

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Катедра по Вътрешни болести, УНС по кардиология и ревматология
Медицински университет - Варна

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“ в професионално
направление 7.1. Медицина – научна специалност „Кардиология“

на тема:

„СТ АНГИОГРАФИЯТА В СТРАТИФИКАЦИЯТА НА БОЛНИ С ИНТЕРМЕДИЕРЕН РИСК ЗА ИБС.“

на д-р **Живка Димитрова Стойкова**, редовен докторант към
Катедра кардиология, пулмология и ендокринология при Медицински
университет – Плевен

Научни ръководители: Проф. д-р Снежана Тишева, дмн
Проф. д-р Юлия Джоргова, дм

Актуалност на темата: Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е основна причина за смърт и инвалидизация в страните от Европа и САЩ. Инвазивната коронарна ангиография (ИКА) е „златен стандарт“ при диагностиката на коронарната болест. През последните години с прилагане на метода FFR тя позволява и по-коректна оценка на хемодинамичната значимост на атеросклеротичните лезии. По данни на АСС/АНА през 2010 г. в САЩ само при 41% от проведените планови ИКА е намерена обструктивна ИБС. По-добрата стратификация на риска преди провеждането на инвазивното изследване би намалила броя на излишно проведените ИКА, които носят и рискове за пациента и са свързани с високи разходи. Редица неинвазивни методи за оценка на вероятността за наличие на обструктивна ИБС се препоръчват преди провеждане на ИКА – ЕКГ стрестест, стресехокардиография, миокардна перфузионна сцинтиграфия и др. За ЕКГ стрестеста е характерна голяма вариабилност в

чувствителността и специфичността. По тази причина Британските препоръки за поведение при пациенти с гръдна болка от 2010 г. съветват да не се използва ЕКГ стрестеста като метод за изключване наличието на обструктивна ИБС. Миокардната перфузионна сцинтиграфия има по-добра диагностична стойност, но приложението и е свързано с използването на йонизираща радиация. Напредъкът на компютърната томография (КТ) с въвеждането на мултидетекторни системи и синхронизация с ЕКГ направи възможна визуализацията на сърцето и коронарните артерии. КТ коронарната ангиография дава възможност за неинвазивна анатомична диагностика, подобна на инвазивната коронарна ангиография. Методът претърпя бързо развитие и разпространение през последното десетилетие и в много клинични ситуации може да бъде алтернатива на ИКА.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд на д-р Живка Стойкова е написан на 129 страници и е онагледен с 16 фигури и 39 таблици. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (36 стр.), цел и задачи (2 стр.), материал и методи (11 стр.), собствени резултати (38 стр.), обсъждане (13 стр.), изводи и приноси (3 стр.). Библиографията съдържа общо 132 литературни източници, като повечето от тях са публикувани през последните 10 години - 113 (85%), а 72 (54%) от източниците са от последните 5 години. В автореферата са включени 11 от фигурите и от 30 таблиците.

Литературен обзор: Описани са възможностите на КТ коронарната ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето, лимитиращите фактори за провеждането ѝ, развитието на метода през годините, както и последните нововъведения. Подробно са разгледани различни аспекти на приложението на КТ коронарната ангиография: подготовка на пациента за изследването, получаване и реконструкция на образите, видове

реконструкции, йонизираща радиация, значение на коронарния артериален калций при интерпретацията на образите и техническите ограничения на методиката. Обсъдени са някои от възможностите за редуция на ефективната доза йонизираща радиация без това да се отразява на качеството на получените образи.

Разглеждайки КТ коронарната ангиография като неинвазивен метод за диагностика на ИБС д-р Стойкова описва приетите към момента индикации за приложение на метода при пациенти с гръдна болка. Критично се обсъжда проблема, че тези критерии са разработени на базата на 64-срезови КТ, а в наши дни все по-широко се използват 128-, 256- и 320 срезови КТ. Разгледано е приложението на КТ коронарната ангиография в триажа на пациентите с остра гръдна болка. Използването на triple rule-out протокола позволява едновременна оценка на коронарните артерии, белодробната циркулация и аортата. Посочени са доказателства за предиктивната стойност на коронарния артериален калциев скор при симптомни пациенти.

Специално внимание е отделено на функционалните методи за доказване на миокардна исхемия и по-специално на най-популярния в ежедневната практика – ЕКГ стрестеста. За съжаление значителна част от болните оценени с тези методи и насочени за провеждане на ИКА се оказват с нестенозираща коронарна атеросклероза.

Конвенционалната ангиография – приемана като „златен стандарт” в диагностиката на исхемичната болест е обект на множество проучвания и на нейна база са създадени препоръките за реваскуларизация на пациентите. Разглеждат се резултатите от няколко проучвания с директно сравнение на конвенционалната инвазивна ангиография и КТ коронарната ангиография, като се обръща внимание и на дозовото и контрастно натоварване. Обсъждат се наличните данни за диагностичната точност на КТ коронарната ангиография при различни групи пациенти – ниско-

рискови, такива след интервенционална или оперативна реваскуларизация, болни с акутна симптоматика в спешни звена.

На базата на направения литературен обзор дисертантът определя като неразрешени следните проблеми, които са предпоставка за провеждане на изследването:

- Не е изяснено дали по-новото поколение компютърни томографи спомагат за подобряване на качеството на образа при изобразяване на коронарните артерии.
- Няма достатъчно данни за приложимостта на методиката при пациенти с интермедиерен риск за ИБС. Наличните данни са предимно за нискорискови пациенти.
- Не е ясна диагностичната точност на КТ ангиографията при пациенти с преживяна интервенционална или оперативна реваскуларизация.
- Няма достатъчно данни за приложимостта на КТ ангиографията при болни с нестабилна ангина пекторис.
- Няма достатъчно данни по отношение диагностичната точност на КТ коронарната ангиография при едноклонови, двуклонови, триклонови болни, както и такива със стволото засягане.
- Липсват достатъчно данни по отношение сравнението на диагностичната точност при стабилни и нестабилни пациенти.
- Функционалните методики на изследване все още са предпочитаните неинвазивни диагностични методи при пациенти с ИБС, като не са ясно дефинирани ползите от използване на КТ ангиографията като неинвазивен анатомичен метод на изследване.

Цел и задачи: дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: Да се оцени приложимостта на КТ ангиографията при пациенти с интермедиерен риск за значими лезии по коронарните артерии.

За постигането на тази цел са поставени следните задачи:

1. Да се определят сензитивността, специфичността, позитивната и негативна предиктивна стойност на КТ ангиографията на коронарните артерии при пациенти с нестабилна ангина и при такива със стабилна ангина.
2. Да се определят сензитивността, специфичността, позитивната и негативна предиктивна стойност при едноклонови, двуклонови, триклонови болни, както и такива със стволова стеноза.
3. Да се определят сензитивността, специфичността, позитивната и негативна предиктивна стойност на КТ ангиографията при болни след оперативна и интервенционална реваскуларизация и наличие на клинична симптоматика.
4. Гореизброените показатели да се дефинират на базата на директно сравнение между КТ ангиографията и конвенционалната ангиография (приемана за „златен стандарт“), като две анатомични методики за диагностика.

Материал и метод: За решаване на поставените задачи д-р Стойкова анализира ретроспективно резултатите от конвенционалната и КТ коронарографията проведени при 213 болни, лекувани в УНСБАЛССЗ „Света Екатерина“ в периода от 2005 г. до 2014 г. Пациентите са разделени в девет групи, като за всяка от тях е проведен отделен анализ на сензитивността, специфичността, негативната и позитивна предсказваща стойност на методиката. Критериите на разделяне на болните са дефинирани като: Клинични - нестабилна ангина и стабилна ангина; Анатомични - пациенти без данни за коронарна атеросклероза; пациенти със стволова стеноза; с едноклонова коронарна болест; с двуклонова коронарна болест; с триклонова коронарна болест; Болни преживели реваскуларизация - оперативна или интервенционална. Подробно са

разгледани неинвазивните методи (лабораторни изследвания, ехокардиография, ЕКГ стрестест) при изследваната популация. Много детайлно са описани начина на провеждане и интерпретацията на двата метода – ИКА и КТ ангиографията, които са основен обект на дисертационния труд.

В отделните групи е направено директно сравнение между КТ ангиографията и ИКА, като е отчетено не само наличието на коронарна атеросклероза, но и съвпадението в степента на засягане на коронарните артерии от атеросклеротичния процес.

На базата на получените резултати е изчислена стойността на Карра коефициентът, който дава директно степента на съвпадение между двете изследвания. Определени са позитивната и негативната предсказваща стойности, специфичността и сензитивността. Следва да се отбележи, че в раздела Материал и метод липсват достатъчно данни за използваните статистически методи.

Резултати: В изследваната извадка преобладават пациентите от мъжки пол, като всички включени в проучването са с над 3 рискови фактора за исхемична болест - преобладават артериална хипертония, дислипидемия и възраст >55г. Повечето от изследваните лица са със стабилна ангина, като при 101 болни е налице предходна реваскуларизация. Доминират болните с едноклонова или триклонова коронарна болест и при по-голямата част от тях изследването е проведено след 2009 г. с 320 - срезов компютърен томограф. Прави впечатление, че при около 46% от пациентите има наличие на калций по коронарните артерии, като при 20% той затруднява интерпретацията на образа.

Разделянето на болните на групи по отношение на клиничната симптоматика и анатомичната находка позволява подробен анализ на резултатите от методиката и определяне на основните групи пациенти, при

които приложението ѝ е оправдано. Както в цялата изследвана група, така и във всички подгрупи се наблюдава високо ниво на съгласуваност между резултатите от КТ ангиографията и инвазивната ангиография. Прави впечатление високото ниво на сходни резултати при пациентите след интервенционална и оперативна реваскуларизация.

Сензитивността на КТ ангиографията достига до 93% в цялата изследвана група, като тя е над 90% както при пациентите със стабилна ангина, така и при тези с нестабилна ангина. Негативната предсказваща стойност на метода е 69% за цялата изследвана група, а позитивната предсказваща стойност е 89%. При пациентите със стабилна ангина негативната предсказваща стойност е 73%, като тя е значително по-висока от тази намерена при болните с нестабилна ангина.

При всички изследвани групи, обособени на базата на анатомични критерии, сензитивността на КТ ангиографията достига близо 100%. Негативната предсказваща стойност е 100% при болните с интактни коронарни артерии и при двуклоновите пациенти, като при едноклоновите няма достатъчен брой болни, за да бъде изчислена. При всички групи, освен при тези без значими лезии по коронарните артерии, позитивната предсказваща стойност е над 90%.

Що се отнася до изследваните болни след оперативна или интервенционална реваскуларизация, позитивната предсказваща стойност е близо 100%, негативната предсказваща стойност е по-ниска при болни след оперативна реваскуларизация, но при тези с интервенционална такава достига до 100%. Сензитивността и при двете групи е 100%, като специфичността е по-висока при пациентите след аортокоронарен байпас - 100%, спрямо тези след перкутанна интервенция - 60%.

В отделна група са разгледани пациентите, при които има проведен ЕКГ стрестест, като съвпадение на очакваните резултати при стрестеста и

селективната коронарна ангиография има при 40% от пациентите, като този процент при КТ ангиография спрямо ИКА е 95%.

Изводи: Д-р Стойкова предлага 4 извода, които произлизат пряко от проведеното изследване и резюмират представените резултати. Към изводите би могло да се добави също, че КТ коронарната ангиография е с по-добра позитивна предсказваща стойност в сравнение с конвенционалния ЕКГ-стрестест, което се доказва в дисертационния труд.

Приноси: Приносите, които рецензентът приема за значими са:

- > При пациентите без коронарна атеросклероза и с по-малък брой рискови фактори методиката има висока негативна предиктивна стойност.
- > Потвърждава се ниската негативната предиктивна стойност на метода при триклонови пациенти, както и тези с нестабилна ангина
- > Потвърждава се по-високата диагностична стойност на КТ ангиографията спрямо стрестеста.
- > Потвърждава се приложимостта на компютърната томография при оценка проходимостта на графтовете при пациенти след оперативна реваскуларизация.
- > Пациентите са разделени по клинични и анатомични критерии, което позволява оценка на приложимостта на метода в различни клинични ситуации.
- > Идентифицирана е висока сензитивност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на методиката при пациенти с оперативна и интервенционална реваскуларизация, както и много висока негативна предиктивна стойност за болните след интервенционално лечение.
- > Прави се директно сравнение на два образни диагностични метода с анатомичен характер, като едната се приема като „златен стандарт“ и

изчисленията за точността на другата са направени на базата директно сравнение, а не спрямо появата на МАСЕ.

Във връзка с разработената тема дисертантът представя 6 пълнотекстови публикации в рецензирани български списания.

Критични бележки и коментари:

1. Изследваната популация болни с гръдна болка се определя като такава с интермедиерен риск. В раздела Материал и методи не става напълно ясно по какви критерии или скорсистема е направено това. За болните със стабилна АП има общоприети няколко клинични модела за определяне на претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС, един от които се предлага в Европейските препоръки от 2013 г.
2. В резултатите се съобщава, че при изразена коронарна калциноза не е проведена КТ ангиография. Липсват обаче количествени данни за коронарния артериален калциев скор, както и коя негова стойност се използва като прагова, над която решението е да не се провежда КТ ангиография. Това е много интересен и дискутиран въпрос, тъй като според различни автори при стойност над 400 или над 600 AU интерпретацията на образите е трудна или невъзможна. Наше изследване при болни със стабилна ангина и умерен риск за наличие на обструктивна ИБС установи, че при калциев скор над 100 AU вероятността за наличие на обструктивна ИБС е почти 50% и поради това следва да се предпочете провеждането на ИКА пред КТ ангиография след определянето на калциевия скор. Подобни резултати съобщават и други автори. Отчитането на показателя коронарен калциев скор за изследваната популация и съответно в подгрупите би обогатило направения анализ на предсказващата

стойност на КТ ангиографията и би могло да бъде обект на бъдеща разработка.

3. Не са разгледани поотделно пациентите изследвани на 16- и 320-срезов КТ, а е добре известно, че диагностичната акуратност на първите 16-срезови КТ е ниска. Все пак при повечето пациенти изследването е извършено с най-съвременен 320-срезов КТ.
4. Вместо използваното понятие „чисти съдове”, придобило употреба в разговорния медицински език през последните години, е по-добре да се използва понятието „интактни съдове”. В рубриката „чисти съдове” инвазивните кардиолози често поставят и случаите на артерии с несигнификантни лезии. Това обаче в никакъв случай не са „здрави” съдове и следва те да се отдиференцират от наистина интактните коронарни артерии. КТ ангиографията и IVUS са методите, които най-добре установяват наличието на ранни атеросклеротични промени, т.нар. позитивно ремоделиране на съда, при които обаче инвазивната луменография дава като резултат т. нар. „чисти съдове”.

Допълнителен коментар: Личното ми мнение относно приложението на КТ коронарната ангиография в различни клинични ситуации е, че първо методът не е достатъчно добре познат като възможности и индикации сред кардиолозите, особено доболничните, в нашата страна. В този смисъл, дисертационният труд на д-р Стойкова придобива значение като още една възможност за популяризиране на методиката.

Въпреки намерената много добра диагностична стойност на КТ ангиографията при реваascularизирани болни със симптоматика, при тях следва да се предпочита ИКА с или без функционално изследване преди това. Това дава възможност за провеждане на коронарна интервенция веднага, избягва се прилагането на лъчи и контрастно вещество двукратно,

както и намалява направените разходи. Само в определени клинични ситуации след обсъждане с инвазивния кардиолог би могло да се проведе КТ ангиография като първа стъпка. Методът обаче има много голям потенциал за приложение при болните с гръдна болка без известна ИБС и се явява реална алтернатива на ИКА. Нещо повече, макар за момента консервативните европейски препоръки (в сравнение с американските) да забраняват прилагането на метода при безсимптомни лица с висок сърдечносъдов риск, смятам и имам лични наблюдения за ползата от приложението на КТ ангиографията при точно такава популация. Както популярността на коронарния калциев скор се дължи на огромния брой студии проведени най-вече в САЩ, така вече има и становища и данни от проучвания отново от САЩ, които предполагат, че КТ коронарната ангиография ще разшири своите показания като скрининг метод в посока към безсимптомните лица с няколко рискови фактора.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Живка Димитрова Стойкова третира актуален проблем в кардиологията и носи достатъчно доказателства за ползата от приложението на КТ коронарната ангиография при диагностиката на коронарната болест в различни клинични ситуации. Изследваната група пациенти е с разнообразна характеристика, която е репрезентативна за ежедневната клинична практика. Дисертационният труд отговаря на изискванията за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“. Това ми дава основание да предложа на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор“ на д-р Живка Стойкова.

15.01.2016

Варна

Рецензент:

доц. д-р Атанас Ангелов, дм

