволова стеноза и придружаваща комплексна коронарна патология, при които е проведена перкутанната коронарна интервенция с имплантация на втора генерация МИС, с оглед определяне ефективността и безопасността на процедурата по отношение на ранна и отдалечена (2-годишна) прогноза, както и установяването на предиктори за неблагоприятни големи събития.*

За изпълнението на целта авторът е обособил 6 задачи:

- *Дефиниране на групи след определяне сложността на коронарните лезии съгласно Syntax Score-I при изследвания контингент от серия пациенти с ПКИ на непротектирана стволова стеноза с втора генерация МИС.*

- *Анализ на демографските, клиничните, анатомичните и процедурните характеристики на пациентите в групите.*
- *Анализ на резултатите при двугодишно проследяване на пациентите по отношение на комбинирания показател за големи сърдечно-съдови събития (MACE) – обща смъртност, сърдечна смъртност, инсулт, повторна реваскуларизация на таргетната лезия в двете групи.*
- *Определяне и сравняване на времето до поява на първо голямо събитие в двете групи.*
- *Определяне на предиктори за MACE след ПКИ на непротектирана стволова стеноза.*
- *Изработване на алгоритъм за провеждане на интервенционално лечение на пациенти с непротектирана стволова стеноза с/без придружаваща комплексна коронарна анатомия.*

Материал и методи

Проучването е проведено проспективно за период от 5 години, като спрямо дефинираните критерии за включване и изключване са включени общо 136 пациенти, които са били проследявани първоначално чрез прегледи в след 12 месец по телефона. Всички пациенти са разпределени, спрямо първоначално определени критерии в две групи спрямо сложността на коронарната патология, изчислена чрез Syntax Score, съответно под и над 32.

Проучването е проведено по протокол като предпроцедурно при всички пациенти са проведени набор от лабораторни показатели, ехокардиографски преглед, както и ЕКГ работна проба (когато клиничната картина не носи висок риск) за обективизиране на исхемия. Коронарната интервенция е проведена като са използвани стандартни техники за стентирание, пери-процедурна антикоагулация и пост-процедурна антиагрегация. Използваните стентове са медикамент-излъчващи от второ поколение, плод на вискотехнологично развитие, при цялата кохорта от пациенти.

Получените данни са обработени статистически с подходящо подбрани и онагледени методи. За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 16.0

Резултати и дискусия

Авторът разглежда подробно получените резултати, разпределени по групи, както и сумарно за цялата кохорта от пациенти. Двете групи пациенти са сравнени по своите демографски и клинични показатели, като не се открива статистически-значима разлика по повечето показатели. При сравнителен анализ на пациентите по групи, спрямо анатомичните и процедурни характеристики, очаквано се открива сигнификантна разлика по показателите сложност на коронарната патология, сложност на процедурата, процедурно време, използвано количество контраст, по-голяма честота на използване на феморален достъп, по-голям размер катетри и повече имплантирани стентове в групата със Syntax Score над 32. При групата със Syntax Score >32, също така имаме и по-голяма честота на 2-стенцова техника, по-голяма обща дължина на стентираните участъци, по-голяма честота на POT техника, по-голяма честота на използване на балони с високо налягане в LAD, реинтервенции и др.

Ако можем да обобщим при групата със Syntax Score >32 имаме по-сложна коронарна патология, по-комплексни интервенционални процедури, при инак еквивалентни пациенти по демографски показатели. Автора извежда няколко придружаващи заболявания, при които се открива статистически значима връзка с по-ниска преживяемост, а именно – предсърдно мъждене, ХОББ, хронично бъбречно заболяване IIIb по KDIGO или по-висок клас, както и хронична артериална недостатъчност на крайниците.

Изводи от научния труд

Научния труд е уникален за България, като у нас са публикувани само 2 проучвания, свързани със стволова стеноза, съответно с 12 и 47 пациенти, с обикновени метални стентове и медикамент-излъчващи и проследяване до 1г. Както отбелязва и автора в международната литература също не се откриват достатъчно публикации по темата, за да могат да се направят достоверни изводи. Научния труд е плод на дългогодишната работа на един и същи екип относно оптимизация и рутинно интервенционално лечение на пациенти със сложна коронарна патология, като съществена част от тях са пациенти със стволова стеноза и многоклонова коронарна болест отговарящи на пациентите от група 2. Поради прилагането на най-авангардните методи на лечение в тази група следващи високите критерии и консенсусните документи на Европейския бифуркационен клуб (EBC), резултатите от научната разработка и изводите могат да бъдат генерализирани и експонирани в международен мащаб без притеснение за тяхната актуалност и висок стандарт. Авторът извежда 17 отделни изводи, като трябва да се отбележи, че някои от тях са разгърнати в множество подточки, нагледно

следвайки предварително зададената цел и задачи. Най-важните извода от проучването са няколко, а именно:

- Относителния дял на изследваните пациенти с $SS \geq 32$ и перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) на стволова стеноза е висок (38%) и съизмерим с международни проучвания (35-43%)
- Комплексността на патологията при пациентите $SS \geq 32$ се определя от установяването на по-голямата честота на следните анатомични особености на ствовата лезия и придружаващата коронарна болест.../виж т.4 от Изводи/
- Сложността на последващата ПКИ в групата с комплексна анатомия ($SS \geq 32$) се потвърждава от редица сигнификантно по-високи процедурни показатели.../виж т.5 от Изводи/

След ПКИ на ствола на ЛКА, свобода от събития при двугодишното проследяване е постигнато при висок процент пациенти от двете групи (83,8%) без да се установява статистически значима разлика между тях (81,9% за $SS < 32$ и 86,8% за $SS \geq 32$, LogRank определи $p=0,518$).

- Като предиктори за големи усложнения след ЛМ ПКИ са определени предшестващия МИ, напредналата бъбречна недостатъчност ($\geq 3b$ стадий) и двустентовата техника, като са различно представени с двете групи. За $SS < 32$ преживяният МИ е с най-голямо значение ($p=0,018$), а за $SS \geq 32$ - напредналата бъбречна недостатъчност ($p=0,032$).
- ПКИ на стволова стеноза с втора генерация МИС при пациенти с придружаваща комплексна дистална коронарна патология и постигането на максимална ревакуларизация е процедура с минимални рискове и благоприятни резултати при проследяване, като от особено значение са опита на оператора и възможностите на съответното лечебно заведение за провеждане на такъв вид комплексни интервенции.

Съгласен съм с цитираните приноси и вярвам, че научната разработка ще послужи не само за утвърждаване в националната практика на високи международни стандарти относно

лечението на пациенти със стволова стеноза на ЛКА и многоклонова коронарна болест, но ще бъде мотив и за още по-настоятелно искане за реимбурсация на методи за оценка и оптимизация на третиране на коронарните лезии, които понастоящем не се реимбурсират в република България въпреки че са залегнали с висок клас индикация в международните клинични ръководства.

Забележки и препоръки:

Някои от акронимите на кирилица, например ЛАД, ЛМ е по-добре да бъдат изписани на латиница, тъй като са съкращения на английски термини.

Въпреки че не е сравнително проучване, би било интересно да се дадат данни от резултатите от хирургично лечение в същия период от време на пациентите със сходни клинични индикации.

Заключение

Дисертационния труд на Д-р Ивайла Живкова Желева – Кючукова „ Интервенционално лечение при пациенти със стволова стеноза и придружаваща комплекса коронарна патология“ е актуален и отговаря на наукометричните критерии, а така също и на правилника за развитие на академичния състав на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД за присъждане на ОНС „Доктор“.

След съобразяване с критичните бележки с дълбоко уважение, препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на ОНС “Доктор“ в областта на висше образование – 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, докторска програма „Кардиология“ на Д-р Ивайла Живкова Желева – Кючукова.

София,
10.08.2021г.


/подпис/
Проф. Д-р Иво Спасов Петров, дмн