

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Васюка Юрия Александровича на диссертационную работу Павловца Вадима Петровича на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы», представленную в диссертационный совет Д 21.2.014.04 при ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «кардиология».

### Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин. Современное лечение РМЖ включает хирургические операции и полихимиотерапию (ПХТ) с лучевой терапией или без нее. Доксорубицин – антрациклиновый химиотерапевтический препарат, открытый примерно полвека назад, и продолжающий активно применяться для лечения широкого спектра злокачественных новообразований благодаря своей высокой эффективности. Однако, как и другие антрациклины, доксорубицин оказывает дозозависимое кардиотоксическое действие, встречающееся в 3-5% случаев при его применении в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> и до 48% случаев – более 700 мг/м<sup>2</sup>. Возможны острая и хроническая кардиотоксичность доксорубицина с развитием желудочковых аритмий сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В результате после успешного лечения РМЖ у пациенток отмечается значительное повышение кардиальной смертности. В связи с быстрым ростом количества выживших после рака поиск средств эффективной кардиопротекции при использовании

доксорубицина представляет глобальный интерес. Этот поиск осложняет неполное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиотоксичности доксорубицина.

В последние годы предпринимались попытки разработать фармакологическую профилактику кардиотоксического действия антрациклинов. Препарат дексразоксан ослаблял кардиотоксичность антрациклинов, но его безопасность и влияние на исходы онкологической патологии остаются спорными. Единичные исследования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II показали их способность предупреждать снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после лечения антрациклинами благодаря влиянию на ремоделирование миокарда, но не вследствие уменьшения повреждения сердца при химиотерапии. Напротив,  $\beta$ -адреноблокаторы ограничивали повреждение миокарда, но не предотвращали снижение фракции выброса левого желудочка под влиянием антрациклинов.

В 2022 году были опубликованы международные клинические рекомендации по кардиоонкологии, которые основываются не на результатах крупных рандомизированных проектов, а на мнении экспертов, клиническом опыте и результатах небольших исследований. Важно отметить, что, как правило, в выполненные ранее работы не включали пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ перед началом химиотерапии. Учитывая, что основным клиническим проявлением кардиотоксичности антрациклинов является ХСН, представляется обоснованным изучение возможностей ее профилактики и лечения с помощью наиболее эффективных современных средств фармакотерапии ХСН. Одним из таких препаратов является сакубитрил/валсартан, превосходивший в крупном рандомизированном исследовании ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Именно сакубитрил/валсартан, с самого начала его применения в Российской Федерации, был применен диссертантом для эффективной защиты сердца от токсического влияния адъювантной ПХТ у женщин с РМЖ. С

учетом изложенного выше диссертационное исследование В.П. Павловца, несомненно, актуально и имеет существенную медико-социальную значимость.

### **Достоверность результатов и научная новизна диссертационного исследования**

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале – 127 женщин с РМЖ, получавших хирургическое и химиотерапевтическое лечение в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края с последующим длительным ведением в многопрофильной клинике «МАММЭ» г. Краснодара у врача-кардиолога этого центра В.П. Павловца. Работа представляет собой открытое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование.

После рандомизации 63 пациенткам основной группы назначался сакубитрил/валсартан, 64 пациенткам контрольной группы – кандесартан, кардиопротективное действие которого при лечении РМЖ антрациклинами установлено в период планирования настоящего исследования. Полученный в процессе длительного наблюдения и повторного обследования с помощью современных методов объем клинических, инструментальных и лабораторных данных позволил соискателю аргументированно сформулировать основные положения и выводы, представленные в диссертации. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

Научные положения, представленные в работе, основываются на тщательном анализе результатов трансторакальной эхокардиографии, электрокардиографии и мониторинга электрокардиограммы по Холтеру, определения уровней биомаркеров повреждения миокарда и ХСН в крови, нагрузочного тестирования, оценки качества жизни пациенток. Полученные данные грамотно обработаны статистически.

Научная новизна диссертационной работы очевидна по ряду пунктов. Впервые сопоставлены эффективность и безопасность длительной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ кандесартаном или сакубитрилом/валсартаном на фоне использования кардиотоксичных схем ПХТ РМЖ. Оценена частота встречаемости желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий как маркеров неблагоприятного исхода ХСН у пациентов, получающих кардиотоксичную ПХТ в сочетании с кандесартаном или сакубитрилом/валсартаном. В рандомизированном исследовании выявлено превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с кандесартаном при лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин с РМЖ, получавших стандартную адъювантную ПХТ, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубицин. Показано, что сакубитрил/валсартан, но не кандесартан, значительно улучшал систолическую функцию сердца, клинический статус и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования ХСН на фоне применения и после терапии доксорубицином. Продемонстрировано, что терапия сакубитрилом/валсартаном, по сравнению с лечением кандесартаном, обеспечивает лучшие результаты у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ в отношении снижения прогрессирования сердечной дисфункции и смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после проведения ПХТ, включавшей доксорубицин.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

Полученные в исследовании результаты обеспечили обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Важнейшие данные, полученные в работе, представлены в информативных таблицах и в виде рисунков. Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованы, логично вытекают из результатов, полностью соответствуют анализу фактического материала, подтверждены статистическими методами. Практические рекомендации сформулированы кратко, ясно и доступны для применения практикующими врачами.

## **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная значимость работы заключается в применении ранее не изучавшегося в рандомизированных клинических исследованиях нового подхода к кардиопротекции в процессе и после ПХТ РМЖ у пациенток с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, заключавшегося в дополнительной фармакологической блокаде неприлизина. Полученные результаты существенно дополняют представления о возможности проведения в полном объеме ПХТ РМЖ у пациенток с исходно тяжелой кардиальной патологией без негативного влияния на показатель смертности от онкологического заболевания и с одновременным улучшением сердечно-сосудистого прогноза.

Практическая значимость работы заключается в выявлении существенных клинических преимуществ использования сакубитрила/валсартана в составе комбинированной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациенток, получающих потенциально кардиотоксичную ПХТ по поводу РМЖ. Данный подход в лечении указанного контингента больных позволяет снизить риск прогрессирования ХСН в процессе и после ПХТ, улучшая выживаемость пациенток.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края и многопрофильной клиники «МАММЭ» г. Краснодара. Научные положения диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

## **Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации**

Диссертация В.П. Павловца представляет собой завершенное научное исследование, в котором достигнута его цель и решены поставленные задачи. Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 141 странице

машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который содержит 297 источников литературы, в том числе 36 на русском и 261 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и содержит 13 таблиц. Стилль изложения полученных данных, иллюстративные материалы выполнены качественно и в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ.

Необходимо отметить, что в главе «Обзор литературы» автор подробно излагает все самые современные представления об антрациклин-индуцированной кардиотоксичности и изучавшихся способах кардиопротекции, включая результаты клинических, экспериментальных исследований, описанные в литературе молекулярные механизмы.

При представлении собственных результатов использовались рисунки формата forest plot, разработанные для использования в медицинских исследованиях графического представления результатов рандомизированных контролируемых исследований. Следует особо отметить 5-летний период наблюдения за пациентками, включенными в исследование, который позволил продемонстрировать снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой кандесартана. Необходимо подчеркнуть тщательный выбор и научное обоснование средств фармакотерапии у проблемной категории больных, добавление к терапии всех пациенток дапаглифлозина сразу после опубликования утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций по лечению ХСН.

Глава «Обсуждение результатов исследования» подтверждает знание автором недавно опубликованных работ по изучавшейся проблеме, с которыми сопоставляются самостоятельно полученные данные. Важно упомянуть, что в настоящее время идет набор пациентов в рандомизированные исследования сакубитрила/валсартана у онкологических больных,

получающих ПХТ, для достижения кардиопротекции. Интересны представления автора о перспективах дальнейшей разработки темы.

### **Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Основные положения диссертации опубликованы в 4 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Кроме того, они подробно представлены в отдельной главе рецензируемой монографии по актуальным проблемам онкологии. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. В нем отражены содержание исследования и полученные автором результаты.

### **Отрицательные стороны работы**

Можно отметить излишне подробное описание в главе «Обзор литературы» практически всех проведенных исследований кардиопротективной фармакотерапии у пациентов, получавших потенциально кардиотоксичную ПХТ злокачественных новообразований на основе антрациклинов. Многие из представленных работ оказались безуспешными. В то же время этим автор стремился продемонстрировать неудовлетворенность современной терапией, призванной нивелировать дисфункцию миокарда при химиотерапии рака.

Вероятно, следовало бы сократить главу «Обсуждение», в которой представлено детальное сравнение результатов диссертационной работы и других исследований подобной направленности. Однако этот материал, несмотря на его большой объем, читается с особым интересом.

В тексте встречаются единичные опечатки и стилистические погрешности.

Отмеченные отрицательные стороны не умаляют несомненных

достоинств, научной и практической значимости диссертации В.П. Павловца. В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление и может быть охарактеризована положительно.

В процессе чтения диссертации возникают вопросы, на которые хотелось бы получить ответы в процессе дискуссии.

Можно ли рассчитывать на клинически значимый положительный эффект применения сакубитрила/валсартана у женщин с РМЖ, получающих ПХТ на основе антрациклинов, если они исходно имеют умеренно сниженную или сохраненную ФВ ЛЖ?

В диссертации упоминаются проводимые в настоящее время рандомизированные исследования PRADA II и MAINSTREAM, в которых у пациенток с РМЖ, получавших ПХТ с использованием антрациклинов, сакубитрил/валсартан сопоставляется с плацебо. Почему в Вашей работе в контрольной группе применялся кандесартан?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Павловца Вадима Петровича на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной проблемы современной кардиологии – эффективная и безопасная фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы с использованием антрациклинов. Диссертационная работа содержит новые достоверные сведения, имеющие важное теоретическое и практическое значение для кардиологии.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью



соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Павловец Вадим Петрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «кардиология».

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России), доктор медицинских наук, профессор

Юрий Александрович Васюк



(127006, Российская Федерация, Москва, ул. Долгоруковская дом 4.

Тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: fspo\_mgmsu@mail.ru; оф. сайт:

<https://www.msmsu.ru/>

« 01 » ноября 2024 г.

*Юрий Васюк Ю.А.*  
*Заведую.*  
*Специальное отужд*  
*кадров В.А. Верюсов*  
*Горю*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте на диссертацию **Павловец Вадима Петровича** на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы» по специальности (3.1.20. Кардиология), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: [corpus@ksma.kubannet.ru](mailto:corpus@ksma.kubannet.ru); адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	Учёное звание	Шифр специаль- ности
1	Васюк Юрий Александрович	1950, Россия	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» МЗ Российской Федерации, г. Москва, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1	доктор медицинских наук 14.00.06. – Кардиология, медицинские науки	Профессор	3.1.20. – Кардиология (медицински е науки)

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за **последние 5 лет**:

а) Список научных публикаций в изданиях, входящих в одну из международных реферативных баз данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus, и т.д.)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оценка эффективности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных / Е. О. Новосел, Д. А. Выжигин, Ю. А. Васюк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 19.</li> <li>2. Сравнительная оценка клинико-функционального состояния онкологических пациентов с аритмиями и без нарушений ритма / Д. А. Выжигин, Е. О. Новосел, Е. Ю. Шупенина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 26.</li> <li>3. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и</li> </ol>
---	---

	<p>лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 152-233.</p> <p>4. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Д. А. Выжигин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 900-907.</p> <p>5. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения - миф или реальность? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. О. Новосел, И. С. Агапов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 13-21.</p>
<p>б) Список научных публикаций в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук</p>	<p>1. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. О. Новосел [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 89-97.</p> <p>2. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, А. Г. Носова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 203-208.</p> <p>3. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество / Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин, В.И. Потиевская, Е.Ю. Шупенина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т 22 №7 . - С. 109-118.</p>

Официальный оппонент  
(заведующий кафедрой госпитальной терапии №1,  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор)

«07» ноября 2024 г.



Ю.А. Васюк