

До Председателя на Научно
жури, назначено със заповед на
Изпълнителния директор на
„Аджибадем Сити клиник УМБАЛ
Токуда“ ЕАД №355/21.07 2021 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 УМБАЛ Токуда“ ЕАД
№355/21.07 2021 г

Относно: дисертационен труд на д-р Ивайла Живкова Желева-Кючукова, докторант на
свободна форма на обучение към Клиника по кардиология, „Аджибадем Сити клиник УМБАЛ
Токуда“ ЕАД,
на тема
*„Интервенционално лечение при пациенти със стволова стеноза и придружаваща
комплексна коронарна патология“*
научен ръководител проф. д-р Милена Станева, д.м.

Представените от д-р Ивайла Живкова Желева 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 УМБАЛ 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

Ивайла Живкова Желева завършва средно образование в Езикова гимназия „Ромен Ролан“ в Стара Загора с изучаване на английски език. През 1993 г. е приета в Медицински университет - София и завършва висше медицинско образование през 1999 г. След конкурс започва работа в болница „Св. Екатерина“ като лекар-ординатор в кардиологично отделение. През 2002 г. е зачислена за специализация по вътрешни болести в „Александровска болница“, МУ София. Приключва специализацията по вътрешни болести през 2009 г и същата година е зачислена за специализация по кардиология, която завършва през 2013 г. От 2009 г. работи в ангиографската лаборатория на болница „Пирогов“. През 2013 г се премества в болница „Токуда“. Занимава се с инвазивна кардиология от 2004 г. През 2016 г. завършва магистратура за обществено здраве и здравен мениджмънт. Омъжена, има едно дете. Посещавала е редица курсове и обучения в чужбина (Германия, Великобритания, Швейцария и САЩ), предимно свързани с интервенционалната кардиология.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и авангардна.
През 1978 г. Gruntzig публикува резултати от първите пет коронарни интервенции, като при двама от пациентите е третирана стволова стеноза. Високостепенната стволова стеноза е с

важно клинично значение, тъй като се свързва с повишен риск от смърт. 12-годишната преживяемост на медикаментозно лекуваните пациенти е незадоволителна и варира от 35% до 49% в зависимост от броя на другите засегнати коронарни съдове. През годините е постигнато много в ревакуларизацията на пациенти със стволова стеноза, но остават много нерешени въпроси. Все още слабото място на перкутанните интервенции остава риска от развитие на рестеноза и необходимостта от повторна ревакуларизация. Ефективността и безопасността на тази процедура особено с развитието на нови техники и рутинното използване на втора генерация МИС, е обект на широка дискусия и все още няма еднозначен отговор. С напредъка в интервенционалната кардиология и въвеждането на МИС, перкутанната интервенция на стволите лезии се приема за безопасна и разумна алтернатива на хирургията при селектирани пациенти (с ниска или умерена сложност на коронарните лезии).

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Ивайла Желева е оформен на 158 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, методика на проучването с цели и задачи, материали и методи и дизайн на проучването, анализ на резултати, обсъждане, изводи и препоръки, библиография. Дисертационният материал е онагледен с 62 фигури и 19 таблици. Приноси са представени само в Автореферата, където е приложен и списък на публикации и научни съобщения по темата.

Въведението е на 3 стр. **Литературният обзор** е представен на 33 страници и показва много добра осведоменост на автора по отношение на диагностиката и лечението при пациенти със стволова стеноза, технически аспекти на интервенционалното лечение на стволите стенози, оценка на пациентите и резултати от клинични проучвания и регистри. Авторът демонстрира добра информираност по темата на дисертацията. На базата на литературния обзор дисертантът дефинира следните **предпоставки за проучването**:

1. Стволът на ЛКА има специфични анатомични характеристики, с което поставя различни предизвикателства пред перкутанната коронарна интервенция (ПКИ) в технически и клиничен аспект, а и често се придружава от допълнителна атеросклеротична болест дистално в коронарните съдове.
2. Повечето рандомизирани проучвания и регистри представят резултати след ПКИ на ЛМ сравнени с АКБ при пациенти с ниска или интермедиерна сложност на лезиите, като само в едно, пациентите са третирани с 2-ра генерация МИС. Всички останали проучвания и регистри включват пациенти с обикновени метални стентове и/или 1-ва генерация МИС. Клиничните резултати на МИС от ново поколение, имплантирани в сложни анатомични и клинични сценарии не са конкретно описани и коментирани в научната литература.
3. Остава нерешен въпросът по отношение ефективността и безопасността на ПКИ при пациентите с ЛМ и висока сложност на коронарната анатомия, които присъстват в проучвания предимно с обикновени метални стентове или 1-ва генерация МИС, като резултатите са неблагоприятни, сравнени с хирургичното лечение.
4. Няма установени достатъчни по обем и статистически достоверни данни по отношение на резултатите след ПКИ на ЛМ при пациенти с висока сложност на лезиите третирани с 2-ра генерация МИС, тъй като по една или друга причина тези пациенти или са изключени или присъстват в много малък процент изобщо.
5. В българската литература има публикувани две пилотни съобщения с ретроспективно проследяване съответно на 12 и 47 пациенти с ПКИ на ЛМ с обикновени метални стентове и 1-ва генерация МИС до 1 година. В достъпните български публикации до 2019 г. не се среща публикация на проспективно проучване с отдалечени резултати при голяма

група пациенти с ПКИ на стволова стеноза, а също така с прибавена комплексна дистална коронарна патология и имплантация на втора генерация МИС. В международната литература също не се откриват достатъчно публикации по темата, за да могат да се направят достоверни изводи.

Библиографията е подредена по азбучен ред и съдържа 276 цитирани заглавия, от които 6 са на кирилица и 270 на латиница.

Д-р Ивайла Желева си поставя за **цел** на своята изследователска работа да анализира 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 изпълнение на така поставената цел д-р Ивайла Желева си поставя следните **задачи**

1. 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.
2. Анализ на демографските, клиничните, анатомичните и процедурните характеристики на пациентите в групите.
3. 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.
4. Определяне и сравняване на времето до поява на първо голямо събитие в двете групи.
5. Определяне на предиктори за MACE след ПКИ на непротектирана стволова стеноза.
6. Изработване на алгоритъм за провеждане на интервенционално лечение на пациенти с непротектирана стволова стеноза с/без придружаваща комплексна коронарна анатомия.

Методичен подход: Проучването включва 53 пациенти с непротектирана стволова стеноза и Syntax Score ≥ 32 ($SS \geq 32$) и контролна група с 83 пациенти с непротектирана стволова стеноза и Syntax Score < 32 ($SS < 32$). Предпроцедурната подготовка, описана от дисертанта може да стане отличен протокол за поведение преди всякаква коронарна интервенция. Процедурни особености показват добрата теоритична подготовка на дисертанта в интервенциите на коронарните артерии.

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

Резултати: Получените резултати на д-р Ивайла Желева са изложени прилежно на 37 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването.

Обсъждането на резултатите е представено на 25 страници и анализира получените данни и сравнява, където е възможно, с други публикации по темата.

На базата на получените резултати и техните анализи, фиг 55 от дисертационния труд е най-значимия резултат от тази мащабна изследователска работа – изготвен е *Алгоритъм за*

поведение при пациенти със стволова стеноза. В него са взети предвид и данните от публикации по темата, както и някои от по-известните, вече създадени алгоритми

Изводи: Д-р Ивайла Желева предлага 17 извода. Те произлизат пряко от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Относителният дял на изследваните пациенти с $SS \geq 32$ и ПКИ на стволова стеноза е висок (38%) и съизмерим с международни проучвания (35-43%).
2. Не се установява статистически значима разлика по отношение на изходните демографски и клинични характеристики в изследваната ($SS \geq 32$) и контролната ($SS < 32$) групи, което ги прави съпоставими.
3. За разлика от данните в други научни студии, някои от изследваните показатели определят по-висок рисков профил на пациентите.
4. Комплексността на патологията при пациентите с $SS \geq 32$ се определя от установяването на по-голямата честота на редица анатомични особености на стволовата лезия и придружаващата коронарна болест.
5. Сложността на последващата ПКИ в групата с комплексна анатомия ($SS \geq 32$) се потвърждава от редица сигнификантно по-високи процедурни показатели.
6. Процедурният успех е 100% предвид целта за постигане на максимална реваскуларизация. Процедурните усложнения са малко (5,88%), съизмерими с публикации на редица студии (3,8-10,4%) и без разлика в групите.
7. Честотата на комбинирания показател MACE за двугодишния период на проследяване на серията пациенти е 16,2% и е съизмерим с публикувани данни от редица регистри и проучвания (13,3 -17,8%).
8. Не се установява значима разлика между групите в честотата както на комбинирания MACE (18,3% за $SS < 32$ и 13,2% за $SS \geq 32$, $p=0,435$), така и при отделните му компоненти (обща смъртност (10,8 с/у 7,5%, $p=0,217$), сърдечна смъртност (9,6 с/у 7,5%, $p=0,299$), инсулт (1,2% с/у 0, $p=n/a$) и повторна реваскуларизация на таргетната лезия (7,2 с/у 9,4%, $p=0,661$).
9. Общата смъртност е 9,6% и е по-висока в сравнение с рандомизираните проучвания, където варира от 5,5 до 8,2%, което би могло да се обясни с факта, че в настоящото проучване са включени последователни пациенти от реалната клинична практика, с висок процент пациенти с ОКС, с по-висок рисков профил и придружаващи заболявания и не на последно място над 38% пациенти със $SS \geq 32$.
10. Честотата на рестенозата и необходимостта от повторна реваскуларизация е 8,1% (7,2 с/у 9,4%, $p=0,661$), което е по-ниско сравнено с публикуваните данни от регистри и нерандомизирани проучвания, където достига 14%.
11. Предиктивната стойност на ангиографската контрола не се доказва по отношение на двугодишния MACE, поради което е уместно преразглеждане и индивидуализиране на преценката за времето на провеждането ѝ, заложен в протокола на 6-я месец.
12. 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 определя $p=0,518$).
13. Установява се ниска честота на комбинирания MACE и необходимостта от повторна реваскуларизация, особено при пациенти с висок SS.
14. Като предиктори за големи усложнения след ЛМ ПКИ са определени предшествващия 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 ($p=0,032$).

15. При оценката на риска за възникване на MACE и времето-до-поява на първо събитие като предиктори също са определени предшествашия МИ, напреднала БН и двустентовата техника. Като за $SS \geq 32$ отново само БН се оказва предиктор за риска ($p=0,043$), докато за $SS < 32$ освен преживяваният МИ ($p=0,040$) и двустентовата техника ($p=0,030$) се определят като фактори, повишаващи риска от по-ранна изява на събития.

16. Натрупаните данни и опит позволяват на авторите да представят алгоритъм за интервенционално лечение на пациенти с непротектирана стволова стеноза в реалната практика. В основата на предложения модел на поведение стои детайлната оценка на анатомичните особености, клиничното състояние, личните преференции на пациентите и възможностите на лечебното заведение и неговите структури, като за основа се използват критериите заложи в SyntaxScore и EuroScore. И при двете системи не се установява предиктивното им значение по отношение на риска от големи сърдечно-съдови събития, въпреки че все още са стандарт в актуалните препоръки за реваскуларизация.

17. ПКИ на стволова стеноза с втора генерация МИС при пациенти с придружаваща комплексна дистална коронарна патология и постигането на максимална реваксуларизация 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.

Авторефератът е представен на български език и съдържа 78 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Приноси: Приносите са отразени в Автореферата и са 10, разделени в две групи - с научно-приложен и оригинален характер (6) и с потвърдителен характер (4) и са важни за инвазивната кардиология у нас.

Приноси с научно-приложен и оригинален характер

1. Проведено е първото за страната ни цялостно проучване от реалната клинична практика върху съвременните възможности за интервенционално лечение на пациенти със стволова стеноза.

2. Анализирани са голям клиничен материал от собствена серия пациенти с широк възрастов диапазон и висок относителен дял на пациенти с комплексна анатомия, което го прави актуално.

3. За първи път у нас е извършено проспективно изследване, установяващо връзка на редица клинични, анатомични и процедурни фактори и риска от големи сърдечно-съдови събития след ПКИ на пациенти със стволова стеноза.

4. За първи път у нас се съобщава за прилагането на най-актуалните съвременни интервенционални техники и методологии за диагностика и лечение на стенозата на ствола на ЛКА.

5. Установено е, че ПКИ на стволова стеноза при пациенти с комплексна анатомия и висок SS е безопасна процедура и не е свързана с повишена честота на големи сърдечно-съдови събития при двугодишен период на проследяване, като трябва да се вземат предвид опита на оператора и възможностите на болничната структура.

6. За първи път у нас е представен е цялостен алгоритъм за диагностика и терапевтично поведение при пациенти със стволова стеноза.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ролята на напредналата бъбречна недостатъчност, преживяният МИ и двустентовата техника като предиктори за неблагоприятни отдалечени резултати след стволова интервенция.
2. Потвърждава се значението на вътресъдовия ултразвук при избора на стратегия за стентирание и оптимизиране на крайния резултат, с достигане на минимална стентирана площ на ствола еквивалентна на международни основополагащи публикации.
3. Потвърждава се, че контролното ангиографското изследване няма предиктивно значение по отношение честота на големи събития при проследяването.
4. Доказва се липсата на предиктивно значение на Syntax Score по отношение риска за развитие на големи сърдечно-съдови събития при пациенти със стволова стеноза , коментирано в редица актуални публикации.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд д-р Ивайла Желева представя 2 публикации в списания и 4 участия в научни форуми. Това удовлетворява изискванията, но би имало по-голяма тежест публикуване в по-престижни списания с оглед високите научни качества на дисертационния материал.

Дисертационният труд е написан на издържан медицински език, без съществени грешки. Минимална моя забележка е свързана с подредбата на дисертационния труд, като всяка глава за по-добро онагледяване можеше за започва на нова страница в тялото на дисертацията.

Считам, че предствения текст е изключително важен за клиничната практика у нас и е желателно да бъде популяризиран сред инвазивните кардиолози в България.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Ивайла Живкова Желева на тема „Интервенционално лечение при пациенти със стволова стеноза и придружаваща комплексна коронарна патология“ 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“ за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Желева убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Ивайла Живкова Желева образователната и научна степен „Доктор“.

04.08.2021
София

Изготвил:



проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм