

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН ПРОТИВ КАНДЕСАРТАНА У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, - МОЖНО ЛИ КОНСТАТИРОВАТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ?

С.Г.Канорский, В.П.Павловец

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

Цель - сравнить влияние сакубитрила/валсартана и кандесартана на возникновение и течение аритмий сердца при стандартном лечении сердечной недостаточности (СН) у пациенток с раком молочной железы, получающих антрациклиновые антибиотики в составе адьювантной полихимиотерапии.

Методы исследования. В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет, получивших радикальное оперативное и последующее лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЕ» г. Краснодара в 2017-2020 годах. Пациенткам назначалась адьювантная полихимиотерапия, включающая антрациклины, из 6 циклов. После рандомизации одновременно с химиотерапией проводилась стандартная терапия СН с применением сакубитрила/валсартана (n=63) или кандесартана (n=64). Исходно, после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака оценивали сердечный ритм с помощью стандартной электрокардиографии, суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы, выполняли трансторакальную эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина I высокочувствительным методом, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН.

Результаты. 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 пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также существенно сокращалась у пациентов, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана (p=0,027), но практически не изменялась в группе кандесартана (p=0,785). Переносимость физической нагрузки, дистанция 6-минутной ходьбы, показатель качества жизни достоверно улучшались только в группе сакубитрила/валсартана. По данным эхокардиографии сакубитрил/валсартан улучшал систолическую функцию левого желудочка, а кандесартан только предупреждал ее снижение под влиянием повреждающего действия химиотерапии.

Заключение. Эффективность и безопасность лечения больных, получавших кардиотоксичную адьювантную химиотерапию рака молочной железы, уменьшение бремени желудочковых аритмий, отмечавшиеся в группе сакубитрила/валсартана, являлись следствием интенсификации лечения СН. Кардиотоксическое действие антрациклинов удается преодолеть благодаря выраженным позитивным нейрогуморальным влияниям современной фармакотерапии СН с применением сакубитрила/валсартана, приводящим к ограничению ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; желудочковые аритмии; кардиотоксичная химиотерапия; сакубитрил/валсартан; кандесартан

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов

Рукопись получена: 22.06.2020 **Исправленная версия получена:** 06.07.2020 **Принята к публикации:** 13.07.2020

Ответственный за переписку: Канорский Сергей Григорьевич, E-mail: kanorskysg@mail.ru

Для цитирования: Канорский СГ, Павловец ВП. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адьювантную 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>.

SACUBITRIL/VALSARTAN VERSUS CANDESARTAN IN WOMEN WITH HEART FAILURE RECEIVING ADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER - IS THERE ANY ANTIARRHYTHMIC EFFECT?

S.G.Kanorskii, V.P.Pavlovets

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

Purpose. To compare the effects of sacubitril/valsartan and candesartan on the occurrence and course of heart arrhythmias in the standard treatment of heart failure (HF) in patients with breast cancer receiving anthracycline antibiotics as part of adjuvant polychemotherapy.

Methods. The study involved 127 women aged 53 to 65 who received radical surgical and subsequent treatment for breast cancer in the MAMME clinic in Krasnodar in 2017-2020. Patients were prescribed adjuvant polychemotherapy, including anthracyclines, from 6 cycles. After randomization, standard HF therapy was carried out simultaneously with

chemotherapy using sacubitril/valsartan (n=63) or candesartan (n=64). Initially, after the first, third and last courses of special cancer therapy, the heart rate was assessed using standard electrocardiography, 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram, transthoracic echocardiography, a 6-minute walk test were performed, and the level of the N-terminal pro-B type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin I, the Minnesota Quality of Life Questionnaire for patients with chronic HF was completed.

Results. According to the 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram, the burden of ventricular premature contraction significantly decreased in the sacubitril/valsartan group ($p=0.018$), but not in candesartan group ($p=0.326$). The proportion of patients with persisting episodes of unstable ventricular tachycardia was also significantly reduced in patients randomized to take sacubitril/valsartan ($p=0.027$), but practically did not change in the candesartan group ($p=0.785$). Physical exercise tolerance, a 6-minute walk distance, and a quality of life indicator significantly improved only in the sacubitril/valsartan group. According to echocardiography, sacubitril/valsartan improved systolic function of the left ventricle, and candesartan only prevented its decline under the influence of the damaging effects of chemotherapy.

Conclusion. The efficacy and safety of treating patients who received cardiotoxic adjuvant chemotherapy for breast cancer, a decrease in the burden of ventricular arrhythmias, noted in the sacubitril/valsartan group, were a consequence of the intensification of treatment for HF. The cardiotoxic effect of anthracyclines can be overcome thanks to the pronounced positive neurohumoral effects of modern pharmacotherapy of HF using sacubitril/valsartan, which leads to a limitation of myocardial remodeling.

Key words: heart failure; ventricular arrhythmias; cardiotoxic chemotherapy; sacubitril/valsartan; candesartan.

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 22.06.2020 **Corrected version received:** 07.06.2020 **Accepted:** 13.07.2020

Corresponding author: Sergey Kanorskii, E-mail: kanorskysg@mail.ru

For citation: 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. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>.

Основной причиной смерти выживших в результате лечения рака являются сердечно-сосудистые заболевания, что в значительной степени связано с токсическим действием химиотерапии [1, 2]. Типичным примером является кардиотоксичность антрациклинов, улучшающих прогноз при лечении рака молочной железы, но вызывающих дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [3, 4]. Поэтому наиболее затруднительно применение антрациклинов у пациенток с исходно имеющейся сердечной недостаточностью (СН) [5].

Известно, что основной причиной смерти больных с СН II и III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) являются угрожающие жизни желудочковые аритмии сердца [6]. В то же время отдельные препараты для химиотерапии рака способны вызывать брадикардию, удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, фибрилляцию предсердий [7]. Сакубитрил/валсартан улучшает клинические исходы при СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, в том числе уменьшая риск внезапной сердечной смерти по сравнению со стандартной терапией на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [8]. Вероятно, сакубитрил/валсартан может оказаться перспективным в лечении женщин с раком молочной железы и СН, получающих кардиотоксичную химиотерапию [9].

Цель работы - сравнить влияние сакубитрила/валсартана и кандесартана на возникновение и течение аритмий сердца при стандартном лечении сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной желе-

зы, получающих антрациклиновые антибиотики в составе адьювантной полихимиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года), получивших радикальное оперативное и последующее лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЭ» г. Краснодара в 2017-2020 годах, полностью выполнивших протокол настоящего исследования.

Критерии включения

1. Женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы, не получавшие ранее полихимиотерапию по поводу данной или другой злокачественной опухоли.
2. Хроническая СН II/III функциональных классов по классификации НУНА 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. Предполагаемая полихимиотерапия, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Непереносимость ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, ингибиторов неприлизина.
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 пределах 3-х последних месяцев.

5. Гемодинамически значимый порок сердца в анамнезе.

6. Тяжелые нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

7. HER₂-позитивный и Triple negative 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.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, на его проведение получено одобрение независимого комитета по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пациенткам назначалась адьювантная полихимиотерапия, включающая антрациклины, с учетом гормонального статуса опухоли, размеров образования и распространенности процесса. По данным патологоанатомического исследования операционного материала выявлялись следующие молекулярные подтипы рака: люминальный подтип А (n=86; 67,7%), люминальный подтип В (n=41; 32,3%). Использовалась схема химиотерапии FАС (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) из 6 циклов с интервалами между введениями 21 день.

После включения в исследование пациенток рандомизировали методом случайных чисел в 2 группы.

1-я группа (n=63) - принимавшие сакубитрил/валсартан (Юперо, «Новартис Фарма», Швейцария) с постепенным титрованием дозы от 50 мг 2 раза в сутки до максимально переносимой или 200 мг 2 раза в сутки; отмена ингибиторов АПФ проводилась минимум за 36 часов перед переключением на сакубитрил/валсартан.

2-я группа (n=64) - принимавшие кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека», Великобритания) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 32 мг 1 раз в сутки; ингибиторы АПФ или другие БРА II отменялись непосредственно перед переключением на кандесартан.

В качестве стандартной терапии хронической СН всем больным назначались небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/А.Менарини», Италия) с постепенным увеличением дозы до максимально переносимой или 10 мг 1 раз в сутки и эплеренон (Эспиро, ОАО «Акрихин», Россия) с повышением дозы до целевой - 50 мг 1 раз в сутки и возможным уменьшением дозы в случае развития гиперкалиемии. Сопоставлявшиеся схемы лечения СН назначались с первого дня химиотерапии. Замена ранее применявшегося другого бета-адреноблокатора на небиволол и спиронолактона на эплеренон выполнялась после рандомизации с учетом сопоставимости доз.

Кроме общеклинического и стандартного лабораторного исследования, в крови у пациенток определялись уровень NT-proBNP и тропонина I высокочувствительным методом (вчТропонин I) (иммунохимический анализатор ABBOTT Architect i2000SR, США).

Ритм сердца оценивали с помощью стандартной электрокардиографии в 12 отведениях, суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы (Поли-Спектр-СМ, «Нейрософт», Россия).

Инструментальное исследование также включало трансторакальную эхокардиографию (Logiq 5V, «General Electric», США и Acuson SC 2000, «Siemens», Германия с датчиками 3,5 Гц). Основными задачами эхокардиографии являлись оценка систолической (определение ФВ ЛЖ биплановым методом по Симпсону, глобальной продольной деформации ЛЖ - с помощью speckle-tracking эхокардиографии) [10] и диастолической (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') [11] функций ЛЖ. Проводился тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН. Все исследования выполнялись исходно (после рандомизации), после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациенток, приверженных к назначенной фармакотерапии СН и полностью выполнивших протокол исследования, используя пакет 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. Различия показателей признавали статистически значимыми при p<0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходном состоянии основные показатели участниц исследования в двух образовавшихся группах оказались сопоставимыми (табл. 1). Средние суммарные дозы доксорубицина, полученные пациентками, также существенно не различались: 406±101 мг/м² - в группе сакубитрила/валсартана и 414±108 мг/м² - в группе кандесартана (p=0,957).

После периода титрации средние достигнутые дозы препаратов, применявшихся для лечения СН, составляли: сакубитрил/валсартан - 182±40 мг/сутки; кандесартан - 15,7±6,3 мг/сутки; небиволол - 7,7±3,2 мг/сутки в группе сакубитрила/валсартана и 7,1±3,6 мг/сутки (p=0,901) в группе кандесартана; эплеренон -

45,4±6,9 мг/сутки и 43,8±8,1 мг/сутки ($p=0,881$) соответственно.

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 у рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана ($p=0,027$), но практически не изменялась в группе кандесартана ($p=0,785$) (табл. 2).

Переносимость физической нагрузки в разной степени изменялась при двух вариантах лечения. Так, к концу химиотерапии дистанция 6-минутной ходьбы значительно увеличивалась (на 15,0%; $p=0,041$) при лечении сакубитрилом/валсартаном и существенно не изменялась (на 9,4%; $p=0,253$) при приеме кандесартана. Закономерно показатель качества жизни достоверно улучшался в группе сакубитрила/валсартана (-17,3%; $p=0,024$), но не кандесартана (-2,7%; $p=0,798$).

Повреждение миокарда в процессе химиотерапии, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению - уровень вчТропонина I повышался на 3,2% и 8,6%, однако под действием терапии СН одновременно существенно снижалась концентрация NT-proBNP на 30,2% ($p=0,009$) и 17,4% ($p=0,032$) в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана, соответственно.

Лечение, включавшее сакубитрил/валсартан, сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ (на 13,7%; $p=0,015$) и глобальной продольной деформации ЛЖ (на 16,3%; $p=0,027$), 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.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Участие в нашей работе специфического контингента тяжелых больных предполагало определенные ее особенности. Благоприятными факторами являлись высокая мотивация и приверженность пациенток к лечению назначенными препаратами. В то же время применение антрациклинов у больных с исходной СН со сниженной ФВ ЛЖ достаточно проблематично и в такой ситуации необходимо рассматривать другие варианты химиотерапии [12], которые, как правило, были недоступны. Отказ от проведения адъювантной полихимиотерапии не рассматривался из-за известных последствий - увеличения смертности от рака, но планировалась интенсификация фармакотерапии СН. Предполагая высокую вероятность кардиотоксического эффекта полихимиотерапии у участниц нашего исследования [12], мы не имели возможности применять предложенные критерии ее диагностики (снижение ФВ ЛЖ на 10% до менее 53% [13] или менее 50% [14]).

Наличие у обследованных больных СН II/III функциональных классов по NYHA заставляло контролировать риск угрожающих жизни желудочковых аритмий как вероятной причины неблагоприятного исхода [15], несмотря на успешное лечение рака. В процессе адъювантной полихимиотерапии в группе лечения сакубитрилом/валсартаном, но не в группе применения кандесартана, наблюдалось снижение желудочковой эктопической активности и количества пациенток с неустойчивой желудочковой тахикардией. Мы не встретили в доступной литературе исследований терапии СН с помощью сакубитрила/валсартана при адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы. В крупном рандомизированном исследовании сакубитрила/валсартана у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ PARADIGM-HF [15] антиаритмический эффект сакубитрила/валсартана не был первичной конечной точкой, что следует признать важным ограничением, снижающим статистическую достоверность влияния препарата на риск внезапной сердечной смерти. Более того, некоторые исследователи наблюдали отсутствие каких-либо признаков подавления желудочковых аритмий при 12-месячном лечении систолической СН с применением сакубитрила/валсартана [16]. Не получено доказательств позитивного влияния сакубитрила/валсартана на риск возникновения фибрилляции предсердий [15].

Между тем имеются сообщения, подтверждающие существенное позитивное влияние сакубитрила/валсартана при желудочковых аритмиях у больных с СН. С. de Diego et al. (2018) [17] оценивали эффективность сакубитрила/валсартана у 120 пациентов с СН II-IV функциональных классов по NYHA, ФВ ЛЖ менее 40% и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с возможностью дистанционного мониторинга. В течение первых 9 месяцев наблюдения терапия СН включала рамиприл или валсартан (практически все пациенты получали β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), которые заменялись на сакубитрил/валсартан, применявшийся последующие 9 месяцев. В период лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдалось улучшение функционального класса NYHA, снижение уровней NT-proBNP и артериального давления. На этом фоне, по сравнению с периодом приема рамиприла или валсартана, уменьшались количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (5,4±0,5 против 15±1,7; $p<0,002$), устойчивой желудочковой тахикардии и соответствующих разрядов кардиовертера-дефибриллятора (0,8% против 6,7%; $p<0,02$), количество желудочковых экстрасистол в час (33±12 против 78±15; $p<0,0003$) соответственно. О смертельных исходах не сообщалось.

В ретроспективном исследовании P.Martens et al. (2019) [18] у 151 больного СН со сниженной ФВ ЛЖ после перевода с ингибиторов АПФ или БРА II на сакубитрил/валсартан в течение среднего периода наблюдения 364 дня также регистрировались позитивные эффекты новой терапии. По данным дистанционного телемониторинга имплантированным устройством снижались среднее бремя желудочковой экстрасистолии, количество эпизодов неустойчивой желудочковой

тахикардии, желудочковой тахикардии/фибриляции желудочков с соответствующими разрядами имплантированного дефибриллятора ($p < 0,001$).

Сакубитрил/валсартан, снижая риск внезапной сердечной смерти при СН, обладает преимуществом в сравнении с ингибиторами АПФ и БРА II [19]. Но в настоящее время не имеется точного ответа на вопрос о механизме благоприятного влияния сакубитрила/валсартана на желудочковые аритмии у больных с СН, когда этот препарат применяется в дополнение к терапии с доказанной эффективностью. Отмечалось значительное повышение концентрации калия в крови у пациентов, получающих сакубитрил/валсартан, но не наблюдалось существенных различий концентрации калия между пациентами с желудочковыми аритмиями или без них [17]. A. Valentim Gonçalves et al. (2019) [20] ассоциировали наблюдавшийся ими антиаритмический эффект терапии сакубитрилом/валсартаном при СН с уменьшением индекса механической дисперсии по данным эхокардиографии.

Отсутствие влияния сакубитрила/валсартана на параметры поверхностной электрокардиограммы [20] свидетельствует об отсутствии у данного препарата прямого электрофизиологического механизма действия, который предполагает влияние на ионные каналы клеточных мембран. Поэтому для объяснения наблюдавшегося снижения риска желудочковых аритмий, по-видимому, требуется перечисление компонентов сложного молекулярного механизма действия, включающих множество биологических путей, из-за сочетанного эффекта ингибирования неприлизина и блокады рецепторов ангиотензина II.

Фиброз, гипертрофия и ремоделирование миокарда, симпатическая гиперактивность связаны с активацией эндогенных нейрогормональных систем (норэпинефрин, ангиотензин II, альдостерон и неприлизин). Фиброз миокарда создает участки электрической неоднородности и замедленной проводимости, которые облегчают повторный вход волны возбуждения - основной механизм желудочковых аритмий. Растяжение миокарда ассоциируется с более высокой частотой желудочковых экстрасистол, которые способны инициировать в сформированном субстрате фатальную аритмию. Ингибирование этих механизмов сводит к минимуму развитие взаимозависимых критических ми-

кросубстратов (в том числе возникающих под действием антрациклинов), которые могут быть легко дестабилизированы [21]. Ингибиторы АПФ, БРА II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и β -адреноблокаторы способны оказывать антиремоделлирующее действие на сердце. Однако сакубитрил/валсартан может превосходить их влияние в этом отношении, что уже показано при сравнении с эналаприлом [22]. Поэтому следует думать о дополнительной пользе ингибирования неприлизина - фермента, который расщепляет натрийуретические пептиды, брадикинин, адреномедуллин и другие вазоактивные пептиды. СН связана с повышенной активностью неприлизина, что приводит к повышению деградации натрийуретических пептидов с ослаблением их полезного действия. Ингибирование неприлизина сакубитрилом оказывает положительное влияние

Таблица 1.

Исходная характеристика групп пациентов

Показатель	Сакубитрил/валсартан	Кандесартан	p
n	63	64	
Возраст, годы (M \pm SD)	58,6 \pm 8,7	60,2 \pm 10,1	0,905
Индекс массы тела, кг/м ² (M \pm SD)	29,3 \pm 4,6	30,1 \pm 5,5	0,911
Курение в настоящее время, n (%)	9 (14,3)	10 (15,6)	0,833
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (82,5)	55 (85,9)	0,600
ИБС, стенокардия I ФК, n (%)	25 (39,7)	23 (35,9)	0,664
ИБС, стенокардия II ФК, n (%)	15 (23,8)	18 (28,1)	0,580
ХСН II ФК, n (%)	46 (73,0)	44 (68,8)	0,597
ХСН III ФК, n (%)	17 (27,0)	20 (31,2)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (17,5)	8 (12,5)	0,434
Систолическое АД, мм рт.ст. (M \pm SD)	142,6 \pm 13,9	144,8 \pm 15,0	0,915
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M \pm SD)	83,7 \pm 8,4	85,2 \pm 9,6	0,907
ЧСС в покое, уд/мин (M \pm SD)	78,5 \pm 7,9	76,1 \pm 7,2	0,823
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M \pm SD)	85,2 \pm 10,7	83,0 \pm 12,8	0,895
вТропонин I, нг/л (M \pm SD)	15,1 \pm 5,3	17,4 \pm 6,0	0,774
NT-proBNP, пг/мл (M \pm SD)	1068 \pm 255	1143 \pm 219	0,824
Расстояние ТШХ, м (M \pm SD)	361 \pm 64	340 \pm 76	0,833
Время ЖЭС, % (M \pm SD)	6,9 \pm 2,8	6,4 \pm 2,4	0,892
Неустойчивая ЖТ, n (%)	11 (17,5)	12 (18,8)	0,851
Фракция выброса ЛЖ, % (M \pm SD)	37,2 \pm 4,1	38,3 \pm 4,0	0,848
E/e' (M \pm SD)	15,9 \pm 3,2	15,1 \pm 3,6	0,868
Глобальная ПД ЛЖ, % (M \pm SD)	-16,0 \pm 2,8	-16,8 \pm 3,4	0,856
КЖ по MNFLQ, баллы (M \pm SD)	54,3 \pm 7,1	55,6 \pm 6,9	0,896
Лучевая терапия ЛМЖ, n (%)	20 (31,7)	17 (26,6)	0,521

Примечание. Здесь и далее ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; АД - артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; pСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; ЖТ - желудочковая тахикардия; ЛЖ - левый желудочек; ПД - продольная деформация; КЖ - качество жизни; MNFLQ - Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН; ЛМЖ - левая молочная железа.

на сердечно-сосудистую систему за счет улучшения доступности натрийуретических пептидов, что, в свою очередь, приводит к вазодилатации, увеличению натрийуреза и диуреза, уменьшению воспаления миокарда, апоптоза, гипертрофии и фиброза с возможностью обратного развития или уменьшения ремоделирования ЛЖ и сосудов [18, 23, 24].

Продлевающие жизнь методы лечения хронической СН могут оказывать наиболее заметное влияние, если они применяются на ранних стадиях развития заболевания, когда ремоделирование желудочков является обратимым [25]. Полагаем, что в нашем исследовании подавление желудочковых аритмий в группе сакубитрила/валсартана является следствием обратного развития ремоделирования миокарда на фоне оптимизации лечения СН в условиях, когда компенсаторные возможности сердца обследованных пациенток еще не были исчерпаны. Вероятно, важную роль играли как выбор способа фармакотерапии, так и немедленное, уже на старте полихимиотерапии, ее усиление.

В рандомизированном исследовании PRADA [26] кандесартан, но не метопролол, при назначении вместе с адьювантной полихимиотерапией рака молочной железы, включавшей антрациклины, предотвращал ран-

нее снижение ФВ ЛЖ. Поэтому кандесартан был выбран при планировании нашей работы для применения в контрольной группе. Из класса β -адреноблокаторов только небиволол предупреждал значительное снижение ФВ ЛЖ и увеличение NT-proBNP при полихимиотерапии рака молочной железы с использованием антрациклинов [27], что способствовало его применению в нашем исследовании. Применение эплеренона в течение 6 месяцев не было связано со значительными различиями в функции желудочков по сравнению с плацебо у пациенток с раком молочной железы, леченных антрациклинами [28]. В консенсусе Европейского общества медицинской онкологии 2020 года рекомендуется рассмотреть профилактический прием ингибиторов АПФ или БРА II и/или селективных β -адреноблокаторов у пациентов, получающих кардиотоксичное лечение рака [12]. Учитывая, что в нашем исследовании участвовали больные с исходной СН со сниженной ФВ ЛЖ, требовалась наиболее активная ее терапия с тщательным контролем эффективности и безопасности.

Кроме оценки изменений ФВ ЛЖ в процессе кардиотоксичной химиотерапии желательнее определять величину глобальной продольной деформации ЛЖ. Последний показатель позволяет точнее оцени-

Таблица 2.

Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в сопоставлявшихся группах (M \pm SD)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курса	Последний курс
Результаты лечения в группе сакубитрила/валсартана				
n	63	63	63	63
Бремя ЖЭС, %	6,9 \pm 2,8	7,2 \pm 3,0	4,1 \pm 1,7	2,0 \pm 1,3*
Неустойчивая ЖТ, n (%)	11 (17,5)	9 (14,3)	6 (9,5)	3 (4,8)*
Расстояние ТШХ, м	361 \pm 64	373 \pm 75	386 \pm 80	415 \pm 86*
КЖ по MHFLQ, баллы	54,3 \pm 7,1	51,4 \pm 5,7	47,0 \pm 5,9	44,9 \pm 5,1*
вчТропонин I, нг/л	15,1 \pm 5,3	15,4 \pm 4,8	17,2 \pm 5,3	17,1 \pm 4,8
NT-proBNP, пг/мл	1068 \pm 255	1006 \pm 272	829 \pm 241	745 \pm 183*
Фракция выброса ЛЖ, %	37,2 \pm 4,1	36,9 \pm 4,3	40,2 \pm 4,5	42,3 \pm 3,6*
E/e'	15,9 \pm 3,2	16,1 \pm 3,3	14,9 \pm 3,1	14,4 \pm 2,7
Глобальная ПД ЛЖ, %	-16,0 \pm 2,8	-15,7 \pm 2,5	-17,5 \pm 3,2	-18,6 \pm 3,3*
Результаты лечения в группе кандесартана				
n	64	64	64	64
Бремя ЖЭ, %	6,4 \pm 2,4	6,3 \pm 2,5	4,5 \pm 1,8	4,2 \pm 1,9
Неустойчивая ЖТ, n (%)	12 (18,8)	11 (17,2)	9 (14,1)	10 (15,6)
Расстояние ТШХ, м	340 \pm 76	348 \pm 69	361 \pm 75	372 \pm 80
КЖ по MHFLQ, баллы	55,6 \pm 6,9	56,2 \pm 6,7	55,4 \pm 5,8	54,1 \pm 6,3
вчТропонин I, нг/л	17,4 \pm 6,0	17,9 \pm 6,5	18,3 \pm 6,7	18,9 \pm 6,4
NT-proBNP, пг/мл	1109 \pm 217	1088 \pm 243	1052 \pm 208	916 \pm 181*
Фракция выброса ЛЖ, %	38,3 \pm 4,0	37,9 \pm 4,5	38,1 \pm 4,3	39,2 \pm 4,7
E/e'	15,9 \pm 3,6	15,4 \pm 3,8	15,0 \pm 3,3	14,8 \pm 4,0
Глобальная ПД ЛЖ, %	-16,0 \pm 3,3	-16,2 \pm 2,9	-16,6 \pm 3,7	-16,9 \pm 3,5

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

вать снижение функции ЛЖ [29], однако не всегда доступен при проведении химиотерапии у онкологических больных. В перечень методик обследования целесообразно включать не только визуализирующие исследования, но и определение уровней биохимических маркеров (вчТропонин I, NT-proBNP) [5, 12]. Учет динамики комплекса показателей позволял нам сделать вывод о возможности проведения полихимиотерапии у наблюдавшихся пациенток в полном объеме, а также констатировать превосходство схемы лечения, включавшей сакубитрил/валсартан, по сравнению со схемой, в составе которой применялся кандесартан.

Несмотря на в целом нейтральный результат исследования PARAGON-HF у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ, субанализ его результатов показал большее снижение риска госпитализации по поводу СН у женщин, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с мужчинами [30]. Это позволяет предполагать возможность успешного применения в будущем сакубитрила/валсартана у женщин с СН и сохраненной/промежуточной ФВ ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что эффективность и безопасность лечения больных, получавших кардиотоксичную адьювантную полихимиотерапию рака молочной железы, уменьшение бремени желудочковых аритмий, отмечавшиеся в группе сакубитрила/валсартана, являлись следствием интенсификации лечения СН. Кардиотоксическое действие антрациклинов удастся преодолеть благодаря выраженным позитивным влияниям современной фармакотерапии с применением сакубитрила/валсартана, обеспечивавшей нейрогормональные сдвиги, приводящие к ограничению ремоделирования миокарда при СН со сниженной ФВ ЛЖ. Обратное развитие патологического ремоделирования

желудочков может играть важную роль в модификации субстрата желудочковых аритмий, их предупреждении и устранении. Такое действие, по-видимому, нельзя называть прямым антиаритмическим эффектом в общепринятом понимании, но это не уменьшает его значимости. Наша работа, выполненная в одном центре на ограниченном контингенте больных, получавших терапию открытым способом, не может являться основанием для окончательных выводов, поэтому для подтверждения полученных результатов необходимы дополнительные исследования. Несмотря на указанные ограничения, сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве перспективного компонента лечения СН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин, получающих кардиотоксичную химиотерапию рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394(10203): 1041-1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5.
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48): 3889-3897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766.
3. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10): 1447-1453. DOI: 10.1002/ehf.1168.
4. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2): 198-210. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
5. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
6. Voskoboinik A, Moss JD. Ventricular arrhythmias in heart failure with reduced ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(3): 282-288. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000733.
7. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8): 474-502. DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1. Online ahead of print.
8. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36(30): 1990-1997. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186.
9. Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адьювантную химиотерапию антрациклинами. *Медицинский совет*. 2019;(16): 42-48. [Kanorskiy S.G., Pavlovets V.P. First experience of using valsartan/sacubitril in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16): 42-48. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12): 1321-1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
12. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2): 171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9): 911-939. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36): 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
16. El-Battrawy I, Pilsinger C, Liebe V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients. *J Clin Med*. 2019;8(10): 1582. DOI: 10.3390/jcm8101582.
17. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring.

- toring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
18. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10): 1074-1082. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-y.
19. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, et al. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8(7): e021108. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021108.
20. Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, et al. Antiarrhythmic Effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? *J Clin Med*. 2019;8(6): 869. DOI: 10.3390/jcm8060869.
21. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41(18): 1757-1763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz553.
22. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(11): 1-10. DOI: 10.1001/jama.2019.12843.
23. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133(11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
24. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*. 2017;3: 12. DOI: 10.1038/s41540-017-0013-4.
25. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244): 121-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0. Online ahead of print.
26. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
27. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5): 2306-2310. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
28. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, et al. Effect of eplerenone on diastolic function in women receiving anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2019;2(1): 295-298. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.001.
29. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020 May 13. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316215. Online ahead of print.
30. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5): 338-351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.