



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
имени А.Н. Бакулева»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
ИНН/КПП 7706137673/770601001
ОГРН 1027739402437
Тел.: (495) 414-77-02, (495) 414-78-45
e-mail: sekretariat@bakulev.ru
www.bakulev.ru

№ _____

На № _____ от _____

«Утверждаю»
Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии
имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН
Е.З. Голухова

« 20 » _____ 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Миронова Николая Юрьевича на тему: «Возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 - «Кардиология».

Актуальность темы исследования

Нарушения ритма сердца разнообразны и часто встречаются в клинической практике. Распространенность фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП) в общей взрослой популяции достигает 2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных в течение ближайших 50 лет. У большинства больных ФП и ТП прогрессируют, что проявляется увеличением частоты и продолжительности пароксизмов, постепенным переходом в персистирующую и постоянную формы заболевания. Пандемия новой

008676

коронавирусной инфекции COVID-19 способствовала увеличению количества больных как с впервые выявленной ФП, так и с затяжным течением этой аритмии, т.е., с её персистирующей и длительно персистирующей формами, что в очередной раз подчёркивает важность совершенствования методов оказания медицинской помощи больным с ФП.

ФП и ТП сопровождаются не только клиническими проявлениями, снижающими трудоспособность и качество жизни больных, но и нередко серьёзными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как кардиоэмболические инсульты и развитие сердечной недостаточности, являющимися непосредственными причинами инвалидности и смертности больных. Данные исследования EAST-AFNET 4 продемонстрировали преимущества раннего выбора стратегии «контроля ритма», прежде всего у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Более 50% случаев госпитализации больных ФП связаны с необходимостью купирования аритмии. Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) позволяет восстановить синусовый ритм (СР) в 70-90% случаев. Метод требует подготовки больного и оказания анестезиологического пособия. Нанесение электрического разряда сопровождается определённым риском осложнений. Кроме того, эффективность ЭКВ существенно снижается у больных с ожирением и хроническими бронхолёгочными заболеваниями. Также при ЭКВ в 10% случаев отмечаются немедленные и ранние рецидивы ФП.

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) обладает преимуществами, заключающимися в отсутствии необходимости наркоза и нанесения электрического разряда, а также предупреждении ранних рецидивов аритмии, однако антиаритмические препараты (ААП) эффективны только при недавно возникших пароксизмах аритмии, а при сохранении аритмии более 48 ч их эффективность существенно снижается.

Результатом работ под руководством акад. Р.Г. Глушкова и акад. Е.И. Чазова стало создание 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида – уникального отечественного ААП III класса, применяемого внутривенно для купирования

ФП и ТП. Доклинические и клинические испытания препарат проходил под названиями РГ-2, фениридин и ниферидил. В 2014 г. препарат прошёл государственную регистрацию под названием рефралон.

В клинических исследованиях препарат показал высокую эффективность (87%), сопоставимую с ЭКВ. Основным нежелательным эффектом препарата является чрезмерное дозозависимое удлинение интервала QT и связанный с этим риск аритмогенного действия (у 1,5% пациентов регистрируются короткие пробежки полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного опыта использования рефралона указывают на возможность повышения эффективности и безопасности МКВ при ФП и ТП, что и стало основанием для проведения данной работы. Таким образом, диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных рекомендаций, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискателем впервые продемонстрировано, что даже при затяжных эпизодах аритмии (при персистирующей форме ФП и ТП) МКВ с использованием рефралона может восстанавливаться СР со столь же высокой эффективностью (93,3%), как ЭКВ (90%; $p=1,0$). На основании проспективного рандомизированного исследования у больных с пароксизмальной формой ФП и ТП впервые показаны отчётливые и неоспоримые преимущества отечественного ААП рефралона перед амиодароном, который на сегодняшний день является наиболее широко применяемым препаратом. Вероятность восстановления СР при использовании рефралона составила 96,6%, а при использовании амиодарона – 53,3% ($p=0,0001$). Отмечено, что при МКВ рефралоном восстановление синусового ритма происходит быстрее - медиана времени до момента купирования составила 14 [7;23] мин, а при МКВ амиодароном – 150 [82;240] мин ($p=0,0001$). Впервые показано, что у пациентов с типичным и атипичным ТП, особыми формами нарушений ритма сердца, обычно

резистентными к лекарственной терапии, рефралон позволяет успешно восстановить СР в 100% случаев.

Мироновым Н.Ю. предложена и впервые апробирована модифицированная схема введения рефралона, позволившая, в сравнении с трёхэтапной схемой введения, достичь восстановления СР меньшей суммарной дозой препарата и, соответственно, снизить вероятность брадиаритмий (отношение шансов 0,33; $p=0,0007$). Впервые показано, что у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП и ТП рефралон проявляет выраженную антиаритмическую активность уже при введении в минимальной дозе 5 мкг/кг, и этой активности достаточно для восстановления СР у более чем 30% больных при отсутствии риска серьёзных нежелательных явлений.

У пациентов с успешным восстановлением СР после внутривенного введения рефралона, впервые показана безопасность раннего (в течение 24 ч) назначения противорецидивной ААТ препаратами IC и III классов, нацеленной на длительное удержание СР. Получены данные, указывающие на сокращение продолжительности госпитализации при раннем назначении противорецидивной ААТ в среднем на 1 койко-день ($p=0,009$) указывают на целесообразность применения такого подхода к лечению.

У больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации, которым характерно длительное течение нарушений ритма сердца, неэффективность других антиаритмических лекарственных препаратов и более тяжёлая сопутствующая патология, впервые продемонстрировано сохранение такой же высокой антиаритмической эффективности препарата (91,2% при пароксизмах и 95,3% при персистировании ФП/ТП), как и у больных, которым вмешательство ранее не проводилось (96,7% при пароксизмах и 89,8% при персистировании ФП/ТП; $p=0,36$ и $p=0,25$, соответственно).

Соискателем впервые с использованием актуальных и современных методов медицинской статистики, включая многомерный линейный регрессионный анализ, ROC-анализ и многофакторные методы (анализ главных компонент и анализ множественных соответствий), выполнен разнонаправленный поиск предикторов эффективности и безопасности МКВ,

нацеленный на формирование стратегий персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи у больных ФП и ТП. В качестве предикторов эффективности МКВ определены длительность аритмии менее 80 суток ($p=0,0001$) и значение индекса массы тела (ИМТ) не более 31 кг/м² ($p=0,0024$). В качестве предикторов отсутствия нежелательных эффектов определены мужской пол ($p=0,0002$) и сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР; $p=0,0007$).

Степень научной обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Применённые при выполнении диссертационной работы методы обследования соответствуют современным подходам к ведению пациентов кардиологического профиля. Оказание медицинской помощи осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения больных, утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации. Статистический анализ данным произведён с использованием надлежащего современного специализированного программного обеспечения. Методы статистического анализа соответствуют поставленным задачам.

Основные положения и выводы диссертации основаны на результатах, полученных из материалов первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объёмом клинического материала, соответствующим дизайном исследования, включившим рандомизацию и репрезентативные контрольные группы, применением современных диагностических методов, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов.

Значимость полученных результатов для развития науки и практики

На основании результатов проспективного рандомизированного исследования Мироновым Н.Ю. подтверждена эффективность отечественного ААП рефралон, полностью сопоставимая с возможностями

ЭКВ, что указывает на целесообразность более широкого применения МКВ при персистировании ФП и ТП, в том числе у пациентов, которым не удалось восстановить СР посредством ЭКВ.

На достаточном объёме клинического материала соискателем была разработана, апробирована и внедрена в практику модифицированная четырёхэтапная схема введения препарата, что позволило достоверно повысить безопасность МКВ и подтвердить предположение о том, что рефралон проявляет антиаритмическую активность в дозе 5 мкг/кг. Демонстрация антиаритмической эффективности наименьшей дозы препарата 5 мкг, превышающей 30% в течение 15 минут, при минимальной вероятности нежелательных эффектов (1,7%), раскрывает важные перспективы продолжения исследований, указывая на потенциальные возможности применения препарата вне блоков интенсивной терапии.

Отсутствие нежелательных явлений при раннем назначении противорецидивной ААТ после успешного восстановления СР рефралоном свидетельствует о целесообразности применения предложенного соискателем подхода, что подтверждается сокращением сроков госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов, а соответственно и связанных с ними финансовых затрат.

Демонстрация в рандомизированном исследовании отчётливых преимуществ рефралона перед амиодароном указывает на целесообразность более широкого клинического применения отечественного ААП для купирования устойчивых пароксизмов ФП и ТП с целью повышения эффективности МКВ, с учётом ограничений к использованию, отмеченных в инструкции по применению препарата.

Подтверждение соискателем высокой эффективности рефралона у больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации свидетельствует о возможностях успешного и безопасного восстановления СР посредством МКВ и у этой категории пациентов, которым характерно упорно рецидивирующее течение ФП и ТП, устойчивое к применению другой ААТ. Мироновым Н.Ю. убедительно подтверждено, что рефралон сохраняет свою эффективность даже при затяжных эпизодах аритмии, в том числе и у

пациентов, у которых уже были предприняты попытки восстановления СР другими способами (ЭИТ, амиодарон).

Определение потенциальных факторов, способных оказывать влияние как на вероятность успешного восстановления СР, так и на вероятность нежелательных эффектов при применении рефралона, указывает на необходимость комплексного персонализированного оказания медицинской помощи больным с ФП, подразумевающего своевременное направление пациентов с персистирующей формой аритмии на кардиоверсию, оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также воздействие на потенциально модифицируемые факторы риска.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 237 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 45 таблицами, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 269 источников, из них 48 – отечественные, 221 – зарубежные.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, описывает цель работы, формулирует в соответствии с ней задачи.

Обзор литературы содержит актуальную информацию о текущем состоянии изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» детально описаны критерии включения и исключения, подробно освещён и иллюстрирован наглядными схемами дизайн исследования. Представлены использованные клинико-инструментальные обследования больных. Отражены использованные методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» последовательно и подробно представлены полученные в ходе исследования данные, приведены

результаты статистических расчётов. Обращают на себя внимание информативность и высокое качество табличного и графического иллюстративного материала.

В главе «Обсуждение результатов исследования» подробно анализируются полученные результаты, проводится сопоставление полученных данных с результатами российских и зарубежных исследований по изучаемой тематике.

В заключении работы автор обобщает наиболее существенные результаты, полученные на различных этапах выполнения работы.

Выводы и практические рекомендации лаконично сформулированы, аргументированы и обоснованы полученными результатами, закономерно следуют из представленного материала и полностью соответствуют целям и задачам исследования. Диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича является законченным научным трудом, в котором достигнута цель и решены поставленные задачи. Название работы соответствует содержанию диссертации.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 28 печатных работ: 10 тезисов научных конференций и 18 статей в журналах, индексируемых в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ), в том числе 16 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Получен патент на изобретение «Способ лечения фибрилляции предсердий» 2728715 С1, 30.07.2020. Заявка № 2020102087 от 20.01.2020. Подготовлен отчет по гранту «Разработка оптимальной тактики лечения больных фибрилляцией и трепетанием предсердий с использованием нового отечественного антиаритмического препарата рефралон» НИР: грант № СП-2401.2018.4. Совет по грантам Президента Российской Федерации. 2018г.

Личный вклад автора

Миронов Н.Ю. лично выполнил все этапы проведённого исследования. Автор осуществлял набор клинического материала, оказание медицинской помощи включённым в исследование больным, участвовал в проведении процедур кардиоверсии и катетерной аблации. Обобщал информацию о клиническом течении заболевания, результатах лабораторных и инструментальных обследований, составлял базу данных, проводил её статистический анализ, формулировал выводы и практические рекомендации. Миронов Н.Ю. подготовил к печати основные публикации по результатам исследования, представил их в докладах на передовых российских и международных научных конференциях, принял активное участие во внедрении в практику результатов исследования. Написание и оформление, включая подготовку иллюстративного материала, диссертации и автореферата осуществлено лично автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведённых в диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и широко используются на практике в клинических отделениях НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Результаты выполненной соискателем работы стали основанием для внесения лекарственного препарата в Стандарт оказания медицинской помощи взрослым при фибрилляции и трепетании предсердий Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также к включению препарата в обновлённую версию Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению ФП и ТП у взрослых с более высокими уровнями убедительности рекомендаций (А) и достоверности данных (2).

Данные исследования применяются также в учебном процессе в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в дисциплине «Кардиология» при обучении врачей по программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации, а также при обучении клинических ординаторов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по методическим подходам, решению поставленных задач, обоснованности выводов, практических рекомендаций, оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича на тему «Возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является законченным научно-исследовательским трудом, имеющим большое значение для кардиологии, выполненным на высоком методическом уровне. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30 июля 2014г. №723, от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018г. №1168, от 20 марта 2021г. №426, от 11 сентября 2021г. №1539, от 26 сентября 2022г. №1690, от 26 января 2023г. №101, от 18 марта 2023г. №415, от 26 октября 2023г. №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора наук, а её автор, Миронов Николай Юрьевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России 18.09.2024 г. Протокол №3.

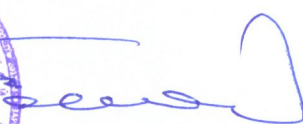
**Заведующий операционным
блоком рентгенохирургического
лечения сложных нарушений
ритма сердца и
электрокардиостимуляции
(ОРХИДЛА), руководитель
отдела рентгенохирургической
и интервенционной диагностики
и лечения аритмий ФГБУ
«НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России
Доктор медицинских наук**



А.Г. Филатов

Подпись д.м.н., Филатова А.Г. заверяю.

**Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.
Бакулева»
Минздрава России
Доктор медицинских наук,
профессор РАН**



Д.А. Попов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России), почтовый адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 268-03-28, e-mail: info@bakulev.ru