

**РЕЦЕНЗИЯ
НА
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД
НА**

доц. д-р Пламен Маринов Гацов, д.м.

**НЕИНВАЗИВНИ, АНГИОГРАФСКИ И ЕНДОВАСКУЛАРНИ
ПОКАЗАТЕЛИ ЗА КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ ПРИ
БОЛНИТЕ С ГРАНИЧНИ ПО ТЕЖЕСТ КОРОНАРНИ СТЕНОЗИ**

за придобиване на научната и образователна степен "Доктор на
медицинските науки" по шифър 03.01.47

Рецензент:

проф. Цветана Кътова, НКБ, София

1. Актуалност на труда

На сегашния етап, на базата на медицината на доказателства се натрупва множество данни, че чисто анатомичния подход в преценката на тежестта на коронарната атеросклероза и влиянието, което тя оказва върху коронарното кръвообращение носи редица недостатъци и не дава пълна информация за тежестта на миокардната исхемия. Ефективността и прогнозата на една коронарна реваascularизационна процедура е подчинена не само на анатомични критерии, но и на оценка на коронарния резерв, особено при така наречените гранични стенози.

Пониженият коронарен резерв при болните с атеросклеротична оклузивна коронарна болест станал критерий за необходимостта от коронарна реваascularизация и оценката на параметрите на коронарния кръвоток и коронарния резерв чрез неинвазивни и инвазивни методи днес е неотменима част от диагностичния процес при болните с КАБ.

Както авторът подчертава в увода на дисертационния труд, основната цел на проучването е да се изработят ясни критерии за значимостта и тежестта на коронарната стеноза, предизвикваща исхемия от неинвазивните, анатомичните и функционални интраваскуларни изследвания с последващо решение за реваascularизация.

Избраната тема е несъмнено полезна за клиничната практика тъй като са съпоставени отделните методи и тяхното място в катетеризационната лаборатория. Неизползването на интраваскуларни методи като вътресъдовия ултразвук, интракоронарно изследване на коронарния резерв (базираци се на промени в налягането – FFR, или на кръвотока CFR) нерядко се оправдава с позицията за оптимално скъсено време на реализиране на интервенцията. Но на взните са поставени

редуцирането на разходите и рисковете за пациента срещу по-ускорената процедура.

Точната оценка на тези болни и правилния избор на метода на лечение дава възможност за оптимизиране на прогнозата.

II. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 297 страници, 56 таблици и 83 фигури.

Библиографската справка е от 305 заглавия от които 7 от български автори.

а) Литературен обзор

Литературният обзор е направен от дисертанта с добър стил, показва добро познаване на научните постижения в тази област като очертава необходимостта от цялостна интерпретация на данните от неинвазивните, анатомичните и функционални интраваскуларни методи за оценка на хемодинамичната тежест на една гранична коронарна стеноза при избора на оптималната терапевтична стратегия.

Авторът анализира голям масив от натрупани данни за различните методи за оценка на коронарния резерв като основен метод за определяне на значимостта на коронарните стенози, като разглежда както индиректните методи, като тестовете с физическо натоварване, предсърдното пейсиране с нарастваща честота, добутаминовия стрес ехокардиографския тест, студовия тест и така наречените директни методи с медикаментозно предизвикана максимална хиперемия (максимална микросъдова дилатация). Разгледано е влиянието на различни медикаментозни режими върху параметрите на коронарния кръвоток.

Разгледани са проучванията, които сравняват коронарния резерв с количествената коронарна ангиография. Повечето автори съобщават за добра корелация между КР, измерен с интракоронарен Доплер и градиента на налягането през стенозата посредством 2,2 F катетър, а слаба корелация между градиента на налягането и количествената коронарна ангиография, която е особено незадоволителна при умерените по степен стенози. Авторът цитира автори, според които КР, измерен с коронарен доплеров водач, а не количествената коронарна ангиография предсказва появата на перфузионни дефекти при стрес-СПЕКТ. Изводите от обзора и най-вече нерешените проблеми са база на дисертационния труд. Авторът ги дефинира по следния начин: Неяснота около клиничния профил и коронарографската характеристика на пациентите с гранични по тежест стенози на коронарните артерии, както и липса на общоприето виждане за най-надеждния метод за дефиниране на тежестта на стенозите

б) Цел и задачи

Целта е ясно формулирана: “Да се установят показателите от неинвазивните, ангиографски и вътресъдови диагностични методи определящи стенозата като хемодинамично значима и налагаща миокардна реваскуларизация при болни с гранични по тежест коронарни стенози.”

Поставените 11 задачи са точно дефинирани .

в) Методи

За целите на научното проучване са изследвани 171 пациенти, катетеризирани от автора в Клиниката по кардиология на Университетска болница „Лозенец“ с гранична по степен стеноза (40-70%) при визуална оценка, разпределени в три групи, съобразно задачите на изследването.

Основната група е от 143 болни при които е направена оценка на диагностичната стойност на FFR, CFR и IVUS за дефиниране на хемодинамична значимост на коронарната стеноза .

Във втората група от 18 пациенти са изследвани ефектите на натриевия нитропрусид върху коронарната хемодинамика с FFR (като алтернативен вариант на аденозина).

Третата група от 10 пациенти са анализирани от автора визуално и с QCA, докато са катетеризирани от екипа на лабораторията в Пазарджик-за да се избегнат заключения, породени от условията на работа само в една лаборатория.

Методите на изследване са представени подробно и ясно - от анамнестичните данни до подробно описаните инвазивни процедури: диагностична коронарна артериография с визуална оценка на стенозата, количествена коронарна ангиография, IVUS (вътресъдов ултразвук), както и методите за измерване на коронарния кръвоток и коронарния резерв със система за интракоронарни измервания със записващ апарат Combo Map и коронарен водач - Combo Wire – за интракоронарни Доплер ехографски измервания както и измервания на налягането.

Статистическите методи са оптимално подбрани. Те включват описателна статистика на количествени променливи.

Методите за проверка на хипотезите са параметрични (Фишер) и не параметрични (Колмогоров - Смирнов, Ман - Уитни и Шапиро - Уилк). С особена стойност са критериите за валидизация на скрининг тестовете (чувствителност, специфичност, положително и отрицателна предсказваща стойност и прецизност).

Избраните от автора статистически методи му позволяват да обработи максимално пълноценно данните които е събрал и да отговори на поставените задачи.

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, е използвана версията на IBM - SPSS (Statistical Package for Social Science)

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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

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

2. Анализът на клиничната картина не носи нова информация и не става ясно защо само 27% от пациентите (38) са със стрес-ЕКГ тест преди коронарографията и то на фона на 51% без типична исхемична болка. Изводите относно информативността на работната ЕКГ, изследвайки корелацията между КМИ със FFR, CFR и КСС са неубедителни, тъй като броя на позитивни за исхемия тестове е само 22. Този раздел от дисертационния труд не носи доказателства по отношение на целта на проучването.

3. При основната група от 143 болни с гранични по степен коронарни стенози, доц. Гацов 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.

4. 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. Явно е, че по методологични причини, QCA подценява тежестта на стенозата.

5. 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. Важен е и извода за практиката на катетеризационните лаборатории, че за точното определяне на големината на използвания балон или стент при ПКИ трябва при

възможност размера на съда да се определя с IVUS, а не с QCA. Препоръката на автора, когато се използва само QCA, е да се избират балони и стентове с размери от 0,5 до 1 мм по-големи, от измерените за съответната стеноза.

6. 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.

7. 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 потенциалния коронарен кръвоток.

8. За характеризиране 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).

9. 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. Това ни заключение е в съгласие с изследванията на други автори, които показват, че той не се влияе от промените в общата

хемодинамика и в много по-малка степен се влияе от техниката на извършване на измерването.

Критични бележки:

1. Проучването на практика е ограничено до инвазивните методи за оценка на КР. Разделът посветен на РЕП сам по себе си би бил обект за цялостно проучване и резултатите, които са анализирани не са представителни

2. Съвремените ехоКГ апарати имат настройка за анализ на коронарен кръвоток с реална възможност в значим процент от болните за бъде изследвано диастононо-систонононото отношение на скоростта на кръвотока – изходно и след хиперемия. Работата би спечелила от включването на подобен доплеров анализ на КР, като приносите от разработката биха разширили полето на приложение и биха увеличили процента на болни постъпващи в ктетеризационната лаборатория със сигурни данни за миокардна исхемия.

3. Приемам изводите, направени от автора, като считам, че изводите 1, 10 и 11 не са коректно формулирани.

Приносите, които приемам от дисертационния труд на автора като значими са:

1. Извършена е цялостна клинична, анатомична и функционална характеристика на една от най-често срещаните в ангиографската лаборатория група болни – тези с гранични по тежест стенози на коронарните артерии.

2. Съпоставени са помежду им основните методи за анатомична оценка на тежестта на стенозите – визуална, количествена коронарна ангиография (QCA) и вътресъдов ултразвук (IVUS). Направени са практически изводи за използването им при ПКИ.

3. Намерени са прагови величини на показателите от анатомичните изследвания за откриване на стенози, водещи до понижен КР и налагащи коронарна ревакуларизация (ПКИ или АКБ). Установени са прагови стойности за откриване на стенози водещи до понижен CFR.

Публикации на дисертанта, свързани с темата на дисертационния труд са приложените: 4 авторски статии в сп. „Българска кардиология”, 3 научни съобщения на национални кардиологични форуми и 2 на международни конгреси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецензираният дисертационен труд на доц. д-р Пламен Гацов отразява сериозният му опит на кардиолог и функционалист с подчертани интереси в областта на коронарното кръвообращение. Доц. Гацов е с над

20 годишен стаж в целия диапазон на клиничната, инвазивната и неинвазивна кардиология. През 2006 година успешно защитава първия си докторски труд в областта на коронарния кръвоток. Дисертантът е автор на повече от 150 статии и научни съобщения у нас и в чужбина с индивидуален импакт фактор на публикациите – 7,242.

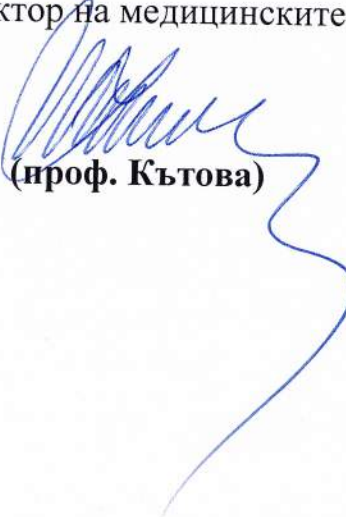
Настоящото научно проучване отразява продължаващите интереси на автора в тази област, като е отлично планирано, задълбочено извършено и с реално клинично приложение.

Сериозната преподавателска дейност на доц. Гацов в областта на спешна медицина и кардиология е в неделима връзка с ежедневните му професионални и обществени ангажименти като редактор на сп. „Българска кардиология” и член на управителния съвет на Дружеството на кардиолозите в България.

С информацията и приносите рецензираният труд отговаря на критериите за дисертационен труд за придобиване на научната и образователна степен „Доктор на медицинските науки”.

Това ми позволява да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на доц. Пламен Гацов на научната степен „Доктор на медицинските науки”

Рецензент



(проф. Кътова)

30. 01. 2015