

Оригинальная статья / Original article

Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами

С.Г. Канорский^{№1}, ORCID: 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru В.П. Павловец², e-mail: pavlovec@mail.ru

- 1 Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
- ² Многопрофильная клиника «МАММЭ»; 350000, Россия, Краснодар, Карасунский проезд, д. 15/2

Резюме

Цель. Сравнение кардиопротективной эффективности валсартана/сакубитрила и кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью (СН) и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих химиотерапию рака молочной железы. Материал и методы. В проспективное исследование включили 112 женщин в возрасте от 53 до 65 лет с систолической СН, получавших оперативное лечение по поводу рака молочной железы с последующей адъювантной полихимиотерапией по схеме FAC (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) - 6 циклов с интервалами между введениями 21 день. После рандомизации проводилась терапия CH с использованием небиволола, эплеренона, а также валсартана/сакубитрила (n = 55) или кандесартана (n = 57). Общеклиническое лабораторное исследование, электрокардиография, суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни выполнялись исходно и повторно после 1, 3 и 6 курсов химиотерапии.

Результаты. В обеих группах наблюдалась тенденция к повышению уровня тропонина I и значительное снижение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Только в группе валсартана/сакубитрила отмечались статистически значимые увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, подавление желудочковых нарушений ритма сердца, улучшение показателей систолической функции левого желудочка и качества жизни при оценке с помощью Миннесотского опросника.

Вывод. В первом рандомизированном исследовании валсартана/сакубитрила показано его превосходство в сравнении с кандесартаном при лечении СН у женщин с раком молочной железы, получавших адъювантную полихимиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубицин.

Ключевые слова: рак молочной железы, сердечная недостаточность, валсартан/сакубитрил, кандесартан, доксорубицин

Для цитирования: Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами. Медицинский совет. 2019;(16):42-48. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First experience of using valsartan/sacubitril in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy

Sergey G. Kanorskiy^{⊠1}, ORCID: 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysq@mail.ru Vadim P. Pavlovets², e-mail: pavlovec@mail.ru

- ¹ Kuban State Medical University; Mitrofana Sedina Ul., 4, Krasnodar, 350063, Russia
- ² MAMMAE Multidisciplinary Clinic; 15/2, Karasunsky Proezd, Krasnodar, 350000, Russia

Objective. Comparison of the cardioprotective efficacy of valsartan/sacubitril and candesartan in women with heart failure (HF) and an initially reduced left ventricular ejection fraction receiving breast cancer chemotherapy.

Material and methods. A prospective study included 112 women aged 53 to 65 years with systolic heart failure, who received surgical treatment for breast cancer followed by adjuvant polychemotherapy according to the FAC scheme (fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide) - 6 cycles with intervals between 21 days of administration. After randomization, HF therapy with nebivolol, eplerenone, and valsartan/sacubitril (n = 55) or candesartan (n = 57) was performed. A general clinical laboratory study, electrocardiography, daily Holter monitoring of an electrocardiogram, echocardiography, a 6-minute walk test, quality of life assessment were performed initially and repeatedly after 1, 3, and 6 chemotherapy courses.

Results. Both groups showed a tendency to troponin I level increase and a significant decrease in the concentration of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. Only the valsartan/sacubitril group showed a statistically significant increase in the 6-minute walk distance, suppression of ventricular cardiac arrhythmias, improved indicators of systolic function of the left ventricle and quality of life when the Minnesota questionnaire was used.

Conclusion. The first randomized trial of valsartan/sacubitril showed superiority compared to candesartan in the treatment of heart failure in women with breast cancer, who received adjuvant chemotherapy, which included anthracycline antibiotic, doxorubicin.

Keywords: breast cancer, heart failure, valsartan/sacubitril, candesartan, doxorubicin

For citation: 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.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика и прогресс методов лечения рака сопровождаются быстрым увеличением количества выживших пациентов [1, 2]. Примерно 90% женщин выживает через 5 лет после установления одного из наиболее распространенных онкологических диагнозов – рак молочной железы [3]. Однако эффективное лечение рака антрациклинами (доксорубицин и др.) приводит к кардиоваскулярным нарушениям - систолической дисфункции сердца, аритмиям, поражениям сосудов и т.д., требующим своевременного выявления и коррекции [4, 5]. Бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и клинически выраженная сердечная недостаточность (СН) являются наиболее серьезными осложнениями лечения рака молочной железы, повышающими риск смерти и приводящими к прерыванию оптимальной программы химиотерапии [1, 3, 6].

Число пациентов с СН увеличивается по мере старения населения и улучшения выживаемости после инфаркта миокарда, при артериальной гипертензии, но также в результате эффективного лечения рака [7]. Расширяется популяция людей с ранее существовавшим сердечнососудистым заболеванием и систолической дисфункцией ЛЖ/СН во время диагностики рака. Эти пациенты представляют собой одну из групп с высоким риском кардиотоксичности при лечении рака, для которой требуется наиболее активная кардиопротективная тактика ведения [8], включающая применение комплекса препаратов с доказанной эффективностью в терапии систолической СН [9, 10]. В хорошо организованном рандомизированном исследовании PRADA кандесартан препятствовал снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ при химиотерапии рака молочной железы [11].

Одним из важных достижений последних лет в лечении СН является внедрение в практику валсартана/сакубитрила, превосходящего во влиянии на клинический статус и прогноз ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [12]. В доступной литературе мы не встретили проспективных исследований валсартана/сакубитрила у больных, получающих терапию по поводу рака молочной железы.

Цель настоящей работы - сравнение кардиопротективной эффективности валсартана/сакубитрила и кандесартана у женщин с СН и исходно сниженной ФВ ЛЖ, получающих химиотерапию рака молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включили 112 женшин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст 59.2 ± 8,6 года), получавших оперативное лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЭ» г. Краснодара в 2017-2019 годах.

Критерии включения:

- 1. Женщины старше 18 лет с 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 Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с ФВ ЛЖ менее 40%.
- 3. Титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 600 пг/мл при включении в исследование.
- 4. Предполагаемая полихимиотерапия, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики.
- 5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1. Непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов 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. HER2-позитивный и Triple negative подтипы опухоли, требовавшие особых, более продолжительных схем химиотерапии.
- 5. 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.

С учетом гормонального статуса опухоли, размеров образования и распространенности процесса пациенткам назначалась адъювантная химиотерапия, включающая антрациклины. По данным иммуногистохимического исследования тканей опухоли выявлялись следующие типы рака: люминальный подтип А (n = 78, 69,6%), люминальный подтип B (n = 34, 30,4%). Использовалась схема химиотерапии FAC (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) из 6 циклов с интервалами между введениями 21 день.

После включения в исследование все пациентки методом случайных чисел распределялись в 2 группы: принимавшие валсартан/сакубитрил (Юперио. «Новартис», Швейцария) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 200 мг 2 раза в сутки; 2) получавшие кандерсартан (Атаканд фирмы «АстраЗенека», Великобритания) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 32 мг 1 раз в сутки. В качестве стандартной терапии хронической СН всем больным назначались небиволол (Небилет фирмы «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 возможной коррекцией дозы в случае гиперкалиемии. Препараты для лечения СН назначались с первого дня химиотерапии.

Кроме общеклинического и стандартного лабораторного исследования, в крови у пациенток определялись уровень NT-proBNP и тропонина I высокочувствительным методом (иммунохимический анализатор ABBOTT Architect i2000SR, США). Инструментальное исследование включало электрокардиографию в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (холтеровский монитор Поли-Спектр-СМ компании «Нейрософт», Россия), трансторакальную эхокардиографию (ультразвуковые сканнеры Logiq 5V фирмы «General Electric», США и Acuson SC 2000 фирмы «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) [13] и диастолической (измерение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ при импульсной допплерографии трансмитрального кровотока - Е, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания ЛЖ при тканевом допплеровском исследовании – е') [14] функций ЛЖ. Проводился тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН. Все исследования выполнялись исходно, после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациенток, приверженных к назначенной фармакотерапии СН, используя пакет прикладных программ «STATISTICA6.1» (StatSoftInc,США). Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Все данные представлены в виде средней арифметической (М), 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 р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по многим оценивавшимся показателям (табл. 1). Не различались и средние суммарные дозы доксорубицина: 402 ± 103 мг/м 2 – в группе валсартана/сакубитрила и $417 \pm 111 \text{ мг/м}^2$ – в группе кандесартана (р = 0,921).

- Таблица 1. Исходные характеристики больных, рандомизированных для лечения валсартаном/сакубитрилом или кандесартаном ($M \pm SD$)
- **Table 1.** Baseline characteristics of patients randomized to treatment with valsartan/sacubitril or candesartan (M ± SD)

Показатель	Валсартан/ сакубитрил	Кандесартан	р
n	55	57	
Возраст, годы	58,4 ± 8,6	59,7 ± 10,2	0,923
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 ± 4,7	30,4 ± 5,3	0,855
Курение в настоящее время, п (%)	8 (11,6)	9 (12,7)	0,875
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (89,9)	66 (93,0)	0,918
Ишемическая болезнь сердца стенокардия I ФК, n (%) стенокардия II ФК, n (%)	28 (40,6) 17 (24,6)	26 (36,6) 20 (28,2)	0,741 0,739
Хроническая СН II ФК, n (%) III ФК, n (%)	53 (76,8) 16 (23,2)	51 (71,2) 20 (28,2)	0,786 0,627
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (14,5)	7 (12,7)	0,456
Систолическое АД, мм рт.ст.	145,0 ± 15,3	148,0 ± 16,9	0,896
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,2 ± 9,7	87,5 ± 9,1	0,922
ЧСС в покое, уд/мин	77,5 ± 8,4	75,1 ± 7,0	0,827
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,1 ± 11,6	83,9 ± 13,5	0,946
вчТропонин I, нг/л	15,6 ± 4,9	16,7 ± 5,8	0,885
NT-proBNP, пг/мл	1043 ± 241	1109 ± 217	0,839
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	357 ± 66	343 ± 72	0,886
Бремя желудочковой экстрасистолии, (%)	7,4 ± 2,0	6,5 ± 2,6	0,784
Неустойчивая ЖТ, п (%)	9 (13,0)	11 (15,5)	0,735
ФВ ЛЖ, %	38,1 ± 4,3	37,6 ± 4,8	0,938
E/e′	15,2 ± 3,0	15,9 ± 3,6	0,881
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,5 ± 2,7	-16,0 ± 3,3	0,907
Качество жизни по MHFLQ, баллы	53,8 ± 6,9	54,7 ± 6,4	0,924
Лучевая терапия левой молочной железы, n (%)	18 (32,7)	16 (28,1)	0,696

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: АД – артериальное давление; вч – высокочувствительный метод определения; ЖТ – желудочковая тахикардия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН.

Средние, достигнутые после периода титрации дозы препаратов, применявшихся для лечения СН, составляли: валсартан/сакубитрил - 178 ± 43 мг/сут; кандесартан -14,5 ± 6,9 мг/сут; небиволол - 7,2 ± 3,3 мг/сут в группе валсартана/сакубитрила и 8.0 ± 3.5 мг/сут (р = 0.868) в группе кандесартана; эплеренон – 46,8 ± 6,7 мг/сут и $43.1 \pm 9.2 \text{ MF/cyt}$ (p = 0,746) соответственно.

Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в ходе контролируемого лечения представлены в таблицах 2 и 3. В обеих группах наблюдалась закономерная тенденция к повышению уровня тропонина I по мере увеличения продолжительности химиотерапии (на 9,6% и 10,2%) с одновременным существенным снижением концентрации NT-proBNP на 28,9% (p = 0,007) и 16,8% (p = 0,035) в группах валсартана/сакубитрила и кандесартана соответственно. К концу химиотерапии дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась на 15,4% (р = 0,039) при лечении валсартаном/сакубитрилом и на 9,0% (р = 0,258) – кандесартаном.

По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы частота желудочковой экстрасистолии существенно уменьшалась в группе валсартана/ сакубитрила (p = 0,013), но не кандесартана (p = 0,245), доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к уменьшению в первой, но практически не изменялась во второй группе. Валсартан/сакубитрил увеличивал ФВ ЛЖ (на 12,3%; р = 0,017) и глобальную продольную деформацию ЛЖ (на 14,5%; р = 0,022), тогда как кандесартан только предупреждал их снижение. При этом оба способа лечения не оказывали значительного влияния на показатель диастолической функции ЛЖ.

Показатель качества жизни достоверно улучшался в группе валсартана/сакубитрила (-16.0%; p = 0.022), но не кандесартана (-1,5%; p = 0,817).

Не отмечалось клинически значимых побочных эффектов терапии (артериальная гипотензия, гиперкалиемия), требовавших отмены проводимой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая токсичность химиотерапии является основной причиной заболеваемости и смертности выживших после эффективного лечения рака молочной железы. Антрациклины, в частности доксорубицин, успешно используются для лечения различных новообразований, таких как рак молочной железы, но их применение может привести к значительной необратимой дисфункции ЛЖ. Антрациклины нарушают репликацию ДНК, активируют генерацию свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК, и перекисное окисление липидной мембраны, ингибируют топосиомеразу 2β, которая активна в покоящихся непролиферирующих клетках, включая кардиомиоциты, что приводит к ингибированию биогенеза митохондрий и активации путей клеточной гибели [15, 16].

К факторам риска кардиотоксичности антрациклинов относятся значительная суммарная их доза, женский пол, артериальная гипертензия, исходная дисфункция ЛЖ [17], имевшиеся у участниц нашего исследования. Также известно, что прогноз СН, индуцированной химиотерапией рака, хуже прогноза СН иного генеза [18]. Поэтому максимальная кардиопротективная терапия начиналась одновременно с химиотерапией рака. Адъювантное лече-

- **Таблица 2.** Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе валсартана/сакубитрила на фоне химиотерапии (M ± SD)
- Table 2. Dynamics of the main clinical, biochemical and echocardiographic parameters in the group of valsartan/ sacubitril during chemotherapy (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 курс	3 курса	Последний курс
n	55	55	55	55
вчТропонин I, нг/л	15,6 ± 4,9	15,8 ± 4,7	17,4 ± 5,5	17,1 ± 4,6
NT-proBNP, пг/мл	1043 ± 241	996 ± 268	820 ± 237	742 ± 188*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	357 ± 66	369 ± 72	381 ± 82	412 ± 79*
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	7,4 ± 2,0	7,6 ± 2,2	4,3 ± 1,5	2,1 ± 1,7*
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	9 (13,0)	7 (10,1)	6 (8,7)	4 (5,8)
ФВ ЛЖ, %	38,1 ± 4,8	37,4 ± 5,0	40,6 ± 4,1	42,8 ± 3,7*
E/e′	15,2 ± 3,0	15,4 ± 3,3	14,7 ± 3,6	14,0 ± 2,8
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,5 ± 2,7	-16,1 ± 2,5	-17,8 ± 3,4	-18,9 ± 3,1*
Качество жизни по MHFLQ, баллы	53,8 ± 6,9	51,2 ± 5,6	47,5 ± 5,9	45,2 ± 5,3*

Примечание. Здесь и в таблице 3:*- p<0,05 при сравнении с исходным значением показателя.

- **Таблица 3.** Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана на фоне химиотерапии (M ± SD)
- Table 3. Dynamics of the main clinical, biochemical and echocardiographic parameters in the candesartan group during chemotherapy (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 курс	3 курса	Последний курс
n	57	57	57	57
вчТропонин I, нг/л	16,7 ± 5,8	16,9 ± 6,2	17,8 ± 6,5	18,4 ± 6,6
NT-proBNP, пг/мл	1109 ± 217	1073 ± 244	1056 ± 203	923 ± 187*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	343 ± 72	351 ± 67	363 ± 77	374 ± 85
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,5 ± 2,6	6,3 ± 2,4	4,7 ± 1,9	4,3 ± 1,7
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	11 (15,5)	11 (15,5)	9 (12,7)	10 (14,1)
ФВ ЛЖ, %	37,6 ± 4,8	37,0 ± 4,6	38,2 ± 4,3	38,7 ± 4,9
E/e′	15,9 ± 3,6	16,2 ± 3,8	15,1 ± 3,3	15,8 ± 4,1
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0 ± 3,3	-15,7 ± 2,9	-16,4 ± 3,5	-16,7 ± 3,3
Качество жизни по MHFLQ, баллы	54,7 ± 6,4	55,6 ± 6,1	57,0 ± 5,3	53,9 ± 6,7

ние кандесартаном, ранее оказавшееся эффективным у женщин с раком молочной железы и исходно нормальной ФВ ЛЖ [11], было достаточно успешным и в нашей работе. Однако только в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и повышение качества жизни пациенток, по-видимому, обусловленное улучшением клинического статуса [19].

Кандесартан признается равноценной альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента во влиянии на исходы у больных с СН [20]. При этом в рандомизированном исследовании PARADIGM-HF у 8 399 пациентов с хронической CH II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ менее 40% валсартан/сакубитрил, по сравнению с эналаприлом. снижал смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализации по поводу СН на 20% (p<0,001), общую смертность – на 16% (p<0,001) [12]. Это позволило рекомендовать замену ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на валсартан/сакубитрил при лечении СН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [21]. Между тем из проекта PARADIGM-HF исключались больные с кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, а также наличием рака с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет. До настоящего времени опубликованы лишь единичные клинические наблюдения успешного применения валсартана/сакубитрила при кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами [22].

В нашем исследовании отмечалась тенденция к повышению уровня тропонина I на фоне химиотерапии в обеих группах, указывая на проявление кардиотоксического действия химиотерапии, которое предполагало снижение ФВ ЛЖ в ходе наблюдения [23]. Однако ФВ ЛЖ оставалась стабильной в группе кандесартана, что согласуется с результатами исследования PRADA [11], и увеличивалась при применении валсартана/сакубитрила. Достоверные позитивные изменения глобальной продольной деформации ЛЖ также отмечались только в группе валсартана/сакубитрила, вероятно, указывая на различие кардиопротективной эффективности сопоставлявшихся препаратов. Несмотря на отсутствие улучшения показателя диастолической функции ЛЖ в обеих группах, что характерно для пациентов онкологического профиля, получающих химиотерапию [24], валсартан/сакубитрил обеспечивал увеличение дистанции 6-минутной ходьбы, улучшая качество жизни больных. Лечение СН с использованием валсартана/сакубитрила представляется наиболее перспективным в настоящее время [25].

Результаты исследований роли NT-proBNP в диагностике кардиотоксичности химиотерапии и прогнозирования исходов при раке молочной железы противоречивы [26-28]. В то же время показано, что контроль уровня NT-proBNP полезнее определения концентрации сердечных тропонинов для выявления субклинической дисфункции ЛЖ [29] и способен предсказывать смертность при однолетнем

наблюдении [30]. В нашей работе лечение систолической СН сопровождалось быстрым и выраженным снижением уровня NT-proBNP в группе валсартана/сакубитрила, что согласуется с сообщениями других авторов [31], и давало возможность надеяться на улучшение прогноза пациенток.

Отсутствие консенсуса экспертов в отношении значения биомаркеров миокарда в определении кардиотоксичности химиотерапии рака [3] позволяет рассматривать их в качестве дополнения к эхокардиографии [32] и оценке функционального статуса больных.

Характерная для пациентов с систолической СН электрическая нестабильность миокарда может усугубляться при лечении антрациклинами с развитием неустойчивой/ устойчивой желудочковой тахикардии и даже фибрилляции желудочков [33]. Наблюдавшееся нами значительное подавление желудочковой эктопической активности в группе валсартана/сакубитрила, вероятно, связано с преимуществом одновременного ингибирования действия ангиотензина II и неприлизина по сравнению с ингибированием влияния только ангиотензина II [34].

Полученные данные указывают на важность и обоснованность раннего интенсивного лечения СН в дополнение к специальной терапии рака, особенно у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Выбирая определенные лекарственные средства в такой ситуации, необходимо учитывать накопленные доказательства их эффективности и безопасности. Эналаприл имеет обширную доказательную базу пользы при лечении кардиомиопатии, обусловленной кардиотоксическим действием химиотерапии рака [35], но значительно уступает во влиянии на прогноз СН валсартану/сакубитрилу [12]. Среди бета-адреноблокаторов сведения о кардиопротективном действии небиволола убедительны [36], но противоречивы в отношении карведилола [37-39] и нейтральны по данным исследований метопролола [11]. Спиронолактон способен противодействовать кардиотоксическому влиянию антрациклинов [40], но повышает уровни прогестерона и, возможно, эстрогенов, поэтому при раке молочной железы предпочтительнее использовать эплеренон.

В процессе нашего исследования не наблюдалось характерных для применявшейся терапии СН побочных эффектов (клинически значимая артериальная гипотензия [41], тяжелая гиперкалиемия [42]), значительная выраженность которых могла потребовать отмены препаратов. Это можно объяснить медленным увеличением [43] и ограничением, включая снижение доз препаратов с учетом переносимости, исходно повышенным уровнем артериального давления и относительно молодым возрастом пациенток.

Несмотря на отсутствие данных крупных рандомизированных контролируемых исследований применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов неприлизина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов при раке молочной железы, представляется целесообразным активное лечение СН при химиотерапии антрациклинами в соответствии с действующими рекомендациями [9, 10, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первом рандомизированном исследовании валсартана/сакубитрила отмечалось его превосходство в сравнении с кандесартаном при лечении СН у женщин с раком молочной железы, получавших стандартную адъювантную химиотерапию, включавшую антрациклиновый антибиотик доксорубицин. Валсартан/сакубитрил, но не кандесартан, значительно улучшал систолическую функцию ЛЖ, клинический статус и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования СН на фоне применения терапии с известным кардиотоксическим эффектом. Полученные данные требуют проверки в крупном рандомизированном клиническом исследовании.

> Поступила / Received: 13.08.2019 Дата рецензирования: 29.08.2019 Принято в печать: 03.09.2019

Список литературы / References

- 1 Zamorano II Lancellotti P Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. Habib G, Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Zamorano J.L., Aboyans V., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Carerj S., Dean V., Erol Ç., Fitzsimons D., Gaemperli O., Kirchhof P., Kolh P., Lancellotti P., Lip G.Y., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Roffi M., Torbicki A., Vaz Carneiro A., Windecker S.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 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). European Journal of Heart Failure. 2017;19(1):9-42. doi: 10.1002/ejhf.654.
- Moslehi J., Fujiwara K., Guzik T. Cardiooncology: a novel platform for basic and translational cardiovascular investigation driven by clinical need. Cardiovascular Research. 2019;115(5):819-823. doi: 10.1093/cvr/cvz048.
- Mehta L.S., Watson K.E., Barac A., Beckie T.M., Bittner V., Cruz-Flores S. Dent S, Kondapalli L., Ky B., Okwuosa T., Piña I.L., Volgman A.S. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(8):e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
- Cappetta D., Rossi F., Piegari E., Quaini F., Berrino L., Urbanek K., De Angelis A. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. Pharmacological Research. 2018;127:4-14. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.016.
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA - A Cancer Journal for Clinicians. 2016;66(4):309-325. doi: 10.3322/caac.21341.
- Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart (British Cardiac Society) 2018;104(12):971-977. doi: 10.1136/ heartinl-2017-312103.
- Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. Cardiac failure review. 2017;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
- Ameri P., Canepa M., Anker M.S., Belenkov Y., Bergler-Klein J., Cohen-Solal A., Farmakis D., López-Fernández T., Lainscak M., Pudil R., Ruschitska F., Seferovic P., Filippatos G., Coats A., Suter T., Von Haehling S., Ciardiello F., de Boer R.A., Lyon A.R., Tocchetti C.G. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):879-887. doi: 10.1002/ejhf.1165.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats AJ.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M.,

- Ruschitzka F. Rutten F.H. van der Meer P. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 10. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E. Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(6):776-803. doi: 10.1016/j. jacc.2017.04.025.
- 11. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W., Gravdehaug B., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bratland Å., Storås T.H., Hagve T.A., Røsjø H., Steine K., Geisler J., Omland T. 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. European heart journal. 2016;37(21):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
- 12. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- 13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal cardiovascular Imaging. 2015;16(3):233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- 14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T. Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.K., Lancellotti P., Marino P., K. Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. 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. European heart journal cardiovascular Imaging. 2016;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
- 15. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart (British Cardiac Society). 2018;104(12):971-977. doi: 10.1136/ heartjnl-2017-312103.

- 16. Stack J.P., Moslehi J., Sayed N., Wu J.C. Cancer therapy-induced cardiomyopathy: can human induced pluripotent stem cell modelling help prevent it? European heart journal. 2019;40(22):1764-1770. doi: 10.1093/eurheartj/ ehx811
- 17. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., Dent S., Douglas P.S., Durand J.B., Ewer M., Fabian C., Hudson M., Jessup M., Jones L.W., Ky B., Mayer E.L., Moslehi J., Oeffinger K., Ray K., Ruddy K., Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology. 2017;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
- 18. Nadruz W.Jr., West E., Sengeløv M., Grove G.L., Santos M., Groarke J.D., Forman D.E., Claggett B., Skali H., Nohria A., Shah A.M. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy. Heart (British Cardiac Society). 2019;105(1):34-41. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313234.
- 19. Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L., Desai A.S., Packer M., Zile M.R., Swedberg K., Rouleau J.L., Shi V.C., Lefkowitz M.P., Katova T., McMurray J.J.V., Solomon S.D.. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. Journal of the American Medical Association cardiology. 2018;3(6):498-505. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0398.
- 20. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., Held P., Michelson E.L., Olofsson B., Östergren J., Pfeffer M.A., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362(9386):772-776. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
- 21. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Г. Е. Гендлин, М. Г. Глезер, С. В. Готье, Т. В. Довженко, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников, Н. Б. Перепеч, Е. И. Тарловская, А. И. Чесникова, А. О. Шевченко, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков, А. С. Галявич, С. Р. Гиляревский, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, Ю. М. Лопатин, М. Ю. Ситникова, В. В. Скибицкий, Е. В. Шляхто. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V. Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Y.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Y.M., Sitnikova M.Y., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology.

- Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(S6):8-158. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
- 22. Sheppard C.E., Anwar M. The use of sacubitril/ valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: A mini case series. Journal of oncology pharmacy practice. 2019;25(5):1231-1234. doi: 10.1177/1078155218783238
- 23. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Tricca A., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Cipolla C.M., Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(2):517-522. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
- 24. Nikitovic D., Juranek I., Wilks M.F., Tzardi M., Tsatsakis A., Tzanakakis G.N. Anthracyclinedependent cardiotoxicity and extracellular matrix remodeling. Chest. 2014;146(4):1123-1130. doi: 10.1378/chest.14-0460.
- 25. Docherty K.F., McMurray JJ.V. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: A new paradigm in heart failure with reduced ejection fraction. International journal of cardiology. 2019;281:179-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.124.
- 26. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Cohen V., Gosavi S., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. The American journal of cardiology. 2011;107(9):1375-1380. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- 27. Feola M., Garrone O., Occelli M., Francini A, Biggi A., Visconti G., Albrile F., Bobbio M., Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. International journal of cardiology. 2011;148(2):194-198. doi: 10.1016/i.iicard.2009.09.564.
- 28. van Boxtel W., Bulten B.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Mandigers C.M., Joosten L.A., Kapusta L., de Geus-Oei L.F., van Laarhoven H.W. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. Biomarkers. 2015;20(2):143-148. doi: 10.3109/1354750X.2015.1040839.
- 29. Caram M.E.V., Guo C., Leja M., Smerage J., Henry N.L., Giacherio D., Rubenfire M., Schott A., Davis M., Hayes D.F., Van Poznak C., Cooney K.A., Hertz D.L., Banerjee M., Griggs JJ. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015;152(1):163-172. doi: 10.1007/s10549-015-3454-8.
- 30. De Iuliis F., Salerno G., Taglieri L., De Biase L., Lanza R., Cardelli P., Scarpa S. Serum biomark-

- ers evaluation to predict chemotherapyinduced cardiotoxicity in breast cancer patients. Tumour biology. 2016;37(3):3379-3387. doi: 10.1007/s13277-015-4183-7.
- 31. Wang Y., Zhou R., Lu C., Chen Q., Xu T., Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2019;8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272.
- 32. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C. Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
- 33. Mazur M., Wang F., Hodge D.O., Siontis B.L., Beinborn D.S., Villarraga H.R., Lerman A., Friedman P.A., Herrmann J. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. JACC. Clinical electrophysiology. 2017;3(2):139-150. doi: 10.1016/j. jacep.2016.08.009.
- 34. de Diego C., González-Torres L., Núñez J.M., Centurión Inda R., Martin-Langerwerf D.A., Sangio A.D., Chochowski P., Casasnovas P., Blazquéz J.C., Almendral J. Effects of angiotensinneprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Heart rhythm. 2018;15(3):395-402. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- 35. Cardinale D., Ciceri F., Latini R., Franzosi M.G., Sandri M.T., Civelli M., Cucchi G., Menatti E., Mangiavacchi M., Cavina R., Barbieri E., Gori S., Colombo A., Curigliano G., Salvatici M., Rizzo A., Ghisoni F., Bianchi A., Falci C., Aquilina M., Rocca A., Monopoli A., Milandri C., Rossetti G., Bregni M., Sicuro M., Malossi A., Nassiacos D., Verusio C., Giordano M., Staszewsky L., Barlera S., Nicolis E.B., Magnoli M., Masson S., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. European journal of cancer. 2018;94:126-137. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
- 36. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., Akkaya H., Kaya E.G., Akpek M. Kalay N., Dikilitas M., Yarlioglues M., Karaca H., Berk V., Ardic I., Ergin A., Lam Y.Y. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. International journal of cardiology. 2013;167(5):2306-2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023
- 37. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. Protective effect of carvedilol on

- adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. Journal of cardiac failure. 2012;18(8):607-613. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.416.
- 38. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M. Morales-Ruiz M., Perea RJ., Monzó M., Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(23):2355-2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- 39. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F., Gonçalves Brandão S.M., Rigaud V.O.C., Higuchi-Dos-Santos M.H., Hajjar L.A., Kalil Filho R., Hoff P.M., Sahade M., Ferrari M.S.M., de Paula Costa R.L., Mano M.S., Bittencourt Viana Cruz C.B., Abduch M.C., Lofrano Alves M.S., Guimaraes G.V., Issa V.S., Bittencourt M.S., Bocchi E.A. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049. 40. Akpek M., Ozdogru I., Sahin O., Inanc M., Dogan
- A., Yazici C., Berk V., Karaca H., Kalay N., Oguzhan A., Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. European journal of heart failure. 2015;17(1):81-89. doi: 10.1002/ejhf.196.
- 41. Vardeny O., Claggett B., Kachadourian J., Pearson S.M., Desai A.S., Packer M., Rouleau J., Zile M.R., Swedberg K., Lefkowitz M., Shi V., McMurray JJ.V., Solomon S.D. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circulation. Heart failure. 2018;11(4):e004745. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745.
- 42. Vijayakumar S., Butler J., Bakris G.L. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. European heart journal supplements. 2019;21(Suppl A):A20-A27. doi: 10.1093/eurheartj/suy030.
- 43. Senni M., McMurray JJ.V., Wachter R., McIntyre H.F., Anand I.S., Duino V. Sarkar A., Shi V., Charney A. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. European journal of heart failure. 2018;20(3):491-500. doi: 10.1002/ejhf.1054.

Информация об авторах:

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail kanorskysg@mail.ru Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог, Многопрофильная клиника «МАММЭ»; 350000, Россия, Краснодар, Карасунский проезд, д. 15/2; аспирант кафедры терапии №2 ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: v-pavlovec@mail.ru

Information about the authors:

Sergey G. Kanorskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Therapy No. 2 Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina Ul., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail kanorskysg@mail.ru

Vadim P. Pavlovets, Cardiologist, MAMMAE Multidisciplinary Clinic; 15/2, Karasunsky Proezd, Krasnodar, 350000, Russia; a postgraduate student of Chair for Therapy No. 2 Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina Ul., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: v-pavlovec@mail.ru