



Долгосрочные эффекты сакубитрила/валсартана после химиотерапии рака молочной железы у больных с хронической сердечной недостаточностью

©С.Г. Канорский^{1*}, В.П. Павловец²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Многопрофильная клиника «МАММЭ», Краснодар, Россия

* С.Г. Канорский, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, kanorskysg@mail.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2024 г. Исправлена 20 февраля 2024 г. Принята к печати 1 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Одновременно с улучшением выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растёт актуальность темы поиска средств кардиопротекции для противодействия токсическому влиянию химиотерапии.

Цель исследования: Сравнение кардиопротективной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у женщин с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии рака молочной железы.

Материалы и методы: В рандомизированном исследовании у 127 женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка после радикального хирургического лечения рака молочной железы проводилась потенциально кардиотоксичная адъювантная полихимиотерапия (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) с добавлением сакубитрила/валсартана в дозе до 97/103 мг 2 раза в сут. ($n = 63$) или кандесартана в дозе до 32 мг 1 раза в сут. ($n = 65$) с контролем лечения в течение 5 лет.

Результаты: При длительном наблюдении сакубитрил/валсартан значительно превосшел кандесартан в отношении улучшения функции левого желудочка, снижения бремени желудочковых аритмий и риска сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,039$). Группы сакубитрила/валсартана и кандесартана не различались в отношении смертности от прогрессирования или рецидива рака молочной железы ($p = 0,628$).

Заключение: Сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства защиты сердечно-сосудистой системы при потенциально кардиотоксичной полихимиотерапии рака молочной железы у пациенток с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: рак молочной железы, доксорубин, кардиотоксичность, сакубитрил/валсартан, кандесартан

Цитировать: Канорский С.Г., Павловец В.П. Долгосрочные эффекты сакубитрила/валсартана после химиотерапии рака молочной железы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):37–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-37-44>

Long-Term Effects of Sacubitril/Valsartan After Chemotherapy for Breast Cancer in Patients With Chronic Heart Failure

©Sergey G. Kanorskiy^{1*}, Vadim P. Pavlovets²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Multidisciplinary Clinic "MAMME", Krasnodar, Russian Federation

* Sergey G. Kanorskiy, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, kanorskysg@mail.ru

Received: February 2, 2024. Received in revised form: February 20, 2024. Accepted: March 1, 2024.

Abstract

Background: As the survival of patients with malignant neoplasms is improving, the urgent need for cardioprotective agents to counteract toxic effects of chemotherapy is growing.

Objective: To compare the cardioprotective efficacy of sacubitril/valsartan and candesartan in women with chronic heart failure and baseline reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) during a 5-year prospective follow-up after chemotherapy for breast cancer.

Materials and methods: In this randomized study, 127 women with chronic heart failure and reduced LVEF after radical surgical treatment of breast cancer received potentially cardiotoxic adjuvant polychemotherapy (fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide). In addition, the patients received sacubitril/valsartan at a dose of up to 97/103 mg twice daily ($n = 63$) or candesartan at a dose of up to 32 mg once daily ($n = 65$), and this treatment was monitored for 5 years.



Results: The combination of sacubitril/valsartan was significantly superior to candesartan in improving left ventricular function and reducing the burden of ventricular arrhythmias and the risk of cardiovascular death ($P = .039$) at the long-term follow-up. Sacubitril/valsartan group and candesartan group did not differ in terms of mortality due to breast cancer progression or recurrence ($P = .628$).
Conclusions: Sacubitril/valsartan can be considered an effective and safe option for protecting the cardiovascular system during potentially cardiotoxic polychemotherapy for breast cancer in patients with chronic heart failure and baseline reduced LVEF.

Keywords: breast cancer, doxorubicin, cardiotoxicity, sacubitril/valsartan, candesartan

Cite this article as: Kanorskiy SG, Pavlovets VP. Long-term effects of sacubitril/valsartan after chemotherapy for breast cancer in patients with chronic heart failure. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):37–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-37-44>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является часто встречающимся злокачественным новообразованием, и ожидается, что его распространенность во всем мире значительно увеличится в будущем [1]. Принимая во внимание значительно более низкий, чем при других злокачественных новообразованиях, возраст на момент постановки диагноза у больных с РМЖ, его социальное воздействие, определяемое инвалидностью и преждевременной смертностью, является особенно значимым [2].

В настоящее время большинство пациентов с РМЖ подвергаются хирургическому удалению опухоли, лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. Несмотря на то что химиотерапия способна улучшать прогноз, она нередко сопровождается развитием кардиотоксичности, определяемой как сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (СДСТР), в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [3]. Термин СДСТР объединяет клинически значимую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также развитие других признаков сердечной дисфункции на основе данных визуализации или уровней биомаркеров [3]. Развитие СДСТР связано с повышенной заболеваемостью и смертностью и, согласно предыдущим анализам, в 2,0–17,0% случаев приводит к временному или окончательному прекращению жизненно важной химиотерапии, что увеличивает риск рецидива злокачественных новообразований и ухудшения прогноза [4]. Кроме того, пациенты, у которых развивается кардиотоксичность, подвержены повышенному риску смерти и симптоматической ХСН в будущем [5].

В последние годы предпринимались попытки определить лекарственные препараты, которые могли бы предотвратить развитие кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Хотя результаты ранее опубликованных исследований продемонстрировали небольшое улучшение эхокардиографических показателей или снижение уровня сердечного тропонина, ассоциированного с повреждением миокарда, ни в одной из этих работ не отмечено стойкого улучшения ФВ ЛЖ [3].

Введение сакубитрила/валсартана в схемы лечения пациентов с ХСН привело к значительно-

му улучшению прогноза пациентов со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [6]. Из-за выраженного влияния препарата на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет важную роль в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, раннее назначение сакубитрила/валсартана может оказаться полезным для пациентов с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в химиотерапии. Доклинические исследования и ретроспективные анализы показали эффективность сакубитрила/валсартана в снижении риска кардиотоксичности, вызванной системной химиотерапией [7]. Однако в настоящее время отсутствуют работы, в которых исследовалось бы долгосрочное влияние данного препарата на выживаемость пациентов после проведенной химиотерапии.

Цель

Сравнение кардиопротективной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии РМЖ.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2023 г. проведено открытое рандомизированное проспективное исследование. Настоящая работа выполнялась в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г., была одобрена Независимым комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 150 от 16 ноября 2016 г.). От всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года) после радикального хирургического лечения с последующей полихимиотерапией (ПХТ) по поводу РМЖ, соблюдавших протокол настоящего исследования.

Критерии включения в исследование: 1) женщины старше 18 лет с подтвержденным гистологически диагнозом РМЖ, ранее не проходившие курсы ПХТ по поводу данного или другого злокачественного

заболевания; 2) ХСН II или III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с ФВ ЛЖ $< 40\%$; 3) титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 600 пг/мл при включении в исследование; 4) синусовый ритм; 5) планируемая ПХТ, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики; 6) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Для лечения РМЖ использовались 6 циклов ПХТ по схеме FАC (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) с интервалами в 21 день между введениями.

В качестве базовой терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ всем пациентам назначались, в соответствии с действовавшими на период проводимого исследования рекомендациями, селективный бета-адреноблокатор небиволол по 2,5–10 мг в сут.; антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в стартовой дозировке 25 мг с постепенным увеличением до 50 мг в сут. (в случае развития лабораторно подтвержденной гиперкалиемии – 5,5–5,9 ммоль/л дозу препарата снижали до 25 мг в сут.).

Включенных в исследование пациенток рандомизировали методом случайных чисел в 2 группы: 1) получавшие ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина сакубитрил/валсартан ($n = 63$) с титрацией до целевой дозы 97/103 мг 2 раза в сут.; 2) получавшие блокатор ангиотензиновых рецепторов 1-го типа кандесартан ($n = 64$) с титрацией до целевой дозы 32 мг 1 раз в сут. Полученные пациентками суммарные дозы доксорубина составляли 406 ± 101 мг/м² в группе сакубитрила/валсартана и 414 ± 108 мг/м² в группе кандесартана ($p = 0,957$). Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по основным исходным клинико-демографическим характеристикам, данным лабораторно-инструментальных методов исследований и результатам оценки качества жизни с помощью Миннесотского опросника [8].

При установлении диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ руководствовались критериями, представленными в национальных клинических рекомендациях (2018, 2020 г.), на основании наличия симптомов и признаков заболевания, показателя ФВ ЛЖ $< 40\%$ и уровня NT-proBNP > 125 пг/мл. В 2020 г., согласно новым клиническим рекомендациям, к ранее проводимой терапии ХСН в обеих группах наблюдения был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг в сут. [9].

Стандартные общеклиническое и лабораторное исследования крови дополнялись определением уровня NT-proBNP и тропонина I высокочувствительным методом (вчТропонин I).

Инструментальное исследование включало трансторакальную эхокардиографию. Ее основными задачами являлись оценка систолической (определение

биплановым методом по Симпсону ФВ ЛЖ, глобальной продольной деформации левого желудочка – с помощью speckle-tracking эхокардиографии) и диастолической (измерение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока – E, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании – e') функций левого желудочка. Выполнялся тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН. Все исследования проводились исходно (после рандомизации) после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака, а в дальнейшем – каждые 12 мес. на протяжении 5 лет проспективного наблюдения с регистрацией летальных исходов вследствие прогрессирования онкологического заболевания или от сердечно-сосудистых причин.

Обрабатывали статистически результаты обследования пациенток, принимавших назначенную фармакотерапию ХСН и завершивших участие в исследовании согласно его протоколу, с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Обе группы пациенток проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Все данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения средней арифметической (SD). Статистическое сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

В таблицах 1 и 2 представлена динамика в ходе контролируемого лечения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей. В обеих группах наблюдалось существенное снижение концентрации NT-proBNP в течение всего 5-летнего периода наблюдения, однако в группе сакубитрила/валсартана уровень данного биомаркера оказался значимо ниже по сравнению с группой кандесартана. После 2020 г. (4-й год проспективного наблюдения), когда в схему терапии был добавлен дапаглифлозин, в обеих группах регистрировалась тенденция к снижению уровня NT-proBNP по сравнению с его концентрацией в 3-й год наблюдения.

Таблица 1

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M ± SD)

Table 1

Changes in the main clinical, biochemical, and echocardiographic parameters in sacubitril/valsartan group during a 5-year prospective follow-up (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
n	63	52	44	35	32	30
вчТропонин I, нг/л	15,1 ± 5,3	14,3 ± 4,9	15,0 ± 5,1	13,9 ± 4,5	14,5 ± 5,0	14,7 ± 4,8
NT-proBNP, пг/мл	1068 ± 255	354 ± 68*	382 ± 77*	341 ± 60*	287 ± 71*	275 ± 52*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	361 ± 64	383 ± 55	367 ± 65	378 ± 50	357 ± 49	349 ± 45
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,9 ± 2,8	2,1 ± 1,1*	1,8 ± 0,8*	2,3 ± 1,0*	1,5 ± 0,8*	1,9 ± 0,8*
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	11 (17,5)	5 (9,6)	3 (6,8)	3 (8,6)	2 (6,3)	2 (6,7)
ФВ ЛЖ, %	37,2 ± 4,1	43,4 ± 4,9*	42,1 ± 3,5*	42,5 ± 3,1*	44,2 ± 3,5*	42,9 ± 3,1*
E/e'	15,9 ± 3,2	14,3 ± 2,9	14,5 ± 2,5	15,4 ± 3,0	14,4 ± 2,6	15,1 ± 2,6
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0 ± 2,8	-19,1 ± 2,5*	-18,7 ± 2,8*	-17,2 ± 3,1	-18,1 ± 2,7*	-18,0 ± 2,4*
Качество жизни по MHFLQ, баллы	54,3 ± 7,1	46,4 ± 6,8*	48,2 ± 5,5*	50,5 ± 7,5	45,2 ± 5,1*	47,3 ± 6,0*

Прим.: Здесь и в табл. 2. * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; вчТропонин I – тропонин I, определенный высокочувствительным методом; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью

Note: Here and in Table 2. *, $P < .05$ when comparing with the baseline value of the parameter; вчТропонин I, troponin I determined by a highly sensitive method; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ЖТ, ventricular tachycardia; ФВ ЛЖ, left ventricular ejection fraction; E/e', ratio of early left ventricular diastolic filling velocity to the mean septal/lateral maximum velocity of early diastolic rise of the base of the left ventricle; ЛЖ, left ventricle; MHFLQ, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Таблица 2

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M ± SD)

Table 2

Changes in the main clinical, biochemical, and echocardiographic parameters in candesartan group during a 5-year prospective follow-up (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
n	64	52	41	30	26	21
вчТропонин I, нг/л	17,4 ± 6,0	15,2 ± 4,5	14,3 ± 5,2	15,6 ± 5,8	13,9 ± 4,9	14,4 ± 5,2
NT-proBNP, пг/мл	1143 ± 219	456 ± 75*#	477 ± 66*#	438 ± 55*#	365 ± 59*#	397 ± 61*#
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340 ± 76	368 ± 56	388 ± 71	366 ± 45	372 ± 54	351 ± 51
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,4 ± 2,4	4,2 ± 1,3#	4,4 ± 1,5#	4,7 ± 1,9#	5,0 ± 1,6#	5,4 ± 2,0#
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	12 (18,8)	10 (19,2)#	7 (17,1)#	5 (16,7)	3 (11,5)	3 (14,3)
ФВ ЛЖ, %	38,3 ± 4,0	40,3 ± 3,5#	39,6 ± 4,2	37,5 ± 2,6#	41,2 ± 2,9	38,5 ± 3,7#
E/e'	15,1 ± 3,6	14,8 ± 3,1	15,5 ± 2,9	15,7 ± 2,6	14,9 ± 3,2	15,0 ± 2,8
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,8 ± 3,4	-15,7 ± 3,5#	-16,1 ± 2,8#	-15,2 ± 3,0#	-16,5 ± 2,2	-15,8 ± 2,4#
Качество жизни по MHFLQ, баллы	55,6 ± 6,9	47,5 ± 5,9*	49,4 ± 6,1*	49,0 ± 5,2*	46,7 ± 4,8*	47,1 ± 5,9*

Прим.: # – $p < 0,05$ при сравнении с группой сакубитрила/валсартана

Note: #, $P < .05$ when comparing with sacubitril/valsartan group

Таблица 3
Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения, в зависимости от проводимой терапии
Table 3

Causes of deaths during a 5-year follow-up depending on the therapy

Причина летального исхода	Сакубитрил/ валсартан	Кандесартан	<i>p</i>
n	63	64	
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	15 (23,8)	23 (35,9)	0,039
Смерть от прогрессирования/рецидива РМЖ, n (%)	18 (28,6)	20 (31,6)	0,628

По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы частота желудочковой экстрасистолии в течение всего периода наблюдения была существенно ниже в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой пациентов, получавших кандесартан. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к сокращению при применении сакубитрила/валсартана, но практически не изменялась при назначении кандесартана. Сакубитрил/валсартан поддерживал увеличение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации левого желудочка на протяжении 5 лет наблюдения, в то время как кандесартан только предупреждал их снижение. После включения дапаглифлозина в схему терапии ХСН к 4 году наблюдения отмечалась тенденция к улучшению этих параметров систолической функции.

Показатель качества жизни значимо улучшался по сравнению с исходными значениями в обеих группах наблюдения, однако оставался сопоставимым в течение всего исследования.

Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения указаны в таблице 3. В группе пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, отмечалось значимо меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан. При этом по показателю смертности от прогрессирования или рецидива РМЖ группы не различались. В таблицах 1 и 2 указано количество пациентов, остававшихся под наблюдением в различные периоды 5-летнего исследования. Остальные больные выбывали из исследования в связи с наступлением смертельного исхода (рис.). Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения. Однако после добавления к ранее проводившейся терапии ХСН дапаглифлозина в течение оставшихся 2-х лет наблюдения в группе сакубитрила/валсартана смерть от сердечно-сосудистых причин регистрировалась в 2-х случаях (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 13 больных), а в группе кандесартана – в 4-х случаях (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 19 больных).

У пациенток, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения, в период лечения

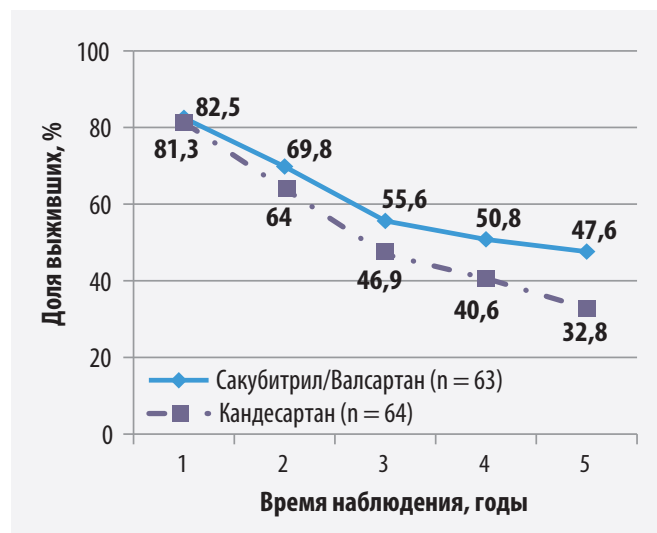


Рисунок. Динамика выживаемости пациентов в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана в течение 5 лет
Figure. Dynamics of survival in sacubitril/valsartan group and candesartan group over a span of 5 years

РМЖ с помощью ПХТ регистрировался рост концентрации вТропонина I на 27,4% (исходно – 16,4 ± 5,9 нг/л, после 3-го курса ПХТ – 20,9 ± 5,2 нг/л, $p = 0,028$), тогда как в группе выживших больных существенной динамики данного биомаркера не отмечалось (исходно – 16,1 ± 5,5 нг/л, после 3-го курса ПХТ – 16,5 ± 5,0 нг/л, $p = 0,727$).

Обсуждение

Важнейшими препаратами химиотерапии РМЖ по-прежнему являются антрациклины и моноклональные антитела, направленные против молекул HER-2, в то время как другие группы лекарств используются реже. Следует отметить, что каждый из двух этих методов лечения может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, и его риск может экспоненциально возрастать при использовании препаратов в комбинации [10, 11].

Недавно были опубликованы консенсусные документы и первые рекомендации по кардиоонкологии, которые направлены на выявление пациентов с риском кардиотоксичности, внедрение кардиопротективных мероприятий и лечение возникающих осложнений [3, 12]. Однако содержащиеся в них рекомендации,

главным образом, были основаны на опыте авторов руководств, а не на рандомизированных данных, которых все еще недостаточно. Возможное объяснение заключается в том, что до настоящего времени ни один вариант терапии не обеспечивал убедительно доказанное снижение риска проявлений кардиотоксичности химиотерапии.

При обнаружении систолической дисфункции или значительного порока клапанов сердца следует рассмотреть вопрос о кардиопротекции. Как при любом другом типе кардиомиопатии, приводящей к ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, у пациентов с СДСТР раннее добавление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов также способно приводить к сохранению или улучшению функции левого желудочка [3].

Проекты PRADA и SECCY – достаточно крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых изучалась возможность кардиопротективного эффекта при добавлении к адьювантной ПХТ РМЖ, включавшей антрациклины, препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую системы. В исследовании PRADA ($n = 130$) лечение кандесартаном, но не метопрололом, сопровождалось небольшим, но статистически значимым протективным действием в отношении снижения ФВ ЛЖ [13]. Между тем при долгосрочном наблюдении различий во влиянии на ФВ ЛЖ и уровни тропонина Т и I между группами не выявлялось [14]. В исследовании SECCY ($n = 200$) карведилол не снижал частоту случаев кардиотоксичности (доля пациентов со снижением ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$) по сравнению с плацебо, хотя приводил к значительному уменьшению уровня тропонина и диастолической дисфункции [15]. Результаты обоих исследований подтверждают, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем может привести, по крайней мере, к временному улучшению функции сердца и снижению уровня маркеров повреждения миокарда при адьювантной ПХТ РМЖ. Следует учитывать, что в этих работах участвовали пациентки без исходной сердечно-сосудистой патологии.

Доклинические исследования показали, что активация клеточных путей натрийуретического пептида снижает риск развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии у грызунов, в то время как депривация гена рецептора ангиотензина II типа 1 минимизирует риск антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [16]. Следовательно, существовало обоснование того, чтобы рассматривать сакубитрил/валсартан в качестве возможной терапии выбора для профилактики СДСТР. Сакубитрил/валсартан одновременно действует через пути натрийуретических пептидов, а также посредством ингибирования оси ренин-ангиотензин,

что обеспечивает наиболее выраженное улучшение ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке у пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ среди препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поскольку развитие СДСТР предполагает снижение ФВ ЛЖ, можно прогнозировать, что препарат, более эффективно снижающий риск при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, способен оказаться более результативным в предотвращении СДСТР [17].

Несмотря на присущие им ограничения, ретроспективные исследования подтверждали возможность успешного применения сакубитрила/валсартана у пациентов с СДСТР. В одноцентровом анализе у пациентов с уменьшением ФВ ЛЖ $> 10\%$ до $< 53\%$ под действием ПХТ лечение сакубитрилом/валсартаном снижало медиану NT-proBNP и увеличивало медиану расстояния в тесте 6-минутной ходьбы, а также средний показатель ФВ ЛЖ [18]. В испанском регистре использование сакубитрила/валсартана у онкологических больных с симптомным снижением ФВ ЛЖ до $< 40\%$, вызванным ПХТ, ассоциировалось со значительным увеличением ФВ ЛЖ и улучшением функционального класса ХСН наряду со снижением уровня NT-proBNP и объемов левого желудочка [19].

Однако кроме этих двух обсервационных исследований в настоящее время нет данных об использовании сакубитрила/валсартана у онкологических пациентов с СДСТР, за исключением сообщений о сериях случаев [20, 21]. Сообщалось о двух пациентах с прогрессированием симптомов ХСН из-за химиотерапии антрациклинами, состояние которых значительно улучшалось после лечения сакубитрилом/валсартаном [20]. Другие авторы также отмечали, что сакубитрил/валсартан является безопасным и эффективным препаратом первой линии терапии вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [21].

В нашей работе впервые продемонстрировано преимущество сакубитрила/валсартана по сравнению с кандесартаном во влиянии на течение ХСН у женщин с РМЖ после терапии антрациклинами. В нем также впервые изучалась эффективность кардиопротективной терапии сакубитрилом/валсартаном у онкологических больных с ХСН в течение 5 лет проспективного наблюдения. Нами показано, что включение в схему лечения ХСН сакубитрила/валсартана во время и после химиотерапии РМЖ имеет значимые преимущества по сравнению с применением кандесартана. Терапия, включавшая сакубитрил/валсартан, сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ и его глобальной продольной деформации, тогда как лечение кандесартаном значимо не влияло динамику этих показателей в течение 5 лет. По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы бремя желудочковой

экстрасистолии значимо снижалось в группе сакубитрила/валсартана, но не кандесартана. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также сокращалась у пациентов, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана, и практически не изменялась в группе кандесартана. Ранее нами сообщалось о снижении частоты развития желудочковых нарушений ритма сердца при лечении сакубитрилом/валсартаном женщин с ХСН, получавших адыювантную ПХТ РМЖ [8]. Настоящее исследование показало, что сакубитрил/валсартан в течение 5 лет применения сохраняет преимущества по сравнению с кандесартаном в отношении снижения риска желудочковых аритмий – основной причины смертельных исходов при ХСН II–III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Среди возможных механизмов преимущества сакубитрила/валсартана при лечении ХСН, вызванной доксорубицином, в доклинических исследованиях упоминалось снижение митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах [22]. Отмечалось, что сакубитрил/валсартан обеспечивал лучшую защиту от патологического ремоделирования и дисфункции левого желудочка по сравнению с валсартаном за счет снижения активации матриксных металлопротеиназ на экспериментальной модели прогрессирующей кардиотоксичности доксорубицина у грызунов [23].

Важным результатом нашей работы являются данные, продемонстрировавшие, что терапия сакубитрилом/валсартаном показывает лучшие результаты в отношении выживаемости пациентов в течение 5 лет после проведения химиотерапии. Группы сакубитрила/валсартана и кандесартана не различались в отношении смертности от прогрессирования или рецидива РМЖ ($p = 0,628$), но смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения была значимо ниже в группе сакубитрила/валсартана ($p = 0,039$). Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения, тогда как в течение 2-х лет после добавления к ранее проводившейся терапии ХСН дапаглифлозина в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана сердечно-сосудистая смертность снижалась. Можно думать, что эти данные демонстрируют прогностическое преимущество квадротерапии ХСН в целом [24]. Вместе с тем нельзя исключать самостоятельного протективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с СДСТР. Так, по данным крупного ретроспективного когортного анализа ($n = 1280$) отмечалась способность препаратов этого класса значительно снижать риск смерти от всех причин ($p = 0,001$) у пациентов с СДСТР/ХСН [25], что требует подтверждения в рандомизированном исследовании.

Заключение

Улучшение выживаемости пациенток с РМЖ и наблюдение кардиотоксичности химиотерапии поставили перед онкологами и кардиологами задачу обеспечения кардиопротекции, особенно при исходно имеющейся ХСН. Желаемый кардиопротективный эффект без негативного влияния на онкологическую патологию может достигаться при дополнении ПХТ РМЖ сакубитрилом/валсартаном. Данный препарат превосходит кандесартан в отношении улучшения показателей функции левого желудочка, снижения бремени желудочковых аритмий и риска сердечно-сосудистой смерти при длительном наблюдении.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: С.Г. Канорский
Сбор, анализ и интерпретация данных: В.П. Павловец
Проведение статистического анализа: В.П. Павловец
Подготовка и редактирование текста: С.Г. Канорский
Утверждение готовой версии: С.Г. Канорский

Author contributions

Concept and design: Kanorskiy
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Pavlovets
Statistical analysis: Pavlovets
Manuscript drafting and revising: Kanorskiy
Final approval of the version to be published: Kanorskiy

Литература/References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. PMID: 33538338. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunle S, Akbari MR. What is known about breast cancer in young women?. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1917. PMID: 36980802. PMCID: PMC10047861. <https://doi.org/10.3390/cancers15061917>
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. Published correction appears in *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. PMID: 36017568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
4. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(1):22–28. PMID: 30745071. PMCID: PMC7287268. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006>
5. Galimzhanov A, Istanbulu S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(18):2018–2031. PMID: 37499186. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. Published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Oct 14. PMID: 34447992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin inhibition in the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(1):312.

PMID: 36612307. PMCID: PMC9818213. <https://doi.org/10.3390/cancers15010312>

8. Канорский С.Г., Павловец В.П. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, – можно ли констатировать антиаритмический эффект?. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):34–41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

Kanorskii SG, Pavlovets VP. Sacubitril/valsartan versus candesartan in women with heart failure receiving adjuvant therapy for breast cancer – is there any antiarrhythmic effect?. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

9. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

10. Fu Z, Lin Z, Yang M, Li C. Cardiac toxicity from adjuvant targeting treatment for breast cancer post-surgery. *Front Oncol*. 2022;12:706861. PMID: 35402243. PMCID: PMC8988147. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.706861>

11. Papageorgiou C, Andrikopoulou A, Dimopoulos MA, Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(1):15–24. PMID: 33864486. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04254-w>

12. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280–299. PMID: 34904661. PMCID: PMC8803367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>

13. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671–1680. PMID: 26903532. PMCID: PMC4887703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022>

14. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431–2440. PMID: 33993702. PMCID: PMC8212877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698>

15. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281–2290. PMID: 29540327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049>

16. Toko H, Oka T, Zou Y, et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res*. 2002;25(4):597–603. PMID: 12358147. <https://doi.org/10.1291/hypres.25.597>

17. Zheng C, Dai H, Huang J, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12114–12128. PMID: 34956440. PMCID: PMC8661232.

18. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardio-

toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology*. 2020;6(1):24. PMID: 33292750. PMCID: PMC7643279. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00078-4>

19. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):763–767. PMID: 32022485. PMCID: PMC7160493. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12627>

20. Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: a mini case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1231–1234. PMID: 29945530. <https://doi.org/10.1177/1078155218783238>

21. Dankowski R, Sacharczuk W, Łojko-Dankowska A, Nowicka A, Szałek-Goralewska A, Szyszka A. Sacubitril/valsartan as first-line therapy in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologia Pol*. 2021;79(9):1040–1041. PMID: 34227674. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0052>

22. Xia Y, Chen Z, Chen A, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;108:138–148. PMID: 28623750. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.06.003>

23. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):774–787. PMID: 33437965. PMCID: PMC7799406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.007>

24. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73–84. Published correction appears in *JACC Heart Fail*. 2022;10(4):295–296. PMID: 34895860. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>

25. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of clinical events in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):67–78. PMID: 37897456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.026>

Сведения об авторах

Канорский Сергей Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог многопрофильной клиники «МАММЭ» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-2914-7594>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey G. Kanorskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Therapy Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Vadim P. Pavlovets, Cardiologist, Multidisciplinary Clinic “MAMME” (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-2914-7594>

Conflict of interest: none declared.