

Возможности терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанной с противоопухолевым лечением

М.В. Вишня[✉], А.В. Потехина, С.В. Гаврюшина, Н.М. Ибрагимова, О.В. Стукалова, В.П. Масенко, Т.В. Шарф, Ф.Т. Агеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние валсартана + сакубитрила (В+С) на функциональное состояние, систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ), переносимость терапии и определить предикторы ее эффективности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), связанной с антрациклин-содержащим противоопухолевым лечением (ПОЛ).

Материалы и методы. Включены 40 пациентов 58 [46; 65,5] лет с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ. Исходно и через 6 мес терапии В+С проводилось обшклинческое обследование, эхокардиография, определение калия, креатинина.

Результаты. Улучшение функционального класса (ФК) ХСН отмечено у 22 (64,7%) пациентов. Лучевая терапия (ЛТ) снижала (отношение шансов – ОШ 0,091; 95% доверительный интервал – ДИ 0,01–0,83; $p=0,03$), а исходно низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ – повышала (ОШ 9,0; 95% ДИ 1,78–45,33; $p=0,008$) шансы на улучшение ФК. ФВ ЛЖ возросла с 37,3 [30; 42,5] до 45 [38; 48] % ($p<0,0001$) и превысила 50% у 7 (20,6%) пациентов. Вероятность восстановления ФВ ЛЖ повышалась при инициации терапии В+С в срок ≤ 1 года от окончания терапии антрациклинами (ОШ 10,67; 95% ДИ 1,57–72,67; $p=0,0016$) и снижалась при наличии ЛТ в анамнезе (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–0,89; $p=0,0037$) и возрасте пациентов ≥ 58 лет (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,01–0,68; $p=0,022$). Отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ: снижение E/e' с 13,6 [10; 18,3] до 8,9 [6,9; 13,7] ($p=0,0005$), изменение типа диастолической дисфункции у 18 (45%) пациентов ($p=0,0001$). Значимого изменения концентрации калия (4,45 [4,2; 4,8] против 4,5 [4,3; 4,8]; $p=0,5$) и креатинина (75,4 [67,6; 85,1] против 75,5 [68,2; 98,3]; $p=0,08$) в сыворотке крови не выявлено.

Заключение. Терапия В+С приводит к улучшению ФК, систолической и диастолической функции ЛЖ при благоприятном профиле переносимости у пациентов с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ. Отсутствие ЛТ в составе ПОЛ и исходно низкая ФВ ЛЖ повышают вероятность улучшения ФК; отсутствие ЛТ, время ≤ 1 года от окончания терапии антрациклинами и возраст пациентов < 58 лет – вероятность восстановления ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: валсартан + сакубитрил, кардиотоксичность, хроническая сердечная недостаточность, антрациклины, противоопухолевое лечение

Для цитирования: Вишня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимова Н.М., Стукалова О.В., Масенко В.П., Шарф Т.В., Агеев Ф.Т. Возможности терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанной с противоопухолевым лечением. Терапевтический архив. 2023;95(7):560–567. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202281

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Вишня Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. Тел.: +7(916)591-36-33; e-mail: marinavitsenya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1996-3416

[✉]Marina V. Vitsenya. E-mail: marinavitsenya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1996-3416

Потехина Александра Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца. ORCID: 0000-0001-9290-9884

Alexandra V. Potekhina. ORCID: 0000-0001-9290-9884

Гаврюшина Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра. ORCID: 0009-0009-8159-7948

Svetlana V. Gavryushina. ORCID: 0009-0009-8159-7948

Ибрагимова Нурсият Магомедалиевна – врач функциональной диагностики консультативно-диагностического центра

Nursiat M. Ibragimova.

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. магнитно-резонансной томографии. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID: 0000-0003-3280-3521

Valery P. Masenko. ORCID: 0000-0003-3280-3521

Шарф Татьяна Васильевна – науч. сотр. лаб. иммунохимии НИИЭК. ORCID: 0000-0003-1993-9264

Tatiana V. Sharf. ORCID: 0000-0003-1993-9264

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Fail T. Ageev. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Effects of sacubitril/valsartan in patients with cancer therapy-related heart failure

Marina V. Vitsenya[✉], Alexandra V. Potekhina, Svetlana V. Gavryushina, Nursiiat M. Ibragimova, Olga V. Stukalova, Valery P. Masenko, Tatiana V. Sharf, Fail T. Ageev

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of Sacubitril/Valsartan (S/V) on the functional status, systolic and diastolic function of the left ventricle (LV), tolerability of therapy and to determine predictors of its effectiveness in patients with cancer therapy-related heart failure (CTRFH).

Materials and methods. Forty patients 58 [46; 65.5] years of age with HF associated with anthracycline-containing cancer therapy were enrolled. Clinical examination, echocardiography, and assessment of potassium and creatinine levels were performed at baseline and after 6 months of S/V therapy.

Results. NYHA functional class (FC) improvement was observed in 22 (64.7%) patients. Radiation therapy (RT) decreased (OR 0.091; 95% CI 0.01–0.83; $p=0.03$) while baseline low LV EF increased (OR 9.0; 95% CI 1.78–45.33; $p=0.008$) the odds of FC improvement. LV EF increased from 37.3 [30; 42.5] % to 45 [38; 48] % ($p<0.0001$) and exceeded 50% in 7 (20.6%) patients. The odds of LV EF recovery increased when S/V therapy was initiated ≤ 1 year after anthracycline therapy (OR 10.67; 95% CI 1.57–72.67; $p=0.0016$) and decreased in patients with the history of RT (OR 0.14; 95% CI 0.02–0.89; $p=0.0037$) and in patients over 58 years (OR 0.07; 95% CI 0.01–0.68; $p=0.022$). LV diastolic function improvement included E/e' descent from 13.6 [10; 18.3] to 8.9 [6.9; 13.7] ($p=0.0005$), and decrease in diastolic dysfunction grade in 18 (45%) patients ($p=0.0001$). No significant change in serum potassium (4.45 [4.2; 4.8] versus 4.5 [4.3; 4.8]; $p=0.5$) and creatinine (75.4 [67.6; 85.1] versus 75.5 [68.2; 98.3]; $p=0.08$) levels were observed.

Conclusion. S/V therapy is associated with improvement of EF, systolic and diastolic LV function, demonstrates a favorable tolerability profile in patients with CTRHF. Lack of RT and low baseline LV EF increased the odds of LV EF improvement; lack of RT, early (≤ 1 year) start of treatment after discontinuation of anthracycline therapy, and age < 58 years increased the odds of LV EF recovery.

Keywords: sacubitril/valsartan, cardiotoxicity, heart failure, anthracyclines, cancer therapy

For citation: Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ibragimova NM, Stukalova OV, Masenko VP, Sharf TV, Ageev FT. Effects of sacubitril/valsartan in patients with cancer therapy-related heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):560–567.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202281

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания (ОЗ) остаются ведущими причинами смерти в мире и в РФ [1, 2]. Ранняя диагностика ОЗ и применение современных методов лечения позволили улучшить онкологический прогноз больных, однако сердечно-сосудистые осложнения (ССО) противоопухолевой терапии по-прежнему представляют значимую клиническую проблему [3]. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре причин смерти у пациентов, успешно пролеченных по поводу ОЗ [4]. Одним из наиболее опасных ССО противоопухолевого лечения (ПОЛ) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая может развиваться как в процессе лечения, так и после его окончания, снижая качество жизни и ухудшая прогноз больных [5].

До настоящего времени не решен ряд вопросов, касающихся лечения больных с ХСН, связанной с кардиотоксичным ПОЛ, в том числе с применением антрациклиновых антибиотиков – препаратов, широко используемых для лечения солидных опухолей и онкогематологических заболеваний. Наличие известного ОЗ обычно является критерием невключения пациентов в рандомизированные контролируемые исследования по лечению заболеваний неонкологического профиля, в том числе ХСН. Тем не менее при лечении антрациклин-индуцированной ХСН приняты руководствоваться общепринятыми рекомендациями [6].

Эффективность терапии ХСН, включавшей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы, у больных с антрациклин-индуцированной дисфункцией ЛЖ/ХСН оценивалась в нерандомизированных исследованиях [7, 8]. В настоящее время в 1-ю линию терапии ХСН с низкой и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) входит блокатор рецепторов ангиотензина II и ингибитор непри-

лизина валсартан + сакубитрил (В+С) [9]. Однако опубликованы лишь единичные работы по оценке эффективности и безопасности В+С у больных, получавших кардиотоксичное ПОЛ [10–12]. Помимо этого не определена категория пациентов, для которой терапия В+С может являться наиболее целесообразной.

В настоящем исследовании мы оценивали влияние В+С на функциональное состояние, параметры ремоделирования, систолическую и диастолическую функции ЛЖ, нейрогуморальный статус, качество жизни и переносимость терапии, а также определяли предикторы ее эффективности – улучшения функционального класса (ФК) и восстановления ФВ ЛЖ – у пациентов с ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащего ПОЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных, направленных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в период с ноября 2018 по декабрь 2019 г. в связи с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) и ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, получавших медикаментозную терапию, рекомендованную для лечения ХСН, обязательно включавшую препараты из групп ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), и имевших документально подтвержденные указания на проведенную по поводу онкологического/онкогематологического заболевания антрациклин-содержащую химиотерапию (ХТ). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения стали декомпенсация ХСН (необходимость госпитализации или перевода на внутривенную форму диуретика или увеличения дозы перорального диуретика); ишемическая, гипертрофическая

кардиомиопатия, миокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца, требующие хирургического лечения; выраженные нарушения функции печени (по меньшей мере 3-кратное превышение уровня аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы верхней границы нормы) и/или почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); клинически выраженная артериальная гипотензия.

Спустя 36 ч после отмены ИАПФ или БРА пациентам назначался препарат В+С в начальной дозе 100 мг (валсартан 51,4/сакубитрил 48,6) – 200 мг/сут (валсартан 102,8/сакубитрил 97,2) при 2-кратном приеме с последующей титрацией дозы до 400 мг/сут (валсартан 205,6/сакубитрил 97,2) или до максимально переносимой. Продолжительность периода наблюдения составила 6 мес.

Исходно и через 6 мес наблюдения проводилось общеклиническое обследование с определением ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, проведением теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценкой качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН (MLHFQ). Всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца (с целью исключения кардиомиопатий иной этиологии), клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, СКФ, рассчитываемой по формуле СКД-ЕР1, калия, натрия, глюкозы, печеночных трансаминаз, показателей липидного профиля, общего белка, альбумина, определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и расторможенного ST2-рецептора (sST2).

Эхокардиографическую оценку проводили с использованием ультразвукового аппарата Vivid E95 (GE Healthcare). Объемы камер, сократительная функция и расчетные показатели давления определялись в соответствии с действующими рекомендациями. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялись ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplane и показатель общей продольной деформации (Global Longitudinal Strain – GLS) в двухмерном режиме спекл-трекинг эхокардиографии с использованием пакета программного обеспечения (Echo-Pac, GE). Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ оценивалась в соответствии с действующими критериями.

МРТ сердца с контрастированием выполняли на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ, гадолиний-содержащий контрастный препарат (гадотеровая кислота) вводился в дозе 0,15 ммоль/кг массы тела. Протокол МРТ включал в себя бесконтрастную часть – для оценки функции желудочков с помощью кино-МРТ в стандартных плоскостях, а также исследование в раннюю и отсроченную фазы контрастирования для выявления внутрисполостных структур и оценки структуры миокарда.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе ARCHИ-ТЕСТ Abbott (США). Количественное определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью набора Elecsys proBNP II производства фирмы Cobas Roche Diagnostics (Германия). Количественное определение концентрации ST2 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с по-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Показатели	n=40
Возраст, лет	58 [46; 65,5]
Женщины, абс. (%)	36 (90)
ИМТ	26,9 [23,3; 28,6]
АГ, абс. (%)	14 (35)
Гиперлипидемия ¹ , абс. (%)	18 (45)
СД, абс. (%)	4 (10)
ИБС, абс. (%)	0
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	5 (12,5)
РМЖ, абс. (%)	27 (67,5)
Онкогематологические заболевания ² , абс. (%)	7 (17,5)
Лимфома Ходжкина → РМЖ ³ , абс. (%)	2 (5)
Саркома, абс. (%)	4 (10)
Антрациклин-содержащая ХТ, абс. (%)	40 (100)
Время от окончания антрациклин-содержащей ХТ до диагноза ХСН, годы	2 [0,63; 6,25]
Время от окончания антрациклин-содержащей ХТ до назначения В+С, годы	3 [1,3; 9,5]
Оперативное лечение, абс. (%)	30 (75)
ЛТ на грудную клетку, абс. (%)	25 (62,5)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет;

¹ гиперлипидемия – уровень общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л,

² онкогематологические заболевания: лимфома, острый лейкоз,

³ РМЖ, развившийся у пациенток с анамнезом лимфомы Ходжкина.

мощью коммерческой тест-системы Presage ST2 Assay производства фирмы Critical Diagnostics (США).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows и MedCalc. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отлично от нормального, представлены как медиана (25; 75-й процентиль). Для динамики показателей зависимых переменных использован W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использован двусторонний критерий Фишера. Однофакторный и многофакторный анализы проводили с помощью метода логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Среди включенных пациентов преобладали женщины, наиболее распространенным ОЗ, по поводу которого проводилась антрациклин-содержащая ХТ, стал рак молочной железы (РМЖ).

По различным причинам 6 (15%) пациентов не завершили предустановленный исследованием период наблюдения. Одна пациентка умерла вследствие прогрессирования ОЗ,

трое не смогли приехать на контрольный визит из других городов в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой (COVID-19), в 1 случае В+С отменен из-за плохой переносимости (зуд), 1 пациентка отказалась от дальнейшего участия в исследовании без объективных причин.

Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации и перевода на внутривенную форму петлевого диуретика, развилась у 1 пациентки на фоне назначения кардиотоксичного ПОЛ (ингибитор тирозинкиназ в высокой дозе)

Таблица 2. Терапия ХСН исходно и после 6 мес наблюдения на фоне терапии В+С

Table 2. Treatment of chronic heart failure initially and after 6 months of observation against the background of В+С therapy

Терапия, абс. (%)	Исходно (n=40)	6 мес В/С (n=34)
В+С	0	34 (100)
ИАПФ/БРА	40 (100)	0
β-Адреноблокаторы	36 (90)	28 (82)
АМКР	27 (67,5)	23 (67,6)
Петлевые диуретики	27 (67,5)	17 (50)
Ивабрадин	9 (22,5)	10 (29,4)
Дигоксин	2 (5)	1 (2,9)
ИКД, СРТ	0	0

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Таблица 3. Динамика клинических, эхокардиографических и биохимических показателей на фоне 6 мес терапии В+С
Table 3. Dynamics of clinical, echocardiographic and biochemical indicators on the background of 6 months of В+С therapy

Показатель	Исходно	6 мес терапии В+С	p
САД, мм рт. ст.	110 [107,5; 122,5]	107,5 [100; 120]	0,03
ДАД, мм рт. ст.	70 [70; 80]	70 [65; 80]	0,01
ЧСС, уд/мин	74 [66; 80,5]	70 [60; 75]	0,01
КДОиЛЖ, мл/м ²	63,1 [56,5; 74,3]	58,4 [53,5; 62,2]	0,00003
ФВ ЛЖ, %	37,3 [30; 42,5]	45 [38; 48]	0,000003
GLS ЛЖ, (%)	-10,6 [-8,1; -12,7]	-13,3 [-11,8; -15,8]	0,00001
ОЛПи, мл/м ²	40,7 [33,9; 43,9]	33,2 [28,6; 38,3]	0,00001
E/é	13,6 [10; 18,3]	8,9 [6,9; 13,7]	0,0005
TAPSE	1,9 [1,75; 2,1]	2 [1,8; 2,1]	0,07
СДЛА, мм рт. ст.	35 [28; 45]	30 [26; 35]	0,00004
NT-proBNP, пг/мл	1812 [1058; 2414]	608 [253; 1063]	0,000004
sST2, нг/мл	30,8 [15; 39]	19,4 [14,2; 33,4]	0,00005
Креатинин, мкмоль/л	75,4 [67,6; 85,1]	75,5 [68,2; 98,3]	0,08
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,5 [63; 87]	72,5 [51; 89]	0,3
Калий, ммоль/л	4,45 [4,2; 4,8]	4,5 [4,3; 4,8]	0,5
Качество жизни (MLHFQ), баллы	28 [15; 50]	21,5 [8; 37]	0,03

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КДОи – индексированный конечный диастолический объем ЛЖ, ОЛПи – индексированный объем ЛП, E/é – соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

в связи с прогрессированием ОЗ. Повышение дозы перорального петлевого диуретика в амбулаторных условиях потребовалось 2 (6%) пациентам. За 6 мес наблюдения в исследуемой группе пациентов не отмечено других ССО.

В то же время у 15 (44% из получавших В+С на протяжении 6 мес) пациентов доза петлевого диуретика оказалась снижена или препарат отменили. Терапия ХСН исходно и через 6 мес наблюдения представлена в **табл. 2**.

Целевая доза В+С (400 мг/сут) достигнута у 15 (44%) пациентов. Средняя доза препарата составила 289±149,1 мг/сут. Основной причиной недостижения целевой дозы стала симптомная гипотония – у 16 (47%). Повышение концентрации креатинина (>30% от исходного) отмечено у 2 (6%), гиперкалиемия (> 6 ммоль/л) – у 1 (3%) пациента. В исследованной группе не выявлено статистически значимого изменения концентрации калия, креатинина в сыворотке крови и СКФ (**табл. 3**).

При анализе динамики печеночных трансаминаз, общего белка, альбумина, показателей клинического анализа крови существенных изменений не выявлено.

Динамика клинических, эхокардиографических и биохимических показателей у больных с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ, в течение 6 мес терапии В+С представлена в **табл. 3**.

Улучшение ФК ХСН отмечено у 22 (64,7%) пациентов. У всех 34 пациентов, принимавших В+С в течение 6 мес, возросла дистанция ТШХ (**рис. 1**).

Для выявления параметров, оказывающих влияние на улучшение ФК ХСН на фоне терапии В+С, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Лучевая терапия (ЛТ) в составе ПОЛ ассоциировалась с меньшей, в то время как исходно низкая ФВ ЛЖ (менее 40%) – с большей вероятностью улучшения ФК ХСН

Таблица 4. Предикторы улучшения ФК ХСН на фоне 6 мес терапии В+С (однофакторный анализ)**Table 4. Predictors of improvement of the functional class of chronic heart failure on the background of 6 months of V+C therapy (single factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
ЛТ	0,091	0,01–0,83	0,03
ФВ ЛЖ<40%	9,0	1,78–45,33	0,008

(табл. 4). При проведении двухфакторного логистического анализа отсутствие ЛТ и исходная ФВ ЛЖ<40% явились независимыми предикторами улучшения ФК ХСН (табл. 5).

Улучшение ФК ХСН отмечено у 73% пациентов, достигших целевой дозы В+С, и у 58% пациентов, не достигших целевой дозы препарата, однако различия не являлись статистически значимыми (отношение шансов – ОШ 2,95; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–8,63; $p>0,05$).

При оценке эхокардиографических показателей через 6 мес терапии В+С отмечено статистически значимое улучшение параметров ремоделирования левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ (см. табл. 3). Повышение ФВ ЛЖ отмечено у 21 (61,8%) пациента: на 5–9% – у 12 человек, на 10% и более – у 9 человек. Через 6 мес наблюдения число пациентов с низкой ФВ ЛЖ сократилось в 2 раза, абсолютное значение ФВ ЛЖ превысило 50% у 7 (20,6%) пациентов (рис. 2).

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа вероятность восстановления ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) увеличивалась при инициации терапии В+С в срок до 1 года от окончания антрациклин-содержащей ХТ и снижалась при наличии ЛТ в анамнезе и возрасте пациентов ≥ 58 лет (табл. 6). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа не продемонстрировано независимого влияния этих показателей на восстановление ФВ ЛЖ.

Через 6 мес от начала терапии В+С отмечено статистически значимое улучшение показателей диастолической функции ЛЖ: изменение типа диастолической дисфункции у 18 из 34 завершивших наблюдение пациентов (45%; см. рис. 3) и снижение показателя давления наполнения ЛЖ Е/é (см. табл. 3).

В настоящем исследовании не выявлено влияния достижения целевой дозы В+С на показатели ремоделирования, систолической и диастолической функции ЛЖ.

Наблюдалась тенденция к улучшению систолической функции правого желудочка. Отмечено статистически значимое снижение систолического давления в легочной артерии – СДЛА (см. табл. 3).

На фоне терапии отмечалось снижение уровней показателей нейрогуморальной активации (NT-proBNP), воспаления и фиброза (sST2); см. табл. 3.

Анализ данных опросника MLHFQ продемонстрировал улучшение качества жизни у 22 (64,7%) пациентов (см. табл. 3).

Обсуждение

Сердечная недостаточность (СН) – одно из наиболее грозных осложнений ПОЛ, которое не только ограничивает ее проведение и, как следствие, снижает эффективность, но и представляет значимую клиническую проблему для успешно пролеченных больных, ухудшая прогноз и качество их жизни. Классическим примером поздней кардиотоксичности является антрациклиновая кардиомиопатия.

Таблица 5. Предикторы улучшения ФК ХСН на фоне 6 мес терапии В+С (двухфакторный анализ)**Table 5. Predictors of improvement of the functional class of chronic heart failure on the background of 6 months of V+C therapy (two-factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
ЛТ	0,036	0,002–0,62	0,02
ФВ ЛЖ<40%	20,73	2,03–211,98	0,01

Таблица 6. Предикторы восстановления ФВ ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С (однофакторный анализ)**Table 6. Predictors of the left ventricular ejection fraction recovery on the background of 6 months of V+C therapy (single factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Время от окончания ХТ ≤ 1 г.	10,67	1,57–72,67	0,0016
ЛТ	0,14	0,02–0,89	0,0037
Возраст ≥ 58 лет	0,07	0,01–0,68	0,022

Антрациклин-индуцированная дисфункция ЛЖ в подавляющем большинстве случаев возникает в течение года после завершения ХТ [8], однако симптомы ХСН могут развиваться спустя месяцы и даже годы после окончания лечения ОЗ. При позднем выявлении ХСН, связанная с применением антрациклинов, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [13, 14]. В то же время своевременное выявление антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ/СН позволяет повысить эффективность ее лечения. Так, в работе D. Cardinale и соавт. при назначении стандартной терапии СН (эналаприл и карведилол) улучшения систолической функции ЛЖ удалось добиться у 55% больных с антрациклин-индуцированной кардиомиопатией, однако если время от окончания ХТ превышало 6 мес, полного восстановления ФВ ЛЖ не отмечалось ни у одного больного [7]. Ранее обнаружение антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ и назначение терапии СН (медиана времени после окончания ХТ 3,5 мес) приводили к частичному или полному восстановлению ФВ ЛЖ в 71 и 11% случаев соответственно [8]. Результаты этих работ позволили изменить представление о полной необратимости антрациклиновой кардиомиопатии.

В нашем исследовании медиана времени от окончания ХТ до диагноза ХСН составила 2 года, а до начала терапии В+С – 3 года. Тем не менее мы отметили уменьшение индексированных объемов ЛП и ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ. Через 6 мес наблюдения ФВ ЛЖ возросла как минимум на 5% у 61,8% пациентов, число пациентов с низкой ФВ ЛЖ сократилось в 2 раза, у 20,6% пациентов значение ФВ ЛЖ превысило 50%. Инициация терапии в срок до 1 года от окончания ХТ повышала шансы на восстановление ФВ ЛЖ в 11 раз, что подтверждает важную роль своевременности назначения В+С. V. Gregoriotti и соавт. в проспективном исследовании также продемонстрировали положительное влияние В+С на обратное ремоделирование и ФВ ЛЖ у больных с дисфункцией сердца, связанной с лечением РМЖ (антрациклины в 82% случаев), однако медиана времени от ХТ до назначения препарата составила около полугода [10]. Улучшение систолической функции ЛЖ и правого желудочка при назначении В+С в более отдаленный период (медиана време-

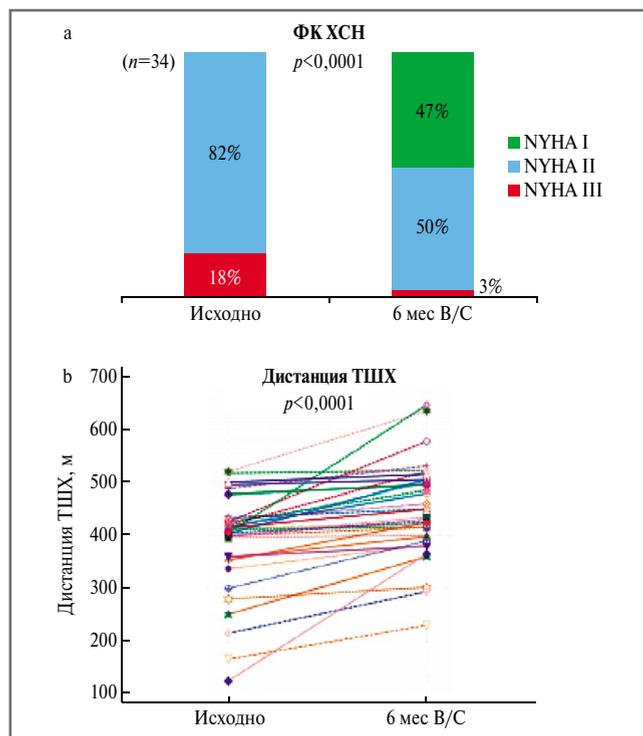


Рис. 1. Динамика ФК ХСН (а) и дистанции ТШХ (б) на фоне 6 мес терапии В+С.

Fig. 1. Dynamics of the functional class of chronic heart failure (a) and 6-minute walk test (b) against the background of 6 months of B+C therapy.

ни от ХТ 9,7 года) показано в работе М. Frey и соавт., включавшей больных с ХСНнФВ и ОЗ в анамнезе (ХТ – в 52%, ЛТ – в 43% случаев) [12].

Помимо времени назначения В+С на эффективность лечения влияли ЛТ и возраст пациентов ≥ 58 лет, снижая вероятность восстановления ФВ ЛЖ в 7 и 14 раз соответственно.

Как и в работах других авторов [10–12], в нашем исследовании у пациентов, получавших В+С в составе терапии ХСН в течение 6 мес, улучшение эхокардиографических параметров сопровождалось снижением уровней показателей нейрогуморальной активации (NT-proBNP), воспаления и фиброза (sST2).

Наряду с параметрами ремоделирования и ФВ ЛЖ к факторам, определяющим прогноз больных, относится ФК ХСН [15]. В нашем исследовании через 6 мес наблюдения увеличение дистанции ТШХ отмечено у всех пациентов, улучшения ФК ХСН достигли 65% больных. Вероятность улучшения ФК на фоне терапии В+С зависела от исходной величины ФВ ЛЖ: шансы оказались значимо выше у пациентов с исходно низкой ФВ, нежели у пациентов с умеренно сниженной ФВ. Помимо исходной ФВ ЛЖ независимым предиктором улучшения ФК явилось отсутствие ЛТ в составе ПОЛ.

Известно, что ЛТ на область средостения и левую половину грудной клетки может оказывать патологическое воздействие практически на все структуры сердца, является одним из наиболее значимых факторов риска поздних осложнений ПОЛ, включая ХСН, и потенцирует кардиотоксичность антрациклинов [16]. В основе радиационно-индуцированной ХСН лежат фиброз миокарда и связанная с ним прогрессирующая диастолическая дисфункция [17].

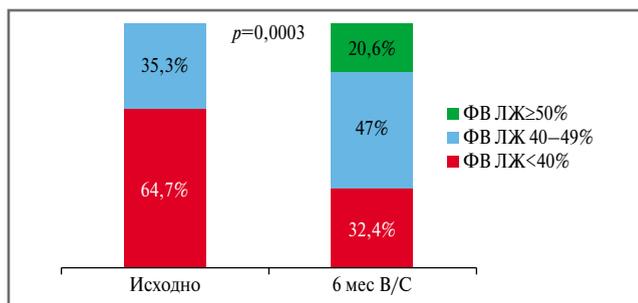


Рис. 2. Динамика ФВ ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С.

Fig. 2. Dynamics of the left ventricular ejection fraction on the background of 6 months of B+C therapy.

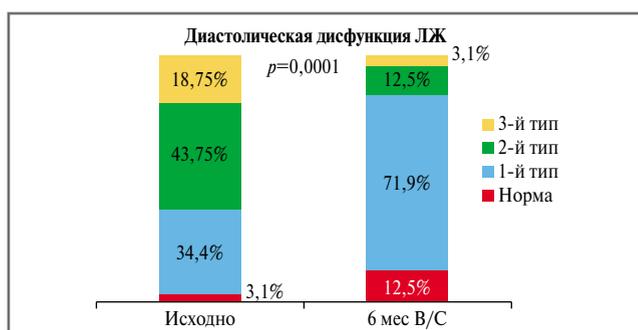


Рис. 3. Динамика доли больных с различным типом диастолической дисфункции ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С (анализ проведен у пациентов с синусовым ритмом).

Fig. 3. Dynamics of the proportion of patients with different type of diastolic dysfunction of the left ventricle against the background of 6 months of B+C therapy (analysis conducted in patients with sinus rhythm).

Систолическая дисфункция миокарда более характерна для пациентов, лечение которых помимо ЛТ включало антрациклины [18]. В нашей работе продемонстрирован еще один важный аспект, связанный с ЛТ, – ее влияние на эффективность лечения ХСН. ЛТ в составе ПОЛ снижала вероятность восстановления ФВ и улучшения ФК у больных, получавших В+С в течение 6 мес.

Основные преимущества В+С по снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с СН продемонстрированы при применении лечебной дозы 400 мг/сут [19], на чем основана рекомендация по достижению целевой или максимально переносимой дозы препарата [20]. В нашей работе улучшение ФК ХСН отмечено у большего числа пациентов, достигших целевой дозы В+С (73% против 58% пациентов), однако различия не являлись статистически значимыми. Мы не выявили зависимости улучшения параметров ремоделирования и ФВ ЛЖ от дозы В+С, что согласуется с результатами исследования А. Martín-García и соавт., продемонстрировавших положительное влияние препарата на эхокардиографические, биохимические и клинические показатели в группах пациентов, получавших не только средние/высокие, но и низкие дозы препарата [11].

Важно отметить благоприятное клиническое течение ХСН на фоне проводимой терапии. За 6 мес наблюдения эскалация диуретической терапии потребовалась 3 пациентам, в одном из случаев декомпенсация ХСН развилась в процессе кардиотоксичного ПОЛ, назначенного в связи

с прогрессированием ОЗ. В то же время у 44% пациентов удалось уменьшить дозу или отменить петлевой диуретик, что согласуется с данными когортных исследований реальной клинической практики, свидетельствующих о снижении дозы диуретиков у пациентов с ХСНнФВ на фоне терапии В+С [21], и связано с известным диуретическим эффектом препарата.

Непереносимость даже низких доз В+С нередко встречается у пациентов с ХСНнФВ и может предсказываться наличием определенных факторов риска [22]. В нашем исследовании препарат отменен из-за нежелательных явлений (зуд) у 1 пациентки. Однако требовалось тщательное титрование дозы препарата во избежание симптомной гипотонии, явившейся основной причиной недостижения целевой дозы В+С. В то же время значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и гиперкалиемию наблюдались редко (у 2 и 1 пациента соответственно), в исследованной группе не отмечено статистически значимого изменения концентрации калия, креатинина и СКФ. Это согласуется с результатами исследований, оценивавших безопасность и переносимость В+С в популяции пациентов с ХСН и ОЗ [12].

Улучшение функционального статуса, хороший профиль переносимости при аккуратном титровании дозы В+С сопровождалось улучшением качества жизни по данным Миннесотского опросника у 2/3 пациентов, завершивших 6-месячное наблюдение в нашем исследовании.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является несравнительный одноцентровый дизайн.

Заключение

В настоящем исследовании терапия В+С на протяжении 6 мес приводила к улучшению функционального состояния, параметров ремоделирования ЛП и ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ, нейрогуморального статуса и качества жизни у пациентов с ХСНнФВ и с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ II–III ФК, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ.

Выявлены факторы, позволяющие определить категорию пациентов, для которой перевод с ИАПФ/БРА на АРНИ может быть наиболее оправдан. Значимым факто-

ром, влияющим на эффективность лечения, представляется ЛТ, которая снижает вероятность улучшения ФК и восстановления ФВ ЛЖ. Помимо отсутствия ЛТ к предикторам улучшения ФК ХСН можно отнести исходно низкую ФВ ЛЖ, к предикторам восстановления ФВ ЛЖ – время менее года после окончания антрациклин-содержащей ХТ и возраст пациентов менее 58 лет.

Терапия В+С при аккуратном титровании дозы хорошо переносится пациентами данной категории.

Принимая во внимание ограничения настоящего исследования, его результаты требуют подтверждения в контролируемых рандомизированных испытаниях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации №2018-9-1).

Funding source. The study was carried out with the support of the Ministry of Health of Russia (clinical trial protocol 2018-9-1).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
В+С – валсартан + сакубитрил
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛТ – лучевая терапия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОЗ – онкологическое заболевание
ОШ – отношение шансов
ПОЛ – противоопухолевое лечение
РМЖ – рак молочной железы
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХТ – химиотерапия
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
sST2 – растворимый ST2-рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21708
2. Росстат. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Ссылка активна на 03.05.2023 [Federal State Statistics Service. Health care. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Accessed: 03.05.2023 (in Russian)].
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620. DOI:10.1038/nrcardio.2015.133
4. Abdel-Rahman O. Risk of cardiac death among cancer survivors in the United States: a SEER database analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(9):873-78. DOI:10.1080/14737140.2017.1344099
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, 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: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.095
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6(1):24. DOI:10.1186/s40959-020-00078-4
11. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):763-7. DOI:10.1002/ehf2.12627
12. Frey MK, Arfsten H, Pavo N, et al. Sacubitril/valsartan is well tolerated in patients with longstanding heart failure and history of cancer and improves ventricular function: real-world data. *Cardiooncology.* 2021;7(1):35. DOI:10.1186/s40959-021-00121-y
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077-84. DOI:10.1056/NEJM200004133421502
14. Nadruz W Jr., West E, Sengelov M, et al. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy. *Heart.* 2019;105(1):34-41. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313234
15. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(23):1861-6. DOI:10.1053/euhj.2002.3282
16. Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, et al. Radiation-related heart and vascular disease. *Future Oncol.* 2015;11(14):2067-76. DOI:10.2217/fon.15.129
17. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. DOI:10.3389/fonc.2015.00039
18. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107:472-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.09.048
19. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin – neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New Eng J Med.* 2014;371(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077
20. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Рубрикатор КР. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Ссылка активна на 03.05.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Chronic heart failure. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed: 03.05.2023 (in Russian)].
21. Canu A, Maurin V, Dos Santos P, Picard F. Results of a single center experience on 200 consecutive patients treated with Entresto (sacubitril/valsartan). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(Suppl. 1):413.
22. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, et al. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail.* 2022;10(7):449-56. DOI:10.1016/j.jchf.2022.04.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2023



OMNIDOCTOR.RU