

УДК : 616.12-008

*К.А. Трегубов, И.И. Резник, П.А. Климов*  
**АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ  
У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
(ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;  
ФКУЗ «Пятый Военный клинический госпиталь ВВ МВД России»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

*K.A. Tregubov, I.I. Reznik, P.A. Klimov*  
**THE ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY  
IN PATIENT WITH BREAST CANCER  
(THE DESCRIPTION OF THE CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE)**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;  
FKUZ «5 Military Clinical Hospital of the MIA of Russia»,  
Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме.** В статье приводится клинический разбор случая обследования и лечения пациентки с относительно редкой патологией в клинике внутренних болезней — антрациклин-индуцированной кардиомиопатией (АКМП). Также рассмотрены некоторые вопросы о распространенности, патогенезе, клинической картине, возможностях диагностики, лечения и профилактики АКМП.

**Ключевые слова:** антрациклиновая кардиотоксичность, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (СН)

**Abstract.** The article provides the analysis of clinical cases of examination and treatment of the patient with a relatively rare disease in the clinic of internal diseases - anthracycline-induced cardiomyopathy. Also consider some questions about the prevalence, pathogenesis, clinical presentation, diagnostic capabilities, treatment and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy.

**Keywords:** anthracycline cardiotoxicity, cardiomyopathy, heart failure

Антибиотики антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубицин и др.) являются одними из наиболее эффективных у онкологических больных, в частности, в лечении рака молочной железы, и входят в большинство стандартных схем химиотерапии этого заболевания. Однако их активное клиническое применение ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием, которое может привести как к бессимптомной систолической дисфункции, так и к развернутой клинике хронической сердечной недостаточности (ХСН) с крайне неблагоприятным прогнозом.

В целом кардиотоксический эффект химиопрепаратов становится все более актуальным в связи с увеличением числа онкологических больных, повышением агрессивности и эффективности их лечения, увеличением продолжительности жизни и числа излеченных от рака. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества клинической онкологии [1], антрациклины занимают одно из первых мест по частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов.

Истинную распространенность АКМП определить достаточно сложно. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность

ХСН составляет 3,0% у больных, получивших кумулятивную дозу доксорубина 400 мг/м<sup>2</sup>, с увеличением до 7,5% при общей дозе 550 мг/м<sup>2</sup> и 18,0% — на фоне 700 мг/м<sup>2</sup>[2].

Механизм токсического действия антрациклинов обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза и митохондриальную дисфункцию [3]. Еще одним механизмом повреждения является активация перекисного окисления липидов [4]. Антрациклины не только угнетают ДНК-топоизомеразу II, но и подвергаются одно- и двухэлектронному окислению, в результате чего образуются свободные радикалы, обладающие высокой цитотоксичностью [5]. Также имеет значение нарушение работы креатинкиназной системы, способствующей снижению выработки аденозинтрифосфорной кислоты и фосфокреатинина [6]. Индуцируемое доксорубицином нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) связано также с вегетативным дисбалансом, чаще с преобладанием симпатического тонуса.

Доксорубицину свойственен первый тип кардиотоксичности, характеризующийся деструктивно-

некротическим поражением клеток и необратимостью процесса, в отличие от второго типа кардиотоксичности (трастузумаб) с преимущественно обратимым характером поражения сердца.

Проявления АКМП включают дилатацию камер сердца (от бессимптомных вариантов до ярких проявлений застойной ХСН), нарушения ритма и проводимости различной степени тяжести, но с неизменно прогрессирующим характером течения.

Дебют кардиотоксичности может быть ранним и поздним. Вариант с ранним началом характеризуется возникновением левожелудочковой дисфункции вскоре после применения антрациклинового производного, далее возможны два сценария развития событий: уменьшение симптоматики с прекращением терапии, либо хроническое прогрессирующее течение.

Вариант с поздней токсичностью клинически может проявляться через 1 год и более после завершения химиотерапии. Манифестация возникает на фоне довольно резкого уменьшения толщины стенок левого желудочка, что приводит к прогрессивному снижению насосной функции сердца.

В диагностическом поиске традиционно используется электрокардиография (ЭКГ), которая весьма актуальна, но, к сожалению, в данной ситуации не обладает достаточной специфичностью.

В Минимальных клинических рекомендациях Европейского Общества Медицинской Онкологии 2010 г. [7] с целью мониторинга предлагается использовать эхокардиографию (ЭхоКГ) у всех пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно старше 60 лет, или с состоявшимися сердечно-сосудистыми событиями. Повторное проведение ЭхоКГ показано после достижения 1/2 общей дозы доксорубина или дозы 300 мг/м<sup>2</sup> (у лиц старше 60 лет — 240 мг/м<sup>2</sup>). Также рекомендуется контрольная ЭхоКГ через 3, 6 и 12 месяцев после окончания терапии. Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ более 20% от исходного уровня (или ФВ менее 50%) требует пересмотра схемы химиотерапии, назначения сердечно-сосудистых препаратов и более активного наблюдения. Необходимо также учитывать, что снижение ФВ ЛЖ на фоне терапии доксорубином происходит только при значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов.

Диагностические тесты могут включать проведение эндомикардиальной биопсии, позволяющей выявить изменения структуры как эндокарда, так и миокарда [7].

С целью ранней диагностики кардиотоксичности используются различные биомаркеры. Так, даже небольшое повышение уровня тропонина I (TnI) после введения химиопрепарата считается мощным индикатором повреждения ЛЖ и предиктором неблагоприятного прогноза [8, 9].

До настоящего времени не проводилось специальных крупномасштабных исследований по лечению пациентов с АКМП, в то время как прогноз у этих больных значительно более неблагоприятный, чем при других вариантах систолической СН. Так, в ранних исследованиях однолетняя смертность больных с

АКМП достигала 50% [10].

Лечение пациентов АКМП с развернутой клиникой ХСН проводится в соответствии с общими рекомендациями, хотя доказательная база для этой когорты пациентов достаточно слабая — имеются исследования, в которых получены данные об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и б-блокаторов. Так, в исследовании 25 пациентов с АКМП достоверное увеличение ФВ ЛЖ отмечено только на фоне комбинированной терапии ИАПФ и б-блокатором [11]. В исследовании D. Cardinale назначение на фоне химиотерапевтического лечения комбинации эналаприла и карведилола 201 пациенту с ФВ ЛЖ <45% привело к восстановлению функции ЛЖ у 42% [12]. При этом эффективность терапии зависела от времени ее начала: ни у одного из пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, сохраняющейся более 6 месяцев, ответа на лечение не отмечено.

Также недостаточно данных о возможностях профилактики кардиотоксичности. Так, в рандомизированном исследовании у 50 пациентов шестимесячное назначение карведилола в суточной дозе 12,5 мг препятствовало снижению ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии, в то время как в контрольной группе ФВ ЛЖ снизилась на 17% [13]. Той же группой авторов было показано, что шестимесячное назначение небиволола в дозе 5 мг/сут препятствует росту конечного диастолического размера ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида. В открытом рандомизированном исследовании D. Cardinale и соавт. назначение эналаприла в течение года пациенткам с повышением TnI на фоне химиотерапии препятствовало снижению ФВ ЛЖ, в то время как в контрольной группе значимое снижение ФВ ЛЖ отмечено у 43% больных [14]. С другой стороны, в трехлетнем проспективном исследовании 147 пациентов с лимфомой не было обнаружено данных о протективном действии эналаприла и метопролола [15]. Необходимо отметить, что большинство препаратов, предлагаемых в качестве первой линии для коррекции кардиотоксичности, вызывают снижение артериального давления. Вместе с тем, подавляющая часть пациентов не имеет сопутствующей артериальной гипертензии, и данное обстоятельство значительно ограничивает возможности фармакотерапии. В связи с этим повышается актуальность метаболической терапии, имеются единичные сообщения о положительном действии триметазида [16, 17], статинов [18], реамберина [19].

#### Клиническое наблюдение

Пациентка М, 41 г., поступила в 5 Военный клинический госпиталь ВВ МВД России 14.09.2015 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках и в горизонтальном положении, общую слабость, отеки голеней, отсутствие аппетита, умеренные боли в средних отделах живота, легкое вздутие живота, покалывание и онемение в стопах.

Из анамнеза — в мае 2010 г. диагностирован умеренно дифференцированный рак левой молочной же-

лезы, в связи с чем 09.06.10 г. выполнена операция гемирезекции левой молочной железы по Блохину. Гистологическое заключение: крупноклеточный G 2–3 протоковый рак с инфильтрирующим ростом, метастазы в двух лимфоузлах. В период с июня по ноябрь 2010 г. проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ): циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил. В январе-марте 2011 г. — лучевая терапия, начата терапия тамоксифеном. В последующем самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, каких-либо жалоб, позволяющих заподозрить патологию сердечно-сосудистой системы, не предъявляла.

В феврале 2015 г. диагностирован рецидив заболевания, по поводу чего 19.02.2015 г. выполнена операция: широкое иссечение рецидивной опухоли левой молочной железы. В период с апреля по июнь 2015 г. проведено 4 курса ПХТ — паклитаксел, доксорубин. Суммарная доза доксорубина после 10 курсов ПХТ составила 900 мг (500 мг/м<sup>2</sup>).

С августа 2015 г. появилась умеренная одышка при обычных физических нагрузках. В сентябре 2015 г. онкологом направлена на ЭхоКГ, по данным которой (04.09.2015 г.) выявлено снижение сократительной функции миокарда (ФВ ЛЖ 42%). Рекомендованную консультацию кардиолога не прошла. Постепенно интенсивность одышки нарастала, появилась отечность голеней, 14.09.2015 г. родственниками доставлена в стационар.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное явлениями декомпенсации СН, госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации. Положение вынужденное с приподнятым изголовьем (в горизонтальном положении усиливается одышка), быстро утомляется при разговоре. Правильного телосложения, нормального питания, кожный покров бледный, нормальной влажности, отеки нижних конечностей до верхней трети голеней, периферические лимфоузлы не увеличены. Левая молочная железа меньше правой, на коже имеются послеоперационные рубцы, очаговых образований не определяется, выделений из соска нет. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии — ясный легочной звук, притупление в нижних отделах справа. Аускультативно дыхание с жестким оттенком, ослаблено в нижних отделах, больше справа, хрипов нет. Частота дыхательных движений 32–34 в минуту. SpO<sub>2</sub> 86%. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 5 межреберье по левой срединно-ключичной линии ослаблен. Границы относительной сердечной тупости не изменены, тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент второго тона над легочной артерией, частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 в мин., артериальное давление 80 и 50 мм рт.ст. Центральное венозное давление (ЦВД) 42 см вод.ст. Язык обложен сероватым налетом, влажный. Живот умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в мезогастральной области. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется.

Лабораторные исследования: эритроциты  $3,69 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 88 г/л, аспаратаминотранс-

фераза 2520 Е/л, аланинаминотрансфераза 1865 Е/л, щелочная фосфатаза 222 Ед/л, общий белок 54,9 г/л, альбумин 34,3 г/л, сывороточное железо 1,6 мкМ/л, лактатдегидрогеназа 1827 Ед/л, С-реактивный белок 32,4 г/л, тропонин Т отр, креатинфосфокиназа 353,6 Е/л, креатинфосфокиназа-МВ 29 Ед/л. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 124 в минуту, признаки перегрузки правых отделов, умеренные изменения в миокарде диффузного характера.

ЭхоКГ: левое предсердие увеличено (37,1×58 мм). Левый желудочек: конечный диастолический размер 54,9 мм, конечный систолический размер 47,9 мм, конечный диастолический объем 147 мл, конечный систолический объем 107 мл, ФВ 27%, фракция укорочения 12,9%. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 10,4 мм, толщина задней стенки левого желудочка 7,9 мм, гипокинезия МЖП. Правый желудочек 36 мм, правое предсердие 50×43 мм. Нижняя полая вена 26,4 мм, коллабирование менее 50%. Тромб в области верхушки левого желудочка 18,7×26,5 мм. Умеренная легочная гипертензия — 31 мм рт.ст.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: выявлена свободная жидкость в небольшом количестве в подпеченочном пространстве, правосторонний нефроптоз, со стороны других органов без признаков патологии. УЗИ плевральных полостей: справа свободная жидкость 1200 мл, слева 600 мл.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки подтвержден двусторонний гидроторакс, очаговых и инфильтративных изменений, увеличения лимфатических узлов средостения не выявлено.

Цитологическое исследование плевральной жидкости — выявлена выраженная пролиферация мезотелия, комплексы атипичных клеток (железистый рак?).

Учитывая суммарную дозу доксорубина 900 мг, полученную пациенткой в объеме ПХТ, и отсутствие других этиологических факторов СН, диагностирована антрациклин-индуцированная кардиомиопатия.

Сформулирован следующий клинический диагноз: Рак (умеренно дифференцированная аденокарцинома) левой молочной железы T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>G<sub>3</sub> второй «А» стадии, прогрессирующее течение. Комбинированное лечение: операции (09.06.2010 г.) гемирезекция левой молочной железы по Блохину, (18.02.2015 г.) широкое иссечение рецидива опухоли левой молочной железы. Адыовантная полихимиотерапия — десять курсов. Двусторонний метастатический экссудативный плеврит. Токсическая (антрациклин-индуцированная) кардиомиопатия. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии (асцит, двусторонний гидроторакс, периферические отеки), 3 Ф.К. (по NYHA). Пристеночный тромб левого желудочка. Вторичный гепатит смешанного генеза (кардиогенный, токсический). Хроническая вторичная железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Усилия терапии были направлены на купирование проявлений СН. На интенсивном этапе терапии значительная систолическая дисфункция ЛЖ, гипотен-

зия, тахикардия, признаки застоя в малом круге кровообращения требовали применения инотропной поддержки (добутамин) в комбинации с внутривенным введением нитратов, лазикса. Также использовались диувер 5 мг/сут. и антагонист минералокортикоидных рецепторов верошпирон 200 мг/сут.

В связи со склонностью к артериальной гипотензии имели место ограничения в одновременном назначении ИАПФ и  $\beta$ -блокаторов. Отмечалась четкая корреляция уровня ЦВД и проявлений СН. Относительной стабилизации состояния удалось достичь на значениях ЦВД 12–16 см вод.ст. С учетом достоверно доказанного ухудшения прогноза при длительном применении добутамина в условиях значительно сниженной ФВ ЛЖ и тахикардии, последний был заменен на дигоксин, начата титрация дозы бисопролола с 1,25 мг/сут. Также использовались гемапаксан 0,4 мл/сут, предуктал МВ 70 мг/сут, неотон 20 г на курс лечения. Дважды выполнена плевральная пункция. С учетом наличия тромба в полости левого желудочка был назначен ривароксабан 15 мг/сут. По поводу сопутствующей патологии пациентка получала ликферр в/в, адметионин (гептрал) в/в, урсодезоксихолевую кислоту (урсосан) в капсулах.

В результате явления ХСН постепенно регрессировали: асцит и периферические отеки разрешились, объем жидкости в плевральных полостях уменьшился, ФВ ЛЖ возросла до 38%, одышка значительно уменьшилась. В связи с тем, что после компенсации СН показатели печеночных аминотрансфераз значительно снизились, явления цитолиза расценены как проявления «застойной печени». Пациентка была выписана для дальнейшего амбулаторного лечения с рекомендациями: бисопролол 3,75 мг, дигоксин 0,125 мг, диувер 5 мг, верошпирон 50 мг, ривароксабан 15 мг, триметазидин МВ 35 мг  $\times$  2 раза в день.

В ходе дальнейшего амбулаторного наблюдения зарегистрировано неуклонное уменьшение размеров тромба левого желудочка (начальный размер 18,7 $\times$ 26,5 мм, 26.10.2015 г. — 9,4 $\times$ 17,0 мм) вплоть до

полного исчезновения (с 15.12.2015 г. тромб не визуализировался), в связи с чем ривароксабан был отменен.

**Заключение.** В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано развитие АКМП, сопровождающейся тяжелой СН. Выявлен отчетливый дозозависимый характер кардиотоксичности доксорубина. После первого курса ПХТ в 2011 г. суммарная доза доксорубина составила 540 мг (300 мг/м<sup>2</sup>), при этом клинические проявления АКМП отсутствовали. При достижении суммарной дозы 900 мг (500 мг/м<sup>2</sup>) в результате второго курса ПХТ, АКМП манифестировала достаточно быстро прогрессирующей СН.

Следует отметить важную особенность представленного клинического наблюдения, заключающуюся в значительном снижении глобальной сократительной функции левого желудочка при отсутствии его дилатации.

К сожалению, в настоящее время практически нет четких критериев диагноза АКМП — данное заключение можно сделать при наличии в анамнезе ПХТ и отсутствии при этом других факторов риска развития СН. Кроме того, мы не располагаем конкретными рекомендациями по профилактике и лечению ХСН на фоне данной патологии, и терапия в лучшем случае осуществляется согласно общим рекомендациям по ведению пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [20, 21].

В этой связи весьма важным представляется полученный в нашем наблюдении достаточно удовлетворительный ответ на подобранную медикаментозную терапию, включающую бисопролол, торасемид, верошпирон, дигоксин. Кроме того, подтверждена возможность инициации терапии систолической ХСН при наличии исходной гипотонии с  $\beta$ -блокатора, без ИАПФ. Эффективность такого подхода в лечении пациентов ХСН с исходными тахикардией и гипотонией была впервые продемонстрирована в исследовании CIBIS III [22].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Curigliano G1, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
2. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710–7.
3. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. Heart Metab 2007; 35: 1–7.
4. Singal PK, Iliscovic N, Timao U et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. FASEB J 1997; 11 (12): 931–6.

## REFERENCES

1. Curigliano G1, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
2. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710–7.
3. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. Heart Metab 2007; 35: 1–7.
4. Singal PK, Iliscovic N, Timao U et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. FASEB J 1997; 11 (12): 931–6.

5. Doroshow JH. Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *N Engl J Med* 1991; 324: 843–45.
6. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure *J Physiol* 2003; 555 (1): 1–13.
7. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 423–428.
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749–54.
9. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. 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.
10. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 1: 710–7.
11. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2196–201.
12. 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.
13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2258–62.
14. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114 (23):2474–81.
15. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallelgroup, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85 (11).
16. Tallarico D, Rizzo V, Di Mario V. Miocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced Cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; Mar-Apr; 54 (2): 219-27.
17. Вату́тин Н.Т., Кали́нкина Н.В., Риджок В.В., Сто́лика О.И.. Влияние триметази́дина на вариабельность сердечного ритма и систолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. 658/2005; С 46-51.
18. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; Aug 23; 58(9): 988-9.
19. Резникова Е.А., Косенок В.К., Нечаева Г.И., Меркулов В.Н., Резников А.С.. Влияние препарата реамберин на кардиотоксическое действие антрациклинов в лечении местно-распространенного рака молочной железы. Вестник Санкт-Петербургской
5. Doroshow JH. Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *N Engl J Med* 1991; 324: 843–45.
6. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure *J Physiol* 2003; 555 (1): 1–13.
7. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 423–428.
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749–54.
9. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. 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.
10. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 1: 710–7.
11. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2196–201.
12. 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.
13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2258–62.
14. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114 (23):2474–81.
15. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallelgroup, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85 (11).
16. Tallarico D, Rizzo V, Di Mario V. Miocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced Cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; Mar-Apr; 54 (2): 219-27.
17. Vatútin N.T., Kalínkina N.V., Ríggok V.V., Stólika O.I. Effect of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular diastolic dysfunction in patients receiving anthracycline antibiotics. *Bulletin of Kharkiv National University named after VN Karazin*. 658/2005; pp 46-51.
18. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; Aug 23; 58(9): 988-9.
19. Reznikova E.A., Kosenok V.K., Nechaeva G. I., Merculov V.N., Reznicov A.S. Effect of the drug on reamberin cardiotoxicity of anthracyclines in the

- медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2004. № 4. С. 123–126.
20. Кардиология. Национальное руководство / Беленков Ю.Н. и др. / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – С. 887–900.
21. Мареев В. Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013г.
22. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
23. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. и др. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина // Кардиосоматика. – 2012. – № 3. – С. 65–69.
- treatment of locally advanced breast cancer. *Bulletin of St. Petersburg State Medical Academy named after II Mechnikov*. 2004. No. 4. pp. 123–126.
20. *Cardiology. National leadership*. Delencov U.N. et al. Edited by Belencov U.N., Organov R.G. – M.: GEOTAR – Media, 2008. pp. 887–900.
21. Mareev V.U., Ageev F.T., Arutunov G.P., Koroteev A.V., Mareev U.V., Ovchinnicov A.G. National guidelines PRAs, the RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision), 2013.
22. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
23. Vasyuk Y.A., Scolnic E.L., et al. Anthracycline cardiotoxicity: prospects for the use of ivabradine. *Kardiosomatika*. 2012. No. 3. Pp. 65–69.

## Авторы:

Трегубов Константин Александрович  
ФКУЗ «Пятый Военный клинический госпиталь ВВ МВД России»  
Начальник кардиологического отделения  
Российская федерация, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10  
katregubov@mail.ru

Резник Инна Ильинична  
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»  
Д.м.н., профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки  
Российская Федерация, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
inna-reznik2008@yandex.ru

Климов Павел Анатольевич  
ФКУЗ «Пятый Военный клинический госпиталь ВВ МВД России»  
Начальник кабинета экстракорпоральных методов дезинтоксикации  
Российская федерация, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10

## Authors:

Tregubov Konstantin A.  
FKUZ «5 Military Clinical Hospital of the MIA of Russia».  
Head of the cardiology department.  
Russian Federation, 620036, Yekaterinburg, 10 Soboleva str.  
katregubov@mail.ru

Reznik Inna I.  
Ural State Medical University Ministry  
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of therapy faculty training and professional retraining.  
Russian Federation, 620219, Yekaterinburg, 3 Repina St.  
inna-reznik2008@yandex.ru

Klimov Pavel A.  
FKUZ «5 Military Clinical Hospital of the MIA of Russia».  
Head of Cabinet of extracorporeal methods of detoxification.  
Russian Federation, 620036, Yekaterinburg, 10 Soboleva St.

Дата поступления – 01.04.2016

Received – 01.04.2016

## Образец цитирования:

Трегубов К.А., Резник И.И., Климов П.А. Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия у пациентки с раком молочной железы (Описание случая и обзор литературы). *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016, №2, с. 30-35, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-30-35

## For citation:

Tregubov K.A., Reznik I.I., Klimov P.A. The Anthracycline-induced Cardiomyopathy in Patient with Breast Cancer (The description of the case and review of the literature). [Antratsiklin-indutsirovannaya kardiomiopatiya u patsientki s rakom molochnoi zhelezy (opisanie sluchaya i obzor literatury)] *Vestnik uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki – Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki*. 2016, no. 2, pp. 30-35. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-30-35 [In Russ.]