

## Рецензия

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен  
"Доктор на науките" по специалност 03.01.47 "Кардиология" на тема:

"Неивазивни, Ангиографски и Ендоваскуларни Показатели за  
Коронарна Реваскуларизация при Болните с Гранични по Тежест  
Коронарни Стенози"

**Автор на дисертацията:** Доц. Д-р Пламен Маринов Гацов д.м. началник на Кардиологична клиника, УБ – "Лозенец", Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“ гр. София

**Автор на рецензията:**

Доц. Д-р Добри Хазърбасанов, д.м.–Началник на на Клиника по кардиология, УМБАЛ „Софиямед“ Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“ София

**Структура на дисертационния труд:**

Дисертацията на Доц. Пламен Гацов е написана на 253 стандартни машинописни страници и е онагледена с 56 таблици и 83 фигури. Библиографската справка е представена на 33 страници. Използвани са 305 литературни източника, от които 7 на кирилица и 298 на латиница.

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 38% : 12% : 50%. От цитираните автори 15(5%) са с публикации от периода 1968-1980г, 34 (11%) са от периода 1981-1990, 141 (46%) са от периода 1991-2000, 70(23%) са от периода 2001- 2010г, а 45 (14%) са от периода 2011-2014г. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

По темата на дисертацията кандидата е публикувал общо 11 статии (5 в български и 6 в чуждестранни списания). Пет са приети и отпечатани в списание "Българска кардиология", 2 статии в Journal of Invasive Cardiology 2008г. и 2013г. една статия в American Journal of Hypertension 2003г., една статия в American Journal of Cardiology 1999г. и две статии в Catheterization and Cardiovascular Interventions 2003 и 2013г. Кандидатът има издадена една монография «Коронарен кръвоток» изд. «Арсо» 2006г, както и две глави в учебници.

Материали от дисертационният труд са представени като доклади на 10 научни форума в България и един във Франция, един в Гърция и един в Турция. Въз основа

на тези факти научната активност на автора в периода на изготвяне на труда се оценява като много висока.

#### **Характерни особености на труда:**

Темата на дисертацията е удачно подбрана по отношение на актуалност и практическа полза. Проблемът за функционалната оценка на стенозите на коронарните артерии оценени чрез коронарна ангиография като средностепенни или гранични е изключително важен в научен и практически аспект и все още е предмет на клинични проучвания. Авторът познава много добре литературата по въпроса. Литературния обзор е представен върху 88 страници и обхваща подробно описание на физиологията на коронарното кръвообращение, на методите за оценка на коронарния кръвоток (КК), медикаментите повлияващи КК, методите за анатомична оценка на коронарните артерии, както и съпоставка между различните методи за анатомична и функционална оценка на коронарните стенози. Представени са анализи и съпоставки на водените от анатомични и функционални критерии коронарни ревакуларизации, както и съпоставки между резултатите от неинвазивни и инвазивни функционални тестове водещи до определяне на метода на лечение на коронарната болест. В изчерпателния литературен обзор са представени основните източници разработващи оценката на коронарната микроциркулация и коронарното съдово съпротивление. Направен е и преглед на нерешените проблеми свързани с теорията и методологията на оценката на коронарния кръвоток. От обзора са изведени предпоставките за проучването.

Целта и задачите на проучването са формулирани точно и ясно:

#### **Цел:**

При болни с гранични по тежест коронарни стенози да се установят тези показатели от неинвазивните, ангиографски и вътресъдови диагностични методи, които да определят дадена стеноза като хемодинамично-значима и налагаща миокардна ревакуларизация

#### **Задачи:**

1. Да се направи подробна клинична, неинвазивна и инвазивна характеристика на болните с „гранични” по тежест стенози на коронарните артерии.
2. Да се установи честотата на доказана миокардна исхемия от неинвазивните изследвания (стрес-тест с физическо натоварване) при тази група болни.
3. Да се установи честотата на понижен коронарен резерв (КР), установен с FFR и/или CFR при тази група болни.

4. Да се оцени надеждността на всеки от методите за оценка на КР – FFR и CFR.
5. Да се съпоставят помежду им най-често използваните методи за анатомична оценка на тежестта на коронарните стенози: визуална, количествена коронарна ангиография (QCA) и вътресъдов ултразвук (IVUS)
6. Да се изследва взаимовръзката между клиничите данни, РФ и данните за миокардна исхемия от тестът с физическо натоварване с показателите на КК и КР
7. Да се изследва взаимовръзката между показателите от анатомичните измервания на КА и данните от интракоронарното изследване на КК и КР.
8. Да се определят прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози, предизвикващи миокардна исхемия (понижен КР).
9. Да се определи влиянието на резултатите от интракоронарните изследвания върху вземането на решение за коронарна реваскуларизация при болните с гранични по тежест стенози.
10. Да се определи необходимата и достатъчна доза на интракоронарен папаверин за предизвикване на максимална миокардна хиперемия.
11. Да се изследват ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху общата и коронарна хемодинамика.

За изпълнение на тези задачи са проведени изследвания на 171 болни, разделени в три групи. В първата група при 143 пациента е извършена оценка на диагностичната стойност на инвазивните вътресъдовите методи – FFR, CFR и IVUS, за откриване на стенози, налагащи реваскуларизация. Втората група пациенти е 18, при които е извършена оценка на ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху коронарната и общата хемодинамика. За оценка на коронарната хемодинамика е използван FFR. Третата група пациенти са 10, при които е извършена само ангиографска визуална и QCA оценка на степента на стенозите, без да са използвани вътресъдови методи.

Всички болни от първа и втора група са изследвани от автора в катетеризационната лаборатория на Клиниката по кардиология на Университетска болница „Лозенец“, база на Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Пациентите в третата група са изследвани инвазивно от друг екип в катетеризационната лаборатория на МБАЛ гр. Пазарджик, като резултатите от визуалната и QCA-оценка на стенозите при тях са анализирани от автора, след съгласие от операторите.

Проучването обхваща периода 2010 – 2014 г. и включва болни с доказана, или подозирана исхемична болест на сърцето (ИБС), при които от коронарографията е установена гранична по степен стеноза (от 40 до 70% стеснение на диаметъра на артерията), оцененена визуално. Използването на различните анатомични и функционални методи за оценка на тежестта на стенозата при тези пациенти е продиктувано от необходимостта да се вземе мотивирано решение за или против миокардна реваскуларизация.

#### **Методи:**

Диагностичните методи включват анмнеза, ехокардиография, велоергометричен или тредмил стрес тест, коронарна ангиография, визуална оценка на степента на стеноза, изчисляване на SYNTAX score, количествена оценка на стенозата (QCA), интракоронарен ултразвук(IVUS), измервания на коронарния кръвоток и коронарния резерв от анализирац и записващ апарат – ComboMap и коронарен водач – ComboWire, използване на медикаменти за предезвикване на миокардна хиперемия, резерв на коронарния кръвоток(CFR), частичен резерв на коронарния кръвоток(FFR) и коефициент на съпротивление на стенозата (SRC).

Методите на изследване са описани с изключителна прецизност и показват много доброто познаване от автора на клиничните, неинвазивни и инвазивни диагностични методи на изследване на пациенти с коронарна болест. Особено впечатление прави отличното познаване на апаратурата използвана за изследванията, което е показателно за качеството на резултатите и последващата интерпретация.

Статистическите методи за обработка на резултатите от проучването са много добре подбрани и дават възможност за пълноценна интерпретация и сравнение на различните методи и крайна оценка и изпълнение на поставените задачи и целта на проучването.

#### **Резултати и обсъждане:**

Резултатите от проучването са представени ясно и са добре онагледени с фигури и таблици :

1. Средната тежест на стенозите – визуално оценена за всички артерии е 55%(от 40 до 70%). Измерванията с QCA са показали средна стойност 42%.

2. При основната група от 143 болни с гранични по степен коронарни стенози, авторът установява че FFR достоверно показва хемодинамична значимост на стенозата в 30% от случаите. Най-висок е процента при ЛАД – 36%, а най-нисък при ствола на

ЛКА и ЛСХ – 17%. За CFR тези цифри са 41% средно за всички артерии, 46% за ЛАД, 40% за ЛК ствол, 31,3% за ДКА и 25% за ЛСХ. Тези данни получени от автора са близки до тези на други автори. Това означава, че ако разчитаме само на анатомични критерии и реваскуларизираме всички болни с гранични стенози, при 2/3 от случаите тези реваскуларизации ще бъдат ненужни.

3. Сравнението, което авторът прави между тежестта на стенозата, оценена визуално и от QCA показва системно по-високи стойности за визуалната оценка при всички стенози и артерии.

4. По подобен начин авторът установява, че стенозата, оценена с IVUS, е високостепенна от тази с QCA. Сравнявайки тежестта на стенозата, определена с IVUS с тази, оценена визуално, авторът не установява достоверна разлика между двата метода за артериите ЛАД, ДКА и Лсх. Единствено при стеноза на ствола на ЛКА намира значително по-високостепенно стеснение, оценено с IVUS, отколкото визуално. Това е базата за извода, че методът QCA оценява стенозите като по-лекостепенни от другите два – окомерна и IVUS-оценка.

5. Важни от методологична гледна точка са резултатите по отношение на режима на дозиране на медикаментите за предизвикване на максимална миокардна хиперемия. При 10 болни авторът изследва два режима на дозиране – 12мг(обичайна) и 20мг на интракоронарно папаверин(използвана като максимална от други автори), като не установява статистически достоверна разлика при определяне на КР, измерен с FFR и CFR при двете дози.

6. Авторът не открива корелация между FFR и CFR общо за всички и по отделните артерии, подобно и на други съобщения в литературата. CFR е показател с по-широк смисъл и се влияе от не само от степента на коронарното стеснение, но и от в показатели като АН, СЧ и от състоянието на микросъдовете. FFR отразява прякото влияние на дадената стеноза върху коронарен кръвоток.

7. За характеризирание на влиянието, от дадена стеноза върху КК и КР, авторът въвежда коефициент на съпротивление на стенозата с цел да оцени хемодинамичната значимост на стенозата. Този параметър включва относителния спад на налягането след стенозата и осреднената върхова скорост на кръвотока в КА също след стенозата, измерени при максимална хиперемия. Предложеният от автора нов показател(коефициент на съпротивление на стенозата корелира добре с основни показатели от анатомията на КА(визуална и с IVUS).

8. За да отговори на клинично важната цел - изработване на ясни критерии за преценка коя от изследваните гранични по степен стенози е с хемодинамична значимост и следователно подлежи на коронарна реваскуларизация - авторът прави анализ на праговите стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози със  $CFR \leq 2,0$ . Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $CFR \leq 2$ , общо за всички артерии, установява стеснението на площта измерено с IVUS  $\geq 69,5\%$  (чувствителност 81%, точност 74%), следван от минимална площ на лумена от IVUS -  $\leq 5,2 \text{ mm}^2$  (чувствителност 87%, точност 61%). Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $FFR \leq 0,8$  за всички артерии авторът установява визуално оценените стенози с  $\geq 58\%$  стеснение на диаметъра, следван от стеснение на площта на артерията, измерено с IVUS и на последно място минималния диаметър на лумена, измерен с QCA -  $\leq 1,74 \text{ mm}$ . Данните на автора потвърждават резултатите и от други автори, че FFR е по-надежден показател за измерване на КР, отколкото CFR.

#### **Изводи:**

Направените изводи отговарят на получените резултати

Оригинален и практически характер имат изводи номер 2, 6, 8, 9, 13, 14 и 17, а именно:

2. Ангиографски граничните по тежест стенози са хемодинамично-значими в 30%, съгласно стойностите на FFR, а в 41,2% показват понижен КР от CFR.

6. Папаверин в доза 12 мг и.к. предизвиква максимална хиперемия и увеличаването на дозата на 20 мг не води до допълнителни промени в КК и КР.

8. Липсва корелация между FFR и CFR при болните с гранични по степен стенози, като вероятната причина е влиянието на хемодинамични фактори и на промени в микроциркулацията върху CFR.

9. FFR корелира по-силно с анатомичните показатели, отколкото CFR и е по-надежден показател за оценка на КР отколкото CFR, което се доказва от много по-добрата повтаряемост на резултатите от измерване до измерване при първия.

13. Има добра корелация между създадения от нас коефициент на съпротивление на стенозата (КСС) и основните анатомични показатели за тежест на стенозата.

14. Най-голяма вероятност да покажат  $FFR \leq 0,8$  имат стенозите с окомерна тежест  $\geq 58\%$ , намаление на площта на артерията от IVUS  $\geq 74,3\%$  и минимален луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74 \text{ mm}$ .

17. Интракоронарното приложение на натриев нитропрусид в доза 0,5 микг/кг/мин е безопасно и води до максимална миокардна хиперемия в периода от 15-а до 30-а секунда от инжектирането. Препаратът може да се използва за измерване на КР в тази си доза.

**Критични бележки към дисертационния труд и препоръки:**

- Стандартният медикамент за предизвикване на хиперемия използван в повечето големи проучвания е Аденозин. Предвид високата цена на медикамента и липсата на регистрация в България може да се приеме използването на Натриев Нитропрусид и Папаверин вместо Аденозин
- Представяне (като приложение) на копие от информираното съгласие, което пациентите са подписали

Препоръките нямат задължителен характер

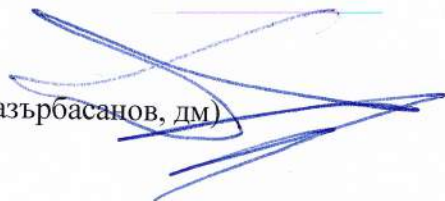
**Заклучение:**

Оценявам много високо работата на Доц. д-р Пламен Гацов поради актуалността и навременността на извършеното проучване и основно по отношение на опита за решаване на много важен проблем в съвременната интервенционална кардиология. Представените резултати от проучването и разработената дисертация са принос в българската и световна научна литература.

Представената дисертация от Доц. д-р Пламен Гацов отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР НА НАУКИТЕ".

Препоръчвам на членовете на Научното жури към Медицинският Факултет при СУ "Св. Кл. Охридски" да гласуват положително и да предложат на Ректора на СУ – "Св. Кл. Охридски" София да присъди научната и образователна степен "ДОКТОР НА НАУКИТЕ" на Доц. д-р Пламен Гацов по научната специалност кардиология, код 03.01.47

23. 02.2015г      гр. София (Доц. Д-р Добри Хазърбасанов, дм)



## Рецензия

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен  
“Доктор на науките” по специалност 03.01.47 “Кардиология” на тема:

“Неивазивни, Ангиографски и Ендоваскуларни Показатели за  
Коронарна Реваскуларизация при Болните с Гранични по Тежест  
Коронарни Стенози”

**Автор на дисертацията:** Доц. Д-р Пламен Маринов Гацов д.м. началник на Кардиологична клиника, УБ – “Лозенец”, Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, СУ „Св. Кл. Охридски” гр. София

**Автор на рецензията:**

Доц. Д-р Добри Хазърбасанов, д.м.–Началник на на Клиника по кардиология, УМБАЛ „Софиямед” Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, СУ „Св. Кл. Охридски” София

**Структура на дисертационния труд:**

Дисертацията на Доц. Пламен Гацов е написана на 253 стандартни машинописни страници и е онагледена с 56 таблици и 83 фигури. Библиографската справка е представена на 33 страници. Използвани са 305 литературни източника, от които 7 на кирилица и 298 на латиница.

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 38% : 12% : 50%. От цитираните автори 15(5%) са с публикации от периода 1968-1980г, 34 (11%) са от периода 1981-1990, 141 (46%) са от периода 1991-2000, 70(23%) са от периода 2001- 2010г, а 45 (14%) са от периода 2011-2014г. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

По темата на дисертацията кандидата е публикувал общо 11 статии (5 в български и 6 в чуждестранни списания). Пет са приети и отпечатани в списание “Българска кардиология”, 2 статии в Journal of Invasive Cardiology 2008г. и 2013г. една статия в American Journal of Hypertension 2003г., една статия в American Journal of Cardiology 1999г. и две статии в Catheterization and Cardiovascular Interventions 2003 и 2013г. Кандидатът има издадена една монография «Коронарен кръвоток» изд. «Арсо» 2006г, както и две глави в учебници.

Материали от дисертационният труд са представени като доклади на 10 научни форума в България и един във Франция, един в Гърция и един в Турция. Въз основа



на тези факти научната активност на автора в периода на изготвяне на труда се оценява като много висока.

**Характерни особености на труда:**

Темата на дисертацията е удачно подбрана по отношение на актуалност и практическа полза. Проблемът за функционалната оценка на стенозите на коронарните артерии оценени чрез коронарна ангиография като средностепенни или гранични е изключително важен в научен и практически аспект и все още е предмет на клинични проучвания. Авторът познава много добре литературата по въпроса. Литературния обзор е представен върху 88 страници и обхваща подробно описание на физиологията на коронарното кръвообращение, на методите за оценка на коронарния кръвоток (КК), медикаментите повлияващи КК, методите за анатомична оценка на коронарните артерии, както и съпоставка между различните методи за анатомична и функционална оценка на коронарните стенози. Представени са анализи и съпоставки на водените от анатомични и функционални критерии коронарни реваascularизации, както и съпоставки между резултатите от неинвазивни и инвазивни функционални тестове водещи до определяне на метода на лечение на коронарната болест. В изчерпателния литературен обзор са представени основните източници разработващи оценката на коронарната микроциркулация и коронарното съдово съпротивление. Направен е и преглед на нерешените проблеми свързани с теорията и методологията на оценката на коронарния кръвоток. От обзора са изведени предпоставките за проучването.

Целта и задачите на проучването са формулирани точно и ясно:

**Цел:**

При болни с гранични по тежест коронарни стенози да се установят тези показатели от неинвазивните, ангиографски и вътресъдови диагностични методи, които да определят дадена стеноза като хемодинамично-значима и налагаща миокардна реваascularизация

**Задачи:**

1. Да се направи подробна клинична, неинвазивна и инвазивна характеристика на болните с „гранични” по тежест стенози на коронарните артерии.
2. Да се установи честотата на доказана миокардна исхемия от неинвазивните изследвания (стрес-тест с физическо натоварване) при тази група болни.
3. Да се установи честотата на понижен коронарен резерв (КР), установен с FFR и/или CFR при тази група болни.

4. Да се оцени надеждността на всеки от методите за оценка на КР – FFR и CFR.
5. Да се съпоставят помежду им най-често използваните методи за анатомична оценка на тежестта на коронарните стенози: визуална, количествена коронарна ангиография (QCA) и вътресъдов ултразвук (IVUS)
6. Да се изследва взаимовръзката между клиничните данни, РФ и данните за миокардна исхемия от тестът с физическо натоварване с показателите на КК и КР
7. Да се изследва взаимовръзката между показателите от анатомичните измервания на КА и данните от интракоронарното изследване на КК и КР.
8. Да се определят прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози, предизвикващи миокардна исхемия (понижен КР).
9. Да се определи влиянието на резултатите от интракоронарните изследвания върху вземането на решение за коронарна реваскуларизация при болните с гранични по тежест стенози.
10. Да се определи необходимата и достатъчна доза на интракоронарен папаверин за предизвикване на максимална миокардна хиперемия.
11. Да се изследват ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху общата и коронарна хемодинамика.

За изпълнение на тези задачи са проведени изследвания на 171 болни, разделени в три групи. В първата група при 143 пациента е извършена оценка на диагностичната стойност на инвазивните вътресъдовите методи – FFR, CFR и IVUS, за откриване на стенози, налагащи реваскуларизация. Втората група пациенти е 18, при които е извършена оценка на ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху коронарната и общата хемодинамика. За оценка на коронарната хемодинамика е използван FFR. Третата група пациенти са 10, при които е извършена само ангиографска визуална и QCA оценка на степента на стенозите, без да са използвани вътресъдови методи.

Всички болни от първа и втора група са изследвани от автора в катетеризационната лаборатория на Клиниката по кардиология на Университетска болница „Лозенец“, база на Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Пациентите в третата група са изследвани инвазивно от друг екип в катетеризационната лаборатория на МБАЛ гр. Пазарджик, като резултатите от визуалната и QCA-оценка на стенозите при тях са анализирани от автора, след съгласие от операторите.

Проучването обхваща периода 2010 – 2014 г. и включва болни с доказана, или подозирана исхемична болест на сърцето (ИБС), при които от коронарографията е установена гранична по степен стеноза (от 40 до 70% стеснение на диаметъра на артерията), оценена визуално. Използването на различните анатомични и функционални методи за оценка на тежестта на стенозата при тези пациенти е продиктувано от необходимостта да се вземе мотивирано решение за или против миокардна реваскуларизация.

#### **Методи:**

Диагностичните методи включват анмнеза, ехокардиография, велоергометричен или тредмил стрес тест, коронарна ангиография, визуална оценка на степента на стеноза, изчисляване на SYNTAX score, количествена оценка на стенозата (QCA), интракоронарен ултразвук(IVUS), измервания на коронарния кръвоток и коронарния резерв от анализиращ и записващ апарат – ComboMap и коронарен водач – ComboWire, използване на медикаменти за предзвикване на миокардна хиперемия, резерв на коронарния кръвоток(CFR), частичен резерв на коронарния кръвоток(FFR) и коефициент на съпротивление на стенозата (SRC).

Методите на изследване са описани с изключителна прецизност и показват много доброто познаване от автора на клиничните, неинвазивни и инвазивни диагностични методи на изследване на пациенти с коронарна болест. Особено впечатление прави отличното познаване на апаратурата използвана за изследванията, което е показателно за качеството на резултатите и последващата интерпретация.

Статистическите методи за обработка на резултатите от проучването са много добре подбрани и дават възможност за пълноценна интерпретация и сравнение на различните методи и крайна оценка и изпълнение на поставените задачи и целта на проучването.

#### **Резултати и обсъждане:**

Резултатите от проучването са представени ясно и са добре онагледени с фигури и таблици :

1. Средната тежест на стенозите – визуално оценена за всички артерии е 55%(от 40 до 70%). Измерванията с QCA са показали средна стойност 42%.

2. При основната група от 143 болни с гранични по степен коронарни стенози, авторът установява че FFR достоверно показва хемодинамична значимост на стенозата в 30% от случаите. Най-висок е процента при ЛАД – 36%, а най-нисък при ствола на

ЛКА и ЛСХ – 17%. За CFR тези цифри са 41% средно за всички артерии, 46% за ЛАД, 40% за ЛК ствол, 31,3% за ДКА и 25% за ЛСХ. Тези данни получени от автора са близки до тези на други автори. Това означава, че ако разчитаме само на анатомични критерии и реваскуляризираме всички болни с гранични стенози, при 2/3 от случаите тези реваскуляризации ще бъдат ненужни.

3. Сравнението, което авторът прави между тежестта на стенозата, оценена визуално и от QCA показва системно по-високи стойности за визуалната оценка при всички стенози и артерии.

4. По подобен начин авторът установява, че стенозата, оценена с IVUS, е по-високостепенна от тази с QCA. Сравнявайки тежестта на стенозата, определена с IVUS с тази, оценена визуално, авторът не установява достоверна разлика между двата метода за артериите ЛАД, ДКА и Лсх. Единствено при стеноза на ствола на ЛКА намира значително по-високостепенно стеснение, оценено с IVUS, отколкото визуално. Това е базата за извода, че методът QCA оценява стенозите като по-лекостепенни от другите два – окомерна и IVUS-оценка.

5. Важни от методологична гледна точка са резултатите по отношение на режима на дозиране на медикаментите за предизвикване на максимална миокардна хиперемия. При 10 болни авторът изследва два режима на дозиране – 12мг(обичайна) и 20мг на интракоронарно папаверин(използвана като максимална от други автори), като не установява статистически достоверна разлика при определяне на КР, измерен с FFR и CFR при двете дози.

6. Авторът не открива корелация между FFR и CFR общо за всички и по отделните артерии, подобно и на други съобщения в литературата. CFR е показател с по-широк смисъл и се влияе от не само от степента на коронарното стеснение, но и от в показатели като АН, СЧ и от състоянието на микросъдовете. FFR отразява прякото влияние на дадената стеноза върху коронарен кръвоток.

7. За характеризирание на влиянието, от дадена стеноза върху КК и КР, авторът въвежда коефициент на съпротивление на стенозата с цел да оцени хемодинамичната значимост на стенозата. Този параметър включва относителния спад на налягането след стенозата и осреднената върхова скорост на кръвотока в КА също след стенозата, измерени при максимална хиперемия. Предложеният от автора нов показател(коефициент на съпротивление на стенозата корелира добре с основни показатели от анатомията на КА(визуална и с IVUS).

8. За да отговори на клинично важната цел - изработване на ясни критерии за преценка коя от изследваните гранични по степен стенози е с хемодинамична значимост и следователно подлежи на коронарна реваскуларизация - авторът прави анализ на праговите стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози със  $CFR \leq 2,0$ . Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $CFR \leq 2$ , общо за всички артерии, установява стеснението на площта измерено с IVUS  $\geq 69,5\%$  (чувствителност 81%, точност 74%), следван от минимална площ на лумена от IVUS -  $\leq 5,2 \text{ mm}^2$  (чувствителност 87%, точност 61%). Като най-добър показател за отграничаване на имащите  $FFR \leq 0,8$  за всички артерии авторът установява визуално оценените стенози с  $\geq 58\%$  стеснение на диаметъра, следван от стеснение на площта на артерията, измерено с IVUS и на последно място минималния диаметър на лумена, измерен с QCA -  $\leq 1,74 \text{ mm}$ . Данните на автора потвърждават резултатите и от други автори, че FFR е по-надежден показател за измерване на КР, отколкото CFR.

#### **Изводи:**

Направените изводи отговарят на получените резултати

Оригинален и практически характер имат изводи номер 2, 6, 8, 9, 13, 14 и 17, а именно:

2. Ангиографски граничните по тежест стенози са хемодинамично-значими в 30%, съгласно стойностите на FFR, а в 41,2% показват понижен КР от CFR.
6. Папаверин в доза 12 мг и.к. предизвиква максимална хиперемия и увеличаването на дозата на 20 мг не води до допълнителни промени в КК и КР.
8. Липсва корелация между FFR и CFR при болните с гранични по степен стенози, като вероятната причина е влиянието на хемодинамични фактори и на промени в микроциркулацията върху CFR.
9. FFR корелира по-силно с анатомичните показатели, отколкото CFR и е по-надежден показател за оценка на КР отколкото CFR, което се доказва от много по-добрата повтаряемост на резултатите от измерване до измерване при първия.
13. Има добра корелация между създадения от нас коефициент на съпротивление на стенозата (КСС) и основните анатомични показатели за тежест на стенозата.
14. Най-голяма вероятност да покажат  $FFR \leq 0,8$  имат стенозите с окомерна тежест  $\geq 58\%$ , намаление на площта на артерията от IVUS  $\geq 74,3\%$  и минимален луменен диаметър, измерен с QCA  $\leq 1,74 \text{ mm}$ .

17. Интракоронарното приложение на натриев нитропрусид в доза 0,5 микг/кг/мин е безопасно и води до максимална миокардна хиперемия в периода от 15-а до 30-а секунда от инжектирането. Препаратът може да се използва за измерване на КР в тази си доза.

**Критични бележки към дисертационния труд и препоръки:**

- Стандартният медикамент за предизвикване на хиперемия използван в повечето големи проучвания е Аденозин. Предвид високата цена на медикамента и липсата на регистрация в България може да се приеме използването на Натриев Нитропрусид и Папаверин вместо Аденозин
- Представяне (като приложение) на копие от информираното съгласие, което пациентите са подписали

Препоръките нямат задължителен характер

**Заклучение:**

Оценявам много високо работата на Доц. д-р Пламен Гацов поради актуалността и навременността на извършеното проучване и основно по отношение на опита за решаване на много важен проблем в съвременната интервенционална кардиология. Представените резултати от проучването и разработената дисертация са принос в българската и световна научна литература.

Представената дисертация от Доц. д-р Пламен Гацов отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР НА НАУКИТЕ".

Препоръчвам на членовете на Научното жури към Медицинският Факултет при СУ "Св. Кл. Охридски" да гласуват положително и да предложат на Ректора на СУ – "Св. Кл. Охридски" София да присъди научната и образователна степен "ДОКТОР НА НАУКИТЕ" на Доц. д-р Пламен Гацов по научната специалност кардиология, код 03.01.47

23. 02.2015г      гр. София (Доц. Д-р Добри Хазърбасанов, дм)

