

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Канорского Сергея Григорьевича 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 исследования

Медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) остаётся основным методом лечения фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП), наиболее часто наблюдаемых устойчивых форм нарушения ритма сердца. В последние десятилетия сформировались представления о естественном течении ФП – от начальной стадии, в ряде случаев не имеющей клинических проявлений, до постоянной формы заболевания, резистентной к купирующей терапии и сопровождающейся тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями. Данные исследования EAST-AFNET 4 продемонстрировали прогностические преимущества стратегии «раннего контроля ритма», отчетливо выраженные у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Недостаточная результативность, побочные эффекты и существенные ограничения в использовании средств медикаментозной ААТ у пациентов со структурными заболеваниями сердца способствуют разработке и развитию интервенционных методов лечения ФП, наиболее распространёнными из которых являются катетерные радиочастотная и криобаллонная аблации легочных вен. В течение последних десяти лет количество процедур катетерной аблации, выполняемых у больных ФП, постоянно увеличивается. Однако эффективность данных методов лечения пока ещё недостаточно высока. По результатам рандомизированного исследования SABANA, сопоставлявшего эффективность медикаментозной ААТ и катетерной аблации у больных с ФП, статистически значимых различий в

эффективности этих методов лечения выявлено не было. При этом у 40-60% пациентов течение первых 12 месяцев наблюдения отмечались рецидивы ФП, многие из которых оказались устойчивыми и требовали госпитализации для восстановления синусового ритма (СР). Медикаментозная кардиоверсия является важной составляющей стратегии «контроля ритма», в том числе у пациентов, перенесших катетерную аблацию.

Рефралон (4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид) – отечественный антиаритмический препарат III класса, вводимый внутривенно для купирования ФП и ТП как пароксизмального, так и персистирующего течения. В клинических исследованиях именно у пациентов с персистирующим течением ФП/ТП препарат показал высокую эффективность (87%), сопоставимую с возможностями электрической кардиоверсии. Преимущества использования антиаритмического препарата заключаются в отсутствии необходимости наркоза и риска электрической травмы сердца, а также в меньшей вероятности раннего рецидива аритмии. Основным нежелательным эффектом рефралона 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»).

Ряд вопросов применения рефралона в клинической практике до последнего времени оставались без ответов. Так, отсутствовала объективная информация об эффективности препарата у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП и ТП. Принципиальное значение имело проведение рандомизированного исследования применения рефралона в сравнении с амиодароном, являющимся в настоящее время эталонным препаратом для купирующей терапии у этой категории больных. Кроме того, высокие показатели эффективности и безопасности рефралона при персистирующих ФП или ТП диктовали настоятельную необходимость прямого сравнения медикаментозной кардиоверсии с использованием рефралона и

электрической кардиоверсии в условиях рандомизированного исследования. Отдельного внимания заслуживают вопросы назначения противорецидивной медикаментозной ААТ и оценки применения рефралона у пациентов, перенесших операции катетерной изоляции устьев лёгочных вен.

Таким образом, исследования, вошедшие в диссертационную работу Миронова Николая Юрьевича, являются актуальными и имеют важную практическую значимость.

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

Ключевыми результатами работы Н.Ю. Миронова являются:

- подтверждение отсутствия значимых различий в эффективности и безопасности двух методов восстановления синусового ритма при ФП или ТП – электрической и медикаментозной кардиоверсии – в ходе рандомизированного исследования;
- демонстрация преимуществ рефралона перед амиодароном в эффективности и скорости купирования пароксизмов ФП или ТП;
- разработка и внедрение модифицированной схемы введения рефралона, позволяющей добиться купирования ФП или ТП меньшей суммарной дозой препарата, что повышает безопасность кардиоверсии;
- подтверждение безопасности раннего назначения противорецидивной медикаментозной ААТ ФП или ТП, что позволяет сократить продолжительность госпитализации больных;
- демонстрация высокой эффективности и безопасности применения рефралона у пациентов, имевших рецидивы ФП или ТП после катетерной изоляции лёгочных вен;
- выявление предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном (наличие ТП, меньшая длительность купируемого эпизода аритмии, сопутствующий приём дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, отсутствие ожирения) и факторов, снижающих

вероятность нежелательных эффектов рефралона (мужской пол, сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов).

Соискателем впервые показано, что у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП или ТП рефралон проявляет выраженную антиаритмическую активность уже при введении в минимальной дозе 5 мкг/кг, и этой активности достаточно для восстановления синусового ритма у более, чем 30% больных при отсутствии риска серьёзных нежелательных явлений.

Впервые с использованием 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 медикаментозной кардиоверсии, нацеленный на формирование стратегий персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи у больных с ФП или ТП.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объёмом клинического материала, грамотно разработанным дизайном исследования, включившим рандомизацию и репрезентативные контрольные группы, применением современных диагностических методов, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. В работе применены методы статистического анализа, полностью соответствующие поставленным задачам. При обработке данных использовано надлежащее специализированное программное обеспечение. Результаты проведенного исследования подробно изложены и детально обсуждены в тексте диссертации.

Практическая значимость результатов

Полученные Н.Ю. Мироновым результаты важны для практического здравоохранения, поскольку позволяют повысить эффективность оказания

медицинской помощи больным ФП и ТП, что может способствовать сокращению сроков временной нетрудоспособности и экономических затрат.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Н.Ю. Миронова базируется на ясно сформулированных цели и задачах исследования, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа. Количество включённых в работу пациентов достаточно для получения достоверных результатов и формулировки обоснованных заключений.

Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными математическими расчетами. Выводы и практические рекомендации основываются на полученных результатах и отражают решение поставленных задач.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Н.Ю. Миронова написана по традиционному плану, состоит из введения, четырёх глав (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 достаточным количеством наглядных рисунков (41 шт.) таблиц (45 шт.). Библиографический указатель включает 269 источников, 48 – на русском и 221 – на иностранных языках. Большинство этих источников – статьи в ведущих научных периодических изданиях с высокими индексами цитирования.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, представляет цель работы, формулирует соответствующие ей задачи. Обзор литературы содержит актуальную информацию о современном состоянии изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» детально описаны критерии включения и невключения пациентов в работу, подробно охарактеризован и иллюстрирован наглядными схемами дизайн исследования. Представлены использованные клинично-инструментальные методы обследования больных. Отражены примененные методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» последовательно и подробно изложены 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, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертационной работы соискателем 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.

Автореферат и научные публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации. Тематика работы соответствует заявленной специальности 3.1.20. – Кардиология.

Рекомендации по использованию результатов и выводы работы

Диссертационное исследование Н.Ю. Миронова оставляет, в целом, благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в изучение проблем оказания медицинской помощи больным с ФП и ТП.

Результаты работы можно широко использовать в практике кардиологических отделений, при обучении в клинической ординатуре, аспирантуре, циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей кардиологов.

Замечания

Имеются следующие замечания.

1. При описании рандомизированного исследования у больных с персистирующей формой ФП или ТП уместно более подробно

аргументировать выбор электрической кардиоверсии в качестве метода сравнения вместо применения другого антиаритмического препарата.

2. При описании неэффективных попыток восстановления синусового ритма следует более подробно описывать каким образом данные попытки предпринимались (антиаритмический препарат, его доза при медикаментозной кардиоверсии, мощность наносимого разряда при электрической кардиоверсии), а у пациентов с неэффективной предшествующей противорецидивной ААТ – описать применяемые препараты, их дозы и продолжительность приёма.

3. В клинической характеристике пациентов целесообразно полностью отражать всю принимаемую медикаментозную терапию, а не только препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, поскольку межлекарственные взаимодействия могут оказывать существенное влияние на фармакокинетические параметры изучаемого лекарственного средства.

Принципиальных замечаний по содержанию и структуре диссертационного исследования нет.

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 завершенной 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 или трепетания предсердий после

катетерной аблации, 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 пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Миронов Николай Юрьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой терапии №2
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Канорский Сергей Григорьевич

Подпись профессора С.Г. Канорского «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор философских наук, профессор

Ковелина Татьяна Афанасьевна

« 14 » октября

2024 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4. Телефон: 8 (861) 268-36-84. E-mail: corpus@ksma.ru Сайт: <https://www.ksma.ru/>