

СТАНОВИЩЕ

ОТ

Проф. д-р Иво Спасов Петров, д.м.н.,

*Медицински директор и началник клиника по кардиология и ангиология към
УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник Сърдечно-съдов Център” ЕООД,*

За Дисертационния труд на Доц. д-р Владимир Младенов Григоров, дм
За присъждане на Научната степен “ Доктор на науките”. В Област на
Висше образование 7. Здравеопазване и спорт” в професионално направление 7.1.
Медицина по Научна специалност „Кардиология“

Тема на дисертационния труд:

**“ОЦЕНКА НА ЖИЗНЕНИЯ МИОКАРД КАТО ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН КРИТЕРИЙ
ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИТЕ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО СЪС ИЛИ
БЕЗ ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ”**

*С протокол No 14 от 27.06.2022 и Заповед на Ректора № 1739 от
29.06.2022г. съм избран за член на научното жури*

*Определен съм да представям рецензия за дисертационния труд на
заседанието на Научното жури, насрочено за 08.07.2022г.*

Биографични данни за кандидата

Познавам Доцент Владимир Григоров от повече от 20 години.

Владимир Григоров завършва средно образование в 29-то СОУ, град София (1983) и Висше медицинско образование в Медицински университет- София (1989). Придобива специалност Вътрешни болести през 1994г. и Кардиология през 2001г.

През 2005г. защитава · Научно образователната степен Доктор по кардиология, а през 2008г. магистърска степен по Бизнес администрация от University of Witwatersrand (2008). От 2010г. е · доцент по кардиология.

Той е работил в България, ЮАР и Америка като кардиолог. Има значителен клиничен и научен опит в интервенционалната кардиология и образната диагностика в кардиологията. Доцент Владимир Григоров е търсен презентатор на престижни международни конференции и изключително уважаван преподавател в няколко академични институции в България и чужбина.

Значимост на темата:

Сърдечно-съдовите заболявания, и в частност Ишемичната (коронарната) болест (ИБС) на сърцето е един от най-големите убийци на нашето съвремие. Съчетанието на тенденцията за застаряване на населението и подобрена преживяемост (благодарение на съвременните терапии, вкл. навременно интервенционално лечение при ОКС) създава условия за натрупване на огромен контингент от пациенти с доказана (и недоказана ИБС) и сърдечна недостатъчност. Прецизирането на индикациите и подобряване на прогнозата при тези пациенти в зависимост от избраната терапевтична стратегия представляват съществено предизвикателство. Множество проучвания се опитват да определят основни показатели, като детерминанти за избор на лечението, започвайки от доказването на съществен по обем ишемичен миокард, прецизно определена ЛКФИ, анатомичен и клиничен SYNTAX score, коморбидност. Разнопосочността в резултатите и липсата и дори променящи се в течение на времето клинични ръководства прави темата за терапевтична стратегия при пациенти с доказана ИБС със или без хронична сърдечна недостатъчност изключително актуална. Особено интересни са интермедиерните пациенти със съмнителни показатели или противоречиви данни от различните изследвания.

Разбира се, от създаването на медицината като наука и практика, най-важната тема е съхраняването живота на пациента, и именно това е основната линия в настоящата научна разработка.

След противоречивите данни от изследванията STICH (2009г.), COURAGE (2007г.) и ISCHAEMIA (2021г.), работата на доцент Григоров се опитва да изгради един „междинен път“, в лечението на тези комплексни пациенти.

Актуалност на темата

Както посочих, темата на дисертационния труд е изключително актуална. Особено през настоящата 2022 година. В кардиологичните среди имаше няколкократно залитания, например през 2009 - публикациите около изследването “ STICH”, след което почти всеки трябваше да бъде подложен на оперативно или перкутанно лечение и 2020 година - изследването “ISCHAEMIA”, като препоръка от което почти никой не трябва да се лекува инвазивно. Това бяха две диаметрално противоположни заключения и темата на тази дисертация се опитва да очертае и конкретизира допустими и логични граници на лечение, в зависимост от обективните данни постигнати чрез нуклеарно медицинско изследване на миокарда.

Основателно фармакотерапията е посочена като фундамент на лечението на коронарната болест. Възраста и коморбидността са факти, които за съжаление не можем да игнорираме- научният труд засяга тази тема в детайли. Основни противоречия съществуват как да се лекуват тези комплексни пациенти с или без вече развита ХСН. Темата засяга и този въпрос в основи.

Структура на дисертацията:

Дисертационният труд на доц. В. Григоров е много добре оформен и структуриран по отношение на основните му части. Започва с въведение и съдържа общо 7 обособени глави:

- Въведение - 5 страници,
- Литературен обзор - 65 страници,
- Цел и Задачи - 2 страници.
- Материал и метод - 25 страници.
- Резултати - 62 страници.
- Обсъждане, приноси и изводи - 30 страници.
- Библиография – общо 186 източника (на български и на английски)

Дисертационния труд обхваща общо 214 стандартни машинописни страници, включително 31 фигури и 52 таблици.

Дисертационния труд е структуриран според изискванията на Правилника за развитието на академичния състав на МУ-Плевен

Глава „Въведение“ дава идея каква е причината за разглеждане на темата и е интересна за читател, който не познава добре материята и методиките за изследване на тези комплексни пациенти.

Познаване на проблема

Доцент Григоров е явно изключително добре запознат с проблема. Доколкото ми е известно той работи с катедрата по Нуклеарна (ядрена) медицина от края на 90-те години и поради тази причина има добър критичен анализ в обсъждането на темата. Литературният обзор потвърждава впечатленията за дълбока компетентност на автора по темата.

Разглеждайки подробно резултатите от проучванията STICH, COURAGE, BARI, CASS, RESTORE, PARR, той подчертава, че има разнопосочни данни в тези проучвания относно приноса на ревакуларизацията (предимно оперативна) при пациентите с ИБС и СН за намаляване на смъртността и недоказаната категорично роля на исхемията, жизнения миокард, степента на ЛК-дисфункция, обема на цикатризирания нефункционален миокард, времето на ревакуларизация, оптимизиране на предшестващата медикаментозна терапия.

Все пак той посочва „Независимо от предизвикателствата, концепциите, които в момента са дискуссионни при различни изследвания, подкрепят или отхвърлят методологии, т.е. инвазивна терапия и ревакуларизация в сравнение с лекарствената терапия при пациентите. Предполага се, че ако резултатите от SPECT, FDG, СМР, Dobutamine-echo и Sestamibi са положителни, пациентът трябва да бъде ревакуларизиран“, но за съжаление голяма част от проучванията показващи този резултат са били нерандомизирани.

Въпреки всички противоречиви данни, не мога да не подчертая, че повечето проучвания подчертават, че пациенти със стабилна ангина и наличие на исхемия по-голяма от 15% от общия миокард, имат полза от гледна точка на преживяемост както при хирургическа так и при интервенционална ревакуларизация (Miller RJH et al., ЕН)

CVI 2020). Rozansky et al наскоро публикуваха (Rozansky A, JACC, 2022) отличен метаанализ включващ и пациентите от проучването STICH, но също така и от COURAGE, BARI, ISCHEMIA, който показва, че ранната реваскуларизация при пациенти с тежка ЛК дисфункция и доказана исхемия имат полза от реваскуларизацията. В опозиция на експертите прокламиращи предимно фармакологично „поведение“, независимо от образните и ЕхоКГ експертни изследвания, проучването ISCHEMIA показва, че в групата с медикаментозна терапия най-голяма полза имат тези, които се възползват от тази терапия, когато тя е обоснована от резултатите от инвазивна ангиография и FFR базирана оценка на обема на подлежащата исхемия, а не просто безпринципно насочване към консервативно поведение.

Заключението на повечето автори е, че в настоящето пациентите трябва да се възползват от така наречената прецизна медицина, при която се взима индивидуализирано решение за всеки един пациент базирано на образните и функционалните изследвания в тяхната пълнота за да се покаже съотношението между ЛК-дисфункция/Исхемия/Ангина/Функционална оценка на коронарната циркулация при всеки един пациент за да се вземе правилното терапевтично решение базирано на резултатите от проучванията.

Изводите от литературния обзор, които доц. Григоров прави, довеждат до следното заключение и пожелания, които са мотив за провеждане на проучването по темата:

„Трябва да се изясни дали пациентите със значително намалена функция на лявата камера и не твърде сложна коронарна патология ще се справят по-добре при лекарствена терапия като цялостно оцеляване в сравнение с риска от перипроцедурно усложнение, както и при ранна смърт след байпас реваскуларизация. Искаме също така да установим дали при високорискови пациенти с напреднала възраст, затлъстяване, бъбречна дисфункция или други увреждания не е по-безопасно оценката на кардиолог, ако изобщо има нужда от коронарна процедура. Искаме да изясним дали оценката на жизнеспособността ще допринесе за начина на лечение на пациента и ако стриктно се придържаме към инструкциите след получените резултати от изследванията за това. Искаме да изясним дали стриктното спазване на резултатите от кардиолога ще доведе до по-добри резултати“

Цел

Целта на настоящото изследване е да се установи кога трябва да се прилага интервенционално или хирургично лечение и кога е за предпочитане лекарствена терапия при пациентите с коронарна патология и/или ХСН в зависимост от находката на нуклеарно-медицинското миокардно изследване.

За постигане на тази изключително отговорна цел, изследователят си поставя 10 конкретни задачи, а именно:

1. Да се определи най-подходящият подход за постигане на целта.
2. Да се установят възможните показания и противопоказания за инвазивно лечение при пациентите в напреднала възраст със или без ХСН.

3. Да се демонстрира, че възможните показания при пациенти със значим периперативен риск (затлъстяване, ХОББ, напреднало бъбречно заболяване) водят до скорошен летален изход и без процедура.

4. Да се уточни желателният процент наличен жизнен миокард, за да се пристъпи към директна ангиографска коронарна оценка.

5. Необходима ли е коронарография при пациентите с ХСН и ако е така – кога?

6. Как трябва да се подходи при пациентите, претърпели реваскуларизация (интервенционално или байпас), но с наличие на стенокардия със или без ХСН.

7. Как трябва да се подходи при същите пациенти, когато са в напреднала възраст и/или със съпътстващи болести?

8. Коя методика е най-подходяща за отговор на тези задачи?

9. Приемането на лекарствена терапия при кои пациенти е поподходящо, включително за намаляване на периперативната смъртност.

10. Какви са допълнителните ползи за избягване на усложнения (кървене, нефропатия и др.) от прилагането на терапевтичния неинвазивен подход.

Научна постановка.

Изследването по своя характер е обсервационно.

То се базира на ретроспективен анализ на група от 207 пациенти (151 мъже, 56 жени), преминали през нуклеарно медицинско изследване на миокарда, които представляват материал за проследяване и анализ на резултатите.

Тази група е формирана по две концептуално различни „пътеки“ като клинична индикация за провеждане на нуклеарното изследване: едната група, състояща се от 157 пациента се състои от пациенти с предварително извършена СКАГ и вторично насочени за нуклеарно изследване за оценка и обективизиране на: или исхемичен товар или витален миокард при вече доказана коронарна болест и неясни индикации за интервенционална/оперативна реваскуларизация и втора група, състояща се от 50 пациента първично насочени за миокардна сцинтиграфия и оценка на исхемия, поради клинични/анатомични/възрастови противопоказания (не много ясно дефинирани и не-предефинирани) за провеждане на СКАГ.

Методи

Методите са ясно и точно описани и са стандартни за такъв тип пациенти.

Особена ценност представлява добре описания протокол за провеждане на нуклеарно медицинското изследване на миокарда с Tl-201 и Tc-m99 по няколко протокола (с акцент върху фармакологичния стрес) и поредността и интервалите за извършване на изследването в зависимост от това дали се търси предимно доказване на исхемия (поредност на изследванията стрес-покой) или предимно търсене на витален миокард при вече доказана тежка коронарна болест (поредност покой- стрес, и то евентуално в два съседни дни).

Цитирани са следните индикации (в текста предполагам под „показател“, авторът е имал пред вид „индикация“):

-Диагностичната ангиография е един от основните показатели, изискващи на допълнително ядрено (нуклеарно) изследване.

- След това може да се види, че друг основен показател, изискващ прилагане на ядрено (нуклеарно) изследване, е наличието на ангина.

- Не по-малко значим показател за ядрено (нуклеарно) изследване са анатомичните промени, които са установени при проведената ангиография.

- Важен показател е и определянето на т.нар. стенокардия – дали е обективна находка, или не.

- Наличието на миокарден инфаркт не е определящо за извършването на ядрено (нуклеарно) изследване (това също е доста важна разлика между нашето изследване и проучването STICH, като при чуждестранното има допълнителните ядрени (нуклеарни) изследвания, които са само за да се определи има ли или не нужда да се прави реваскуларизация).

- Освен това и наличието на гръдна болка не е определящо за провеждането на ядрено (нуклеарно) изследване, а от значение е клиничната симптоматика на ангина пекторис (въпреки че това може да изглежда като едно и също, не е).

На графика 21 Доц. Григоров показва резултатите от проведените нуклеарни изследвания. Тази графика разкрива, че в 69% от изследваните пациенти не се установява исхемия и той заключава, че при тези пациенти „по принцип няма необходимост да се предприема каквато и да е била процедура след това, защото няма причина. Отделно трябва да се обсъди при кои случаи е наложително да се предприеме лечение – може би, ако сме изключително академични или по-скоро консервативни случаите, при които има слаба или малка исхемия – не трябва да се подлагат на процедури. Остават само 2 случая от изследваните– това е 1%!!!. Само при един процент от пациентите, при които е направена добра характеристика на исхемията, трябва да се предприеме нещо, т.е. интервенция“.

Мой коментар, в този контекст:

От гледна точка на проведеното лечение в зависимост от обективизиране на исхемия, бих казал, че е възприет донякъде ексцентричен подход- т.е. от 53 пациенти с доказана исхемия едва 12 са получили реваскуларизация, и то тези с малка и лека исхемия, (по равно хирургична и интервенционална, съответно шест и шест) и нито един с умерена исхемия или без исхемия, т.е. господстващата стратегия е била продължаване на фармакологичното лечение, независимо от находката. Не става ясно как са градирани малка, лека и умерена исхемия в зависимост от пропорцията на засегнатия от исхемията миокард.

Същата стратегия е възприета и при пациентите след нуклеарно изследване независимо от установената при изследването ФИЛК, т.е. пациентите са били насочени предимно към консервативна фармакологична терапия независимо от установената Лк функция.

Проследяване

Независимо от голямата диспропорция в рамера на изследваните групи, не може да не се отбележи, че данните за петгодишната смъртност, представени в таблица 2-1,

при разпределението на пациентите в зависимост от предприетото лечение (фармакотерапия или байпас хирургия), който е предприет при тях, в групата с медикаментозна терапия е отчетена 25% смъртност, а в групата с байпас – 18%, т.е. числово смъртността е по-малка в групата с оперативна реваскуларизация (отново следва да се отбележи че групата с фармакотерапия е значително (20 пъти) по-голяма от другата група). Основателно към анализа не е включен единствения пациент, който е реваскуларизиран интервенционално, който между другото, е бил жив след петата година.

Както се очаква, смъртността при диабетиците е по-висока (50.0%) в сравнение с пациентите без диабет (22.8%).

Графичното представяне на резултатите е много добро, с общо 31 фигури. Статистическия анализ е от най-съвременен ниво и включва модерни статистически методи.

Доц. Григоров обсъжда както свои така и чужди резултати и им прави критичен анализ.

Измежду другите дискутабилни твърдения, най-голямо впечатление ми направи това, че " наличието на ангина не определя смъртността." Сред множеството проучвания опровергаващи това твърдение ще спомена Ветеранското (Owlia et al, Jul 2019 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012811>) което измежду 14226 пациенти със стабилна ангина CCS>1 клас показва линейна зависимост между градиента на класа ангина и показателите смъртност и хоспитализации по причина ОКС и сърдечна недостатъчност.

Приноси на дисертационния труд

По така предоставената научна разработка може да се проведе една изключително рагорещена дискусия, с множество взаимно противоречащи си, при това всичките подкрепени със солидни научни доказателства, доводи.

Проучването е първо по рода си в България, като разглежда изключително актуален и дискутабилен проблем, а именно избора на правилна терапевтична стратегия при една многолика и разнородна група от пациенти с ИБС и СН, с различна степен на изразеност на исхемията, виталния и дисфункционален (цикатризиран) миокард, допринасящи в различна степен за повече или по-малко изразена степен на ЛК дисфункция и повече или по-малко изразена сърдечна недостатъчност.

Прави се опит за обосноваване на една „средна линия“ която да избегне двата екстремитета, а именно интервенционално или опративно лечение дори при най-малки отклонения или напълно консервативна стратегия дори при съществени данни за исхемия и тежка коронарна болест.

Приноси с научно-теоретичен характер:

- *Работата дава предимство на научно теоретичния и практически подход при формирането на преценка за това за каква терапевтична процедура да бъде насочен пациента*
- *Дава значителна тежест на доказателствената роля в комплексната клинична мултидисциплинарна оценка на нуклеарно/образното изследване*

- *Дава потенциално предимство на функционалното изследване в сравнение с анатомичното, въпреки, че няма директно сравнение на двете стратегии*

Принос с научно-приложен характер:

- *Работата дава предимство на първоначална функционална оценка на пациента преди той/тя да бъдат подложени на конкретен тип лечение*
- *Научната работа утвърждава детайлна оценка на риска при всеки отделен пациент (в контекста на застаряващ и коморбиден контингент от пациенти) особено когато те трябва да бъдат подложени на контрастно изследване*
- *Изтъква се категорично, че нуклеарното изследване е показано практически при всички пациенти, за които имаме интермедиерни клинични и образно-анатомични показатели, без да носи никакъв допълнителен риск за пациента, а само необходима допълнителна информация, имаща значителен принос при вземането на решение за интервенционална/хирургическа процедура или за медикаментозно лечение*

Не мога да не спомена, че откривам немалко твърдения, с които не съм съгласен и въпроси, които не са добре изяснени, както и някои правописни грешки и неточности в изказа, които посочвам по-долу:

1. Не е дефинирано точно кои са критериите правещи пациентите неподходящи за инвазивно кардиологично изследване. В наши дни инвазивното кардиологично изследване с радиален съдов достъп (подчертавам съдовия достъп, тъй като той има значително предимство пред феморалния, който е използван на 100% в разглежданата научна разработка) се отличава с изключително ниска смъртност (в множество лаборатории клоняща към нула) и болестност (включително с честота на контраст индуцирана нефропатия под 0.1%). ФИЛК и коморбидност в наши дни рядко се интерпретират като противопоказание за ангиография при положение, че са наличце клинични индикации за такава. СКАГ продължава да представлява златен стандарт при ОКС и пациенти с висок клас стабилна АП, независимо от класа СН, именно защото високия клас АП определя неблагоприятна прогноза.
2. Не става ясно защо пациентите не са разделени и разгледани по класическите терцилни групи когато се оценяват по SYNTAX скор. Приложеното в разработката почти линейно разглеждане по SYNTAX скор води до объркване и невъзможност за точна и научно-обоснована глобална преценка, още повече, че при голяма част от пациентите (23%) не е проведена СКАГ и нямаме данни за SYNTAX score.
3. Срещат се неточни и объркващи термини (вероятно поради буквалистичен превод от английски език). Само няколко примера: Не става ясно какви са протоколите с "персантин" и "почивка". В твърдението „Наличието на „затворени графтове“ в повечето случаи води до повторна операция“ , вероятно се има предвид интервенция, а не отворена операция, но не става ясно.

4. Странно е, че при включването за нуклеарно изследване не са били налични изходни данни за ЛКФИ на много пациенти, при положение, че една от основните цитирани индикации за провеждане на нуклеарно изследване е различен клас СН.
5. Относително висок е и не намира обяснение процента (17%) на пациентите подложени на нуклеарно изследване без заключение относно критерия наличие или неналичие на исхемия, т.е. без отговор на основния въпрос на нуклеарното изследване- има ли или няма исхемия.
6. При проследяването не е определена дефинитивно процента на починалите поради сърдечно-съдова причина, което е от основно значение за определяне на прогнозата в зависимост от терапевтичното поведение. Вероятна причина за този недостатък е, че голяма част от пациентите са „проследени“ само чрез телефонно обаждане.
7. Странно е, че в групата с исхемия смъртността е по-ниска в сравнение с групата без исхемия. Такъв резултат би обезсмислил провеждането на нуклеарното изследване. За коя смъртност става въпрос? Вероятно обща, а не по сърдечно-съдова причина.
8. В извод номер 3: „Пациентите, които нямат достатъчно (над 20-30%) жизнеспособен миокард, не се нуждаят от ангиография, тъй като няма нужда от намеса и ангиограмата ще очертае анатомичния проблем, но не и физиологичната необходимост“. Не става ясно какво значи достатъчно, 20 или 30%, и не става ясно процент от доказано исхемизирания миокард или от глобалния миокард. Няма сравнителни данни по този въпрос в научната разработка.
9. В извод номер 9: „Наблюдава се значително намаляване на периперативната смъртност при лекарственото лечение на пациентите, намалява се и рискът за периперативна смърт. „Не става ясно спрямо каква периперативна смъртност е направено сравнението- някаква хипотетична, историческа контрола или конкретна на определен интервенционален/хирургически екип. В настоящата работа няма такива данни, а и такива сравнителни данни няма как да бъдат изведени тъй като само 2% от пациентите получават различно от медикаментозно лечение и размера на групите е несравним за каквито и да е резултати.
10. В извод номер 10. „Налице е намаление на заболяемостта и смъртността при пациентите, които биха отишли на ненужните перкутанни процедури.“ Това е извод, който не произтича от данни посочени в проучването.
11. Голяма част от изводите звучат като твърдения подходящи за обсъждане, а не произтичат от резултатите на проучването.
12. От 13 цитирани приноси съм съгласен с 5 от тях, а именно 2,4,5,6,12. Останалите звучат като недоказани твърдения, които не произтичат от доказателствен материал залегнал в проучването.

Автореферат и публикации.

Авторефератът е подготвен съгласно изискванията на Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет-Плевен, отразява коректно

съдържанието и текста на голямата научна разработка и коректно отразява получените резултати и научните приноси на дисертационния труд.

Представени са пет публикации в научни списания, които са във връзка с дисертацията и една глава от книга. В три от тях доц. Григоров е първи автор, което е неоспоримо доказателство за личното му участие в разработването, дискусията и представянето на получените резултати.

Заклучение

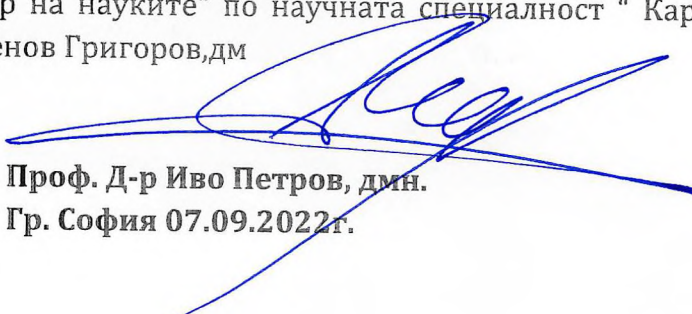
Дисертационния труд " Оценка на жизнения миокард като препоръчителен критерий при лечението на пациентите с исхемична болест на сърцето със или без хронична сърдечна недостатъчност: автор доц Владимир Григоров обсъжда изключително важна тема в контекста на високата сърдечносъдова заболеваемост и смъртност в световен мащаб.

Темата за или против перкутанно или хирургично лечение, пълна или непълна реваскуларизация, преобладаваща консервативна терапия независимо от анатомичната находка, задължително функционално и/или нуклеарно изследване преди взимане окончателно решение и т.н. са изключително актуални в съвременната кардиологична литература и научни форуми.

Със своя труд доц. Григоров се опитва да намери „средна“ клинична линия на поведение, с акцент върху избягване на риска и избиране на най-щадящата линия на поведение.

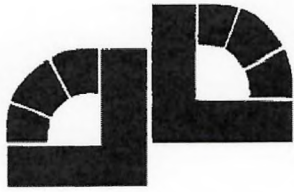
Препоръчвам на доц. Григоров да продължи разработването на тематиката, но чрез проспективно, по възможност рандомизирано проучване с екзактно индивидуално присъсъствено проследяване с цел да се отговорин на множеството дискутабилни въпроси.

Въпреки направените критични забележки, взимайки предвид глобалната научна стойност и потенциални приноси на научната работа, препоръчвам на членовете на научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на научната степен " Доктор на науките " по научната специалност " Кардиология " на доц. д-р Владимир Младенов Григоров, дм



Проф. Д-р Иво Петров, дмн.

Гр. София 07.09.2022г.



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

OPINION

by

Prof. Ivo Spasov Petrov, MD, PhD, DSc,

*Chief Medical Director and Head of Clinic of Cardiology and Angiology at UMBAL
"Acibadem City Clinic Cardiovascular Centre" EOOD*

of the dissertation of Assoc. Prof. Vladimir Mladenov Grigorov, MD, PhD
for awarding the scientific degree "Doctor of Sciences" in higher education
field 7. Healthcare and sport in professional field 7.1. Medicine in Scientific Subject
"Cardiology"

Topic of the dissertation:

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

*By Protocol No 14 from 27.06.2022 and Order of the Rector No 1739 from
29.06.2022 I have been appointed member of the scientific jury*

*I have been appointed to submit a review of the dissertation at the meeting of
the Scientific Jury, scheduled for 08.07.2022.*

Bibliographical data about the candidate

I have known Assoc. Prof. Vladimir Mladenov Grigorov for more than 20 years.

Vladimir Grigorov completed his secondary education at 29th Sofia Primary School, city of Sofia (1983) and his Higher Medical Education at the Medical University of Sofia (1989). He acquired a degree in the specialty "Internal Medicine" in 1994 and "Cardiology" in 2001.

In 2005 he defended a scientific educational degree “Doctor in Cardiology”, while in 2008 he acquired a master degree in Business Administration from the University of Witwatersrand (2008). Since 2010 he has been associate professor in cardiology.

He has worked in Bulgaria, Republic of South Africa and America as a cardiologist. He has a significant clinical and scientific experience in interventional cardiology and image diagnostics in cardiology. Assoc. Prof. Vladimir Grigorov is a presenter in great demand at prestigious international conferences and exceptionally esteemed lecturer in several academic institutions in Bulgaria and abroad.

Relevance of the topic:

Cardiovascular diseases and in particular, the ischemic (coronary) heart disease (IHD) is one of the greatest killer of today. The combination of an aging population and an improved survival rate (thanks to modern therapies, including timely interventional treatment of ACS (acute coronary syndrome)) creates conditions for the accumulation of a vast contingent of patients with proven (or not proven IHD) and heart failure. Refining the indications and improving the prognosis for those patients depending on the adopted therapeutic strategy constitute a considerable challenge. Numerous research projects have strived to determine primary indicators such as determinants for choice of treatment, starting from proving a large ischemic myocardium, precisely calculated LVEF, anatomic and clinical SYNTAX score, comorbidity. The diverging results and the lack of clinical guides or their modifications over time makes the topic of the therapeutic strategy in patients with proven IHD with or without chronic heart failure particularly up-to-date. Particularly interesting are the so called intermediate patients with questionable indicators or controversial data from various tests.

Of course, ever since the emergence of medicine as science and practice the most important topic has been the preservation of the patient’s life and this is, namely, the main line in the present scientific work.

Following controversial data from the research STICH (2009г.), COURAGE (2007г.) и ISCHAEMIA (2021г.), Assoc. Prof. Grigorov with his work is trying to build an “intermediate path” in the treatment of these complex patients.

Timeliness of the topic

As already mentioned, the topic of the dissertation is exceptionally up-to-date. Especially in the current year 2022. In cardiologic circles there have been several stumbles, for example in 2009 – publications related to the STICH research, after which nearly everyone had to undergo operative or percutaneous treatment and 2020 – the ISCHAEMIA research with the recommendation that no one should be treated invasively. Those were two diametrically opposed conclusions and the topic of the dissertation is trying to outline

and specify admissible and logical limits of treatment, depending on objective data generated by means of a nuclear medical test of the myocardium.

Quite rightly pharmacology has been indicated as a foundation of the coronary disease treatment. Age and comorbidity are facts, which unfortunately cannot be ignored – the dissertation covers this topic in details. The main existing disparities concern the way these complex patients with or without already progressed IHD should be treated. The topic also touches upon the basis of this issue.

Structure of the dissertation:

The dissertation of Assoc. Prof. V. Grigorov is very well-organized and structured in terms of its main parts. It starts with an introduction and contains a total of 7 individual chapters:

- Introduction - 5 pages.
- Literature review - 65 pages.
- Goal and tasks - 2 pages.
- Materials and method - 25 pages.
- Results - 62 pages.
- Discussion, contributions and conclusions - 30 pages.
- Bibliography – a total of 186 sources (in Bulgarian and in English)

The dissertation comprises a total of 214 standard typed pages, including 31 figures and 52 tables.

The dissertation has been structured in compliance with the requirements of the Rules for the development of the academic staff of MU-Pleven.

The “Introduction” gives an idea of why this topic is being tackled and it is interesting to readers, who are not familiar with the subject matter and the methods for examining those complex patients.

Familiarity with the problem

Assoc. Prof. Grigorov is obviously very well-acquainted with the problem. Insofar as I am aware he has worked with the Department of Nuclear Medicine since the end of 1990 and for this reason he can make a good critical analysis in the discussion of the topic. The literature review confirms the impressions of the author’s considerable competence on the subject.

Examining in detail the results from the STICH, COURAGE, BARI, CASS, RESTORE, PARR research he points out that these research projects contain diverging data as regards the contribution of the revascularization (predominantly operative) in patients with IHD and HF to reducing mortality and the insufficiently proven roles of ischemia, the vital myocardium, the degree of LV-dysfunction, the volume of the scarred dysfunctional myocardium, the time of revascularization, optimization of the preceding medication therapy.

Nevertheless, he points out that “Irrespective of the challenges, the concepts which are being discussed at present in various research projects support or reject the methodologies, i.e. invasive therapy and revascularization as compared to medication therapy in patients. It is assumed that if the results from SPECT, FDG, CMP, Dobutamine-echo and Sestamibi are positive, the patient needs to be re-vascularized, but unfortunately the majority of the research projects with such outcomes have been non-randomized.

Despite all controversial data, I cannot but highlight that in most of the conducted research it is stressed that patients with stable angina and ischemia larger than 15% of the total myocardium benefit from the point of view of survival both from surgical and interventional revascularization (Miller RJH et al., EHJ CVI 2020). Rozansky et al recently published (Rozansky A, JACC, 2022) an excellent meta-analysis including patients from the STICH research, but also from COURAGE, BARI, ISCHEMIA, which shows that early revascularization in patients with grave LV dysfunction and proven ischemia benefit from revascularization. In opposition to experts, who proclaim predominantly pharmacological “behaviour”, irrespective of image and echocardiographic expert examinations, ISCHEMIA research shows that in the group with medication therapy, the greatest benefit is enjoyed by those who take advantage of that therapy, when it is based on the results from invasive angiography and FFR-based assessment of the volume of the ischemia, and not just unprincipled orientation towards conservative behaviour.

The conclusion of most authors is that at present patients should take advantage of the so called precision medicine, in which an individualized decision is taken for each patient based on full image and functional checks, in order to show the correlation between LV-dysfunction/Ischemia/Angina/Functional assessment of the coronary circulation in each patient with the aim of taking the right therapeutic decision based on the results from the checks.

The inferences from the literature review, made by Assoc. Prof. Grigorov lead to the following conclusion and wishes, which give grounds for conducting a research on the topic:

“It should be clarified whether patients with significantly reduced function of the left ventricular and not too complicated coronary pathology will do better in medication therapy in terms of overall survival as compared to the risk of periprocedural complication, as well as early death following a bypass revascularization. We also want to find out whether it is not safer in high-risk patients in advanced age, suffering from obesity, kidney dysfunction or other disabilities to have the assessment of a cardiologist as to whether the coronary procedure is necessary at all. We want to make it clear whether the assessment of the viability will contribute to the choice of treatment of the patient and if we strictly adhere to the instructions based on the results from the relevant checks. We want to make it clear whether the strict compliance with the results from the cardiologist will lead to better results”.

Aim

The aim of this research is to establish when interventional or surgical treatment should be applied and when it is preferable to apply medication therapy in patients with coronary pathology and/or CHF depending on the findings of the nuclear-medical myocardium examination.

In order to achieve this exceptionally responsible aim, the researcher sets out 10 specific tasks, namely:

1. To determine the most appropriate approach to achieving the aim.
2. To establish possible indications and contra-indications for invasive treatment of patients in advanced age with or without CHF.
3. To demonstrate that possible indications in patients with considerable perioperative risks (obesity, COPD, advanced kidney disease) result into early death even without a procedure.
4. To find out the desirable percentage of available vital myocardium, in order to proceed to direct angiographic coronary assessment.
5. Is it necessary to carry out a coronarography in patients with CHF and if yes, when?
6. How should patients be approached, who have undergone revascularization (interventional or bypass), but who have angina pectoris with or without CHF.
7. How should the same patients be treated, when they are in advanced age and/or with accompanying diseases?
8. Which methodology is the most suitable to provide answers to these tasks?
9. For which patients is medication therapy more appropriate, including with a view to reducing perioperative mortality.
10. What are the additional benefits for avoiding complications (bleeding, nephropathy and other) from the application of the therapeutic non-invasive approach.

Scientific formulation.

The research is observatory in its character.

It is based on a retrospective analysis of a group of 207 patients (151 men, 56 women), who have undergone a nuclear medical test of the myocardium, which comprises material for tracking and analysis of the results.

This group has been set up along two conceptually different "paths" as a clinical indication for conducting a nuclear test: the first group, consisting of 157 patients comprises patients with a preliminary carried out selective coronary angiography (SCA) and secondary referral for nuclear tests for assessment and objectification of: ischemic load or vital myocardium with already established coronary disease and unclear indications of interventional/operative revascularization and the second group, consisting of 50 patients initially directed for myocardium scintigraphy and evaluation of the

ischemia, due to clinical/anatomic/age-related contraindications (not very clearly defined and not predefined) for carrying out SCA.

Methods

The methods have been clearly and precisely described and are standard for such type of patients. Particularly valuable is the thoroughly described protocol for conducting nuclear medical examination of the myocardium with Tl-201 and Tc-m99 by several protocols (with a focus on the pharmacological stress) and the sequence and intervals for carrying out the examination, depending on whether the aim is above all to establish ischemia (sequence of stress-repose tests) or it is a predominant search for vital myocardium given the already established grave coronary disease (sequence repose-stress, possibly in two subsequent days).

The following indications have been cited (I assume that by using "indicator" in the text the author meant "indication"):

- The diagnostic angiography is one of the main indicators, requiring an additional nuclear test.

- Subsequently it can be seen that another main indicator, requiring nuclear test is the existence of angina.

- Not a less significant indicator for nuclear tests are the anatomic changes, which have been established in the conducted angiography.

- An important indicator is the detection of the so called stenocardia - whether it is an objective finding or not.

- The existence of a myocardium heart attack is not determinative of nuclear test (this is actually an essential difference between our research and the STICH research, whereas in the foreign research there are additional nuclear tests, which are performed with the single aim of establishing whether there is a need for revascularization or not).

- Furthermore, the existence of chest pain is not determinative for conducting nuclear tests, but what is important is the clinical symptomatology of angina pectoris (although it may look the same, it is not).

In figure 21 Assoc. Prof. Grigorov shows the results from the conducted nuclear research. This graphics shows that in 69% of the examined patients no ischemia has been detected and he arrives at the conclusion that with those patients "there is generally no need to subsequently carry out whatever procedure, because there is no need to. In addition, it should be discussed which cases require treatment - maybe, if we want to be exceptionally academic or rather conservative cases, in which there is weak or minor ischemia- should not be subjected to procedures. We are left with only 2 cases of the examined - this is 1%!!! Only in one percent of the patients, for whom good characteristics of the ischemia has been made, it is necessary to undertake something, i.e. an intervention.

My commentary, in this context:

From the perspective of the applied treatment depending on the ischemia objectification I would say that somewhat an eccentric approach has been adopted – i.e. out of 53 patients with proven ischemia, only 12 have undergone revascularization, and what is more- those with little and slight ischemia (equally surgical and interventional, six and six respectively) and none with moderate ischemia or without ischemia, i.e. the predominant strategy was to continue the pharmacological treatment, irrespective of the finding. It does not become clear how ischemia has been graded as being little, slight and moderate depending on the proportion of ischemia in the myocardium.

The same strategy has been adopted also in patients with nuclear examination irrespective of the LVEF test, i.e. the patients have been directed mainly towards a conservative pharmacological therapy regardless of the established LV function.

Follow-up

Regardless of the large disproportion in the size of the groups examined, one cannot but notice that data about five-year mortality, provided in table 2-1, in the allocation of patients, depending on the treatment undertaken (pharmacotherapy or bypass surgery), whatever has been implemented, 25% mortality was registered in the group with medication therapy, while in the bypass group – 18% i.e. numerically mortality is lower in the group with operative revascularization (it should once again be noted that the group with pharmacotherapy is significantly (20 times) larger than the other group). Reasonably, this analysis does not include the only patient with interventional revascularization, who, by the way, was still alive after the fifth year.

As can be expected, mortality in people with diabetes is higher (50.0%) as compared to patients without diabetes (22.8%).

The graphic illustration of the results is very good with a total of 31 figures. The statistical analysis is state-of-the-art, including modern statistical methods.

Assoc. Prof. Grigorov discusses both his own results and those of others and makes a critical analysis.

Out of all debatable assumptions, I was greatly impressed by the one, which stated that “the existence of angina does not determine mortality”. Out of the many research projects, refuting this statement I will mention the Veteran (Owlia et al, Jul 2019 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012811>), which from among 14226 patients with stable angina CCS>1 class shows a linear dependence between the angina class gradient and the indicators mortality and hospitalization due to ACS and heart failure.

Contributions of the dissertation

A heated debate can be held on the thus presented scientific work with a great deal of contradictory arguments, all of which, however, backed up by solid scientific evidence, arguments.

The research is the first of its kind in Bulgaria, tackling an exceptionally topical and debatable problem, namely the choice of appropriate therapeutic strategy in a multi-faceted and diverse group of patients with IHD and HF with a different degree of manifestation of ischemia, the vital and dysfunctional (scarred) myocardium, contributing to a different extent for more or less manifested degree of LV dysfunction and more or less manifested heart failure.

There is an attempt to justify one "median line", which is to avoid the two extremes, namely the interventional and operative treatment even with the slightest deviations or a fully conservative strategy even when there are substantial data about ischemia and grave coronary disease.

Contributions of scientific-theoretical character:

- *The work gives advantage to the scientific-theoretical and practical approach in the formation of a judgment as to what therapeutic procedure should be assigned to the patient*
- *Gives a significant weight to the proving role in the complex clinical multi-disciplinary assessment of nuclear/image examination*
- *Gives a potential advantage to the functional research as compared to the anatomic one, although there is no direct comparison between the two strategies*

Contributions of scientific-applied character:

- *The dissertation gives advantage to the initial functional assessment of the patient before he or she are subjected to a specific type of treatment*
- *The scientific work confirms the detailed risk assessment in each individual patient (in the context of ageing and comorbid contingent of patients) particularly when they have to undergo a contrast treatment*
- *It is emphatically pointed out that the nuclear test is practically shown in all patients, for whom there are intermediate clinical and image-anatomic indicators, without entailing any additional risk for the patient, but only necessary additional information, which is of great significance to decision-making as regards the interventional/surgical procedure or for medication treatment*

I cannot fail to mention that I have come across quite some statements I disagree with and issues, which have not been sufficiently clarified, as well as some spelling mistakes and inaccuracies in the language, which I have listed below:

1. It has not been clearly defined which criteria make patients unsuitable for invasive cardiologic examination. Nowadays invasive cardiologic examination with radial artery access (I underline artery access, since it has a significant advantage over the femoral artery access, which has been 100% used in the scientific work under examination) which is characterized by an exceptionally low mortality (in numerous laboratories it is close to zero) and morbidity (including with a frequency of contrast-induced nephropathy under

- 0.1%). IFLV and comorbidity nowadays are rarely interpreted as contraindications to angiography given the fact that there are clinical indications of such. SCA continues to be a gold standard in ACS and patients with a high class stable AP, irrespective of the HF class, exactly due to the fact that the high class AP determines the unfavourable prognosis.
2. It does not become clear why patients have not been separated and examined by classical terzine groups when assessed by SYNTAX score. The nearly linear examination by SYNTAX score adopted in the dissertation creates confusion and makes an exact and science-based global assessment impossible to make, moreover because in the majority of patients (23%) no SCA has been carried out and there are no data about the SYNTAX score.
 3. There are some inaccurate and confusing terms (probably due to word-for-word translation from English. Here are only few examples: The protocols with "persantine" and "repose" remain unclear. The statement "the existence of "closed grafts in most cases leads to a repeated operation" probably means intervention, and not open operation, but it does not become clear.
 4. It is unusual that in the inclusion for nuclear examination the output data for LVEF of many patients were not available, despite the fact that one of the main indications cited for the conducting of a nuclear examination is a different class HF.
 5. A relatively high and without explanation is the percentage (17%) of patients, subjected to nuclear examination without a conclusion as regards the criteria – existence or lack of ischemia, i.e. without an answer to the main question of the nuclear examination – is there an ischemia or not.
 6. The percentage of the deaths, caused by cardiovascular condition has not been calculated definitively, but this is of paramount importance for determining the prognosis depending on the therapeutic behaviour. A likely reason for this shortcoming is that a great part of the patients have been "followed up" only by means of a phone call.
 7. It is strange that mortality is lower in the group with ischemia as compared to the group without ischemia. This result would make the conduct of nuclear examination pointless. Which mortality is meant here? Probably, the general one and not the one, caused by cardiovascular conditions.
 8. In conclusion No 3: "Patients, who do not have sufficient (over 20-30%) viable myocardium, do not need angiography, since there is no need for intervention and the angiogram will identify the anatomic problem, but not the physiological necessity". It is not clear what is meant by sufficient, 20 or 30% and whether the percentage is of the proven ischemic myocardium or of the global myocardium. The dissertation lacks comparative data on this issue.
 9. Conclusion 9: "There is a significant drop in the perioperative mortality in the medication treatment of patients, and the risk of perioperative death is also lower." "It is not clear against which perioperative mortality this comparison is made – some hypothetical, historical control value or specific one of a given interventional/surgical team. There are no such data in the dissertation and the deduction of such comparative data is impossible, since only 2% of the patients receive treatment other than the medication one and the size of the groups is incomparable for whatever results.
 10. In conclusion number 10: "There is a drop in morbidity and mortality in patients, who would undergo the unnecessary percutaneous procedures." This conclusion does not stem from data, contained in the research.

11. A great part of the conclusions sound like assumptions suitable for discussion and are not derived from the research results.
12. Out of 13 cited contributions, I agree with 5, namely 2, 4, 5, 6 and 12. The rest sound like unproven assumptions, which are not derived from the evidence in the research.

Author's abstract and publications.

The author's abstract has been prepared in line with the requirements of the Rules for the development of the academic staff of Medical University – Pleven, reflects the contents and text of this extensive scientific work correctly and accurately reflects the results obtained and the scientific contributions of the dissertation.

Five publications are presented in scholarly journals, which are related to the dissertation and one book chapter. In three of them Assoc. Prof. Grigorov is a first author, which is an undeniable proof of his personal participation in the development, discussion and presentation of the obtained results.

Conclusion

The dissertation "Assessment of the myocardial viability as a recommended criterion in the treatment of patients with ischemic heart disease with or without chronic heart failure: author Assoc. Prof. Vladimir Grigorov discusses an extremely important topic in the context of high cardiovascular morbidity and mortality worldwide.

The topic on "for or against" percutaneous or surgical treatment, full or non-full vascularization, predominant conservative therapy irrespective of the anatomic finding, obligatory functional and/or nuclear examination prior to taking the final decision and so on are exceptionally up-to-date in the modern cardiologic literature and scientific forums.

In his work Assoc. Prof. Grigorov is trying to find the "middle" clinical path of behaviour, with a focus on avoiding risk and choosing the gentlest line of behavior.

I recommend to Assoc. Prof. Grigorov to continue the development of the work, but by means of a prospective, if possible randomized research with exact individual attending follow-up with the aim of answering many debatable issues.

Despite the critical remarks made, taking into account the global scientific value and the potential contributions of the scientific work, I recommend to the members of the scientific jury to vote in the affirmative for awarding the scientific degree "Doctor of Sciences" in the scientific subject "Cardiology" to Assoc. Prof. Vladimir Mladenov Grigorov, MD, PhD.

Prof. Ivo Spasov Petrov, MD, PhD, DSc

Sofia 07.09.2022

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 10 pages

Translated by:  (signature)

