

На правах рукописи

Павловец Вадим Петрович

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА
ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Канорский Сергей Григорьевич.

Официальные оппоненты:

Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, заведующий кафедрой;

Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «03» 12 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.04 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « » 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.2.014.04
доктор медицинских наук,
профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную неинфекционную пандемию с растущей распространенностью. Факторами увеличения числа случаев ХСН являются старение населения, снижение смертности после инфаркта миокарда, а также улучшение терапии и выживаемости пациентов с ХСН (Conrad N., Judge A., Tran J. [et al.] J., 2018; Roger V. L., 2021). Несмотря на наличие эффективных методов лечения, прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным. ХСН является ведущей причиной госпитализации среди взрослых, а ежегодная смертность больных по данным популяционных исследований составляет 10–35 % (Emmons-Bell S., Johnson C., Roth G., 2022; Martin E., Thougard A. V., Grauslund M. [et al.], 2024).

Среди этиологических причин ХСН, кроме коронарной болезни сердца, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных клапанных пороков сердца, в настоящее время все чаще отмечается воздействие на миокард кардиотоксических агентов, к которым относятся различные химиотерапевтические и таргетные препараты, применяемые для терапии злокачественных новообразований различных локализаций (Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. [и др.], 2021; Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. [и др.], 2022; Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. [et al.], 2022; Vychowski J., Sobiczewski W., 2023; Zagami P., Trapani D., Nicolò E. [et al.], 2023, 2024).

Антрациклины являются одними из наиболее широко используемых химиотерапевтических препаратов для лечения различных гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей как у детей, так и у взрослых. С момента своего первого появления в 1960-х годах антрациклины остаются одними из самых мощных противоопухолевых терапевтических средств, доступных в клинической практике (Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M., 2020; Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., 2022). Некоторые антрациклиновые препараты, такие как доксорубицин, включены в список основных цитотоксических средств Всемирной организации здравоохранения (Robertson J., Barr R., Shulman L. N. [et al.], 2016). Согласно расчетам, примерно 50–60 % выживших после диагностики рака лечились по крайней мере одним препаратом из класса антрациклинов (Bhatia S., 2020). Благодаря вкладу антрациклинов и других химиотерапевтических препаратов 5-летняя выживаемость при лечении злокачественных опухолей у детей и у взрослых резко увеличилась (Miller K. D., Nogueira L., Devasia T. [et al.], 2022; Caswell-Jin J. L., Sun L. P., Munoz D. [et al.], 2024). Тем не менее, побочные эффекты антрациклиновой кардиотоксичности, варьирующие от бессимптомного снижения функции сердца до клинически выраженной ХСН и даже смерти, в настоящее время представляют собой основную причину неблагоприятного прогноза у значительного числа выживших благодаря успешной химиотерапии онкологического заболевания (Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. [и др.], 2021; Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. [и др.], 2022; Nishi M., Wang P. Y., Hwang P. M., 2021; Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. [et al.], 2022; Dempke W. C. M., Zielinski R., Winkler C. [et al.], 2023; Qiu Y., Jiang P., Huang Y. [et al.], 2023). В современную

эпоху предполагаемая частота субклинической дисфункции сердца у выживших благодаря химиотерапии рака антрациклинами может достигать 49 %, а симптомной ХСН – 9 % случаев (Cowgill J. A., Francis S. A., Sawyer D. B., 2019; Linders A. N., Dias I. B., López Fernández T. [et al.], 2024; Mecinaj A., Gulati G., Ree A. H. [et al.], 2024). Специальное лечение пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне исходно имевшейся ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является наиболее сложной задачей, поскольку связано с крайне высоким риском усугубления ХСН (Herrmann J., Lenihan D., Armenian S. [et al.], 2022).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) являются частью стандартной фармакологической терапии, используемой у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ благодаря убедительно доказанному их влиянию на ремоделирование миокарда и способности снижать смертность в этой популяции (Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации, 2020; McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. [et al.], 2021). Доказательства эффективности первичной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с помощью этих агентов в основном подтверждались небольшими наблюдательными исследованиями и одноцентровыми рандомизированными клиническими испытаниями (Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О. [и др.], 2022; Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. [et al.], 2022; Henriksen P. A., Rankin S., Lang N. N., 2023; Henriksen P. A., Hall P., MacPherson I. R. [et al.], 2023; Moustafa I., Viljoen M., Perumal-Pillay V. A. [et al.], 2023).

Одним из достижений в лечении систолической ХСН является внедрение в практику ингибитора рецепторов ангиотензина II/неприлизина – сакубитрила/валсартана с доказанным превосходством в эффективности над классическими фармакологическими способами ингибирования ренин-ангиотензиновой системы (Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В. [и др.], 2021; Ledwidge M., Dodd J. D., Ryan F. [et al.], 2023; Hernandez A. V., Pasupuleti V., Scarpelli N. [et al.], 2023; Gao J., Zhao C., Zhang W. Z. [et al.], 2023). Проведенные исследования показали, что сакубитрил/валсартан способен значительно улучшать функцию сердца и переносимость физических нагрузок, уменьшать ремоделирование миокарда, риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у пациентов с ХСН. По данным метаанализа сакубитрил/валсартан вызывает меньше неблагоприятных реакций по сравнению с иАПФ/БРА II, таких как ангионевротический отек, гиперкалиемия, кашель, головокружение, почечная дисфункция, хотя и ассоциируется с большим риском артериальной гипотензии (Martins G., Pereira E., Duarte G. S. [et al.], 2021; Hernandez A. V., Pasupuleti V., Scarpelli N. [et al.], 2023). Однако применение сакубитрила/валсартана у пациентов с ХСН на фоне проводимой химиотерапии антрациклинами нуждается в изучении для формулировки обоснованных рекомендаций (Huang Y., Zhang Y., Xu W. [et al.], 2023).

Таким образом, представляется актуальным рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и сакубитрила/валсартана у пациентов с исходной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, получающих потенциально кардиотоксичные химиотерапевтические препараты для лечения онкологического заболевания.

Степень разработанности темы. Препараты из класса антрациклинов являются высокоэффективными средствами химиотерапии рака молочной железы, но ассоциируются с кардиотоксичностью, проявляющейся как в начале проведения химиотерапии, так и в отдаленном периоде после ее окончания (Serrano J. M., González I., Del Castillo S. [et al.], 2023). В последние годы предпринимались попытки разработать фармакологическую профилактику кардиотоксического действия антрациклинов (Qiu Y., Jiang P., Huang Y. [et al.], 2023). Малоизвестный препарат дексразоксан ослаблял кардиотоксичность антрациклинов, но его безопасность и влияние на исходы онкологической патологии остаются спорными (Zheng H., Zhan H., 2024; Upshaw J. N. [et al.], 2024). Предположение о перспективности статинов в такой ситуации не подкреплено достаточной доказательной базой (Titus A., Cheema H. A., Shafiee A. [et al.], 2023). Единичные исследования иАПФ и БРА II выявляли защиту от снижения функции ЛЖ благодаря влиянию на ремоделирование миокарда после лечения антрациклинами, но не вследствие уменьшения повреждения сердца при химиотерапии (Gulati G., Heck S. L., Rosjo H. [et al.], 2017; Cardinale D., Ciceri F., Latini R. [et al.], 2018). Использование β -адреноблокаторов снижало уровень маркеров повреждения миокарда, но данные об их способности предотвращать снижение ФВ ЛЖ под влиянием антрациклинов оказались противоречивыми (Huang S., Zhao Q., Z. G. Yang [et al.], 2019). Действующие клинические рекомендации по кардиоонкологии основываются не на результатах крупных рандомизированных проектов, а на мнении экспертов, клиническом опыте и результатах небольших исследований (Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. [et al.], 2022). Как правило, в проведенных работах не участвовали пациенты 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 препаратов для терапии ХСН.

Цель исследования: повысить эффективность кардиопротективной терапии у пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем лечения рака молочной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить изменения исходных показателей (структурно-геометрические характеристики сердца, толерантность к физической нагрузке, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, маркеры некроза миокарда, качество жизни) при добавлении кандесартана к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы, получавших полихимиотерапию, включавшую антрациклины.

2. Оценить изменения исходных показателей (структурно-геометрические характеристики сердца, толерантность к физической нагрузке, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, маркеры некроза миокарда, качество жизни) при добавлении сакубитрила/валсартана к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у пациенток с

раком молочной железы, получавших полихимиотерапию, включавшую антрациклины.

3. Выявить частоту встречаемости желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий у пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получавших антрациклины по поводу рака молочной железы, установить влияние на них кандесартана и сакубитрила/валсартана.

4. Сравнить кардиопротективную эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана у женщин с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами.

5. Установить более эффективную комбинацию препаратов для терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациенток, получающих антрациклиновые антибиотики по поводу рака молочной железы.

Научная новизна исследования. В настоящем исследовании впервые:

1. Сопоставлены эффективность и безопасность длительной терапии систолической ХСН кандесартаном или сакубитрилом/валсартаном на фоне использования кардиотоксичных схем полихимиотерапии (ПХТ) рака молочной железы. Впервые установлена предпочтительная схема терапии у пациенток с исходной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, получающих лечение антрациклиновыми антибиотиками.

2. 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.

3. В рандомизированном исследовании выявлено превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с кандесартаном при лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную ПХТ, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубин. Показано, что сакубитрил/валсартан, но не кандесартан, значительно улучшал систолическую функцию ЛЖ, клинический статус и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования ХСН на фоне применения и после терапии доксорубином. Установлено, что сакубитрил/валсартан уменьшал бремя желудочковых аритмий в результате интенсификации лечения ХСН.

4. Продемонстрировано, что терапия сакубитрилом/валсартаном обеспечивает лучшие результаты по сравнению с лечением кандесартаном 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 химиотерапии антрациклинами.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Применен ранее не изучавшийся в рандомизированных клинических исследованиях новый подход к кардиопротекции в процессе и после ПХТ рака молочной железы у пациенток с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, заключавшийся в

дополнительной фармакологической блокаде неприлизина. Полученные результаты существенно дополняют представления о возможности проведения в полном объеме ПХТ рака молочной железы у пациенток с исходно тяжелой кардиальной патологией без негативного влияния на показатель смертности от онкологического заболевания и с одновременным улучшением сердечно-сосудистого прогноза.

Выявлены клинически значимые преимущества использования сакубитрила/валсартана в составе комбинированной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациенток, получающих потенциально кардиотоксичную ПХТ по поводу рака молочной железы. Данный подход в лечении указанного контингента позволяет снизить риск прогрессирования ХСН в процессе и после ПХТ, улучшая выживаемость пациенток.

Методология и методы исследования. Методологической основой проведенного исследования являлись опубликованные научные работы отечественных и зарубежных авторов, в которых рассмотрены вопросы ранней диагностики и медикаментозной коррекции ХСН при ПХТ рака молочной железы. Настоящая диссертационная работа представляет собой открытое рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах женщин с раком молочной железы, решающее практически важную задачу – определение влияния отдельных схем комбинированной фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на ряд инструментальных и лабораторных показателей системы кровообращения, клинико-функциональный статус таких пациенток. Учитывая использованные критерии включения и исключения, объектом исследования были 127 женщин с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ различной этиологии. Предметом исследования являлись особенности влияния сакубитрила/валсартана или кандесартана на течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне проведения потенциально кардиотоксичной ПХТ рака молочной железы, а также в течение 5 лет после завершения специального лечения злокачественного новообразования.

Гипотеза исследования: сакубитрил/валсартан или кандесартан, примененные в составе современной комбинированной терапии ХСН, способны обеспечить определенные преимущества в эффективности пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне проведения потенциально кардиотоксичной ПХТ рака молочной железы. Материалы представленной научной работы получены на основании результатов собственных исследований.

В работе использовались следующие клинические и параклинические методики: сбор анамнеза, антропометрия, анкетирование, клинико-лабораторное, электрофизиологическое и ультразвуковое исследования, нагрузочное тестирование. На основании полученных результатов составлены базы данных, проведены статистические расчеты, позволяющие определить существенные различия изучаемых параметров на фоне применения отдельных схем фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ при проведении потенциально кардиотоксичной ПХТ по поводу рака молочной железы. Все исследования проводились с соблюдением правил этики и деонтологии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сакубитрил/валсартан превосходит кандесартан в эффективности лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную полихимиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубин.

2. Сакубитрил/валсартан, но не кандесартан, уменьшает бремя желудочковой аритмии у женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную полихимиотерапию, включавшую доксорубин.

3. Сакубитрил/валсартан превосходит кандесартан в предупреждении кардиотоксического действия полихимиотерапии рака молочной железы, включавшей доксорубин, способности снижать смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после применения антрациклинов.

4. Сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного компонента лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у женщин, получающих потенциально кардиотоксичную полихимиотерапию рака молочной железы.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном объеме клинического материала (n = 127), проведении рандомизации, наличии сопоставимой группы сравнения, длительном периоде наблюдения за пациентами, обработке полученных данных современными методами статистического анализа.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на конференции Южного федерального округа «Сердечная недостаточность» (Ростов-на-Дону, 2018); съезде кардиологов Южного федерального округа (Краснодар, 2018); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2020); Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018; Казань, 2020).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр терапии № 2 ФПК и ППС, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС, госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края и многопрофильной клиники «МАММЭ» г. Краснодара. Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, терапии № 1 и терапии № 2 ФПК и ППС.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе глава в рецензируемой монографии.

Личный вклад автора. Диссертантом выполнена разработка дизайна исследования (90 %), проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации (98 %). Автором самостоятельно выполнено: отбор пациенток и их рандомизация в группы; общеклиническое исследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб, исследование объективного статуса; проведение в динамике анкетирования, нагрузочного тестирования, суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), ультразвукового исследования сердца; интерпретация данных инструментальных исследований за весь период наблюдения; оценка клинических исходов; формирование электронных таблиц и баз данных, статистический анализ полученных данных с использованием пакетов прикладных программ (95 %). Соискатель принимал активное участие в подготовке научных положений и формулировке выводов, практических рекомендаций (92 %), написании статей (85 %) и тезисов (96 %), подготовил текст и иллюстративный материал диссертации (98 %).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель содержит 297 источников литературы, в том числе 36 на русском и 261 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2017 по 2023 гг. выполнено клиническое открытое рандомизированное проспективное исследование на базах кафедры терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ООО "Клиника МАММЭ" (г. Краснодар). Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, на его проведение получено одобрение независимого комитета по этике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 150 от 16 ноября 2016 г. Пациентками, включенными в исследование, подписано информированное добровольное согласие на участие.

В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года), подвергнутых радикальному хирургическому и последующему медикаментозному лечению по поводу рака молочной железы и полностью выполнивших протокол настоящего исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты женского пола старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом карциномы молочной железы, не имевшие в анамнезе лечения методом ПХТ по поводу данной или другой злокачественной опухоли.
2. ХСН II или III функциональных классов по классификации New York Heart Association с ФВ ЛЖ менее 40 %.
3. Титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 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.

Критерии невключения:

1. Индивидуальная непереносимость иАПФ, БРА II, ингибиторов неприлизина в анамнезе.
2. Наличие клинически значимой артериальной гипотензии (уровень систолического артериального давления менее 100 мм рт. ст. при включении в исследование).
3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м².
4. Инфаркт миокарда в течение последних 3-х месяцев.
5. Гемодинамически значимый клапанный или септальный порок сердца в анамнезе.
6. Тяжелые нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью).
7. HER2-позитивный и трижды-негативный иммуногистологические подтипы опухоли, требовавшие особых, более продолжительных, схем химиотерапии.
8. Факторы, способные повлиять на соблюдение протокола исследования (психические расстройства, злоупотребление алкоголем или психотропными веществами, предполагаемая низкая приверженность к назначенному лечению).
9. Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев.

После проведенного радикального хирургического лечения операционный материал, иссеченный в пределах здоровых тканей, подвергался патологоанатомическому исследованию с последующим иммуногистохимическим тестированием, в соответствии с данными которого определялся молекулярный подтип опухоли. Люминальный подтип А выявлялся в 86 (67,7 %), люминальный подтип В – в 41 (32,3 %) случае. Учитывая результаты этих исследований, использовалась схема ПХТ FAS (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) состоящая из 6 циклов с интервалами между введениями в 21 день.

В качестве базовой терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ всем пациентам, в соответствии с действовавшими на период проводимого исследования рекомендациями, назначался селективный β-адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/А.Менарини», Италия), доза которого титровалась до максимально переносимой в диапазоне от 2,5 до 10 мг/сутки. Назначался антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон (Эспиро, ОАО

«Акрихин», Россия) в стартовой дозе 25 мг с постепенным увеличением дозы до 50 мг в сутки, однако при развитии лабораторно подтвержденной гиперкалиемии (5,5–5,9 ммоль/л) доза препарата снижалась до 25 мг в сутки.

После включения в исследование пациенток рандомизировали методом случайных чисел в две равнозначные по основному клинико-демографическим характеристиками группы (таблицы 1, 2): 1) получающие ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина сакубитрил/валсартан (n = 63); 2) получающие БРА II кандесартан (n = 64). Средние суммарные дозы доксорубина, полученные пациентками, существенно не различались: $406 \pm 101 \text{ мг/м}^2$ – в группе сакубитрила/валсартана и $414 \pm 108 \text{ мг/м}^2$ – в группе кандесартана (p = 0,957).

Таблица 1 – Исходная клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатель	Сакубитрил / Валсартан (n = 63)	Кандесартан (n = 64)	p
Возраст, годы (M ± SD)	58,6 ± 8,7	60,2 ± 10,1	0,905
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	29,3 ± 4,6	30,1 ± 5,5	0,911
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (82,5)	55 (85,9)	0,600
Длительность артериальной гипертензии годы (M ± SD)	8,3 ± 3,1	9,2 ± 3,3	0,734
Ишемическая болезнь сердца:			
– стенокардия напряжения I ФК, n (%)	25 (39,7)	23 (35,9)	0,664
– стенокардия напряжения II ФК, n (%)	15 (23,8)	18 (28,1)	0,580
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	7 (11,1)	8 (12,5)	0,803
Хроническая сердечная недостаточность:			
– II ФК, n (%)	46 (73,0)	44 (68,8)	0,597
– III ФК, n (%)	17 (27,0)	20 (31,2)	
Систолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	142,6 ± 13,9	144,8 ± 15,0	0,915
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M ± SD)	83,7 ± 8,4	85,2 ± 9,6	0,907
ЧСС в покое, уд./мин (M ± SD)	78,5 ± 7,9	76,1 ± 7,2	0,823
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M ± SD)	85,2 ± 10,7	83,0 ± 12,8	0,895
Лучевая терапия левой молочной железы, n (%)	20 (31,7)	17 (26,6)	0,521
<i>Примечание:</i> ФК – функциональный класс; АД – артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI; ЧСС – частота сердечных сокращений.			

После рандомизации, за 7 дней до начала ПХТ, пациенткам первой группы отменяли иАПФ (за 36 часов) или БРА II и назначали сакубитрил/валсартан (Юперо, «Новартис Фарма», Швейцария) в стартовой дозе 50 мг 2 раза в сутки с постепенной, каждые 2–4 недели, титрацией дозы до максимально переносимой или целевой терапевтической, которая составляла 200 мг 2 раза в сутки. Пациенткам второй группы после отмены препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, назначали кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека», Великобритания) в стартовой дозе 8 мг 1 раз в сутки с постепенной, каждые 2 недели, титрацией до максимально переносимой или целевой терапевтической дозы 32 мг 1 раз в сутки.

В 2020 году, согласно клиническим рекомендациям, «Хроническая сердечная недостаточность» Российского кардиологического общества (2020 г.), к ранее проводимой терапии ХСН в обеих группах наблюдения был добавлен дапаглитозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Перед реализацией первого курса ПХТ всем пациенткам проводился ряд клинических, инструментальных и лабораторных исследований.

Первичное клиническое обследование включало стандартный физикальный осмотр.

Таблица 2 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных методов исследований групп пациентов

Показатель	Сакубитрил / Валсартан (n = 63)	Кандесартан (n = 64)	p
вчТропонин I, нг/л (M ± SD)	15,1 ± 5,3	17,4 ± 6,0	0,774
NT-proBNP, пг/мл (M ± SD)	1068 ± 255	1143 ± 219	0,824
Расстояние 6-минутной ходьбы, м (M ± SD)	361 ± 64	340 ± 76	0,833
Бремя желудочковой экстрасистолии, % (M ± SD)	6,9 ± 2,8	6,4 ± 2,4	0,892
Неустойчивая желудочковая тахикардия, n (%)	11 (17,5)	12 (18,8)	0,851
ФВ ЛЖ, % (M ± SD)	37,2 ± 4,1	38,3 ± 4,0	0,848
E/e' (M ± SD)	15,9 ± 3,2	15,1 ± 3,6	0,868
Глобальная продольная деформация ЛЖ, % (M ± SD)	-16,0 ± 2,8	-16,8 ± 3,4	0,856
Качество жизни по MHFLQ, баллы (M ± SD)	54,3 ± 7,1	55,6 ± 6,9	0,896

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН.

У всех пациенток регистрировалась стандартная электрокардиограмма на аппарате «Nihon Kohden Cardiofax GEM 9020K», Германия в 12-отведениях с подробным протоколом интерпретации.

Суточное мониторирование электрокардиограммы выполнялось с помощью холтеровского монитора Поли-Спектр-СМ, «Нейрософт», Россия с оценкой количества суправентрикулярной и желудочковой аритмической активности, среднесуточной частоты сердечных сокращений, в том числе средне-дневной и средне-ночной, морфологии и вариабельности желудочковой эктопии, частоты и продолжительности эпизодов фибрилляции предсердий.

Эхокардиографическое исследование проводилось в два этапа. Первый этап включал стандартную трансторакальную эхокардиографию на ультразвуковом сканере Logiq P5, «General Electric», США с использованием фазированного секторного датчика с частотой колебаний 3,5 Гц. При первичном ультразвуковом исследовании в М-модальном и биплановом режимах с применением технологий непрерывно-волновой, импульсной и тканевой доплерографии, в парастернальной и апикальной позициях в двух-, четырех- и

пятикамерном сечениях определялись следующие показатели: размер левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, толщина межпредсердной и межжелудочковой перегородок, размеры правого предсердия и правого желудочка, ширина корня и восходящего отдела аорты. Оценивались глобальная систолическая способность миокарда с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона, а также диастолическая функция ЛЖ (измерение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока – E, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания ЛЖ при тканевом доплеровском исследовании – e'). Вторым этапом ультразвукового исследования сердца являлась оценка глобальной продольной сократимости миокарда ЛЖ по технологии speckle-tracking эхокардиографии на медицинской диагностической ультразвуковой системе Acuson SC 2000, «Siemens», Германия фазированным секторным датчиком с частотой 3,5 Гц.

Лабораторное исследование, проводившееся на анализаторах Sysmex XT 2000i (Япония), AU 680 Olympus (США), АВОТТ Architect i2000SR (США) включало общеклинический анализ крови и стандартные биохимические тесты. Определялись маркеры ХСН (NT-proBNP) и миокардиального повреждения – тропонин I высокочувствительным методом (вчТропонин I) на иммунохимическом анализаторе АВОТТ Architect i2000SR (США).

Нагрузочное тестирование заключалось в проведении теста с 6-минутной ходьбой, во время которого регистрировалась максимально возможная дистанция, пройденная пациенткой по размеченному через 1 метр коридору.

Оценка качества жизни проводилась с использованием Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFQ) с расчетом количества баллов.

Указанный выше объем обследования выполнялся исходно, после реализации первого, третьего и последнего курсов ПХТ рака молочной железы, и в дальнейшем – через каждые 12 месяцев в течение 5 лет проспективного наблюдения.

В статистическую обработку вносились результаты проведенного обследования пациенток, в значительной мере комплаентных к рекомендованной фармакотерапии ХСН и полностью выполнивших протокол исследования. Для статистической оценки использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc, США). Представители обеих групп проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. Большая часть изучавшихся показателей подчинялась закону нормального распределения. Полученные 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. При значении p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сопоставлявшихся группах имел статистически значимые различия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коррекция хронической сердечной недостаточности кандесартаном у пациенток, получавших кардиотоксичную химиотерапию

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца в группе кандесартана выявлялось снижение бремени желудочковой экстрасистолии на 32,8 % и количества больных с неустойчивой желудочковой тахикардией на 16,7 % (таблица 3). Однако данные изменения не были статистически значимыми.

Таблица 3 – Желудочковые нарушения ритма в группе кандесартана на фоне химиотерапии (М ± SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,4 ± 2,4	6,3 ± 2,5	4,5 ± 1,8	4,3 ± 1,7
Больные с неустойчивой желудочковой тахикардией, n (%)	12 (18,8)	11 (17,2)	9 (14,1)	10 (15,6)

В течение лечения от исходного состояния до последнего курса ПХТ онкологического заболевания отмечались значимое уменьшение уровня NT-proBNP на 16,8 % (p = 0,032) и тенденция к увеличению пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы на 10,0 % (p = 0,253) (таблица 4). Динамика остальных представленных показателей в течение наблюдения составляла менее 5 %.

Таблица 4 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии (М ± SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340 ± 76	348 ± 69	361 ± 75	374 ± 85
Качество жизни по MHFLQ, баллы	55,6 ± 6,9	56,2 ± 6,7	55,4 ± 5,8	53,9 ± 6,7
вчТропонин I, нг/л	17,4 ± 6,0	17,9 ± 6,5	18,3 ± 6,7	18,9 ± 6,6
NT-proBNP, пг/мл	1109 ± 217	1088 ± 243	1052 ± 208	923 ± 187*
ФВ ЛЖ, %	38,3 ± 4,0	37,9 ± 4,5	38,1 ± 4,3	38,7 ± 4,9
E/e'	15,9 ± 3,6	15,4 ± 3,8	15,0 ± 3,3	15,8 ± 4,1
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0 ± 3,3	-16,2 ± 2,9	-16,6 ± 3,7	-16,7 ± 3,3

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; * – p < 0,05 при сравнении с исходным значением показателя.

Коррекция хронической сердечной недостаточности сакубитрилом/валсартаном у пациенток, получавших кардиотоксичную химиотерапию

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма сердца в группе больных, получавших сакубитрил/валсартан, выявлялось существенное снижение бремени желудочковой экстрасистолии в 3,3 раза ($p = 0,018$) к концу периода наблюдения (таблица 5). Количество больных с неустойчивой желудочковой тахикардией также значительно снижалось в 2,8 раза при терапии ХСН сакубитрилом/валсартаном ($p = 0,027$).

Таблица 5 – Желудочковые нарушения ритма в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	$6,9 \pm 2,8$	$7,2 \pm 3,0$	$4,1 \pm 1,7$	$2,1 \pm 1,7^*$
Больные с неустойчивой желудочковой тахикардией, n (%)	11 (17,5)	9 (14,3)	6 (9,5)	4 (6,3)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

В течение лечения от исходного состояния до последнего курса ПХТ онкологического заболевания отмечалось значимое снижение уровня NT-proBNP на 30,5 % ($p = 0,009$), увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы на 14,1 % ($p = 0,039$), ФВ ЛЖ возрастала на 15,1 % ($p = 0,015$), количество баллов при оценке качества жизни по MHFLQ уменьшалось на 16,8 % ($p = 0,037$), показатель глобальной продольной деформации ЛЖ существенно возрастал (улучшался) ($p = 0,027$) (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана на фоне химиотерапии ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курс	Последний курс
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	361 ± 64	373 ± 75	386 ± 80	$412 \pm 79^*$
Качество жизни по MHFLQ, баллы	$54,3 \pm 7,1$	$51,4 \pm 5,7$	$47,0 \pm 5,9$	$45,2 \pm 5,3^*$
вчТропонин I, нг/л	$15,1 \pm 5,3$	$15,4 \pm 4,8$	$17,2 \pm 5,3$	$17,1 \pm 4,6$
NT-proBNP, пг/мл	1068 ± 255	1006 ± 272	829 ± 241	$742 \pm 188^*$
ФВ ЛЖ, %	$37,2 \pm 4,1$	$36,9 \pm 4,3$	$40,2 \pm 4,5$	$42,8 \pm 3,7^*$
E/e'	$15,9 \pm 3,2$	$16,1 \pm 3,3$	$14,9 \pm 3,1$	$14,0 \pm 2,8$
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	$-16,0 \pm 2,8$	$-15,7 \pm 2,5$	$-17,5 \pm 3,2$	$-18,9 \pm 3,1^*$

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

Сравнительная эффективность кандесартана и сакубитрила/валсартана при терапии хронической сердечной недостаточности у пациенток, получавших кардиотоксичную химиотерапию

Уже после первого курса ПХТ у больных, получавших терапию сакубитрилом/валсартаном, отмечалось значимо лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому опроснику ($p = 0,016$).

После 3 курса ПХТ у больных в группе сакубитрила/валсартана сохранялось лучшее качество жизни при оценке по Миннесотскому опроснику ($p = 0,012$), а также отмечалась выраженная положительная динамика уровня NT-proBNP ($p = 0,028$) и ФВ ЛЖ ($p = 0,033$) по сравнению с пациентками в группе кандесартана.

После заключительного курса ПХТ в группе сакубитрила/валсартана также наблюдались значимо лучшие данные по большинству исследованных параметров в сравнении с группой кандесартана. Кроме выявившихся после 3 курса ПХТ преимуществ в отношении качества жизни, уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ дополнительно улучшались показатель пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы и глобальная продольная деформация ЛЖ.

Бремя желудочковой экстрасистолии по данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы достоверно уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана ($p = 0,018$), но не кандесартана ($p = 0,326$). Доля пациенток с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также существенно сокращалась в группе рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана ($p = 0,027$), но практически не изменялась в группе кандесартана ($p = 0,785$) (таблицы 3 и 5).

Переносимость физической нагрузки в разной степени изменялась при двух вариантах лечения. Так, к концу ПХТ дистанция 6-минутной ходьбы значительно увеличивалась ($p = 0,041$) при лечении сакубитрилом/валсартаном и существенно не изменялась ($p = 0,253$) при приеме кандесартана. Закономерно показатель качества жизни достоверно улучшался в группе сакубитрила/валсартана ($p = 0,024$), но не кандесартана ($p = 0,798$) (таблицы 4 и 6).

Повреждение миокарда в процессе ПХТ, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению – уровень вчТропонина I повышался на 13,2 % и 8,6 %, однако под действием терапии ХСН одновременно существенно снижалась концентрация NT-proBNP на 30,5 % ($p = 0,009$) и 16,8 % ($p = 0,032$) в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана соответственно.

Лечение, включавшее сакубитрил/валсартан, сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ ($p = 0,015$) и глобальной продольной деформации ЛЖ ($p = 0,027$), а терапия в группе кандесартана не приводила к существенной их динамике. При этом оба способа фармакотерапии не вызывали достоверных изменений показателя диастолической функции ЛЖ.

Клинически значимых побочных эффектов проводившейся терапии (выраженная артериальная гипотензия, гиперкалиемия), требовавших ее отмены, не отмечалось.

Эффективность сакубитрила/валсартана и кандесартана при лечении хронической сердечной недостаточности в течение 5 лет после химиотерапии рака молочной железы

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в ходе контролируемого лечения ХСН в течение 5 лет после окончания ПХТ рака молочной железы представлены в таблицах 7 и 8. В обеих группах наблюдалось существенное снижение концентрации NT-proBNP в течение всего 5-летнего периода наблюдения ($p < 0,05$), однако в группе сакубитрила/валсартана уровень данного биомаркера был значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой кандесартана. После 2020 года (4-й год проспективного наблюдения), когда в схему терапии был добавлен дапаглифлозин, регистрировалась тенденция к снижению уровня NT-proBNP по сравнению с концентрацией на 3-м году наблюдения в обеих сопоставлявшихся группах.

Таблица 7 – Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения ($M \pm SD$)

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 желудочковой тахикардией, 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*
MLHFQ, 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*

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы частота желудочковой экстрасистолии в течение всего периода наблюдения была существенно ниже ($p < 0,05$) в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой пациентов, получавших кандесартан. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к уменьшению в случае применения сакубитрила/валсартана, но практически не изменялась при назначении кандесартана.

Таблица 8 – Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения ($M \pm SD$)

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 желудочковой тахикардией, 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#
MLHFQ, 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*

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока; e' – усредненная перегородочная/латеральная максимальная скорость раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; # – $p < 0,05$ при сравнении с группой сакубитрила/валсартана.

Сакубитрил/валсартан увеличивал ФВ ЛЖ и глобальную продольную деформацию ЛЖ в течение всего периода наблюдения, тогда как кандесартан только предупреждал их снижение. При этом после включения в схему терапии ХСН дапаглифлозина на 4 году наблюдения регистрировалась тенденция к повышению данных показателей.

В группе пациентов, получавших сакубитрила/валсартан, отмечалось значительно меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан. При этом по показателю смертности от прогрессирования или рецидива рака молочной железы группы

не различались. В таблицах 7 и 8 указано количество пациентов, оставшихся под наблюдением в различные периоды 5-летнего исследования. Остальные больные выбывали из исследования в связи с наступлением смертельного исхода (рисунок 1).

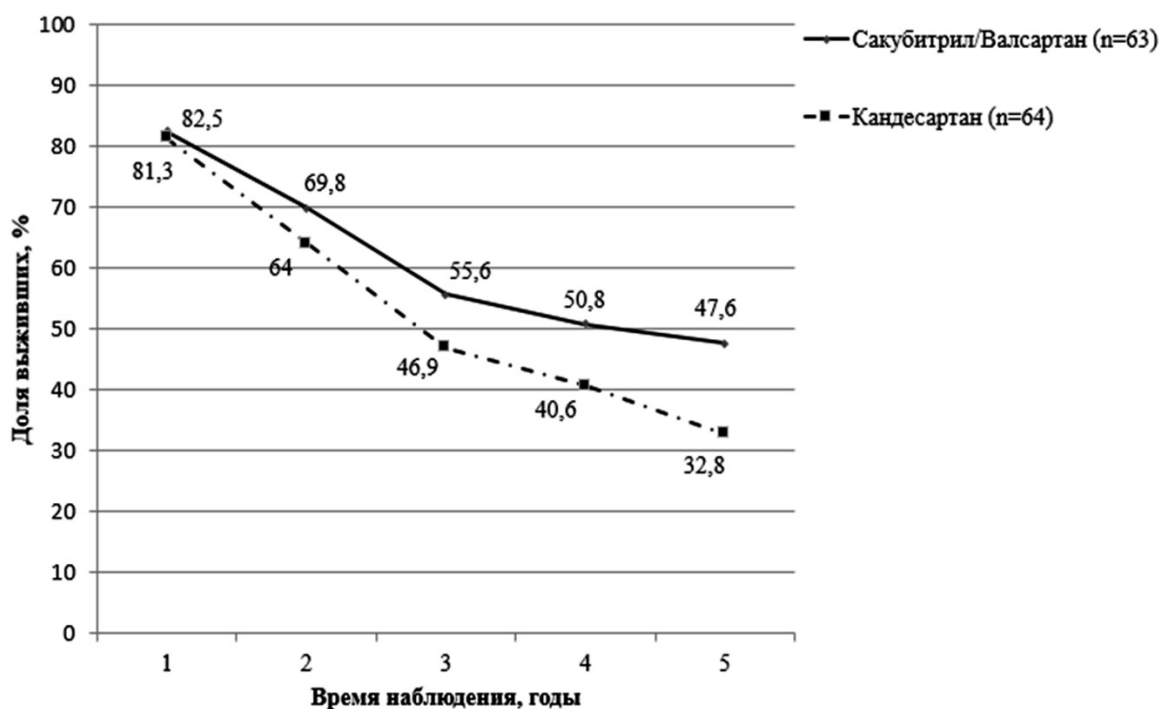


Рисунок 1 – Динамика выживания пациентов в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана в течение 5 лет наблюдения

Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения, тогда как после добавления к ранее проводимой терапии ХСН дапаглифлозина в течение оставшихся 2-х лет наблюдения в группе сакубитрила/валсартана от сердечно-сосудистых причин умерли 2 пациента (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 13 больных), а в группе кандесартана – 4 пациента (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 19 больных).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать заключение о превосходстве сакубитрила/валсартана над ранее рассматривавшимся для кардиопротекции применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на примере кандесартана, при кардиотоксичной адъювантной ПХТ рака молочной железы. Дополнительное ингибирование неприлизина в процессе применения сакубитрила/валсартана впервые обеспечило значимое повышение исходно сниженной ФВ ЛЖ, уменьшение бремени желудочковых аритмий, улучшение клинического статуса и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на фоне применения и после терапии ПХТ, включавшей доксорубицин. Впервые достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после проведения адъювантной химиотерапии рака молочной железы

антрациклинами при применении сакубитрила/валсартана в сравнении с лечением кандесартаном у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. Блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан оказывает умеренное кардиопротективное действие на фоне проводимого адъювантного химиотерапевтического лечения с использованием антрациклиновых антибиотиков у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, уменьшая уровень NT-proBNP (на 17,5 %; $p = 0,033$), поддерживая дистанцию 6-минутной ходьбы (+9,4 %; $p = 0,252$) и численно улучшая показатель качества жизни по данным Миннесотского опросника (-2,7 %; $p = 0,796$).

2. Сакубитрил/валсартан обеспечивает выраженное кардиопротективное действие на фоне проводимой адъювантной химиотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, повышая фракцию выброса левого желудочка (на 13,6 %; $p = 0,014$) и его глобальную продольную деформацию (на 16,4 %; $p = 0,026$), снижая уровень NT-proBNP (на 30,1 %; $p = 0,008$), улучшая дистанцию 6-минутной ходьбы (на 15,0 %; $p = 0,040$) и показатель качества жизни по данным Миннесотского опросника (-17,3 %; $p = 0,023$).

3. Распространенные у женщин с раком молочной железы и исходной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при реализации курсов адъювантной химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия значительно реже встречаются при лечении сакубитрилом/валсартаном, но не кандесартаном.

4. Сакубитрил/валсартан при лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами увеличивает фракцию выброса левого желудочка и глобальную продольную деформацию левого желудочка по сравнению с показателями до начала химиотерапии в течение всего периода наблюдения, тогда как кандесартан только предупреждает их снижение. В группе пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, регистрируется значительно ($p = 0,039$) меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан, в течение 5 лет лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами.

5. При адъювантной химиотерапии рака молочной железы с применением антрациклиновых антибиотиков включение в схему лечения исходной хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса сакубитрила/валсартана, обладающего значительным кардиопротективным действием, предпочтительнее, чем терапия кандесартаном.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациенток с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, нуждающихся в специальном лечении по поводу активного рака молочной железы, при использовании потенциально кардиотоксичных препаратов антрациклинового ряда целесообразно рассмотреть назначение сакубитрила/валсартана с титрованием его дозы от 25,7/24,3 мг 2 раза в сутки до максимально переносимой или 97/103 мг 2 раза в сутки с целью уменьшения негативного влияния химиотерапии на сократительную способность миокарда и уменьшения смертности от сердечно-сосудистых причин.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо провести рандомизированное проспективное исследование у пациенток с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы, получающих ПХТ, включающую антрациклины, с длительной оценкой кардиопротективного эффекта квадротерапии: сакубитрил/валсартан + β -адреноблокатор с доказанной прогностической эффективностью (например, небиволол) + антагонист МР (например, эплеренон) + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин или эмпаглифлозин). Можно предполагать, что предварительное или одновременное с ПХТ начало квадротерапии ХСН окажет наилучшее кардиопротективное действие у данной категории пациенток.

2. Учитывая отсутствие данных опубликованных работ такой направленности, целесообразно включать в будущие исследования кардиопротективного действия квадротерапии после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы пациенток, получающих ПХТ, включающую антрациклины, с ХСН и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41–49 %).

3. Широкая распространенность ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) и новые клинические рекомендации о первоочередном назначении в таких случаях ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозина или эмпаглифлозина) позволяют предполагать перспективность оценки их кардиопротективного влияния в качестве фоновой терапии после радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы у пациентов, получающих ПХТ, включающую антрациклины.

4. Перспективные результаты, полученные в ходе предполагаемых исследований, могут послужить основанием для расширения спектра исследований с включением них различных групп онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию.

5. Создание в будущем всеобъемлющей платформы для функциональной валидации генов, связанных с кардиотоксичностью антрациклинов, предоставит информацию для исследований ассоциаций вариантов этой кардиотоксичности и потенциальных механических мишеней с целью разработки кардиопротективных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности медикаментозной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сердечной недостаточностью / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец**, В. Н. Мащук [и др.] // Материалы конгресса Южного федерального округа «Сердечная недостаточность». – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 13.
2. Подходы к медикаментозной профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сердечной недостаточностью / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец**, В. Н. Мащук [и др.] // Материалы съезда кардиологов Южного федерального округа. – Краснодар, 2018. – С. 77–79.
3. Возможности медикаментозной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сердечной недостаточностью / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец**, В. Н. Мащук [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2018 (с международным участием) «Новые технологии в практику здравоохранения». – Москва, 2018. – С. 866.
4. **Канорский, С. Г. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами / С. Г. Канорский, В. П. Павловец // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 42–48. (Перечень ВАК)**
5. Канорский, С. Г. Эффективность сакубитрила/валсартана у онкологических больных с сердечной недостаточностью, получающих кардиотоксическую химиотерапию / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, 2020. – С. 576.
6. **Павловец, В. П. Желудочковые нарушения ритма сердца у онкологических пациентов с сердечной недостаточностью: влияние сакубитрила/валсартана / В. П. Павловец // Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2020. – С. 105.**
7. **Канорский, С. Г. Сакубитрил/валсаран против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы – можно ли констатировать антиаритмический эффект? / С. Г. Канорский, В. П. Павловец // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27. – № 3. – С. 34–41. (Перечень ВАК)**
8. Канорский, С. Г. Кардиотоксичность антрациклинов и возможности ее коррекции / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец** // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4. – № 3. – С. 7–14. (Перечень ВАК)
9. Канорский, С. Г. Долгосрочные эффекты сакубитрила/валсартана после химиотерапии рака молочной железы у больных с хронической сердечной недостаточностью / С. Г. Канорский, **В. П. Павловец** //

Инновационная медицина Кубани. – 2024. – Т. 9. – № 1. – С. 37-44. (НДБ Scopus)

10. Онкологические заболевания. Состояние проблемы, лекарственные препараты и перспективы создания новых биомаркеров для персонализированной терапии: монография / П. А. Галенко-Ярошевский, С. Н. Алексеенко, **В. П. Павловец** [и др.]; под ред. П.А. Галенко-Ярошевского, С.Н. Алексеенко. – Краснодар : Просвещение-Юг, 2024. – 461 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРА II – блокатор рецепторов ангиотензина II

вчТропонин I – тропонин I, определенный высокочувствительным методом

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ЛЖ – левый желудочек

ПХТ – полихимиотерапия

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPI

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений