

# ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова, А.В. Салимова

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Хроническая сердечная недостаточность относится к наиболее грозным и поздним проявлениям кардиотоксичности у онкобольных при лечении противоопухолевыми препаратами. На сегодняшний день лишь две группы препаратов доказали значимые кардиопротективные эффекты у этой категории пациентов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. Недавно появились первые данные об успешном применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые находятся на терапии антрациклинами. **Цель исследования** — оценить эффективность дапаглифлозина в комплексной кардиопротективной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. **Методы.** Проспективное наблюдательное открытое исследование, включившее 116 онкологических пациентов с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, которые получали кардиотоксичную химиотерапию, из них 60 пациентов контрольной группы получали двойную кардиопротективную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, 56 пациентов группы исследования — аналогичную терапию с добавлением дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз утром. Контроль результатов проводился через 6 месяцев с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования, а также дополнительных методов контроля. **Результаты.** Группы сравнения не различались по комбинированной первичной клинической точке (частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказ от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, безопасность применения препарата: наличие инфекции мочеполовых путей и сепсиса), но различались по суррогатным клиническим точкам, динамике уровней мозгового предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) и продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), определяемых в регламентированные исследованием сроки — перед началом химиотерапии и через 6 месяцев. Пациентам, прошедшим все контрольные исследования ( $n=47$ ), по истечении 6 месяцев проведено сравнение уровней тропонина T, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), NT-proBNP и GLS. Отмечено, что динамика тропонина в обеих группах значимо не отличалась ( $p=0,260$ ), также как и показатель ФВ ЛЖ ( $p=0,340$ ), а уровень NT-proBNP значимо снижался в группе исследования на 7,8% в сравнении с контрольной группой ( $p=0,006$ ). Сопоставимые данные были получены и по GLS (снижение в группе исследования на 6,5% в относительных значениях) по сравнению с контрольной группой ( $p=0,008$ ). У 22/47 (46,8%) пациентов была хроническая сердечная недостаточность до начала проведения химиотерапии, у 25/47 (53,2%) хроническая сердечная недостаточность возникла в процессе противоопухолевой лекарственной терапии. В обеих группах зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов, из них ни одного по причине сердечной недостаточности. **Заключение.** Мы полагаем, что снижение маркера сердечной недостаточности и менее выраженное нарушение продольной деформации левого желудочка на фоне добавления ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, отражает их кардиопротективный потенциал. Таким образом, добавление к терапии ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа может замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию.

**Ключевые слова:** кардиоонкология; кардиотоксичность; кардиопротекция; хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

**Для цитирования:**

Пересада А.К., Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Салимова А.В. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью лечения хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию: предварительные результаты. *Клиническая практика*. 2024;15(3):7–16.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629938>

Поступила 03.04.2024

Принята 07.08.2024

Опубликована online 23.09.2024

## THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS FOR THE PURPOSE OF TREATING THE CHRONIC CARDIAC FAILURE IN ONCOLOGY PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY: PRELIMINARY RESULTS

A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova, A.V. Salimova

Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chronic cardiac failure belongs to the most threatening and delayed manifestations of cardiotoxicity in oncology patients receiving the treatment with antitumor medicines. As of today, only two groups of drugs were proven to have significant cardioprotective effects in these categories of patients: angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and beta-adrenergic blockers. Recently, the first data were published on the successful use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with chronic cardiac failure, receiving anthracycline therapy. **AIM:** optimization of cardioprotective therapy in the treatment of chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy. **METHODS:** A prospective observational open-label research was carried out with an enrollment of 116 oncology patients with verified chronic cardiac failure, which were receiving cardiotoxic chemotherapy, of which 60 patients of the control group were receiving double cardioprotective therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers) and the 56 patients of the test group were receiving similar therapy with an addition of Dapagliflozin at a dosage of 10 mg once daily in the morning. The controls of the results were conducted in 6 months by means of laboratory and instrumental examinations, as well as by using additional methods of controlling the results. **RESULTS:** The groups compared did not differ by the combined primary clinical endpoint (the rate of hospitalizations due to cardio-vascular reasons, the refusal to undergo chemotherapy for the reason of chronic cardiac failure progression and the safety of using the drug products: the presence of urinary tract infections and sepsis), but they differed by the surrogate clinical endpoints that included the dynamic trend of the levels of the groups compared did not differ by the combined primary clinical endpoint (the rate of hospitalizations due to cardio-vascular reasons, the refusal to undergo chemotherapy for the reason of chronic cardiac failure progression and the safety of using the drug products: the presence of urinary tract infections and sepsis), but they differed by the surrogate clinical endpoints that included the dynamic trend of the levels of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and the global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle, determined within the timeframes established for the research — before the initiation of chemotherapy and in 6 months. The patients that have passed all the control tests ( $n=47$ ), after the end of the 6 months period, underwent a comparison of the levels of troponin T, left ventricle ejection fraction (LVEF), NT-proBNP and GLS. It was found that the dynamic changes of troponin T levels in both groups did not significantly differ ( $p=0.260$ ), as well as the LVEF indicator ( $p=0.340$ ), while the NT-proBNP level was significantly decreasing in the test group — by 7.8% comparing to the control group ( $p=0.006$ ). Comparable data were obtained for the GLS (the decrease in the test group by 6.5% in relative values) comparing to the control group ( $p=0.008$ ). In 22/47 (46,8%) patients, chronic cardiac failure was diagnosed before the initiation of chemotherapy, in 25/47 (53,2%), chronic cardiac failure was developing during the antitumor medication therapy. In both groups, a total of 17 (16%) fatal outcomes were registered, none of which was caused by the cardiac failure. **CONCLUSION:** We suppose that the decrease in the levels of the cardiac

*failure marker and the less intensive impairment of the left ventricle longitudinal strain with a background of adding sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors to baseline therapy for chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy, reflects their cardioprotective potential. Thus, the sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor Dapagliflozin slows down the progression of chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy.*

**Keywords:** *cardio-oncology; cardiotoxicity; cardioprotection; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.*

**For citation:**

Peresada AK, Dundua DP, Kedrova AG, Oleinikova IN, Salimova AV. The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the purpose of treating the chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy: preliminary results. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):7–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629938>

Submitted 03.04.2024

Revised 07.08.2024

Published online 23.09.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Химиотерапия успешно применяется для лечения злокачественных новообразований, при этом ряд препаратов токсически действует на сердечную мышцу, вызывая гибель кардиомиоцитов, снижение сократительной способности, нарушение ритма сердца, что ведёт к появлению различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1].

Хроническая сердечная недостаточность относится к наиболее грозным и поздним проявлениям кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами. Хроническая сердечная недостаточность при её развитии или прогрессировании не только значительно влияет на качество жизни пациента, даже в случае успешного лечения злокачественного новообразования, но и ухудшает прогноз жизни пациента [2], а в ряде случаев вынуждает прервать проведение химиотерапии или значительно её замедлить.

На данный момент у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы [3] или их комбинации [4]. Постепенно накапливаются данные об успешном применении комбинации ингибитора неприлизиновых рецепторов и блокатора рецепторов ангиотензина (сакубитрила/валсартана) у онкобольных с хронической сердечной недостаточностью [5, 6]. Имеются первые данные об успешном применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у онкологических пациентов с сахарным диабетом, которые получают терапию антрациклинами [7].

**Цель исследования** — оценить эффективность дапаглифлозина в комплексной кардиопротективной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное открытое исследование, включающее 60 онкологических пациентов с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, которые получали кардиотоксичную химиотерапию и двойную кардиопротективную терапию: бисопролол в дозе 1,25 мг 1 раз утром, периндоприл по 2,5 мг 1 раз утром (контрольная группа, дозы титровались при необходимости в зависимости от уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений), и 56 онкологических пациентов, которые получали аналогичную терапию с добавлением дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз утром (группа исследования). Контроль результатов проводился через 6 месяцев в связи с тем, что пациенты имели высокий коморбидный фон, большинство из них — IV стадию онкологического процесса и, как следствие, небольшую ожидаемую продолжительность жизни. За время исследования исключены 3 пациента. Не прошли контрольные точки в срок, установленный протоколом исследования, 9 пациентов. В контрольной группе по истечении 6 месяцев полностью прошли все контрольные исследования 24 пациента, в группе исследования — 23 пациента. Пациенты распределялись с помощью блочной рандомизации 1:1. Статины не включались в схему терапии в связи с отсутствием доказательной базы об их эффективности на момент включения в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

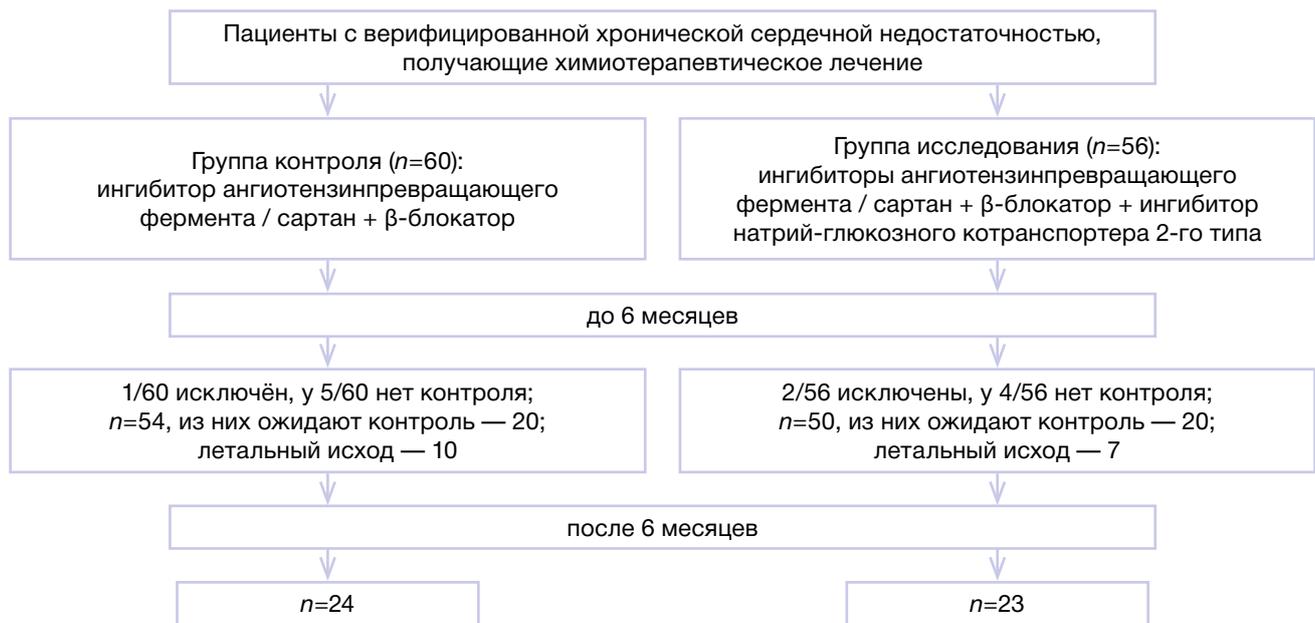


Рис. 1. Дизайн исследования.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** согласие пациента на участие в исследовании; возраст пациентов от 18 до 85 лет; любая стадия онкологического заболевания; наличие хронической сердечной недостаточности I–IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA), которая определялась как повышение N-терминального фрагмента мозгового предсердного натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) >300 пг/мл при отсутствии фибрилляции предсердий или >900 пг/мл при наличии фибрилляции предсердий у лиц до 75 лет, у лиц старше 75 лет — >450 пг/мл, а также наличие клинико-инструментальных данных, которые включают анализ функционального статуса пациента, данные эхокардиографии и клинической картины (в том числе одышку, некардиальная причина которой исключена); расчётная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI >30 мл/1,73м<sup>2</sup> в минуту; артериальное давление выше 100/60 мм рт.ст.; пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Следует указать, что на начальном этапе исследования показаний к назначению дапаглифлозина у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета не было, и пациенты без сахарного диабета включались уже в ходе исследования. Пациентов включали в исследование в момент проведения первого курса химиотерапии или при

последующих курсах химиотерапии при верификации хронической сердечной недостаточности уже в процессе лечения.

**Критерии исключения:** отказ пациента от участия в исследовании; возраст пациента менее 18 лет и более 85 лет; отсутствие хронической сердечной недостаточности I–IV класса по классификации NYHA; острая сердечная недостаточность, стадия декомпенсации, требующая внутривенного введения диуретиков, вазодилататоров, инотропных средств или механической поддержки в течение 1 недели госпитализации; острый инфаркт миокарда, большие операции на сердце, а также транзиторная ишемическая атака или инсульт за последние 3 месяца; скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/1,73м<sup>2</sup> в минуту; артериальная гипотония (артериальное давление ниже 100/60 мм рт.ст.); острые инфекционные заболевания; аутоиммунные заболевания.

### Условия проведения

Лечение и наблюдение за пациентами проводилось в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА).

Больных отбирали из двух отделений — отделения онкологии № 1 и отделения противоопухолевой лекарственной терапии.

Контроль за прохождением всех контрольных точек осуществлялся в ФГБУ ФНКЦ ФМБА и дистанционно в лечебных учреждениях по месту жительства.

#### **Продолжительность исследования**

Набор пациентов проводился в период с декабря 2021 по декабрь 2023 года включительно.

#### **Описание медицинского вмешательства**

После получения информированного согласия пациенты включались в исследование и находились под длительным наблюдением. В качестве первичной документации анализировались истории болезни пациентов: первичный осмотр, осмотры профильных специалистов, лабораторные и инструментальные данные. Затем проводились дообследования в рамках заявленного протокола для сбора всех необходимых данных.

*Лабораторные исследования.* Всем пациентам перед началом химиотерапии проводили следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение тропонина Т и уровня NT-proBNP в плазме крови, клинический анализ мочи. NT-proBNP определяли также спустя 6 месяцев. Анализ крови на тропонин Т проводился перед каждым курсом химиотерапии.

*Инструментальные исследования.* Всем пациентам проводили двухмерную эхокардиографию с оценкой фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона и обязательным измерением глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) на аппарате General Electric Vivid 7. Данные показатели также отслеживались перед началом химиотерапии и спустя 6 месяцев. Рутинно всем пациентам регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях перед каждым курсом химиотерапии. Помимо этого, для оценки эффективности лечения и объективизации симптомов по истечении 6 месяцев всем больным выдавался видоизменённый Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), который позволяет объективизировать наличие симптомов хронической сердечной недостаточности, их выраженность и динамику на весь период наблюдения. Всем больным проводился также тест шестиминутной ходьбы для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности.

#### **Исходы исследования**

В ходе исследования оценивалась первичная (комбинированная) конечная точка: госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, отказ от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, безопасность применения препарата: наличие инфекции мочеполовых путей и сепсиса. Вторичная конечная точка: суммарный клинический показатель, который определяется как функциональный статус пациента и совокупность факторов, определяющих качество жизни и социальные ограничения. Суррогатные конечные точки (оценка динамики уровней NT-proBNP, тропонина Т, фракции выброса левого желудочка и GLS) определяли в регламентированные исследованием сроки — перед началом химиотерапии и через 6 месяцев.

#### **Этическая экспертиза**

Работа выполнена в рамках исследования «Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью лечения хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию», одобренного локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА, который организован и действует в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), ICH GCP и законом Российской Федерации о лекарственных средствах (протокол № 5 от 14.06.2022).

#### **Статистический анализ**

Сбор данных для статистического анализа проводили вручную, систематизировали в таблице Excel и затем обрабатывали в программе SPSS. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Размер выборки не оценивался, поскольку в исследование включались только те пациенты, которые соответствовали критериям включения. Полученные различия были признаны статистически достоверными при  $p < 0,05$  (95% точность).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Объекты (участники) исследования**

В исследовании приняли участие 104 пациента, из них 63 (61%) женщины и 41 (39%) мужчина (табл. 1). Средний возраст составил 68 лет. Представлены более 14 различных локализаций онкологического заболевания: 8 (7,69%) больных имели несколько видов локализации онкологического процесса; рак лёгкого диагностирован у 12 (11,5%) пациентов, рак

Таблица 1

## Характеристика групп пациентов, включённых в исследование

Показатель	Группа контроля n=54 (%)	Группа исследования n=50 (%)
Пол:		
• мужской	20 (34,07)	21 (42)
• женский	34 (62,96)	29 (58)
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	66 [43–84]	72 [48–84]
Локализация онкологического процесса:		
• молочная железа	9 (16,67)	5 (10)
• желудок	6 (11,11)	5 (10)
• лёгкие	5 (9,26)	8 (16)
• колоректальный рак	8 (14,81)	10 (10)
• яичники	8 (14,81)	4 (8)
• поджелудочная железа	1 (1,85)	4 (8)
• другая локализация	21 (38,89)	18 (36)
Монохимиотерапия	9 (16,67)	7 (12,96)
Комбинированная терапия:	45 (83,33)	43 (86)
• фторпиримидины	18 (33,33)	22 (44)
• таксаны и препараты платины	12 (22,22)	7 (14)
• антрациклины	4 (7,41)	5 (10)
• прочие схемы	18 (33,33)	16 (32)
Стадия онкологического заболевания:		
• I	5 (9,26)	3 (6)
• II	6 (11,11)	8 (16)
• III	15 (27,78)	16 (32)
• IV	29 (53,7)	27 (54)
Летальные исходы	10 (18,52)	7 (14)
Гипотония	2 (3,7)	1 (2)

молочной железы — у 14 (13,4%), рак желудка — у 11 (10,2%), колоректальный рак — у 18 (17,3%), рак яичников — у 12 (11,5%), рак поджелудочной железы — у 5 (4,8%). Другие злокачественные опухоли встречались в 39 (37,5%) случаях. Комбинированную химиотерапию получали 88 (85%) больных. Монохимиотерапия проведена 16 (15%) пациентам. Комбинированную химиотерапию с фторпиримидинами получили 40 пациентов (38,4%), таксанами и препаратами платины — 19 (18,2%), антрациклинами — 9 (8,6%), прочие схемы применены в 34 (32,6%) случаях. У 56 (53%) пациентов диагностирована IV стадия онкологического заболевания, у 31 (29,8%) — III стадия, у 14 (13,4%) и 8 (7,6%) — II и I стадии соответственно. Зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов, однако летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах не отмечалось.

Пациенты имели отягощённый коморбидный фон, что повышало их общий сердечно-сосудистый риск (табл. 2): артериальную гипертензию имели 77 (74%) пациентов, фибрилляцию предсердий — 11 (11,5%), ишемическую болезнь сердца — 32 (31%), сахарный диабет — 26 (25%), индекс массы тела, соответствующий ожирению — 16 (15%).

Пациентам, прошедшим все контрольные исследования (n=47), спустя 6 месяцев от начала исследования проведено сравнение уровней тропонина T, NT-proBNP, GLS и фракции выброса левого желудочка. Пациенты распределялись на основании критериев включения с применением блочной рандомизации 1:1. В итоге 24 пациента отобраны в группу контроля, 23 — в группу исследования. В результате отмечено, что динамика тропонина T в обеих группах значимо не отличалась (p=0,26),

Таблица 2

## Распределение коморбидных нозологий по группам исследования

Нозология	Группа контроля n=54 (%)	Группа исследования n=50 (%)
Артериальная гипертензия	37 (68,52)	40 (82)
Фибрилляция предсердий	4 (7,41)	7 (14)
Ишемическая болезнь сердца	17 (31,48)	15 (30)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (14,81)	18 (36)
Индекс массы тела (ожирение)	7 (12,96)	9 (18)

в то время как уровень NT-proBNP значимо снижался в группе исследования на 7,8% по сравнению с контрольной группой ( $p=0,006$ ). Сопоставимые данные получены и по GLS (снижение в группе исследования на 6,5% по сравнению с контрольной группой;  $p=0,008$ ). Показатель фракции выброса левого желудочка в динамике практически не изменялся ( $p=0,340$ ).

У 22 (46,8%) пациентов была хроническая сердечная недостаточность до начала проведения химиотерапии, а у 25 (53,2%) патология развилась в процессе противоопухолевой лекарственной терапии.

### Основные результаты исследования

По истечении 6 месяцев все пациенты с хронической сердечной недостаточностью заполняли видоизменённый Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

В группе контроля у 10 (41,67%) пациентов суммарный клинический показатель, который вычислялся с учётом функционального статуса и совокупности факторов, определяющих качество жизни и социальные ограничения, составлял 50–69%, что соответствует умеренному качеству жизни, наличию умеренных ограничений в физических аспектах жизни; 13 (54%) пациентов имели суммарный клинический показатель 70–89% (хорошее качество жизни, некоторые ограничения в физической активности или других аспектах жизни), и лишь у 1 (4,17%) больного этот показатель составлял 30–49% (низкое качество жизни, серьёзные ограничения в физической функции и других аспектах жизни). В группе исследования у 8 (34,78%) пациентов суммарный клинический показатель равнялся 50–69%, у 14 (60,87%) пациентов отмечен показатель на уровне 70–89%, у 1 (4,35%) больного суммарный клинический показатель равнялся 30–49%. В результате отмечено, что динамика суммарного клинического показателя в обеих группах не отличалась ( $p=0,343$ ).

Зарегистрированы две госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (по одной в каждой группе): пароксизм фибрилляции предсердий и острый инфаркт миокарда. Умерли от сепсиса в связи с развившейся пневмонией 5 пациентов (3 в группе контроля и 2 в группе исследования). Инфекций мочевыводящих путей и отказов от проведения химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности не зарегистрировано. Значимых статистических различий по комбинированной первичной конечной точке не получено ( $p=0,317$ ).

В контрольной группе умерло 10 (41,67%) пациентов, в группе исследования — 7 (30,43%). Проведена детализация смертей: 5 пациентов умерли от сепсиса в связи с развившейся пневмонией; 6 пациентов скончались от прогрессирования онкологического процесса, 1 пациент умер от COVID-19, у 5 больных причина смерти осталась неизвестной. Статистика летальных исходов показывает, что чуть менее 1/5 общего числа пациентов, что составляет 17 (16%) больных, умерли в срок до 6 месяцев. У 6 (5,7%) пациентов смерть наступила в связи с прогрессированием основного заболевания. Это говорит о небольшой продолжительности жизни пациентов с онкологическим профилем. Отметим, что значимой роли патологий сердечно-сосудистой системы в танатогенезе не отмечалось. Летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах не зафиксировано.

### Нежелательные явления

При анализе обеих групп за весь период наблюдения отмечено 3 эпизода гипотонии на фоне приёма базовой кардиопротективной терапии. Один из пациентов принимал исследуемый препарат (дапаглифлозин), который, согласно инструкции по применению и результатам последних многоцентровых рандомизированных клинических исследований, практически не влияет на артериальное давление (отмечено снижение максимум на 3 мм рт.ст.) [8]. Значимой гипогликемии, требующей консультации эндокринолога, или инфекции урогенитальной сферы, требующей консультации уролога, не зарегистрировано. Других значимых нежелательных явлений также не зарегистрировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность кардиопротекции у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию, изучается довольно давно. Хорошо изучены эффекты различных групп противоопухолевого лечения на сердечно-сосудистую систему, которые приводят к возникновению сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, артериальных тромбозов, острому коронарному синдрому, спазму сосудов и венозных тромбозов [9, 10]. Имеются успешные результаты на больших выборках в рамках вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, например, комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов [11]. Основным параметром, определяющим сократительную функцию сер-

дца, считается фракция выброса левого желудочка [12], однако снижение данного параметра — это показатель уже имеющейся дисфункции миокарда, поэтому важно не допустить её развития. Изучение маркеров кардиотоксичности имеет важное значение в предупреждении дисфункции миокарда [1].

Проведено сравнение наступления исходов по комбинированной первичной точке (частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказы от проведения химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инфекции мочеполовых путей и сепсис). Инфекция мочеполовых путей определялась как субфебрильная лихорадка ( $>37^{\circ}\text{C}$ ), лейкоцитоз в общем анализе крови (уровень лейкоцитов  $>11,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и протеинурия ( $>0,5$  г/сут). Результаты оказались сопоставимыми в обеих группах и статистически не различались. Вероятно, это связано с объёмом выборки и небольшим сроком наблюдения за пациентами.

По нашим данным, при изучении показателей тропонина Т выявлена положительная тенденция в группе исследуемого препарата, однако результат был статистически недостоверным. Тропонин Т является самым ранним маркером повреждения миокарда в ответ на различные воздействия, следовательно, он не может быть строго специфичным для процессов формирования хронической сердечной недостаточности под влиянием противоопухолевого лечения.

При сравнении значений фракции выброса левого желудочка в динамике значимой достоверной связи не выявлено, на что, вероятно, влияют временной фактор и большое количество пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка, включённых в исследование.

При изучении показателей NT-proBNP выявлена чёткая достоверная положительная динамика в группе пациентов, принимающих дапаглифлозин. Учитывая специфичность NT-proBNP в диагностике и дальнейшем прогрессировании хронической сердечной недостаточности, можно предположить о прогностической и клинической значимости приёма препарата с целью лечения хронической сердечной недостаточности на раннем этапе (в срок до 6 месяцев) (табл. 3).

При изучении показателей GLS отмечается чёткая достоверная положительная динамика в группе пациентов, принимающих дапаглифлозин. Тенденция схожа с динамикой натрийуретических пропептидов, что, вероятно, свидетельствует об общности патоморфологических процессов, происходящих в миокарде под воздействием химиотерапии, и об

изменениях в сердечной мышце в ответ на данное воздействие (табл. 3).

Немалозначимым фактором для онкологических больных с хронической сердечной недостаточностью является физическая активность. Если тест шестиминутной ходьбы определяет лишь функциональный класс сердечной недостаточности, который значимо не менялся под воздействием химиотерапии, то результаты Канзасского опросника для больных кардиомиопатией показали незначительную положительную тенденцию у пациентов, принимающих исследуемый препарат, однако разница оказалась статистически недостоверной. Вероятно, это связано с включением в исследование преимущественно пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка (93%). Схожие результаты продемонстрированы в смежном исследовании [13]. Тем не менее даже небольшая положительная динамика в столь коморбидной когорте пациентов, функциональная активность которых бывает ограничена воздействием химиотерапевтических препаратов или осложнений, возникающих при прогрессировании основного заболевания, даёт основание предположить об улучшении двигательной активности и повышении качества жизни пациентов.

Важным фактом оказался относительно благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина. Зачастую онкологические пациенты получают мощную иммуносупрессивную терапию, что повышает риск возникновения воспалительных и инфекционных заболеваний. Никаких существенных побочных эффектов от приёма исследуемого препарата на данный момент не отмечено.

Мы считаем, что отмеченные положительные тенденции происходят под влиянием приёма дапаглифлозина и могут свидетельствовать о его роли в профилактике и лечении хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

Таким образом, согласно нашему исследованию, по первичной конечной точке различий между группами исследования не выявлено, что, вероятно, связано с небольшим объёмом выборки и не позволяет судить о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на клинические исходы у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. При этом показатели NT-proBNP и GLS достоверно снижались на фоне терапии исследуемым препаратом, что может свидетельствовать о его защитной роли в предотвращении сердечной недостаточности.

Таблица 3

## Данные по конечным точкам исследования

Показатель	Группа контроля n=54	Группа исследования n=50	p
<b>Первичная конечная точка, n (%)</b>			
Комбинированная (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, отказ от химиотерапии, наличие инфекций мочевыделительной системы или сепсис)	4 (6,67%)	3 (5,36%)	0,317
<b>Вторичная конечная точка, Ме [Q1; Q3]</b>			
Суммарный клинический показатель, %	65,22 [37–83]	66,46 [34–86]	0,343
<b>Суррогатные конечные точки, Ме [Q1; Q3]</b>			
Тропонин Т	20,14 [3,37–48,80]	18,67 [3,35–59,81]	0,260
Мозговой предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP)	608 [56–9345]	511 [60–3163]	0,006
Фракции выброса левого желудочка	56,2 [51–60]	55,9 [48–63]	0,340
Глобальная продольная деформация миокарда (GLS)	-17,6 [-22,6; -16,3]	-18,8 [-22,8; -14,3]	0,008

Предварительные данные обнадеживают, хотя, выборка и невелика, поэтому необходимы более крупные исследования и дальнейшие наблюдения за пациентами, в том числе в рамках многоцентровых мультидисциплинарных исследований.

**Ограничения исследования**

К ограничениям исследования можно отнести то, что оно открытое и одноцентровое. Мы не анализировали исходы отдельно у больных с сахарным диабетом или без диабета, так как на начальном этапе показаний к назначению дапаглифлозина у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета не было, и пациенты без сахарного диабета включались в исследование уже на этапе его проведения после регистрации соответствующего показания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина к базовой терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих химиотерапию, статистически не влияло на частоту госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказам от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инфекции мочеполовых путей и сепсиса. В то же время добавление дапаглифлозина к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, приводило к достоверному снижению уровня NT-proBNP и менее

выраженному снижению продольной деформации миокарда левого желудочка.

Мы полагаем, что снижение маркера сердечной недостаточности и менее выраженное нарушение продольной деформации миокарда левого желудочка на фоне добавления ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, отражает кардиопротективный потенциал препарата и может замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Вклад авторов.** А.К. Пересада — дизайн работы, написание текста, лечение пациентов, поисково-аналитическая работа; Д.П. Дундуа — лечение пациентов, написание и редактирование текста; А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова — лечение пациентов, обсуждение и редактирование текста; А.В. Салимова — лечение пациентов, поисково-аналитическая работа. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**ADDITIONAL INFORMATION**

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** A.K. Peresada — research design, text writing, treatment patients, search and analytical work; D.P. Dundua — writing and text editing; A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova — treatment patients, discussion and text editing; A.V. Salimova — treatment patients, search and analytical work. The 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.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz RD, et al. 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):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(9): 547–558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65
- Seicean A, Alan N. Cardioprotective effect of  $\beta$ -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: Follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3): 420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
- Livi L, Barletta G, Martella F, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1544–1549. EDN: LOSDWK doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395
- Виценья М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 18. С. 108–120. [Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: Opportunities and prospects. *Effect Pharmacother*. 2020;16(18):108–120]. EDN: XQPBGK doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120
- Vitsenya MV, Potekhina AV, Stukalova OV. Onset of heart failure after anthracycline therapy in the adult: Treatment and expectations for recovery. In: Steingart RM, Liu JE, eds. Atlas of imaging in cardio-oncology. Springer, Cham; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70998-3\_27
- Gongora CA, Drobni ZD, Silva TQ. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracycline. *JACC Heart Fail*. 2022;10(8):559–567. EDN: HFMCAZ doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
- McMurray JJ, de Mets DL, Inzucchi SE, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: Baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11): 1402–1411. EDN: DJXU11 doi: 10.1002/ehf.1548
- Joachim A, Joe-Elie S, Javid M, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018;71(2): e1–e8. EDN: GSHTVT doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10271
- Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139(1):212–219. doi: 10.1002/ijc.30062
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14): 1273–1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383
- McMurray JJ, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of dapagliflozin versus placebo on symptoms and 6-minute walk distance in patients with heart failure: The DETERMINE randomized clinical trials. *Circulation*. 2024;149(11):825–838. EDN: JUOOWC doi: 10.1161/circulationaha.123.065061

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Пересада Антон Константинович;**

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Соавторы:

**Дундуа Давид Петрович**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

**Кедрова Анна Генриховна**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760;

e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Олейникова Ирина Николаевна**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336;

e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

**Салимова Алиса Викторовна;**

ORCID: 0009-0000-8381-6627;

e-mail: misa97\_97@mail.ru

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Anton K. Peresada;**

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Co-authors:

**David P. Dundua**, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

**Anna G. Kedrova**, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760;

e-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Irina N. Oleinikova**, PhD;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336;

e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

**Alisa V. Salimova;**

ORCID: 0009-0000-8381-6627;

e-mail: misa97\_97@mail.ru