

О Т З Ы В

Официального оппонента о диссертационной работе Д.В. Теплякова «Ангиографическая оценка коронарного кровотока и перфузии миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве и селективном введении эптифибатида», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации. Ведущей причиной смертности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний является острый коронарный синдром. Своевременно выполненное чрескожное коронарное вмешательство позволяет наиболее эффективно восстановить кровоток в коронарной артерии до наступления некроза миокарда и, таким образом, сохранить насосную функцию сердца. Однако, восстановление кровотока в эпикардальном сегменте коронарной артерии не эквивалентно восстановлению перфузии миокарда из-за поражения микроциркуляторного русла, имеющего комплексный патогенез и приводящего к прогрессирующему повреждению миокарда с последующим снижением насосной функции сердца и развитием сердечной недостаточности. Подобное поражение микроциркуляторного русла развивается при выполнении первичного ЧКВ в 5-50% случаев и нивелирует пользу выполненного чрескожного коронарного вмешательства.

Применение с целью профилактики дистальной эмболии, различных устройств: фильтров, окклюзирующих систем и реолитической тромбэктомии не обеспечило улучшение клинических результатов по данным рандомизированных исследований. Выполнение мануальной тромбаспирации с целью эвакуации тромботического субстрата дистальной эмболии представлялось изначально очень перспективным, так как показало снижение риска развития неблагоприятных событий на 50% в 30 – дневный и 12 – месячный период наблюдения. Однако, при дальнейшем изучении, эти данные не подтвердились по результатам крупных многоцентровых рандомизированных исследований TASTE и TOTAL, в которых рутинное выполнение мануальной тромбаспирации не привело к снижению смертности по сравнению с контрольной группой больных которым выполнялась баллонная ангиопластика. Особенностью исследований TASTE и TOTAL является отсутствие данных о количестве тромбаспираций, при которых удалось эвакуировать тромботические массы. В представленной работе оценивается применение критериев эффективности мануальной тромбаспирации, позволяющие оценить риск

поражения микроциркуляторного русла и оптимизировать тактику и объем вмешательства.

Наилучшие результаты применения медикаментозных препаратов в отношении предотвращения развития синдрома No-Reflow и улучшения клинических результатов коронарного вмешательства получены при использовании абциксимаба – наиболее изученного препарата группы блокаторов гликопротеидных рецепторов П₂/П₃а. Препараты этой группы предотвращают соединение активированного тромбоцита и фибриногена, блокируя процесс агрегации. Кроме того все препараты группы блокаторов гликопротеидных рецепторов П₂/П₃а (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан) показали в лабораторных и клинических работах способность уменьшать размер тромба за счет дезагрегации, причем эта способность зависит от концентрации вещества в области тромбоза. Интракоронарное введение блокаторов гликопротеидных рецепторов П₂/П₃а через аспирационный катетер показало улучшение показателей перфузии миокарда и уменьшение частоты неблагоприятных событий во всех клинических исследованиях, включая больных высокого риска в исследовании AIDA-STEMI. При этом введение через аспирационный катетер в зону тромбоза позволяет создать локальную концентрацию препарата большую, чем при введении через проводниковый катетер.

Эптифибатид имеет существенные отличия по сравнению с абциксимабом: имеет низкий молекулярный вес и размер, а так же обратимый и непродолжительный характер блокирования П₂/П₃а рецептора. Небольшой размер молекулы позволяет веществу более легко проникать в глубину тромба, что способствует развитию его дезагрегации. Терапевтическое действие эптифибатида является управляемым за счет короткого времени действия препарата. Показано, что в отличие от абциксимаба, сокращение продолжительности инфузии эптифибатида позволяет уменьшить риск кровотечения в послеоперационном периоде. Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида практически не изучалось.

Разработка эффективных способов профилактики поражения микроциркуляторного русла у больных с острым коронарным синдромом в ходе выполнения коронарных вмешательств остается актуальной. Применение ангиографических критериев эффективности мануальной тромбаспирации и селективное интракоронарное введения эптифибатида при выполнении первичного ЧКВ позволяет уменьшить частоту развития синдрома No-Reflow на 12,6%.

Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации. Все научные положения и достоверность результатов исследования подтверждаются более трех тысяч диагностических коронароангиографий больным с острым коронарным синдромом, из которых у 1454 одномоментно были выполнены чрескожные коронарные вмешательства. Эптифибатид применялся у 512 пациентов, мануальная тромбаспирация у 397 пациентов. В процессе чрескожных коронарных вмешательств по способу введения эптифибатиды выделены две основные группы больных. У 74 больных использовалось болюсное интракоронарное введение, у 69 – внутривенное. Проведен корректный сравнительный анализ данных ангиографии и дана оценка клинической значимости результатов исследования, что в полной мере соответствует поставленным целям и задачам.

Научная новизна результатов исследования. Разработаны и применены комплексные ангиографические критерии оценки результата мануальной тромбаспирации, позволяющие оценить риск поражения микроциркуляторного русла при последующей имплантации стента. Для селективного интракоронарного введения болюсной дозы блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатид был применен аспирационный катетер, что позволило достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза коронарной артерии. Показана высокая эффективность селективного введения болюсной дозы эптифибатиды по сравнению с традиционным внутривенным в отношении профилактики развития синдрома No-Reflow.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационная работа Д.В. Теплякова представляет большой научно-практический интерес, поскольку вносит существенный вклад в оптимизацию методики первичного чрескожного коронарного вмешательства и разработку комплексной профилактики синдрома No-Reflow, основанную на ангиографической оценке эффективности мануальной тромбаспирации и селективном интракоронарном введении антитромбоцитарного препарата. Автором разработана и внедрена методика селективного интракоронарного введения болюсной дозы блокатора IIb/IIIa рецепторов эптифибатиды у больных с острым коронарным синдромом, с использованием аспирационного катетера, позволяющая достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза и уменьшить риск развития синдрома No-Reflow при

имплантации стента в тромб-содержащий участок коронарной артерии. Доказана высокая эффективность интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации, непосредственно перед стентированием коронарной артерии.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на III, IV, VI научно-практических конференциях Автономной некоммерческой организации «Интервенционные радиологи Северо-Западного федерального округа», на VI, VII, IX Международных конгрессах «Невский Радиологический форум» 2013, 2014, 2017 гг.», доложены на научно практических и региональных конференциях по современным медицинским технологиям (Псков, май 2013, В. Новгород, январь 2014, Ярославль, октябрь 2014), на международном конгрессе EURO-PCR 2014 (Париж, Франция), «Кардиология – 2016» июнь 2016 Москва.

Содержание работы. Диссертационная работа содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 38 источников на русском языке и – 134 на иностранном. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 9 диаграммами и 31 рисунком.

Во «Введении» убедительно показана значимость и актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования.

Обзор литературы показывает, что автор во всех деталях ознакомился с исследованиями по профилактике синдрома No-Reflow, в том числе с использованием механических и медикаментозных способов, и владеет материалом по диагностической и лечебной ангиографии у больных с острым коронарным синдромом. Выделены патогенетические механизмы поражения микроциркуляторного русла и его значение для дальнейшего течения заболевания. Представлены систематизированные данные об использовании антитромбоцитарных и вазодилатирующих препаратов в различных сочетаниях при выполнении чрескожного коронарного вмешательства. Показано место ангиографических методик в оценке кровотока в коронарных артериях, и перфузии миокарда.

Из главы 2 «Материалы и методы исследования» следует, что автор в полной мере ознакомлен и владеет современными методами рентгенохирургической диагностики и лечения острых форм ишемической болезни сердца.

В целях корректного выполнения исследования автором был выполнен тщательный отбор больных по определенной схеме, позволившей

стандартизировать объем выполненного вмешательства и более точно оценить эффективность селективного введения эптифибатида. В исследование были включены больные с острым коронарным синдромом со стойким подъемом сегмента ST и массивным тромбозом коронарной артерии, которым было показано выполнение мануальной тромбаспирации с последующей имплантацией коронарного стента. Все обследованные больные были разделены на две основные группы в зависимости от способа введения болюсной дозы эптифибатида, сопоставимые по возрасту, полу и характеру поражения коронарных сосудов. Группу интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида составили 74 больных: 53 мужчины и 21 женщина, средний возраст – $61,3 \pm 8,7$ года. Во вторую условно контрольную группу внутривенного введения было включено 69 больных: 48 мужчин и 21 женщина, средний возраст – $63,6 \pm 8,6$ года. В характеристике больных были учтены анамнестические данные: сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия и другие важнейшие данные. Признаки острой левожелудочковой недостаточности определялись у 10 (13,5%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и у 10 больных в группе внутривенного введения.

Подробно описана методика мануальной тромбаспирации. Методически точно описаны этапы селективного интракоронарного введения эптифибатида и коронарного стентирования, при котором после имплантации стента, повторно интракоронарно вводился нитроглицерин и выполнялась контрольная ангиография для оценки состояния коронарного кровотока и контрольное исследование степени миокардиального кровотока и перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade. Во всех случаях добивались результата, когда остаточный стеноз после стентирования составлял менее 20%. Неудовлетворительным ангиографическим результатом считали наличие выраженного остаточного стеноза (>20% после стентирования), кровотока по дилатированной артерии менее 3 степени по шкале TIMI, развитие выраженной диссекции артерии или перфорации коронарной артерии.

В третьей главе проведен подробный анализ результатов собственных исследований. Для анализа эпикардиального кровотока использовались данные коронарографии, выполненной сразу после имплантации стента. Ангиографическая оценка эпикардиального кровотока в инфаркт-ответственной артерии осуществлялась с использованием шкалы TIMI, которая позволяла оценить степень восстановления кровотока в градации от 0 до 3 степени. Перфузия миокарда оценивалась с помощью

ангиографических денситометрических критериев, используемых в шкале TIMI Myocardial Blush Grade (MBG), что позволяло рентгенологически оценить перфузию миокарда по степени поступления контраста в микроциркуляторное русло и образования затенения ткани – степени образования «румянца» в бассейне инфаркт-ответственной артерии. Восстановление нормальной перфузии миокарда характеризовалось интенсивным прокрашиванием сердечной мышцы и соответствовало 3 степени шкалы MBG.

У всех больных определялась скорость коронарного кровотока по времени прохождения столба контрастного вещества к дистальному руслу коронарной артерии по методике cTFC, учитывающей количество кадров съемки. При этом для оценки скорости ПМЖВ ЛКА, делилось на коэффициент 1,7, что связано с большей её длиной и позволяло сравнивать результаты измерений.

Всего вентрикулография была выполнена 43 больным: 16 в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и 27 в контрольной группе. В результате вентрикулографии рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы, фракцию выброса, степень митральной недостаточности, нарушения сегментарной сократимости миокарда левого желудочка. Всем больным в срок до 72 часов после ЧКВ было выполнено эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу, основными показателями которого были функциональные объемы левого желудочка, фракция выброса, нарушения локальной сократимости. Снижение сегмента ST оценивалось по соотношению амплитуды в начале и конце коронарного вмешательства. В этом исследовании ориентировались на общепринятый электрокардиографический критерий реперфузии миокарда, при котором снижение амплитуды на 70 и более процентов свидетельствовало об эффективном восстановлении перфузии жизнеспособного миокарда.

Полноценная перфузия миокарда 3 степени по шкале MBG была выявлена – у 46,2% больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида по сравнению с 40,4% в контрольной группе ($p < 0.5$). Показано, что селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида позволило уменьшить частоту поражения микроциркуляторного русла на 12,6%.

Выделено 3 фактора, наличие которых, обуславливает неэффективный результат мануальной тромбаспирации: отсутствие удаленного материала, развитие дистальной макроэмболии тромботическими массами и остаточный стеноз более 90% просвета коронарной артерии. Оценка

эффективности мануальной тромбаспирации позволяет выделить больных с высоким риском поражения микроциркуляторного русла и оптимизировать объём вмешательства за счет выполнения повторной тромбаспирации или применения повторного болюса эптифибата. Оценка скорости коронарного кровотока по шкале cTFC показала лучшие результаты в группе интракоронарного введения: $24,5 \pm 6,5$ кадра в сравнении с $33,0 \pm 7,0$. Данные различия являются достоверно значимыми ($p < 0.05$).

Оценка снижения сегмента ST, как комплексного критерия жизнеспособности миокарда, показала, что в группе интракоронарного введения эптифибата снижение сегмента ST выявлено у 39 из 74 больных (52,7%), а в группе внутривенного введения эптифибата – выявлено у 33 из 69 больных (47,8%), что не являлось статистически значимым ($p < 0.5$). Введение эптифибата в зону тромбоза коронарной артерии через аспирационный катетер по предложенной методике ЧКВ не сопровождалось развитием осложнений: нарушениями ритма и проводимости, снижением сократительной способности миокарда с развитием острой левожелудочковой недостаточности.

Представленные клинические примеры демонстрируют эффективность комплексной профилактики синдрома No-Reflow с использованием мануальной тромбаспирации и селективным введением болюсной дозы эптифибата в различных клинических ситуациях. Клинические случаи сопровождаются детальным обсуждением и иллюстрациями высокого качества.

Рекомендации по внедрению в практику.

Материалы исследования отражены в 13 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации данных диссертационных исследований.

Результаты исследования могут быть внедрены в клиническую практику работы большинства рентгенохирургических отделений, связанных с оказанием экстренной помощи при острых сосудистых заболеваниях. ГМПБ № 2, Учебный пер., д. 5, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», ул. Костюшко д. 2, СПб СЗГМУ им И.И. Мечникова, Пискаревский пр. д. 47. Полученные данные необходимо использовать при обучении курсантов циклов повышения квалификации и первичной специализации по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению.

В обсуждении автором проведен анализ полученных результатов и дана оценка эффективности использования блокатора IIb/IIIa рецепторов

эптифибатида у больных с острым коронарным синдромом, посредством использования аспирационного катетера.

Выводы работы достоверны и вытекают из изложенного материала. Работа снабжена достаточным количеством иллюстраций, хорошего качества, представляющих её содержание.

При чтении работы были выявлены микрозамечания орфографического, синтаксического характера, иногда встречались слишком длинные предложения – но это встречалось редко и не снижает положительной оценки работы в целом. Тем не менее, работа оформлена по традиционному плану, изложена весьма грамотно, хорошо иллюстрирована, читается с интересом.

Существенных замечаний, которые повлияли бы на конечную оценку диссертации, у меня нет. Работу оцениваю положительно. Работа и ее результаты полностью отражены в научных публикациях, автореферате.

При чтении такой работы не может не возникнуть вопросов к автору. Прошу на них ответить.

1. По каким причинам в данном исследовании применялся именно препарат эптифибатида группы блокаторов гликопротеидных рецепторов Пб/Ша»?

2. Какова клиническая ценность применения ангиографических критериев эффективности мануальной тромбаспирации при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства?

3. Почему в исследовании не была проведена рандомизация пациентов и как это могло повлиять на результаты научной работы?

Заключение.

Диссертационная работа Теплякова Дмитрия Валентиновича «Ангиографическая оценка коронарного кровотока и перфузии миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве и селективном введении эптифибатида», выполненной под руководством д.м.н., профессора Б.А. Минько, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. Разработанные ангиографические критерии эффективности мануальной тромбаспирации и методика интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида имеют большое значение для профилактики поражения микроциркуляторного русла и улучшения результатов первичного чрескожного коронарного

вмешательства. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Теплякова Д.В. полностью соответствует требованиям, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заместитель директора
по медицинской части (кардиохирургия)
ФГБУ «СПМЦ» МЗ РФ
доктор медицинских наук

Д.В. Шматов

ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
198103, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154
тел.: +7 (812) 676-25-25, e-mail: fedotov@gosmed.ru

Подпись доктора медицинских наук Шматова Дмитрия Викторовича подтверждаю.



*Первый зам. директора
Шаф / Павлов М.В. /*