

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 эптифибатиды» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации. Диагностика и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний продолжают оставаться наиболее актуальной медицинской и социально значимой проблемой. Ведущей причиной смертности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний является острый коронарный синдром. Чрескожное коронарное вмешательство, представленное баллонной ангиопластикой и имплантацией коронарного стента является наиболее эффективным способом восстановления кровотока в эпикардиальной коронарной артерии и перфузии миокарда на микроциркуляторном уровне. Целью первичного коронарного вмешательства является своевременное и полное восстановление кровотока в коронарной артерии и перфузии сердечной мышцы.

Однако восстановление кровотока в коронарной артерии в процессе коронарного вмешательства не всегда приводит к восстановлению перфузии миокарда из-за поражения микроциркуляторного русла с сохранением стойкой ишемии миокарда. Такое поражение известно как «синдром No-Reflow», развивается в 5-50% коронарных вмешательств, способствует сохранению стойкой ишемии миокарда и является предиктором различных форм нарушений ритма, сердечной недостаточности и повышенной смертности. Развитие синдрома No-Reflow нивелирует пользу выполненного чрескожного коронарного вмешательства. Патогенез является комплексным, включает дистальную эмболию, ишемическое и реперфузионное поражение миокарда. Выделяют три анатомических уровня развития этого осложнения: уровень эпикардиальной коронарной артерии, микроциркуляторное русло и уровень миокарда.

Диагностика синдрома No-Reflow основана на анализе данных качественной и количественной оценки ангиографического исследования в процессе коронарного вмешательства и данных ЭКГ. С целью ангиографической оценки кровотока в коронарной артерии и перфузии миокарда используются денситометрические качественные критерии исследования TIMI и количественная оценка скорости коронарного кровотока.

Применение с целью профилактики дистальной эмболии различных устройств: фильтров, окклюзирующих систем и реолитической тромбэктомии не обеспечило улучшение клинических результатов по данным рандомизированных исследований.

С целью предотвращения развития синдрома No-Reflow и улучшения

клинических результатов коронарного вмешательства исследовалось интракоронарное введение вазодилатирующих препаратов (верапамил, аденозин) и блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. Наилучшие результаты получены при использовании абциксимаба – наиболее изученного препарата группы блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. Использование эптифибатида в рецензируемой работе представляет большой интерес, так как интракоронарное введение этого препарата практически не изучалось. Эптифибатид имеет существенные отличия по сравнению с абциксимабом: имеет низкий молекулярный вес и размер, а также обратимый и непродолжительный характер блокирования IIb/IIIa рецептора. Небольшой размер молекулы позволяет веществу более легко проникать в глубину тромба, что способствует развитию его дезагрегации. Незначительное время соединения молекулы эптифибатида обуславливает терапевтический эффект только при достаточной концентрации препарата в крови, во время проведения инфузии и, таким образом, терапевтический эффект эптифибатида является управляемым. Показано, что в отличие от абциксимаба, сокращение продолжительности инфузии эптифибатида позволяет уменьшить риск кровотечения в послеоперационном периоде.

Интракоронарное введение препарата через аспирационный катетер позволяет достичь максимальной концентрации вещества в области тромбоза по сравнению с введением через проводниковый катетер за счет отсутствия рефлюкса препарата в аорту и поступления в боковые артерии, расположенные проксимальнее окклюзии. Это особенно важно при выполнении вмешательства у больных с ОИМ в бассейне ПМЖВ ЛКА - вводимое интракоронарно вещество не поступает в бассейн инфаркт- несвязанной ОВ ЛКА.

На современном этапе весьма актуальными продолжают оставаться вопросы разработки эффективных способов профилактики поражения микроциркуляторного русла у больных с острым коронарным синдромом в ходе выполнения коронарных вмешательств. Актуальным является внедрение новых подходов в применении и изучение роли селективного введения эптифибатида у больных с острым коронарным синдромом с целью улучшения результатов их лечения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации. Все научные положения и достоверность результатов обеспечены большим количеством наблюдений, включающим 1454 пациентов с острым коронарным синдромом, которым одномоментно после диагностической коронарографии были выполнены чрескожные коронарные вмешательства. Эптифибатид применялся у 512 пациентов, мануальная тромбаспирация у 397 пациентов. В процессе чрескожных коронарных вмешательств по способу введения эптифибатида 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 цели и задачам.

Научная новизна результатов исследования. Для селективного интракоронарного введения болюсной дозы блокатора гликопротеидных рецепторов Пв/Ша эптифибатида был применен аспирационный катетер, что позволило достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза коронарной артерии. В отношении профилактики синдрома No-Reflow при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства показана высокая эффективность селективного введения эптифибатида по сравнению с традиционным внутривенным. Использованы комплексные критерии эффективности мануальной тромбаспирации, позволяющие оценить риск поражения микроциркуляторного русла при имплантации коронарного стента, что позволяет оптимизировать объем малоинвазивного вмешательства. Показано, что после выполнения мануальной тромбаспирации в целях профилактики синдрома No-Reflow целесообразно использовать селективное интракоронарное введение стандартной болюсной дозы эптифибатида.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационная работа Д.В. Теплякова представляет большой научно-практический интерес, поскольку вносит существенный вклад в решение вопросов лечения острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца. Автором разработана и внедрена методика интракоронарного введения блокатора Пв/Ша рецепторов у больных с острым коронарным синдромом, посредством использования аспирационного катетера, позволяющая достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза и уменьшить риск развития синдрома No-Reflow у больных со стойким подъемом сегмента ST. Доказана высокая клиническая эффективность интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации непосредственно перед стентированием коронарной артерии. Доказана безопасность введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер в зону тромботических изменений, которое не приводит к развитию аритмий и не вызывает снижения сократительной способности миокарда.

Содержание работы. Диссертационная работа построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводы, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 38 отечественных источников и 134 на иностранных. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 9 диаграммами и 31 рисунком.

Обзор литературы показано современное состояние изучаемой проблемы. Представлены систематизированные данные об использовании большинства

известных антитромбоцитарных препаратов в различных сочетаниях и последовательности применения при чрескожных коронарных вмешательствах. Выделены патогенетические механизмы развития синдрома No-Reflow и его значение для дальнейшего течения заболевания. Акцентируется внимание на значении ангиографических методик относительно других методов лучевой диагностики в оценке кровотока в коронарных артериях, скорости коронарного кровотока и перфузии миокарда.

В главе, посвященной характеристике клинического материала и методов исследования, представлены современные методы рентгенохирургической диагностики и лечения различных форм ишемической болезни сердца.

В исследование были включены больные с острым коронарным синдромом со стойким подъемом сегмента ST и массивным тромбозом одной артерии, которым было показано введение эптифибатида 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.

Подробно описана методика мануальной тромбаспирации, которая была выполнена по установленным показаниям и определенному протоколу. Методически точно описан этап 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. 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.

По данным вентрикулографии рассчитывали конечно-диастолический и конечно 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 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.

В следующей главе выполнен подробный анализ результатов собственных исследований. Больные, включенные в исследование, были разделены на 2 основные группы по способу введения болюсной дозы эптифибатида. Проведен сравнительный анализ эпикардиального кровотока, перфузии миокарда, скорости

кровотока в группе интракоронарного введения эптифибатида и контрольной группе внутривенного введения с использованием современных методов статистики.

Показано, что селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида позволило уменьшить частоту поражения микроциркуляторного русла на 12,6%.

Оценка скорости коронарного кровотока по шкале сTFC показала лучшие результаты в группе интракоронарного введения: $24,5 \pm 6,5$ кадра в сравнении с $33,0 \pm 7,0$. Данные различия были достоверно значимыми ($p < 0.05$).

Не было выявлено статистически значимой разницы ($p < 0.5$) снижения сегмента ST в группе интракоронарного введения эптифибатида по сравнению с контрольной группой.

Введение эптифибатида 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.

В обсуждении автором подведены итоги полученных результатов, и дана оценка эффективности использования блокатора Pb/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 качественных иллюстраций, представляющих её содержание.

Автореферат соответствует положениям и выводам диссертации.

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 рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

Принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную диссертации, нет. Вместе с тем, имеются некоторые замечания и вопросы.

Неконкретна цель работы: изучение роли селективного введения блокатора Pb/IIIa рецепторов эптифибатида через аспирационный катетер при

выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.A с какой целью ее нужно изучать?

К научной новизне исследования автор относит оценку безопасности введения болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер по предложенному алгоритму. Целесообразнее отнести это к «практической значимости».

В диссертации нет пояснений к представленным таблицам.

Хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

Автор пишет, что способ введения болюсной дозы эптифибатида, интракоронарный или внутривенный, определялся оперирующим хирургом. На каком основании?

Более высокая частота развития синдрома No-Reflow по сравнению с другими автор связывает с оценкой перфузии миокарда в первой ангиографической съемке после стентирования. В других работах использовали для анализа последний контрольный фильм. Почему Вы делали по другому? Что показательнее?

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, в котором содержится решение задачи, имеющей важное значение повышение эффективности диагностики и лечения сердечнососудистых заболеваний и имеет существенное значение для лучевой диагностики, кардиологии и направлена на решение проблемы лечения острого коронарного синдрома. 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.

Официальный оппонент

заведующая отделением

рентгенохирургических методов

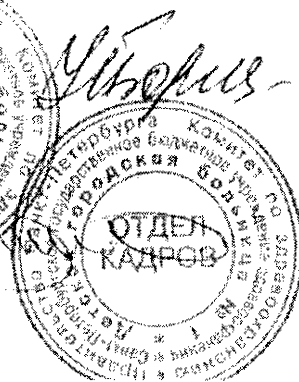
диагностики и лечения ГБУ ДГБ №16

д.м.н. профессор

Подпись Н.А. Борисовой удостоверяю

зам.главного врача по кадрам

13.06.2017 г.



Н.А.Борисова

В.Э. Борзанов