

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы  
Миронова Николая Юрьевича  
«Возможности повышения эффективности и безопасности  
медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания  
предсердий», представленной на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности  
3.1.20. Кардиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Фибрилляция и трепетание предсердий (ФП и ТП) – частые причины для обращения за медицинской помощью ввиду выраженных клинических проявлений и риска развития осложнений. Более 50% обращений больных ФП и ТП за медицинской помощью связаны с необходимостью купирования аритмии.

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) является одним из основных способов купирования ФП и ТП, однако антиаритмические препараты (ААП) эффективны только при недавно возникших пароксизмах аритмии, и при сохранении аритмии более 48 ч их эффективность существенно снижается. Это объясняет тот факт, что при затяжных эпизодах ФП и ТП основным способом восстановления синусового ритма до недавнего времени являлась электроимпульсная терапия (ЭИТ).

Эффективность ЭИТ для восстановления синусового ритма (СР) 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, что проявляется элевацией сегмента ST и повышением кардиоспецифических маркеров (сердечных тропонинов) в биохимическом анализе крови, а в редких случаях также снижением общей сократимости миокарда левого желудочка и клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности. Кроме того, эффективность ЭИТ зависит от конституциональных особенностей пациента и сопутствующих заболеваний – она существенно снижается у больных с ожирением и бронхолёгочными заболеваниями (прежде всего, эмфиземой), способствующих повышению воздушности и, соответственно, внутригрудного импеданса. Также при восстановлении СР посредством ЭИТ достаточно часто (до 10% случаев) отмечаются немедленные и ранние рецидивы ФП.

Российский антиаритмический препарат рефралон в клинических исследованиях показал сопоставимую с ЭИТ эффективность, что является исключительным результатом. Вместе с тем, клинические исследования по оценке препарата проводились на достаточно узком контингенте пациентов с персистирующей формой ФП и ТП, которые проходили плановую МКВ в условиях специализированного отделения. Информации о применении препарата у пациентов с недавними пароксизмами аритмии накоплено существенно меньше. Кроме того, рефралон не был исследован у особой категории пациентов, перенесших катетерные аблации лёгочных вен. Принимая во внимание всё возрастающее количество таких больных по причине высокой распространённости ФП и ТП и недостаточной эффективности катетерной

аблации, детальная оценка результатов применения рефралона у них является актуальной и практически значимой задачей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в автореферате диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в автореферате диссертационной работы Н.Ю. Миронова, базируется на адекватно поставленных цели и задачах исследования, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа. Количество пациентов в проведенном исследовании (407) и срок наблюдения являются достаточными для получения статистически достоверных результатов.

Цель исследования соответствует названию работы, сформулированные задачи раскрываются изложением результатов и их анализом. Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

### **Научная новизна работы**

В проспективном рандомизированном исследовании соискателем впервые продемонстрировано, что даже при затяжных эпизодах ФП и ТП (персистирующая форма при медиане продолжительности эпизода 2,5 мес.) отечественный препарат рефралон может восстанавливать синусовый ритм со столь же высокой эффективностью (93,3%), как ЭИТ (90%;  $p=1,0$ ).

На основании проспективного рандомизированного исследования у больных с пароксизмальной формой ФП и ТП впервые продемонстрированы отчётливые преимущества рефралона перед амиодароном, который на сегодняшний день является наиболее широко применяемым препаратом у больных с нарушениями ритма сердца, заключавшиеся в более высокой эффективности купирования (96,6% против 53,3%;  $p=0,0001$ ) и более быстром достижении результата: 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.

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.

### **Практическая значимость результатов работы**

Соискателем подтверждена эффективность отечественного препарата рефралон, полностью сопоставимая с возможностями ЭИТ, что указывает на целесообразность более широкого применения МКВ при персистировании ФП и ТП, в том числе у пациентов, которым не удалось восстановить ритм посредством ЭИТ.

На достаточном объёме клинического материала 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 антиаритмической терапии после успешного восстановления ритма рефралоном свидетельствует о целесообразности применения такого подхода, что подтверждается сокращением сроков госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов, а, соответственно, и связанных с ними финансовых затрат.

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.

### **Сведения о полноте публикаций**

Тематика диссертационной работы полностью соответствует заявленной специальности 3.1.20. Кардиология (Медицинские науки). Автореферат и научные публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Количество опубликованных по теме диссертации печатных работ достаточно для раскрытия темы исследования и представления ключевых результатов. 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.

## Заключение

Сведения, изложенные в автореферате, позволяют сделать заключение, что диссертационная работа Н.Ю. Миронова 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. По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Н.Ю. Миронова полностью соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Миронов Николай Юрьевич, заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Гизатулина Татьяна Прокопьевна,  
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),  
заведующий отделением нарушений ритма сердца,  
заведующий научным отделом инструментальных  
методов исследования Тюменского  
кардиологического научного центра – филиала  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук»  
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111  
Телефон: +7(3452) 68-14-14  
E-mail: [GizatulinaTP@infarkta.net](mailto:GizatulinaTP@infarkta.net)  
Факс: +7(3452) 20-53-49  
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Подпись доктора медицинских наук Гизатулиной Т.П. заверяю.  
Ученый секретарь Тюменского кардиологического  
научного центра – филиала Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук



Мартынова Е.А.

08.10.2024