

**Рецензия на
за
дисертационния труд
на
доц. д-р Мария Цекова**

**“Прогностична стойност на биохимични маркери на възпалението,
фибринолитичната активност и кардиомиоцитната некроза при болни
с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента”
за придобиване на научната степен “Доктор на науките” по шифър
03.01.47**

**Рецензент:
Проф. Цветана Кътова, НКБ, София**

1. Актуалност на труда

Дисертационният труд на доц. М Цекова засяга социално значим проблем- острия коронарен синдром без елевация на ST сегмента(нестабилната стенокардия -НАП и острия миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента- NSTEMI). Честотата на заболяването е значима, по- висока от тази на миокарден инфаркт с ST елевация – STEMI), а смъртността при ранно и късно проследяване на тези пациенти се изравнява и надвишава съответно смъртността при STEMI. При болните с NSTEMI-ОКС точната и своевременно оценка на степента на риска заема ключово място за избора на стратегия на терапия. Така на преден план излиза необходимостта от бързо разпознаване на болните с по-висок риск от настъпване на усложнения и съответно прилагане на по-агресивна терапия в тази група пациенти. Данните по отношение на прогнозата при пациенти с НАП в литературата са резултат на дългосрочни проспективни популационни проучвания, на наблюдационни регистри и на рандомизирани клинични проучвания.

Доц. Цекова разработва в своя дисертационен труд констелация от показатели (конвенционални рискови фактори, маркери на възпаление, маркери за фибринолитична активност, маркери на кардиомиоцитна некроза) и тяхната връзка със степента на риска от МАСЕ. Избраната тема е несъмнено полезна за клиничната практика тъй като ранната оценка на тези болни позволява правилен избор на метод на лечение и съответно възможност за ограничаване на лошия изход.

II. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 228 страници, 59 таблици и 94 фигури.

Библиографията обхваща 238 литературни източника, от които 17 на кирилица и 221 на латиница

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 нови доказателства за стратификация на риска при пациентите с non STE-ОКС.

Разгледани са проучванията, които анализират вулнерабилната плака (високорискова плака или склонна към тромбоза плака) както и т.н. вулнерабилна кръв (склонна към тромбообразуване), вулнерабилен пациент- онези с висок риск за МАСЕ.

Подробно са цитирани наличните данни в литературата относно инфламаторните маркери (CRP, интерлевкин 6, туморнекротичен фактор, липопротеин фосфолипаза А2) като показатели за нестабилност на плаката (FRISK-2).

Също така е разгледана връзката на повишено ниво на фибриноген, повишено ниво на инхибитора на активатора на плазминоген тип 1 и понижения антитромбин III със склонността към тромбообразуване и съответно с неуспех на тромболитичните медикаменти при ОКС както и тромбозиране на стента.

В обзора са цитирани Европейските препоръки (2011), в които се подчертава, че независимо от значението на тропонина, той не може и не трябва да се използва като единствен маркер за риск при болните с non STE-ОКС, т.к. именно в тази група пациенти има такива, които са с негативен тропонин но с висок риск за смърт.

Изводите от обзора налагат мисленето за хетерогенност на ОКС non STE и обуславят нуждата от комплексно изследване на биомаркери за по-точна стратификация на риска при тези болни.

б) Цел и задачи

Целта е ясно дефинирана: “ Комплексна оценка на биохимични маркери на възпалителната, фибринолитичната активност, коагулацията, кардиомицитната некроза и отношението им към степента на риска от рецидивираща ангина пекторис, повторен остър миокарден инфаркт (ОМИ) и смърт при болни с остър коронарен синдром без ST елевация (NSTE-ОКС). „

Авторът си поставя 9 конкретно формулирани задачи.

в) Методи

За целите на научното проучване са изследвани 88 пациенти, разпределени в 2 групи: 52 болни с НАП и 36 с ОМИ без елевация на ST-сегмента. Тези болни са селектирани. Проучването по своя характер е проспективно,

Методите на изследване са представени подробно и ясно .

За определяне на конкретната стойност на GRACE score са използвани формули, зададени в калкулатор. Според GRACE риск модел :

при сбор ≤ 88 - рискът от смърт на 6-ти месец е нисък ($< 3\%$);

при 89 – 118 е умерен (3 – 8%) и

висок при: при сбор >118 ($> 8\%$).

Рискът от кървене не е оценяван

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

Особено подходящи са Kaplan-Mayer криви на преживяемостта за оценка на времето до настъпване на определено събитие и

Сох регресионен анализ – оценка на времето до настъпване на определено събитие при отчитане влиянието на различни променливи.

Избраните от доц. М.Цекова статистически методи и позволяват да обработи максимално пълноценно множеството данни и да отговори на поставените задачи.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проучването са представени последователно:

Основната комбинирана крайна точка за наблюдение са големите неблагоприятни сърдечни събития (MACE): рехоспитализация за нестабилна ангина, повторен остър миокарден инфаркт, сърдечна смърт . Анализирана е преживяемостта и настъпилите MACE до 30 ден от хоспитализацията и за шестмесечен период на проследяване.

За сравнителния анализ на болните по отношение на от изхода до 30-ти ден са сравнени група от 73 пациента без MACE до 30-ти ден, и група от 15 пациента - с MACE. Двете групи се различават сигнификантно по показателите креатинин, креатинкиназа, ФИ, HsCRP, IL-6 и PAI-1. Авторът установява , че по-високите нива на HsCRP, IL-6 и PAI-1, както и ФИ $<50\%$ във времето на болничния престой и до 30-ти ден са фактори за по-висок риск от възникване на усложнения (MACE), независимо от ST депресията и повишения тропонин.

Една от задачите , които д-р Цекова си поставя е да оцени съществува ли връзка между Hs CRP >3 mg/l, IL-6 $>2,13$ pg/ml, PAI-1 $>14,09$ ng/ml и по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози и съответно по-голям брой имплантирани стентове или аортно –коронарни байпаси. Тя установява, че стойностите на HsCRP >3 mg/l са свързани със достоверно по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози

и имплантирани стентове, но няма достоверна връзка с осъществените аортокоронарни байпаси.

Интерлевкин 6 до 2,13 pg/ml няма връзка с броя на броя коронарни артерии със сигнификантни стенози и осъществените аортокоронарни байпаси

Следващата група данни се отнася до отдалечените до 6-тия месеци резултати: Групата без MACE се състои от 63 пациента, а тази с MACE от 25. Със значимо по-високи средни стойности в групата с MACE са показателите: креатинин, креатинкиназа, тропонин, HsCRP, IL-6 и PAI-1, а с по-ниски стойности е ФИ; Разликата по отношение на тропонина е с гранична сигнификантност .

В следващия раздел доц. Цекова анализира преживяемостта на изследваната група като установява 96% петдневна преживяемост , тримесечна – 94% и сравнително висока шестмесечна преживяемост – 93%. Количествената оценка на факторите влияещи върху шестмесечната преживяемост определят лечението с клексан и бетаблокери като протективни фактори.

Като следващ етап от проучването авторът анализира вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта при пациентите, при които за 6 месечния период на проследяване не е настъпил рецидив на исхемия. Факторите със самостоятелна предиктивна стойност относно по-висок риск от рецидив на исхемия и хоспитализация за НАП са : Killip Class >1(7 пъти по-висок риск), инхибитор на активатора на плазминогена-PAI-1 >14,09 ng/ml(7 пъти по-висок риск); и хиперхолестеролемия(8-пъти по-висок риск).

Анализът продължава по отношение на риска за настъпване на ОМИ след NSTEMI-ОКС . От 88 пациенти 13 (14,8%) са били хоспитализирани поради остър миокарден инфаркт. Авторката установява , че женският пол е свързан с около 4 пъти по-висок риск от хоспитализация за ОМИ;

HsCRP >3 mg/l увеличава риска за хоспитализация за ОМИ около 4 пъти;
PAI-1 >14,09 - 7 пъти; Депресия на ST сегмента > 0,5 мм– 3 пъти

Доц. Цекова установява множество фактори, които сигнификантно повишават риска от MACE при болните с NSTEMI-ОКС за шестмесечен период са: депресия на ST сегмента >0,5 мм), тропонин>0,03 ng/ml креатинкиназа >180 U, женски пол, възраст над 65 г, захарен диабет KillipClass> 1, ФИ< 50%, лечение с хепарин , **наднормен креатинин , нива на HsCRP >3 mg/l** ,по-високи нива на IL-6>2,13 ,**PAI-1 > 14,09** От тях в регресионното уравнение остават факторите креатинин, HsCRP и PAI-1

Авторката разработва прогностичен модел на базата на оценката на установените в анализите фактори, свързани с повишен риск от смърт, ОМИ и рецидивираща исхемия (MACE), при NSTEMI-ОКС.

Освен тропонина, със самостоятелна предиктивна стойност остават факторите пол, HsCRP, PAI-1 и депресия на ST сегмента. С най-добра прогноза (с най-голяма преживяемост без MACE - средно 186 ± 6 дни) са пациентите, при които и трите фактора имат нормални стойности

В групата с умерен риск влизат пациенти, при които единият от факторите е с наднормена стойност, а останалите два – с нормална.

В групата с висок риск влизат пациентите, при които два от факторите са с наднормени стойности, а единият с нормална

С много висок риск са пациентите, при които и трите фактори са с наднормени стойности.

Обсъждането на получените резултати е направено аналитично, сравнявайки, където е възможно собствените данни с такива изследвани в други проучвания

Нямам принципни критични бележки. Доц. Цекова се е съобразила с всички направени препоръки в предварителната рецензия на труда.

Приносите, които приемам от дисертационния труд на автора като значими с научно- приложен характер са:

1. По-детайлна стратификация на риска при болните с NSTEMI-ОКС, както при тези с неповишен тропонин, така и при болните с повишен тропонин на базата на комплексния анализ на маркерите на възпалителна и фибринолитична активност.

2. Изследването на hsCRP и PAI-1 в рутинната практика би подпомогнало отдиференцирането на болните с NSTEMI-ОКС с висок риск от сърдечносъдови усложнения, които според GRACE risk score попадат в групата с нисък и умерен риск . Това може да послужи като основание за по-мощна анти тромбозна и антиагрегантна терапия при болните с повишени hsCRP и PAI-1

Във връзка с дисертационния труд доц. Цекова има 12 публикации в рецензирани и 3 в нерецензирани български списания както и три в чуждестранни (две от тях под печат). Представила е части от резултатите на 4 научни симпозиуми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецензираният дисертационен труд на доц. д-р Мария Цекова отразява сериозният и опит на кардиолог с подчертани интереси в областта на острия коронарен синдром . Научният труд е пример на **о т л и ч н о п л а н и р а н о** и задълбочено научно проучване с реално клинично приложение, което е и логично продължение на разработвания в продължение на години проблем на ОКС.

През 2003 г. д-р Цекова защитава първия си дисертационен труд- Сравнително проспективно проучване при остър миокарден инфаркт без Q и с Q-зъбец , а през 2004 година издава и Монография “Остър миокарден инфаркт без Q-зъбец – клинично-прогностична оценка”. Дисертантът е автор на повече от 100 научни съобщения в български и чуждестранен медицински печат, на национални и международни научни форуми. Сериозната преподавателска дейност на доц. Цекова в областта на вътрешни болести, спешна медицина и кардиология е в неделима връзка с ежедневните и професионални ангажименти.

Настоящият труд на доц. Цекова отговаря на критериите за дисертационен труд за придобиване на научната степен „Доктор на науките” в област 7.1 „Здравеопазване и спорт”.

Всичко това ми позволява да дам положителна оценка на труда както и да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на научната степен „ доктор на науките „ на доц. Мария Цекова.

Рецензент:.....


Проф. Кътова

24.06 .2012