

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,
 Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
 "Проф. д-р Ст. Киркович" – УМБАЛ "Александровска",
 Медицински Университет – София

за дисертационен труд на тема:

"ОЦЕНКА НА ЖИЗНЕНИЯ МИОКАРД КАТО ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН КРИТЕРИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИТЕ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО С ИЛИ БЕЗ ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ"

за присъждане на НС „Доктор на науките“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Кардиология“ на доц. д-р Владимир Младенов Григоров, дм - Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Факултет „Медицина“ на Медицински Университет – Плевен

Заповед на Ректора на Медицински Университет – Плевен за назначаване на Научно жури: № 1739/29.06.2022 г.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 214 страници, от които 5 страници – въведение, 66 страници - литературен обзор; 28 страници - цел, задачи, материал и методи; 62 страници - резултати; 25 страници - обсъждане; 5 страници – изводи и приноси; библиография - общ брой 186 цитирани източници).

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин, с относително спазване на пропорциите между отделните му части според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) остава един от най-сериозните проблеми в кардиологията поради своя непрекъснат прогресивен ход, влошаващо се качество на живот на пациентите и висока смъртност.

2. Независимо от множеството проучвания при пациенти с ИБС и ХСН все още липсва ясен отговор на въпросите **в кои случаи трябва да се извърши реваскуларизация и кога медикаментозната терапия е по-добрата алтернатива?**

3. У нас са извършвани (предимно едноцентрови) проучвания на пациенти с многоклонова коронарна болест, левокамерна дисфункция и ХСН, но поради **липсата на национален регистър за СН** всяко допълнително изследване по тази тема би довело до обогатяване на нашите познания и подобряване на лечебно-диагностичните алгоритми при тази високорискова група пациенти.

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че доц. Григоров **задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса**. Той обобщава, че:

1. През последните години в световен мащаб са проведени различни рандомизирани клинични изпитвания, в които се сравняват клинични, анатомични, перипроцедурни и екстракардиални фактори, определящи ранните и отдалечени резултати след оперативна спрямо перкутанна реваскуларизация при пациенти с ИБС. **Няма единно становище**, обаче, кой е най-добрият тест за **количествена оценка на жизнеспособния миокард** преди реваскуларизационната процедура.

2. В Препоръките на ESC и ACC/AHA се изтъква ролята на ресинхронизиращата терапия и имплантирането на ICD, както и на нови класове медикаменти (напр. SGLT2 инхибитори) за намаляване на смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност с редуцирана ФИ (СНрФИ). Продължават дискусиите и проучванията **кой е оптималният терапевтичен подход с цел подобряване на прогнозата** при пациенти с ХСН, които **не са подходящи за оперативна интервенция**.

3. Ядрено-магнитният резонанс (**ЯМР**) е ценен неинвазивен метод за **изследване на сърдечните структури и функция, както и за оценка на исхемията** с оглед необходимостта от реваскуларизация. Още повече, използването на ЯМР може съществено да ограничи обема от инвазивни коронарни ангиографии, особено при пациенти в напреднала възраст или със значителна несърдечна коморбидност: обезитет, хронични белодробни или бъбречни заболявания.

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Целта е ясно формулирана:

Да се установи кога трябва да се прилага интервенционално или хирургично лечение и кога е за предпочтение лекарствена терапия при пациентите с коронарна патология и/или ХСН.

За изпълнението на тези цели са поставени **10 конкретни задачи**.

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

Изследвани са общо 207 пациенти, от които 56 - жени и 151 - мъже. **Всички пациенти са били със симптоми на ангина пекторис** или накърко преживян миокарден инфаркт (МИ), но без данни за остръ коронарен синдром. При 157 пациенти е извършена коронарна ангиография. Всички пациенти са проследени клинично за период от около 6 години.

Проучването е извършено съвместно с Катедрата по нуклеарна медицина и е одобрено от Етичната комисия на болница АРВИП в Република Южна Африка.

Общата изследвана популация е разделена на две групи:

I. Пациенти с известна коронарна артериална болест (КАБ), които са изследвани с 99m -техней за оценка на необходимостта от бай-пас операция (АКБ) или перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) и

II. Пациенти с висок СС риск и клинични данни за стенокардия, при които е извършено сканиране с 99m -техней, за да се оцени необходимостта от инвазивна коронарография (наличие на значителна зона на исхемия или преживян МИ).

Според резултатите от ЯМР е обсъждан и терапевтичният подход.

В група I:

✓ при наличие на умерена степен миокардна виталност (до 30% засягане) на пациентите с установена исхемия е предлагана оперативна интервенция или перкутанна коронарна реваскуларизация;

✓ при пациентите с по-висок процент жизнеспособен миокард е започвана медикаментозна кардиопротективна терапия с клинично проследяване.

В група II (със значителна коморбидност):

✓ при отсъствие на миокардна исхемия не е извършвана коронарография;

✓ при доказване на исхемия е провеждана инвазивна коронарография с последваща преценка за реваскуларизация - ПКИ или АКБ.

В отделна подгрупа са анализирани пациенти с бъбречна трансплантация, при които е извършена перфузионна сцинтиграфия на миокарда.

Направена е **съвременна статистическа обработка на резултатите** чрез статистически пакет SPSS. Дефинирани са нулевата и алтернативната хипотези, използвани са непараметрични методи за сравнение на качествени променливи (χ^2) с анализ на: Fisher exact test за линейни асоциации, корелационен коефициент на Pearson и коефициент на Cramer за асоциация между 2 номинални променливи.

Характеристика на резултатите:

Авторът установява следното:

1. При пациентите с предшестваща КАБ и левокамерна дисфункция извършването на неинвазивно изследване с ЯМР за **наличие на исхемия и миокардна виталност** е с доказана полза с оглед прецизиране на **необходимостта от реваскуларизационна процедура**. Това е разумният подход за значително намаляване на ненужните/непоказани интервенции.

2. При пациенти в напреднала възраст и/или с тежки съпътстващи заболявания **количествоизследване с ЯМР за исхемия и обема на жизненоспособен миокард** е особено важно за преценка дали да се извърши инвазивна коронарография.

3. Уточнено е количеството витален миокард (30%), под което не се очакват допълнителни ползи от провеждането на инвазивна коронарна ангиография, тъй като чрез нея би се визуализирал анатомичният проблем, но не и физиологичната необходимост от процедура.

4. **Най-важните коморбидности** в изследваната популация са: артериална хипертония, обезитет, женски пол и захарен диабет тип 2.

5. Неинвазивното изследване с ЯМР се препоръчва пред стрес-теста за доказване или отхвърляне на значима КАБ при пациенти с ляв бедрен блок.

6. При пациенти с многоклонова КАБ, висок Syntax score и левокамерна дисфункция се установява **сходна смъртност след реваскуларизационна процедура и при медикаментозно лечение**.

7. Неинвазивното изследване с ЯМР при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е свързано със значително **намаляване на риска от прогресия на нефропатията** в сравнение с инвазивната контрастна артериография.

Резултатите са представени в 52 таблици и са добре визуализирани с 31 цветни графики.

Направено е **аналитично обсъждане** с анализ на получените резултати за изследваната с ЯМР популация пациенти и съпоставка с данните от литературата.

Авторът е формулирал 24 извода и 13 приноса от дисертационния труд.

Заключение:

За първи път у нас се извършва неинвазивна количествена оценка с ЯМР на жизнения миокард като критерий при лечението на пациенти с ИБС с или без хронична сърдечна недостатъчност. Трябва да се подчертава новаторството на доц. Григоров в избора на тема и методите за изследване, както и задълбоченото познаване на клиничните проучвания и публикуваната до момента литература по поставените въпроси.

Дисертацията има ясно поставена цел и конкретни задачи за нейното постигане. Доц. Григоров използва съвременни статистически методи за обработка на научна информация, анализира критично получените резултати и достига до логични изводи.

Дисертационният труд е с ценни приноси както в научен, така и в практически аспект за клиничните ползи от изследването с ЯМР с цел определяне на оптималната терапевтична стратегия при изследваната високорискова популация пациенти.

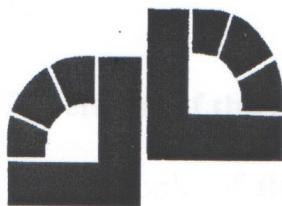
Това ми дава основание да гласувам с **положителен вот** за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор на науките”** по научна специалност **“Кардиология”** на доц. д-р **Владимир Младенов Григоров дм.** - Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”, Факултет „Медицина” на Медицински Университет – Плевен.

05.09.2022 г.

Подпись:



проф. д-р Николай Рунев, дм



DIALOGUE PLUS LTD

CONFERENCE INTERPRETERS, TRANSLATORS,
INFORMATION SPECIALISTS

OFFICE: 1000 Sofia, 22 Venelin Str., Tel.: (++359 2) 980 54 46

Fax: (++359 2) 986 28 51 E-mail: dialog@dialog-bg.com, www.dialog-bg.com

Translation from Bulgarian

REVIEW

by Prof. Nikolay Margaritov Runev, MD, PhD

Clinic of Propedeutics of Internal Diseases,
Prof. Dr. St. Kirkovich – UMBAL Alexandrovska
Medical University - Sofia

for dissertation on the topic:

ASSESSMENT OF THE MYOCARDIAL VIABILITY AS A RECOMMENDED CRITERION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH OR WITHOUT CHRONIC HEART FAILURE

for awarding SD “Doctor of Sciences” in higher education field 7. Healthcare and sport in professional field 7.1. Medicine and Scientific Subject “Cardiology” to **Assoc. Prof. Vladimir Mladenov Grigorov, MD, PhD** - Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University Pleven

Order of the Rector of Medical University – Pleven for appointing the scientific jury: No 1739/29.06.2022

Structure of the dissertation

The dissertation is written over 214 pages, of which 5 pages – introduction, 66 pages – literature review; 28 pages – aim, tasks, material and methods; 62 pages – results; 25 pages – discussion; 5 pages – conclusions and contributions; bibliography – total number of 186 cited sources).

The dissertation has a classical structure with a relative adherence to the proportions of its individual parts, according to the generally accepted requirements in Bulgaria.

Timeliness of the topic

The topic of the dissertation is up-to-date both in theoretical and scientific-practical aspect. This statement is based on the following grounds:

1. Chronic heart failure (CHF) **remains one of the gravest problems in cardiology**, due to its continuous progressive development, deteriorated quality of life of the patients and high mortality rate.
2. Despite significant research on patients with CAD and CHF, there is yet not a clear answer to the questions **in which cases revascularization has to be carried out and when the medication therapy is the better alternative**
3. In Bulgaria have been conducted (predominantly one-centred) examinations of patients with multivessel coronary disease, left ventricular dysfunction and CHF, but due to **the lack of a national register of HF**, any additional research into this topic would contribute to expanding our knowledge and improving treatment-diagnostic algorithms in this high-risk group of patients.

Familiarity with the problem

The literature review shows that **Assoc. Prof. Grigorov has gained a thorough knowledge of the literature available on this subject**. He sums up that:

1. Over the last years a number of different randomized clinical trials have been conducted worldwide, comparing clinical, anatomic, periprocedural and extracardiac factors, determining the early and distant outcomes from an operative as compared to percutaneous revascularization in patients with CAD. However, **there is no uniform opinion** as to which is the best test for **the quantitative assessment of the myocardial viability** prior to the revascularization procedure.
2. The recommendations of ESC and ACC/AHA underline the role of the resynchronizing therapy and ICD implant, as well as new classes of medication (for example, SGLT2 inhibitors) for reducing mortality in patients with heart failure with reduced EF (HFrEF). There are ongoing discussions and research **on the optimal therapeutic approach with the aim of improving the prognosis** in patients with CHD, who **are not suitable for operative intervention**.
3. The nuclear magnetic resonance (**NMR**) is a **valuable non-invasive method for examining cardiac structures and function, as well as for an assessment of**

the ischemia with a view to the need for revascularization. Moreover, the use of NMR may considerably restrict the volume of invasive coronary angiographs, especially in patients in advanced age or with a considerable cardiac comorbidity: obesity, chronic pulmonary diseases or kidney diseases.

Thus the author fully justifies the meaning of his research.

The **aim** has been clearly formulated:

To establish when it is necessary to apply interventional or surgical treatment and then it is preferable to apply medication therapy in patients with coronary pathology and/or CHF.

To achieve these objectives, the author sets out **10 specific tasks**.

The material and methods give us good reasons to trust the obtained results.

A total of 207 patients have been examined, of whom 56 – women and 151 – men. **All patients have had symptoms of angina pectoris** or recently had a myocardial infarction (MI), but without any data of acute coronary syndrome. Coronary angiography was carried out in 157 patients. All patients have been followed up clinically for a period of 6 years.

The research has been carried out jointly with the Department of Nuclear Medicine and has been approved by the Ethical Commission of the ARVIP hospital in South Africa.

The total examined population has been divided into two groups.

I. Patients with **identified coronary arterial diseases (CAD)**, who have been examined with 99m-technetium to assess the need for by-pass operation (AKB) or percutaneous coronary intervention (PCI) and

II. Patients with high CV risk and clinical data for stenocardia, who have been scanned with 99m-technetium, in order to **assess the need for invasive coronarography** (existence of **considerable ischemia zone or they've had a MI**).

Depending on the results from the NMR, the therapeutic approach has been discussed.

In group I:

- ✓ in the existence of a moderate degree of myocardial viability (affected up to 30%) patients with established ischemia have been offered operative intervention or percutaneous coronary revascularization;
- ✓ in patients with higher percentage of myocardial viability medication cardioprotective therapy was applied with clinical follow-up

In group II (with considerable comorbidity):

- ✓ no coronarography was carried out in the absence of myocardial ischemia;
- ✓ in the case of proven ischemia an invasive coronarography was carried out with subsequent assessment for revascularization – PCI or ACB.

In a separate subgroup patients have been analyzed with kidney transplantation and subsequently a perfusion scintigraphy of the myocardium was carried out.

An **up-to-date statistical processing of the results** has been carried out by means of the statistical package SPSS. The null and alternative hypotheses have been defined, non-parametrical methods for comparison of quality variables (χ^2) have been used with analysis of: Fisher exact test for linear associations, correlative coefficient of Pearson and coefficient of Cramer for association between 2 nominal variables.

Characteristics of the results

The author has established the following:

1. In patients with preceding CAD and left ventricular dysfunction the carrying out of a non-invasive examination by means of NMR **for the existence of ischemia and myocardial viability** has been proven to be beneficial with a view to clarifying **the need for a revascularization procedure**. This is the sensible approach to significantly reducing unnecessary/not shown interventions.
2. In patients in advanced age and/or with grave accompanying diseases **the quantity test with NMR for ischemia and the volume of the viable myocardium** is particularly important for the assessment whether to carry out an invasive coronarography.
3. The quantity of viable myocardium has been established (30%), under which no benefits are expected from conducting invasive coronary angiography, since it will help visualize the anatomic problem, but not the physiological need of a procedure.

4. **The most important comorbidities** in the studied population are: arterial hypertension, obesity, female sex and sugar diabetes 2.

5. Non-invasive treatment with NMR is recommended after the stress test for proving or rejecting a considerable CAD in patients with left bundle branch block.

6. In patients with multi-vessel CAD, high Syntax Score and left ventricular dysfunction **a similar rate of mortality** has been established **following revascularization procedure and in medication treatment.**

7. Non-invasive treatment with NMR in patients with chronic kidney disease (CKD) is related to a significant **drop in the risk of progression of nephropathy** as compared to the invasive contrast arteriography.

The **results** are presented in 52 tables and are well-visualized by means of 31 colourful graphs.

An **analytical discussion** has been made with analysis of the obtained results for the NMR examined population of patients and a comparison with data from the literature.

The author has formulated 24 conclusions and 13 contributions of the dissertation.

Conclusion:

For the first time in Bulgaria a non-invasive NMR quantity assessment of the myocardial viability is performed as a criterion in the treatment of patients with IHD with or without chronic heart failure. It should be noted that Assoc. Prof. Grigorov shows innovation in the choice of topic and research methods, as well as the in-depth knowledge of clinical trials and the respective literature published so far on these issues.

The dissertation has a clear aim and specific tasks for its accomplishment. Assoc. Prof. Grigorov uses up-to-date statistical methods for processing scientific information, makes a critical analysis of the obtained results and arrives at logical conclusions.

The dissertation has valuable contributions both in scientific and practical aspect about the clinical benefits of the NMR examination with the aim of determining the optimal therapeutic strategy in the researched high-risk population of patients.

This gives me grounds to cast a **positive vote** for awarding the educational and scientific degree "**Doctor of Sciences**" in scientific subject "Cardiology" to **Assoc. Prof. Vladimir Mladenov Grigorov, MD, PhD** – Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine at the Medical University – Pleven.

05.09.2022

Signature:

Prof. Nikolay Margaritov Runev, MD, PhD

I, the undersigned Katerina Georgieva Nacheva, hereby certify that this is a full, true and correct translation from Bulgarian into English language of the document attached. The translation consists of 6 pages.

Translated by (signature)

