

СТ А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Петър Йорданов Атанасов, д.м.

Клиника по вътрешни болести

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД - София

Относно:

процедура за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”
на д-р Иван Петров Мартинов за дисертационен труд на тема
**„ПЕРИОПЕРАТИВЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ - КЛИНИЧНИ, ДИАГНОСТИЧНИ И
ТЕРАПЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ“**

по научната специалност „Кардиология” (код 03.01.47)

в професионално направление 7.1.

Медицина от област на висше образование 7.

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Иван Петров Мартинов е завършил висше образование, специалност „Медицина“ в МУ- София през 1995 година. Първоначално е лекар-ординатор в Клиника по спешни вътрешни заболявания в МБАЛСМ „Н.И. Пирогов”, където придобива специалност „Вътрешни болести“ (2003 г.). В периода 2003 – 2005 г. участва в курсове по инвазивна кардиология в отделения по инвазивна кардиология в СБАЛССЗ и Болница „Лозенец“, при изграждане на център по кардиостимулация в МБАЛСМ „Н.И. Пирогов”. Последва 2-годишна специализация по клинична и интервенционална кардиология в СБАЛССЗ – НКБ, където е научен сътрудник и придобива специалност „Кардиология“ (2007 г.). Притежава сертификат по инвазивна кардиология (2010г.) и сертификат „Ехокардиография – фундаментално ниво“ (2014 г.). През 2016 г. придобива диплом за магистър по „Здравен мениджмънт“ в МУ-София.

От 2008 г. д-р Мартинов е член на Европейското кардиологично дружество. В периода 2005 – 2017 г. участва в международни курсове, конгреси и семинари по инвазивна кардиология.

Участва в 5 клинични проучвания при сърдечна недостатъчност и остър коронарен синдром.

Има богат професионален опит – 24 години. В областта на инвазивната кардиология е извършил над 5000 сърдечни катетризации, над 3000 коронарни интервенции, над 1000 първични ангиопластики при ОМИ, над 1500 периферни интервенции, поставил е над 50 временни кардиостимулатора и са имплантирани над 30 постоянни кардиостимулатора.

Дисертационният труд на д-р Иван Мартинова „Периоперативен миокарден инфаркт - клинични, диагностични и терапевтични особености“ е актуален в научен и научно-практически аспект. Основанията за това са следните:

- 1) Възрастното население на света прогресивно се увеличава, поради удължаване на продължителността на живота, особено в развитите страни;
 - 2) Възрастното население е с нарастващ брой съпътстващи хронични заболявания – атеросклероза, артериална хипертония, захарен диабет, анемия, онкологични заболявания, хронични белодробни и хронични бъбречни болести, и др.
- Сърдечно-съдовите болести остават основна причина за болестност и смъртност в света;
- 3) Нараства и честотата на хирургичните интервенции при възрастните, като поради

придружаващите хронични заболявания, те са с висока или средна степен по тежест;

4) От особена важност е познаването на рисковите фактори, на особеностите в проявите, диагностиката, протичането и терапията на периперативния миокарден инфаркт (ПОМИ);

5) оценката на периперативния риск и комплексното поведение на интердисциплинарни екипи са водещите подходи за постигане на по-добри резултати в интервенционалното и медикаментозното лечение и в прогнозата на ПОМИ.

Дисертационният е в обем 202 според общоприетите у нас изисквания страници и е онагледен с 45 таблици и 45 графики. Структуриран е според общоприетите у нас изисквания.

В литературния обзор подробно са представени съвременни литературни данни за острия коронарен синдром (ОКС), в частност за острия миокарден инфаркт със ST елевация, получен в извънболнична обстановка. Тези резултати са сравнени с проучвания върху периперативните остри миокардни инфаркти (ПОМИ) по отношение на честотата, диагностиката, патофизиологията, рисковите фактори, оценка на риска, интервенционална и медикаментозна терапия, прогноза и смъртност.

Литературният обзор завършва с изводи, които обобщават решените и нерешените проблеми и дават насоки за обосноваване на целите и задачите на дисертационния труд:

1) Спонтанният остър миокарден инфаркт с ST елевация е една от най-добре проучените нозологични единици и в света се наблюдава трайна тенденция за намаляване на общата смъртност от него.

2) Периперативният миокарден инфаркт, в това число и периперативният STEMI остават сериозен медицински проблем. Популационни, ретроспективни и проспективни проучвания показват значително по-голям процент болестност и смъртност, отколкото при спонтанния МИ.

3) Интердисциплинарният характер на проблема ПОМИ води до трудно разпознаване, късна диагноза и неоптимално лечение. Разработените скали за предоперативна оценка на риска все още не дават достатъчно добра ориентация за клиничното поведение, особено в спешната хирургия

4) По отношение на патогенезата на периперативния STEMI има данни за съчетание на тип 1 и тип 2 МИ, т.е. коронарна тромбоза на фона на анемия, оперативна травма, обща анестезия и др.

5) Съществуват малък брой рандомизирани проучвания и те са свързани основно с медикаментозната терапия. Няма рандомизирани проучвания за интервенционалното лечение на пациенти с периперативен миокарден инфаркт.

6) Наличните международни ръководства и препоръки често са основани на проучвания при ОМИ NSTEMI/STEMI и не могат да се приложат директно върху периперативния миокарден инфаркт.

7) Необходимо и уместно е разработването на съвременни ръководства, базирани на рандомизирани проучвания и прилагането им като протоколи в болничната практика.

Библиографията обхваща 323 заглавия, 6 от които са на български автори и 317 са на чужди автори. Над 50% от заглавията са от последните 10 години и над 50% са от последните 5 години, което свидетелства за отличната информираност на докторанта по проблема периперативен остър миокарден инфаркт.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно - да се проучат клиничните, диагностични и терапевтични особености на периперативния миокарден инфаркт (ПОМИ)

при пациенти с несърдечна хирургия в сравнение с тези на спонтанния миокарден инфаркт (СМИ), възникнал без хирургична интервенция.

Задачите за постигането на целта са 7, определени са точно и логично и са свързани с основната цел. Целта и задачите са оформени и обосновани според изводите на литературния обзор.

Материал (изследвани лица)

За 5-годишен период в Отделението по инвазивна кардиология към Клиниката по кардиология на УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" са проведени общо 1 595 първични коронарни интервенции (PPCI) при пациенти със STEMI.

За същия период от хирургичните клиники са преведени в клиниката 361 пациенти със сърдечни периперативни усложнения, от които 157 са с остри коронарни синдроми. При 142 от тях е проведена селективна коронарна ангиография (СКАГ) и са извършени 71 първични коронарни интервенции (PPCI), като се установява, че от тях 35 пациенти са със STEMI или 52%.

В проучването са включени **общо 112 пациенти с диагноза остър миокарден инфаркт с персистираща ST елевация.**

Според включващите и изключващите критерии **35 пациенти с периперативен STEMI са определени като основна група**, а от останалите случаи са определени **77 пациенти като контролна група със спонтанен STEMI, без несърдечна хирургия** (с помощта на уеб базирана платформа Research Randomizer)

Методи на изследване

Диагностичните методи за поставяне на диагнозата миокарден инфаркт при хоспитализиране на пациентите включват: клиничен преглед от кардиолог (анамнеза, статус); клинично-лабораторни изследвания: ПКК, маркери за миокардна увреда, липиден профил, чернодробни ензими, кръвна глюкоза, остатъчни азотни тела, електролити, коагулационен статус; 12-канална ЕКГ със стандартни параметри на записа; ехокардиография; специфични диагностични критерии за рискови фактори – захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия, хронично бъбречно заболяване, анемия; използване на ривизириания кардиологичен рисков индекс на Lee за основната група (RCRI- Revised Cardiac Risk Index – Lee).

Дефинирането на острия миокарден инфаркт е извършено на базата на последния Експертен консенсусен документ на Европейското дружество по кардиология Четвъртата универсална дефиниция на миокардния инфаркт (2017).

За целите на проучването периперативният остър миокарден инфаркт е дефиниран като STEMI, възникнал от момента на хоспитализацията в хирургично отделение до 7-тия ден след операцията, включително (2016).

Терапевтични методи: медикаментозни и интервенционални (селективна коронарна ангиография – СКАГ) и перкутанна транслуминална ангиопластика - РТСА).

Статистически методи: анализи - дескриптивен, вариационен, графичен, алтернативен, корелационен; точен тест на Фишер и тест χ^2 ; непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк; Т-критерий на Стюдънт; непараметричен тест на Ман-Уитни; бинарна логистична регресия; ROC крива; критерии за валидизация на скрининг тестове.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0.

Резултати и обсъждане

Представени са резултати и са извършени сравнителни анализи по многобройни параметри между основната и контролната група пациенти със STEMI, както и анализи на параметри, характерни за съответната група – основна или контролна.

Сравнителен анализ на показатели на двете групи пациенти с ОМИ със ST елевация

Значими са следните резултати:

1. Установена е значително по-ниска честота на пациенти с периперативен STEMI след спешни хирургични интервенции с голяма сложност, в сравнение с литературните данни. Това вероятно е поради пропуски в диагностицирането на този вид инфаркт.

2. Анемичният синдром на пациентите със STEMI е със значимо влияние по отношение на резултатите от оперативната интервенция и на терапията на периперативния МИ. Сравнителните данни показват значително по-висок процент пациенти с анемия в основната група (80%), в сравнение с контролната група (16,9%). 66% от оперираните пациенти са със **средно тежка и тежка анемия**, докато в контролната група 16% са с тежка и средно тежка анемия.

Освен това, статистически значимо е по-висок относителният дял на **смъртните случаи при пациентите с анемия**. От 16 пациенти с анемия смъртен е изходът при 68,8% от тях, докато от пациентите без анемия са починали 31,3% ($p=0,010$).

Анемичният синдром влияе върху някои параметри на **интервенционалните процедури**, които са проследени и анализирани в настоящото проучване.

Реперфузионна терапия – Стентирание/РОВА. Повишената честота на следоперативната анемия е свързана с повишен хеморагичен риск или активно кървене, което води до отклонения от стандартния протокол за терапевтично поведение при STEMI. Затруднено е решението за стентирание и се провежда само балонна ангиопластика (РОВА). Сравнителният анализ показва, че в настоящото проучване се наблюдава сходна тенденция, като нестентиранияте пациенти в основната група с периперативна анемия достигат 39,2%, а въпреки малкия брой на пациентите с анемия в контролната група, всички са стентирани.

От друга страна, анемията води до **промени е постпроцедурната антиагрегантна терапия** при дехоспитализация - редуциране или спиране на антикоагулантната и/или антиагрегантната терапия при пациенти с периперативен STEMI. В основната група 22,9% от пациентите са с отклонение от стандартната двойна антиагрегантна терапия (ДААТ), с преобладаване на монотерапията с Клопидогрел и дори без терапия, а в контролната група 100% от пациентите са на ДААТ.

3. Различия в интервенционални процедури в двете групи с миокарден инфаркт със STEMI

Времето от началото на симптоматиката до интервенцията в основната група пациенти е с време ≥ 12 часа, въпреки че пациентите са преведени от хирургично отделение на болницата, а при контролната група – е под 12 часа.

Достъп за извършване на интервенционални процедури - в настоящото проучване радиалният достъп е със сигнификантно по-висок дял в контролната група - при 94,8%, а феморалният достъп по-често е прилаган в основната група при 20%. Повишената честота на феморалния достъп в основната група се дължи по-скоро на критичното състояние, в което пациентите постъпват в катетеризационната зала, често с тежко компрометирана хемодинамика.

Пери- и постпроцедурни усложнения. Установява се статистически достоверна разлика по постпроцедурните усложнения между двете изследвани групи - ОЛСН,

кръвопреливане и смърт при пациенти с ПОМИ. Предиктори за ОЛСН са ЕхоКГ-ФИ < 39%, преден инфаркт и ексцесивна инфузионна терапия.

4. Revised Risk Score Index при периперативен STEMI. Ревизирият сърдечен рисков индекс (RCRI) за първи път е изчислен и приложен при групата на пациентите с несърдечна хирургия и въпреки че, не се доказва значима връзка с някои клинични и ангиографски критерии, като ОЛСН и No-reflow, но показва значима корелация с повишен леталитет.

5. Смъртност

5.1. Болнична смъртност. В основната група пациенти с периперативни STEMI вътреболничната смъртност е 25,7% и е сигнификантно по-висока от смъртността в контролната група – 9,1%, което е 2,8 пъти повече. Това е основната отправна точка за анализиране на данните, с оглед откриване на причините и предикторите за увеличението на смъртността при периперативен STEMI.

5.2. Фактори, влияещи върху риска за летален изход, установени чрез ROC крива

Сравнението на резултатите от бинарния логистичен регресионен анализ на **двете изследвани групи** показва, че

- В основната група ЕхоКГ ФИ при стойности $\leq 39\%$ е свързана с около 13 пъти по-висок риск за летален изход;
- Усложнението ОЛСН, което и в двата случая има рисков характер, значително е по-висок в контролната група.

Обобщението на резултатите от настоящото проучване очертава 3 проблема, свързани с пропуски в периперативната оценка на пациентите по отношение на сърдечно-съдовия риск, на тежестта на операцията и вида на анестезията и мониторирането, с промяна на медикаментозната терапия при пациентите с периперативен STEMI и с промени в протокола за интервенционално лечение на периперативен STEMI.

С цел преодоляване на тези проблеми и преосмисляне на стратегията за предоперативна оценка, диагностика и терапия на пациентите с периперативен STEMI, за по-тясна интердисциплинарна колаборация между специалисти хирурзи, анестезиолози, реаниматори и консултанти-кардиолози д-р Мартинов предлага разписан и схематично представен **Болничен алгоритъм за поведение при периперативен миокарден инфаркт (STEMI)**.

Изводите от дисертационния труд са 7 и са логично обобщение на собствените резултати в последователността на заплануваните задачи.

Приносите на дисертационния труд са оригинални, за първи път у нас - 3 с научно-теоретичен характер и 3 с научно-приложен характер. Със значима научна и научно-практическа стойност е създаденият за първи път у нас алгоритъм за оценка на периперативния риск от ОМИ, за осъществяване на болнична логистика от интердисциплинарен екип и интервенционално лечение на болните с остър инфаркт на миокарда след спешна несърдечна хирургия.

Научните публикации във връзка с дисертационния труд са 5. Две са публикациите в сп. „Спешна медицина“ и 3 са участия с доклади в Национален конгрес по кардиология, в Национален конгрес по спешна медицина и в Български курс по коронарна физиология и физиология на некоронарните съдове.

В заключение,

Дисертационният труд на д-р Иван Мартинов „Периперативен миокарден инфаркт - клинични, диагностични и терапевтични особености“ е задълбочено,

многостранно изследване, с интердисциплинарен характер, с изразена актуалност не само за кардиологичната, но и за хирургичната наука и практика. Дългогодишният опит на д-р Маринов като отличен клиничен и инвазивен кардиолог, който владее и прилага различни диагностични и терапевтични неинвазивни и инвазивни методи за лечение на пациенти в отделения и клиници на УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“, му позволява да извърши многостранни изследвания и анализи, обобщения и изводи относно клиничните, диагностични и терапевтични особености на периперативния миокарден инфаркт, в сравнение със спонтанния миокарден инфаркт. Особена научна и практическа стойност има създадения и представен от д-р Маринов „Болничен алгоритъм за поведение при периперативен миокарден инфаркт (STEMI)“.

Представеният дисертационен труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД - София и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Кардиология“ на д-р Иван Петров Маринов, началник на отделение по Инвазивна кардиология към Клиника по кардиология – УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.

03.05.2021
София

Доц. д-р Петър Атанасов, д.м.

