

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента,**

**доктора медицинских наук Явелова Игоря Семёновича**

**о диссертации 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**

Фибрилляция и трепетание предсердий (ФП и ТП) широко распространены в российской популяции. Не менее 50% госпитализаций больных ФП и ТП обусловлены плохой переносимостью аритмии и осуществляются с целью восстановления синусового ритма (СР). Существуют два способа купирования аритмии – электрическая (ЭКВ) и медикаментозная кардиоверсия (МКВ). Медикаментозный подход имеет ряд преимуществ (отсутствие необходимости наркоза и риска электрической травмы сердца), однако его возможности ограничены меньшей эффективностью и серьёзными нежелательными эффектами лекарственных препаратов. Рефралон (4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид) является оригинальным отечественным антиаритмическим препаратом III класса, зарегистрированным для применения в 2014 г., на основании клинических исследований, продемонстрировавших успешное восстановление синусового ритма (СР) у больных персистирующей формой ФП/ТП в 85-90% случаев. Накопленный к настоящему времени опыт пострегистрационного применения основывается, преимущественно, на результатах плановых кардиоверсий (КВ) у больных персистирующей формой аритмии. Вместе с тем имеются веские основания для расширения ниши терапевтического применения препарата (применения при пароксизмах ФП и

ТП, применение у пациентов с рецидивами ФП и ТП после катетерных аблаций). Кроме того, есть основания для изменений схемы введения препарата с первоначальным введением более низких доз, что потенциально может способствовать повышению безопасности лечения. Крайне актуально также изучение возможностей перехода на пероральные антиаритмики вскоре после восстановления СР для профилактики рецидива аритмии. Нужны также данные о сопоставлении рефралона с другими методами МКВ. Все эти новые аспекты применения рефралона изучены в диссертационном исследовании. Соответственно, его актуальность очевидна.

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

Соискателем в рамках проспективных открытых рандомизированных исследований сопоставлены эффективность и безопасность антиаритмического препарата рефралон с электрической КВ (у больных персистирующей формой аритмии) и амиодароном (при пароксизмах ФП и ТП). Продемонстрированы сопоставимая эффективность МКВ и ЭКВ (93,3% и 90%;  $p=1,0$ ; соответственно) и достоверно более высокая эффективность по сравнению с амиодароном (96,7% и 53,3%;  $p=0,0001$ ).

Также впервые предложена и апробирована на достаточном объёме клинического материала модифицированная 4-этапная схема введения рефралона и проведено ее ретроспективное сопоставление со стандартной схемой лечения с использованием полученных ранее данных. Измененный протокол введения, во-первых, позволил повысить безопасность процедуры МКВ (прежде всего, за счёт достоверного снижения риска брадиаритмических событий), а во-вторых, продемонстрировать эффективность наименьшей дозы рефралона 5 мкг/кг, которая ранее не была изучена в клинических исследованиях. Эффективность купирования ФП в 30% случаев при практически полном отсутствии нежелательных эффектов раскрывает

потенциальные возможности применения препарата вне блоков интенсивной терапии и указывает перспективные направления дальнейших клинических исследований.

Впервые проведена оценка применения препарата в ранее не изученной категории пациентов, перенесших катетерные вмешательства по устранению ФП/ТП. В ходе проведённого исследования показана высокая эффективность и приемлемая безопасность применения рефралона как при ранних, так и при отсроченных рецидивах аритмии, как при типичной, так и при атипичной формах ТП.

Несомненный практический интерес представляют также выявленные возможности прогнозирования успеха и осложнений МКВ и использованием рефралона.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждается тщательно продуманным и хорошо разработанным планом клинического изучения (включающим в том числе 3 проспективных открытых рандомизированных исследования), достаточным объемом исследования (407 больных, отобранных по единым критериям, с предварительным расчётом числа больных, необходимых для выявления искомого эффекта), широким арсеналом средств современного клинического и лабораторно-инструментального обследования, соответствующих цели и задачам изучения, а также детальным статистическим анализом, выполненным с использованием современных информативных методов, выбор которых соответствует задачам изучения и характеру первичного материала.

### **Практическая значимость результатов**

Результаты проведённой Н.Ю. Мироновым работы убедительно демонстрируют, что МКВ с использованием отечественного антиаритмического препарата рефралон является высокоэффективным и безопасным способом восстановления СР при устойчивых пароксизмах и

персистирувании ФП и ТП, включая в том числе и рецидивах аритмии у пациентов, перенесших операции катетерной аблации. Возможности данного препарата превосходят все доступные в мире на сегодняшний день лекарственные средства и полностью сопоставимы с электрической КВ, однако процедура МКВ не требует оказания анестезиологического пособия и не сопровождается риском электрической травмы сердца. Полное отсутствие острых сердечно-сосудистых осложнений процедуры МКВ у всех включённых в исследование больных является ещё одним весомым доказательством безопасности препарата.

Отмеченная тенденция к снижению эффективности препарата при увеличении сроков сохранения аритмии демонстрирует важность своевременного принятия врачебных решений при определении тактики лечения больных и полностью согласуется с полученными в ходе исследований последних лет данными о преимуществах раннего выбора стратегии «контроля ритма».

Выявленные в ходе предикторы эффективности и безопасности лечения рефралом могут учитываться при принятии решения о выборе метода КВ и открывают возможности изучения клинической роли их коррекции.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

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. В работе применены методы статистического анализа, полностью

соответствующие поставленным задачам. При обработке данных использовано надлежащее специализированное программное обеспечение. Статистический анализ, помимо оценки достоверности обнаруженных различий, включил в себя многофакторные методы и вероятностную оценку наступления событий с использованием теоремы Байеса. Научные положения, выводы и практические рекомендации детально обоснованы, четко сформулированы и полностью соответствуют поставленным задачам.

### **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. Обращает на себя внимание наглядность, информативность и простота восприятия иллюстративного материала.

Список использованной литературы включает 269 источников, из них 48 – отечественные, 221 – зарубежные. Среди использованных автором библиографических источников преобладают публикации в авторитетных рецензируемых журналах.

### **Сведения о полноте публикаций**

По теме диссертационной работы соискателем опубликовано достаточное количество печатных работ (28), 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. Среди статей преобладают публикации в высокорейтинговых журналах, в числе которых «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Кардиология», «Кардиологический вестник», «Терапевтический архив», входящих в состав ядра РИНЦ.

Миронов Н.Ю. является соавтором патента на изобретение «Способ лечения фибрилляции предсердий» 2728715 С1, 30.07.2020. Заявка № 2020102087 от 20.01.2020г.

Полученные исследователем данные были представлены на передовых российских и международных кардиологических конгрессах и конференциях, в числе которых: VII Евразийский конгресс кардиологов (Ташкент, Узбекистан; 2019 г.), Ежегодные сессии Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Annual Scientific Sessions; Новый Орлеан и Вашингтон, США; 2019 и 2022 г.), VIII Всероссийский съезд аритмологов (Томск; 2019г.), Международные конгрессы «Кардиостим» (Санкт-Петербург; 2020 г. и 2022 г.), Конгресс Российского кардиологического общества 2021 (Санкт-Петербург, 2021 г.), Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022 г» (Москва, 2022 г.), Научные сессии Американской ассоциации сердца (American heart association Scientific Sessions 2022; Чикаго, 2022 г.), Международный симпозиум по неинвазивной электрокардиологии (The 12th International Symposium on Neurocardiology. NEUROCARD 2023. The 11th International Symposium on Noninvasive Electrocardiology; Белград, 2023 г.), XXX Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023 г.), V международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023» (онлайн; 2023 г.), Международная научно-практическая конференция кардиологов «Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации» (Ташкент, 2023 г.) и другие мероприятия.

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

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

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

Данные исследования 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.

Результаты выполненной соискателем работы стали основанием для внесения лекарственного препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и 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 повышением уровней убедительности рекомендаций (А) и достоверности данных (2).

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет. Есть несколько соображений и замечаний, не являющихся принципиальными и не влияющих на общую положительную оценку диссертационной работы.

1. Хотелось бы видеть больше информации о сроках начала антиаритмической терапии после медикаментозной кардиоверсии

рефралоном, а также более детальный анализ связи возникших эффектов с дозой введенного рефралона.

2. При характеристике предикторов эффективности и безопасности рефралона желательно было бы представить также результаты анализа в модели логистической регрессии с указанием отношения шансов, поскольку дихотомический характер конечных почек позволяет это сделать.

3. Неудачной представляется грамматическая конструкция, предполагающая влияние выявленных предикторов на эффективность и безопасность лечения, при том, что характер изучения позволяет судить только об ассоциациях.

### **Заключение**

Диссертация 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, оригинальной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, в которой содержится решение актуальной научной проблемы на основании выполненных автором исследований, а именно разработаны пути повышения результативности и безопасности применения отечественного антиаритмического препарата рефралон в лечении больных фибрилляцией и трепетанием предсердий.

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 (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,  
руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем  
тромбоза при неинфекционных заболеваниях  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
терапии и профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н.

Явелов Игорь Семёнович

Подпись д.м.н. Явелова Игоря Семёновича заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

к.м.н.



Поддубская Елена Александровна

« 30 » октября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3. Телефон: +7 495 623 86 36. E-mail: gnicpm@gnicpm.ru. Сайт: <https://gnicpm.ru/>.