

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Дуплякова Дмитрия Викторовича на диссертационную работу Лапина Олега Михайловича «Сравнительные клинические и прогностические характеристики различных вариантов реперфузии и антитромботической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования несомненна, так как острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ОКСспST) вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, которая, несмотря на ее снижение за последние 20 лет, остается значительной и колеблется на уровне 4–12 % в течение госпитального периода, плюс до 10 % в течение последующего года. Профилактика и эффективное лечение инфаркта миокарда (ИМ) является стратегической задачей здравоохранения в достижении снижения общей летальности и увеличения продолжительности жизни граждан, что определяет значимость оценки реализации клинических рекомендаций и протоколов в условиях реальной клинической практики.

Важно отметить, что ИМ приносит существенный экономический ущерб. Ожидаемо, что с учетом роста тарифов, объема реваскуляризации год от года прослеживается динамика роста прямых и косвенных затрат, связанных с лечением ОКС и ИМ, что было показано нашим коллективом на примере Самарской области.

Основной принцип оказания медицинской помощи при ИМ – восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии – реализуется совокупностью подходов реперфузионной терапии. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительной реперфузионной стратегией при ИМ с подъемом ST в первые 12 часов от момента его развития и должно быть проведено опытным персоналом в течение 120 минут от момента установки диагноза.

Однако, несмотря на согласованные усилия, направленные на уменьшение времени доставки пациентов в ЧКВ-центры, временные задержки остаются значительными во многих странах и оказывают явное неблагоприятное влияние на смертность от ИМ. В связи с этим раннее проведение тромболитической терапии (ТЛТ) с последующей ангиографией рассматривается как вариант реперфузионного лечения и предотвращает 30 ранних смертей на 1000 случаев ОКС, если проводится в первые 6 часов от начала симптомов.

До настоящего времени остается спорным вопрос об оптимальном временном промежутке выполнения ЧКВ у пациентов с ТЛТ. В Европейских рекомендациях 2017 года имеется указание, что при наличии эффективной по неинвазивным критериям оценки ТЛТ рутинная коронарография (КАГ) должна быть выполнена в интервале от 2 до 24 часов. При этом рекомендация о необходимости проведения ранней КАГ не конкретизирована и остается на усмотрение кардиокоманды. С другой стороны в современных рекомендациях также сохраняется предложение ориентироваться на неинвазивные критерии оценки эффективности реперфузии при введении тромболитического препарата.

В настоящее время интервенционный кардиолог имеет возможность выбора антитромботической поддержки при выполнении ЧКВ, которая включает применение трех антикоагулянтов (гепарин, эноксапарин, бивалирудин), а также ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Представляет интерес сравнительная характеристика вариантов антитромботической терапии для выбора наиболее эффективной и безопасной антитромботической поддержки в условиях назначения двойной антитромбоцитарной терапии, выполнения ЧКВ с или без ТЛТ.

Выполнение реперфузионной терапии, современное перипроцедурное многокомпонентное антитромботическое лечение, раннее назначение гиполипидемической терапии определяют характер течения болезни, что, в свою очередь, определяет важность разработки современных прогностических моделей. Разработка данных моделей является шагом на пути к персонализированной медицине, индивидуальной оценке сердечно-сосудистого риска в условиях применения современных методик лечения ИМ.

Вышеперечисленным спорным и нерешенным вопросам посвящена данная работа. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулирована цель и определены задачи. Проведено комплексное сравнительное исследование вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у больных с ОКСспST с оценкой их влияния на прогноз в ближайшем и отдаленном (1 год) периодах.

Объектом исследования были пациенты с ОКСспST, при выполнении у них реперфузионной терапии в варианте эффективной ТЛТ (n=50), фармакоинвазивной терапии (ФИТ) (n=130) и первичного ЧКВ (n=160). Важно отметить, что критерии включения соответствовали реальной клинической практике, а именно наличие верифицированного ОКСспST с показаниями для выполнения реперфузионной терапии.

Автором дана развернутая характеристика динамики лабораторных и инструментальных показателей в группе пациентов с ТЛТ (n=160). Представлена оценка специфичности и чувствительности неинвазивных критериев эффективности ТЛТ, что позволило сделать вывод о нецелесообразности их использования. На основании проведенного анализа предложены временные интервалы для выполнения эффективного и безопасного облегченного ЧКВ в условиях опытного ЧКВ-центра. В группах ФИТ и первичного ЧКВ изучена летальность и выживаемость в течение ближайшего и отдаленного периодов, установлены статистические различия по данным показателям между группами. Однако при проведении многофакторного дисперсионного анализа данные различия были нивелированы, с учетом исходных возрастных, половых и соматических различий между группами, что согласуется с данными крупных рандомизированных клинических исследований.

В группе инвазивного лечения (n=290) исследована эффективность и безопасность трех типов антитромботической терапии с использованием бивалирудина, эптифибатид и нефракционированного гепарина. Реализованный в исследовании клинический подход о большей безопасности бивалирудина в плане отсутствия геморрагических осложнений и улучшения прогноза не подтвержден наблюдением за пациентами в течение 6 месяцев. Периоперационное внутривенное введение гепарина с учетом лабораторного контроля гипокоагуляции было сопоставимо по безопасности, эффективности по сравнению с дорогостоящими бивалирудином и эптифибатидом, что делает гепарин препаратом выбора.

После проведения предварительного анализа 78 исследуемых признаков автором на основании данных корреляционного анализа отобрано 15, которые впоследствии оттестированы для включения в математическую модель прогнозирования риска летального исхода у пациентов групп реперфузионной терапии (n=320) и интервенционного вмешательства (n=290). Представляет заслуживающим внимания результат работы по созданию математических моделей прогнозирования риска летального исхода, которые имели максимальную предсказательную ценность для периодов наблюдения равных 1 и 12 месяцам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов

Достоверность исследования определяется репрезентативностью выборки (320 пациентов), использованием комплексного обследования пациентов, их динамического, ретроспективного наблюдения посредством Единой информационной системы здравоохранения Пермского края, а также адекватных инструментов статистической обработки. Статистический анализ материала выполнен на современном уровне, соответствует поставленным цели и задачам.

В исследовании использован современный подход к оказанию медицинской помощи больным с ОКСспST, что соответствует

рекомендациям Европейского кардиологического общества и делает полученные результаты универсальными.

Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы представленными результатами.

Новизна исследования заключается в представлении данных по тактике ведения пациентов с ОКСспST. Автором впервые представлены клинические и прогностические характеристики различных вариантов реперфузионной терапии у больных ОКСспST в реальной клинической практике. Впервые у пациентов с ОКСспST, в том числе и группы ТЛТ, продемонстрированы сопоставимость по эффективности и безопасности трех режимов антитромботической терапии с применением бивалирудина, эптифибатида, гепарина в течение госпитального и 6-месячного периода наблюдения. Впервые на группах реперфузионной терапии, инвазивного лечения представлены модели оценки риска летального исхода для ряда конечных точек в течение 1 года наблюдения после индексного события.

Оценка практической и теоретической значимости результатов работы

В диссертационной работе обоснована необходимость проведения раннего облегченного ЧКВ, без оценки неинвазивных критериев эффективности ТЛТ. Представлены клинические особенности пациентов с ОКСспST, подвергнутых первичному и облегченному ЧКВ. Установлена сопоставимая безопасность и эффективность трех вариантов антитромботической поддержки интервенционного вмешательства в течение 6 месяцев с момента индексного события. С использованием комплексных факторов разработаны модели оценки риска летального исхода у пациентов с ОКСспST после выполненной реперфузионной и/или изолированной интервенционной терапии.

Результаты исследования рекомендованы к применению в кардиологических отделениях, амбулаторной поликлинической службе, специалисты которых занимаются оказанием экстренной, неотложной, а впоследствии плановой медицинской помощью больным с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Объем и структура диссертационной работы традиционна, она изложена на 137 машинописных страниц, включает введение, обзор литературы, главу «Материал и методы исследования», трех глав с представлением собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 177 источников, в том числе 63 отечественных и 114 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 16 рисунками.

Обзор литературы составлен полно, логично, последовательно, отражает проблемный поиск по представляемой теме. В данной главе обобщены современные представления о подходах реперфузионной и антитромботической терапии при ИМ с подъемом сегмента ST.

Во главе «Материал и методы исследования» в достаточной мере отражен дизайн работы, даны критерии отбора пациентов в исследование, представлена подробная характеристика обследованных больных. Выбор методов исследования соответствует поставленным целям и задачам, существующим рекомендациям. В диссертационном исследовании использован полный спектр статистических методов, на высоком профессиональном уровне выполнена работа по созданию математических моделей прогнозирования летального исхода в ближайшем и отдаленном периодах.

Третья, четвертая и пятая главы содержат представление результатов собственного исследования. Автором изучены лабораторные и инструментальные данные, результаты коронароангиографии в зависимости от применяемого тромболитического препарата - альтеплазы или тенектеплазы. У 160 пациентов проведена оценка неинвазивных признаков эффективности ТЛТ, таких как купирование болевого синдрома, развитие реперфузионной аритмии, динамика сегмента ST и кардиоспецифических ферментов. Установлена их малая специфичность и чувствительность, что позволило конкретизировать тактику обязательного раннего выполнения КАГ у пациентов после выполненного тромболизиса альтеплазой или тенектеплазой.

Продемонстрировано, что в сравнении с пациентами с первичным ЧКВ группа ФИТ представлена лицами более молодого возраста, преимущественно мужчинами, без отягощенного кардиологического и соматического анамнеза, что определило благоприятный ближайший и отдаленный прогноз. В то время как по данным проспективных исследований выполнение ТЛТ обладает максимальной эффективностью у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, включая пожилых, что может отражать гипердиагностику противопоказаний для ТЛТ сотрудниками бригад скорой медицинской помощи у лиц высокого сердечно-сосудистого риска.

Завершающая глава, посвященная собственным результатам, содержит сравнительный анализ эффективности и безопасности трех вариантов антитромботической поддержки у больных ИМ, подвергнутых облегченному или первичному ЧКВ.

В тексте глав дана характеристика разработанных прогностических моделей по оценке риска летального исхода у пациентов общей группы реперфузионной терапии и среди лиц, подвергнутых ЧКВ. Работа иллюстрирована тремя клиническими примерами, что еще раз подчеркивает ее практическую направленность и ценность.

В заключении диссертантом проведен сравнительный анализ полученных данных и результатами работ других авторов. Поставленные

цель и задачи решены в полном объеме, научные положения и выводы диссертационной работы аргументированы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично следуют из содержания диссертации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Оценка автореферата

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с п. 25 Приложения о присуждении ученых степеней, структурирован, содержит последовательное изложение результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации с учетом представленного в диссертационной работе списка опечаток.

Принципиальных замечаний по работе нет. В аспекте обсуждения результатов работы хотелось бы обсудить ряд вопросов:

1. За период 2012-2014 годов в исследование было включено 320 пациентов с ОКСпST. Сколько всего за этот период было госпитализировано в ГАУЗ ПК ГКБ №4 пациентов с ОКСпST?

2. Насколько целесообразно проведение в г.Перми догоспитального тромболизиса, если пациент может быть доставлен напрямую в рентгеноперационную (особенно с учетом того, что это достоверно чаще молодые мужчины)?

3. На основании каких критериев Вы считали появление желудочковой эктопии проявлением реперфузионного синдрома, а не просто вариантом неблагоприятного течения ИМ.

Заключение

Диссертационная работа Лапина Олега Михайловича «Сравнительные клинические и прогностические характеристики различных вариантов реперфузии и антитромботической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, является самостоятельной, завершённой, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по оптимизации оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда подъемом сегмента ST электрокардиограммы, подвергнутых реперфузионной терапии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, объёму, значению для практической медицины полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лапин О.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Доктор медицинских наук, доцент



Дупляков Дмитрий Викторович
(шифр специальности 14.01.05)

Контактная информация: ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», 443070, г. Самара ул. Аэродромная, 43
Тел: +7 (846) 3737082 e-mail: duplyakov@yahoo.com

Подпись д.м.н. Дуплякова Д.В. «Заверяю»

Дата: «20» августа 2018 года

Начальник отдела кадров
ГБУЗ «Самарский областной
клинический кардиологический
диспансер»
С.С. Семенович