

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Тарзимановой Аиды Ильгизовны на диссертационную работу Миронова Николая Юрьевича «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 диссертационного исследования

Фибрилляция предсердий и трепетание предсердий являются наиболее распространенными нарушениями сердечного ритма. Несмотря на то, что фибрилляция предсердий не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается значительным увеличением риска тромбоэмболических осложнений, инсульта и снижением когнитивной функции, причем данный показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии.

Лечение фибрилляции предсердий остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии, продолжается поиск новых антиаритмических препаратов. Более 50% случаев госпитализации больных с фибрилляцией предсердий (ФП) связаны с необходимостью купирования аритмии. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) длительное время используется для купирования различных форм нарушений ритма сердца. Эффективность этого метода восстановления синусового ритма при ФП по данным различных исследований составляет 70-90%. Метод требует подготовки больного и оказания анестезиологического пособия. Нанесение электрического разряда сопровождается определённым риском электрической травмы сердца. Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) обладает преимуществами перед ЭИТ, однако антиаритмические препараты (ААП) эффективны только при недавно возникших пароксизмах аритмии, и

при сохранении аритмии более 48 ч их эффективность существенно снижается.

Рефралон (4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид) – отечественный ААП III класса, вводимый внутривенно для купирования ФП и ТП, зарегистрированный в 2014 г. В клинических исследованиях препарат показал высокую эффективность (87%), сопоставимую с ЭИТ. Вместе с тем, столь высокие показатели эффективности сопряжены с риском осложнений процедуры кардиоверсии. Основным нежелательным эффектом препарата является чрезмерное удлинение интервала QT и связанный с этим риск аритмогенного действия.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Миронова Н.Ю., целью которой было изучение способов повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий при использовании препарата рефралон.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Миронова Н.Ю. базируется на чётко сформулированной цели и поставленных задачах, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа. Работа выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами.

Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала (включено 407 больных). Материал представлен в работе изложен последовательно. Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и

практические рекомендации детально обоснованы, четко сформулированы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором на основании результатов рандомизированного исследования впервые показано, что даже при затяжных эпизодах аритмии МКВ с использованием отечественного ААП рефралона может восстанавливать синусовый ритм со столь же высокой эффективностью, как ЭКВ. В ходе проспективного рандомизированного исследования у больных с пароксизмальной формой ФП и ТП впервые продемонстрированы отчётливые и неоспоримые преимущества отечественного ААП рефралона перед амиодароном, который на сегодняшний день является наиболее широко применяемым препаратом у больных с нарушениями ритма сердца. Данные преимущества заключаются как в достоверно большей вероятности восстановления синусового ритма, так и в достоверно более быстром получении результата.

Впервые показано, что у пациентов с типичным и атипичным ТП, особыми формами нарушений ритма сердца, обычно резистентными к лекарственной терапии, рефралон позволяет успешно восстановить синусовый ритм в 100% случаев. В ходе проспективного исследования впервые апробирована модифицированная схема введения рефралона, которая позволила достичь восстановления синусового ритма меньшей суммарной дозой препарата и, соответственно, снизить вероятность брадиаритмий, не увеличивая при этом времени проведения процедуры МКВ.

Впервые с использованием актуальных и современных методов медицинской статистики, включая многомерный линейный регрессионный анализ, ROC-анализ и многофакторные методы, выполнен

разнонаправленный поиск предикторов эффективности и безопасности МКВ, нацеленный на формирование стратегий персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи у больных ФП и ТП.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждается как достаточным объемом клинического материала, так и комплексным методологическим подходом, обеспеченным современным клиническим и лабораторно-инструментальным обследованием, а также надлежащими методами статистического анализа. В представленном дизайне исследования подробно отражены все этапы проведенной соискателем работы.

Практическая значимость результатов исследования

Диссертационная работа Н.Ю. Миронова имеет несомненную практическую значимость, поскольку расширяет возможность эффективного и безопасного восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции и трепетания предсердий. На достаточном объеме клинического материала соискателем была разработана, апробирована и внедрена в практику модифицированная четырехэтапная схема введения препарата, что позволило достоверно повысить безопасность МКВ. Отсутствие нежелательных явлений при раннем назначении противорецидивной ААТ после успешного восстановления синусового ритма рефралом свидетельствует о целесообразности применения такого подхода, что подтверждается сокращением сроков госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов.

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

эффективности рефралона у больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации свидетельствует о возможностях успешного и безопасного восстановления синусового ритма и расширяет возможности оказания качественной медицинской помощи.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Н.Ю. Миронова написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка использованной литературы.

Диссертационная работа изложена на 237 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать, иллюстрирована 41 рисунком и 45 таблицами. Иллюстрации наглядно представляют полученную в ходе исследования информацию, легко интерпретируются. Все таблицы оформлены в едином стиле. Список использованной литературы включает 269 источников, из них 48 – отечественные, 221 – зарубежные.

Во введении автором обосновывается актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, приводятся описания научной новизны, научной и практической значимости выполненной работы.

Литературный обзор написан на основании анализа большого количества отечественных и зарубежных работ. Содержит исчерпывающую информацию о лечении ФП и ТП. Безусловным преимуществом обзора литературы является использование результатов крупных международных исследований.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание этапов исследования, критериев включения и невключения пациентов, методов лабораторной, инструментальной диагностики и статистических методов анализа данных.

Глава, посвященная собственным результатам, описана подробно, с тщательной детализацией полученных результатов и описанием эффективности и безопасности модифицированной схемы купирования пароксизмов аритмии рефралоном.

Несомненным достоинством работы является глава «Обсуждение результатов». Автор сопоставляет собственные данные с результатами современных отечественных и зарубежных исследователей.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам, являются логичными и понятными. Поставленные в работе задачи решены полностью и соответствуют выводам.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертационной работы соискателем опубликовано 28 печатных работ, в числе которых 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

Автореферат и научные публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Тематика полностью соответствует заявленной специальности 3.1.20. - Кардиология.

Рекомендации по использованию результатов и выводы работы

Диссертационное исследование Миронова Н.Ю. вносит значительный вклад в изучение проблем оказания медицинской помощи больным с фибрилляцией и трепетанием предсердий.

Результаты работы можно широко использовать в практической работе кардиологических отделений, учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре, аспирантуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей кардиологов.

Принципиальных замечаний по содержанию и структуре диссертационного исследования нет.

В рамках научной дискуссии имеется вопрос к диссертанту, не влияющий на общую положительную оценку работы: Может ли предложенная вами модифицированная схема введения рефралона использоваться для купирования пароксизма ФП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка и каковы ограничения ее использования в клинической практике?

Заключение

Диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича на тему «Возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. – кардиология является самостоятельной, полноценной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы на основании выполненных автором исследований, а именно разработка и оценка результатов модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии с использованием оригинального отечественного антиаритмического препарата, апробация нового метода восстановления синусового ритма у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерных аблаций, оценка предикторов успешного и безопасного лечения, что имеет важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Миронова Николая Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями и

дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Миронов Николай Юрьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. - Кардиология.

Официальный оппонент
д.м.н., доцент, профессор кафедры
факультетской терапии № 2
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Тарзимонова Аида Ильгизовна

Подпись д.м.н., доцента Тарзимоновой Аиды Ильгизовны заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

« 11 » октября 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, телефон: +7 (495) 609-14-00, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru, сайт: <https://www.sechenov.ru/>.