

СТАНОВИЩЕ

За дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор”
по специалност 03.01.47 “Кардиология”

Автор: Атанас Ангелов Атанасов, главен асистент в катедра по вътрешни болести, УНС по Кардиология и ревматология, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов”, Варна

Тема: „Роля на коронарния артериален калциев скор при рисковата стратификация на безсимптомни лица и при пациенти с гръдна болка без известна коронарна болест на сърцето”

Научни ръководители:

Доц. д-р Йото Йотов, дм, МУ, Варна

Доц. д-р Атанас Пенев, дм, МУ, Варна

Изготвил становището: доц. д-р Йото Трифонов Йотов, дм, кардиолог, доцент към УНС по кардиология и ревматология, Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Със заповед № Р-109-320/18.12.2013 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 32/16.12.2013 г. съм избран за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Атанас Ангелов Атанасов. На първото заседание на Научното жури и със заповед № Р-109-1/08.01.2014 г. съм определен да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:

Д-р Атанас Ангелов Атанасов е роден през 1966 г. Медицина завършва през 1993 г. в Медицински Университет, Варна, след което работи като лекар. От 1995 г. е избран последователно за асистент, старши асистент и главен асистент към УНС по Кардиология и ревматология на МУ, Варна. От 2002 г. е главен административен асистент. През м. 04.2013 г. е назначен за Началник на Интензивно кардиологично отделение.

През 1999 г. придобива специалност Вътрешни болести, а през 2001 г. – специалност Кардиология. Д-р Ангелов е специализирал във Виена, Австрия и Берн, Швейцария.

Значимост на темата: Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е основна причина за смъртност и инвалидизация в страните от Европа и Съедините щати. По тази причина превенцията ѝ е основен императив за медицинската общност. Съвременните методи за идентификация на лицата с висок риск за развитие на ИБС, въпреки широката им употреба и сравнително добрата им дискриминационна способност, показват редица недостатъци. Това налага търсене на други допълнителни възможности за по-добра предикция на индивидуалния сърдечно-съдов риск. От образните маркери на субклинична атеросклероза най-добре проучени и с най-голяма стойност е измерване на коронарния артериален калций (КАК) и изчисляване на коронарния артериален калциев скор (САКС). Особено ценно е изследването при безсимптомни лица с интермедиерен стандартен риск. Липсва консенсус, обаче, за приложението на САКС при лица с нисък към интермедиерен и висок риск, при такива със захарен диабет и с предсърдно мъждене, както и при симптомни болни, но с

различна вероятност за наличие на ИБС. В България до този момент липсват систематични данни за изследване на САСС при оценка на риска за ИБС при здрави лица без наличие на заболяването.

Структура на дисертационния труд: Написан е на общо 178 страници. Дисертацията е добре балансирана в 5 глави и включва увод и литературен обзор (46 страници), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (6 стр.), собствени резултати (45 стр.), обсъждане (42), изводи и приноси (5 стр.). Онагледена е с 20 таблици и 63 фигури. Библиографията включва общо 372 заглавия, от които 9 са на кирилица и 363 на латиница, като 298 (80%) от всички са публикувани през последните 10 години, а 182 (49%) - през последните 5 години. В автореферата са включени 40 от фигурите и 17 от таблиците.

Обзор: Разгледано е значението на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) и по-специално на ИБС за съвременното общество. Посочени са основните методи за предсказване на появата на ССЗ, като са анализирани и негативните им страни. Разгледани са и нови методи за пресказване на риска, като се подчертава, че от образните с най-голяма предсказваща стойност са измерването на дебелината на каротидната интима-медия и САСС. Обзорът извършва систематичен преглед на значението на КАК като маркер на субклинична коронарна атеросклероза, начините на измерването му и ролята му в оценката на биологичната възраст на съдовете. Анализирани са наличните данни за прогностичната стойност на САСС при над 100 000 безсимптомни лица, които показват, че наличието или липсата на КАК могат успешно да рекласифицират риска за развитие на ССЗ. Обсъждат се показанията за изследване на САСС при безсимптомни лица според съвременните препоръки на различни кардиологични дружества. Подчертава се, че правилното рекласифициране на безсимптомни лица с умерен риск от ИБС има не само клиничен и психологически смисъл, но е с определен икономически ефект. При САСС=0 могат да се спестят средства за последващи диагностични тестове и за необосновано медикаментозно лечение в средносрочен и дългосрочен план. При болни с неясна гръдна болка са разгледани диагностичната акуратност и предсказваща стойност на измерване на САСС за доказване на обструктивна ИБС. Посочва се, че различни дискриминативни стойности на САСС имат значение за правилно насочване на болните за инвазивно изследване и лечение, в сравнение с други диагностични неинвазивни тестове. Като несъществена препоръка бих посочил, че обемът на обзора е по-голям, някои части могат да бъдат съкратени, особено в общата част и по отношение на изследването на интима-медия на каротидни съдове, без с това да се загуби целостта на съдържанието и значимостта на разгледаната информация.

Цел и задачи: основната цел и свързаните с нея 8 задачи са логично продължение на литературния обзор и са ясно и точно формулирани. Те отразяват неяснотите за мястото на САСС в оценката на риска и в диагностичния алгоритъм на ИБС, които произтичат от предпоставките за провеждане на изследването.

Методи и изследвани лица: За целите на дисертацията са изследвани общо 433 лица, разделени в групи – 255 безсимптомни лица с поне един рисков фактор за ИБС и насочени за скрининг на ИБС, от които 99 с пароксизмално предсърдно мъждене, и 208 болни със стабилна симптоматика на гръдна болка, при които се подозира наличие на ИБС. За първи у нас се изследва такава бройка лица с посочените по-долу методи. Това увеличава значително достоверността на получените резултати. При всички е извършена мултидетекторна компютърна томография с определяне на САСС по методиката на Agatston и компютъртомографска коронарна ангиография. Използвани са проспективен и ретроспективен протокол и на всяко КТ изследване е определена

радиационна доза ЕД (mSv). Участниците са разделени на такива без коронарна артериална калцификация (CACS =0) и такива с някаква степен на КАК (CACS >0), като високорискови са дефинирани тези с CACS \geq 400. Определени са рисковия профил по метода на Фрамингам (FRS) и претест вероятност за ИБС по метода на Diamond Forrester Classification (DFC). Извършени са и други инструментални изследвания – ЕКГ в покой и при стрестест, ехокардиография. Приложените статистически методи за анализ на данните са съвременни и отговарят напълно на поставените цел и задачи, една от които е установяване и на чувствителността на КАК за установяване на риска и за диагностично уточняване на ИБС. Като препоръка е уместно да се разшири пакета на статистически методи, като се използват анализи с по-висока доказателственост, като ROC-криви и логистичен многофакторен анализ. Това ще увеличи възможността за публикации в международни импактни списания.

Резултати: В първи раздел са посочени резултатите от измерване на CACS при безсимптомни лица, насочени за скрининг на ИБС. Прави впечатление, че българската популация е по-обременена с класически рискови фактори. Въпреки това, 40% от изследваните лица са показали липса на КАК (CACS =0). Мъжете са със значимо по-често коронарно засягане и CACS>0. Броят изследваните, които трябва да се скринират, за да се установи CACS>400, е 6,1 за жени и 4,4 за мъже. Индивиди с основни рискови фактори, като артериална хипертония, дислипидемия, метаболитен синдром, бивши пушачи и фамилна обремененост за ранна ИБС имат по-висока честота на КАК. Наблюдава се добра корелация между определения CACS и намерената коронарна атеросклероза. Изследването на CACS рекласифицира лицата с интермедиерен FRS в 90% от случаите, като мнозинството се определят вече като нискорискови. Анализират се и резултатите за КАК по възраст, наличие на захарен диабет, предсърдно мъждене и ляв бедрен блок.

Във втория раздел подробно са изследвани 208 лица със симптоми на гръдна болка на средна възраст 57,4 год., с преобладаващо участие на жените (57%), което е едно от предимствата на проучването. Женският пол съставлява значителна част от пациентите с гръдна болка, а в реалния живот диагностичното уточняване е по-рядко, отколкото при мъжете. Голяма част от болните са с ниска претест вероятност за ИБС, като само 8% от изследваните са с висока предварителна вероятност за заболяване, а 43% са с умерена. Резултатите от това проучване потвърждават ниската чувствителност на теста с физическо натоварване за доказване на ИБС, особено при жени. Установява се добра корелация между CACS и компютър-ангиографски установена коронарна обструкция, като наличие на CACS=0 практически изключва наличието на обструктивна ИБС. На базата на получените резултати е разработен практически алгоритъм за поведение при болни с гръдна болка и ниска или умерена претест вероятност за ИБС, която се основава на получените резултати от измерването на CACS. КАК превъзхожда ЕКГ стрес теста при установяване на обструктивна ИБС и особено за отхвърлянето на диагнозата. Анализирана е и ефективната радиационна доза, която при добре подготвени пациенти и правилно подбран протокол е минимална, което прави метода на изследване широко приложим и безопасен в ежедневната практика.

В раздел 3 и 4 са проследени промените и в поведението и медикаментозното лечение на различните групи пациенти. В случаите на CACS>0 е оптимизирано превантивното антилипемично, антихипертонивно и антитромботично лечение, докато при тези с CACS=0 то в много случаи е преустановено.

Като препоръка бих посочил част от резултатите, които сега фигурират в текста, да бъдат изведени като отделни нови таблици или графики. Това би олекотило текстуалната част и би придала по-голяма прегледност на резултатите.

Изводи: Направените изводи са пълни и резюмират подробно представените резултати. Те отговарят на поставените цел и задачи от дисертанта. Броят им – 12, е значим и като препоръка могат да се обединят някои от тях, напр. изводи 6 и 7.

Дисертационният труд на д-р Ангелов допринася със 7 оригинални и 13 потвърдителни приноси развитието на научното търсене в областта на образната диагностика и определяне на рисковия профил на българската популация. Съгласен съм напълно с направените изводи и приноси, посочени от дисертанта.

Във връзка с разработената тема са направени 3 публикации в пълен текст в наши медицински списания, както и 6 научни съобщения на реномирани научни форуми, като 2 от тях са на Европейски кардиологични конгреси.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри.

Не съм открил пропуски в приложената от д-р Атанас Ангелов Атанасов документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна.

Заклучение: Дисертационният труд на д-р Атанас Ангелов третира един изключително актуален проблем в кардиологията – подобряване на превенцията и диагнозата на ИБС, решаването на който би имал голям клиничен и социално-икономически ефект. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са достатъчно точни и изчерпателни, ясно формулирани. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Атанас Ангелов Атанасов отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

26.01.2014 г.

Варна

Изготвил становището:

(доц. д-р Йото Йотов, дм)

