

СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ В ВЫЯВЛЕНИИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Крикунова О. В.¹, Васюк Ю. А.¹, Висков Р. В.², Крикунов П. В.¹, Иванова С. В.¹, Коник В. А.²

На сегодняшний день химиотерапия — один из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови. Однако клинический эффект химиопрепаратов не всегда сопоставим с их профилем безопасности. Эти факты служат бесспорными доказательствами необходимости всестороннего изучения проблем, связанных с побочными реакциями химиопрепаратов, и, в частности, их кардиотоксичности, то есть обратимого и/или необратимого повреждения кардиомиоцитов. На настоящий момент самыми чувствительными и специфичными маркерами альтерации клеток миокарда являются сердечные тропонины Т и I. В соответствии с этим, основными целями статьи стали анализ литературных данных по вопросу использования сердечных тропонинов для выявления кардиотоксичности различных химиопрепаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями и привлечение внимания исследователей к разработке этого перспективного направления. В статье приведен обзор ключевых пунктов дизайна всех, доступных на сегодняшний день, исследований по заданной тематике, представлен обобщенный анализ их результатов, выполнен сводный анализ Российских и Европейских рекомендаций на предмет упоминаний применения тропониновых тестов у онкологических пациентов.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 119–125
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>

Ключевые слова: тропонин, кардиотоксичность, химиотерапия.

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева, Москва, Россия.

Крикунова О. В.* — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Васюк Ю. А. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Висков Р. В. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Крикунов П. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с/ф, Иванова С. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Коник В. А. — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации для пациентов с острым инфарктом миокарда.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 pavkrik@mail.ru

ВГН — верхняя граница нормы, ВПР — время изоволюмического расслабления, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, МАИР — международное агентство по изучению рака, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, сТн — сердечный тропонин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии, RUSSCO — Российское общество онкологических терапевтов.

Рукопись получена 15.11.2015
 Рецензия получена 17.11.2015
 Принята к публикации 24.11.2015

CHEMOTHERAPY CARDIOTOXICITY SCREENING WITH CARDIAC TROPONINS

Krikunova O. V.¹, Vasyuk Yu. A.¹, Viskov R. V.², Krikunov P. V.¹, Ivanova S. V.¹, Konik V. A.²

Recently, chemotherapy is one of the most trustworthy methods for treatment of malignant tumors and blood pathology. However clinical effect of the drugs not always matches with safety. These facts play as a solid evidence for the necessity of studying the problems related to side effects of the drugs, and, particularly, of cardiotoxicity, as reversible and/or irreversible damage of cardiomyocytes. Currently, the most sensitive and specific markers of myocardium cells are troponins T and I. According with this, the main aims of this article are analysis of literary data for the problem of cardiac troponins application as cardiotoxicity revealing in oncology patients, and summon of more attention to this direction of science. The article provides a collection of the key points of all available studies at the moment,

shows generalized analysis, analyses also the Russian and European Guidelines from the point of view related to troponins tests in oncology patients.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 119–125
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>

Key words: troponin, cardiotoxicity, chemotherapy.

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ²F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

На сегодняшний день химиотерапия — один из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови. Применение химиопрепаратов существенно увеличило ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), число живущих в течение 5 лет онкологических пациентов в мире к 2005г составило 24,5 млн. человек. Вместе с тем, клинический эффект химиопрепаратов не всегда сопоставим с их профилем безопасности. Эти факты

служат бесспорными доказательствами необходимости всестороннего изучения проблем, связанных с побочными реакциями химиопрепаратов, и, в частности, их кардиотоксичности.

Кардиотоксичность — термин, который включает в себя различные нежелательные сердечно-сосудистые явления на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Согласно классификации Suter и Ewert все химиопрепараты по повреждающему действию на сердечную и сосудистую системы делятся на два типа. К первому типу относятся препараты,

вызывающие необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Ко второму типу — средства, прием которых сопровождается обратимой дисфункцией кардиомиоцитов за счет повреждения митохондрий и белковых структур.

Как известно, на настоящий момент самыми чувствительными и специфичными маркерами повреждения кардиомиоцитов являются сердечные тропонины Т и I, концентрации которых в крови в случае обратимой или необратимой альтерации клеток миокарда превышают установленный порог — 99-й перцентиль верхней границы нормы (ВГН). Измерение концентраций сердечных тропонинов Т и I в крови основано на иммунохимической реакции. Весь процесс определения этих концентраций автоматизирован и доступен в большинстве стационарных и амбулаторных лабораторий.

В связи с вышеизложенным, основными целями нашей статьи стали: анализ литературных данных по вопросу использования сердечных тропонинов для выявления кардиотоксичности различных химиопрепаратов у пациентов с онкологическими заболе-

ваниями и привлечение внимания исследователей к разработке этого перспективного направления.

Потенциальные кардиотоксические агенты и типы их действия на сердечно-сосудистую систему

Связь химиотерапии с кардиотоксичностью впервые была описана в 1967г. Кардиотоксичностью обладают такие группы лекарственных препаратов как антрациклины, алкилирующие агенты, антимаболиты и др. Нежелательными последствиями химиотерапии для сердечно-сосудистой системы являются ишемия (при использовании антимаболитов, алкилирующих средств), эндомиокардиальный фиброз и кардиомиопатии (антрациклины), перикардит (алкилирующие агенты, например, циклофосфамид) и различные виды аритмий (например, паклитаксел) (табл. 1). Кардиотоксичность часто ограничивает использование этих препаратов в лечении [1, 2].

Возможности сердечных тропонинов в выявлении кардиотоксичности

Проблема применения сердечных тропонинов в выявлении кардиотоксичности изучена недоста-

Таблица 1

Потенциальные кардиотоксические агенты (адаптировано: Adamcova M, et al. [3], Drug Saf, 2005; 4(3):457-72)

Класс препаратов	Препараты	Относительная частота токсичности препаратов	Тип кардиотоксичности: 1. Острая (аритмии) 2. Подострая (миокардит/перикардит) 3. Хроническая (ЗСН) 4. Отсроченная (ЗСН)
Антрациклины	доксорубин	+++	ЗСН (тип 3 и 4)
	даунорубин	+++	
	эпирубин	++	
Антрахиноны	митоксантрон	++	Миокардит, ЗСН
	пиксантрон	?	
Моноклональные антитела	трастузумаб (анти-HER)	++	ЗСН
	бевацизумаб (анти-VEGF)	?	ЗСН?
	ритуксимаб (анти-CD20)	?	Ишемия
Алкилирующие препараты	циклофосфамид	++	Миокардит, ЗСН
	ифосфамид	++	Миокардит, ЗСН
	цисплатин	++	Миокардит, ишемия
Антиметаболиты	5-флуорацил	++	Ишемия
	цепецитабин	+	ЗСН
	цитарабин	+	Ишемия
Антимикротубулиновые агенты	паклитаксел	+	ЗСН
	алкалоиды барвинка	+(+)	
β2-адреномиметики (бронходилататоры, токолитики)	фенотерол сальбутамол тербуталин	++	Ишемия
Другие	пентостатин	++	Ишемия, ЗСН
	иматиниб	++(+)	ЗСН
	кокаин		Ишемия, ЗСН

Примечание: относительная частота токсичности препаратов: + — редко, ++ — часто, +++ — очень часто.

Сокращение: ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

Таблица 2

Клинические исследования сердечных тропонинов в качестве маркеров кардиотоксичности химиопрепаратов

Автор, год	Общее количество пациентов (n), нозология	Тип сТн (I/T)	Время измерений сТн	Процент пациентов с сТн > ВГН	Комментарии
Cardinale D, et al., 2000 [4]	204 со злокачественными новообразованиями в продвинутой стадии	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	32%	В 53% случаев сТн повышался сразу после введения препаратов, в 9% случаев — через 12 ч, в 19% — через 24 ч, в 7% — через 36 ч и в 12% — через 72 ч. В группе с сТн ≥ВГН наблюдалось более выраженное стойкое снижение ФВ ЛЖ в сравнении с группой с сТн<ВГН. Уровни сТн обратно коррелировали с ФВ ЛЖ ($r=-0,87$, $p<0,0001$).
Cardinale D, et al., 2002 [5]	211 женщин с раком молочной железы	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	33%. Процент увеличивался от цикла к циклу	В группе с сТн ≥ ВГН наблюдалось прогрессивное снижение ФВ ЛЖ в сравнении с группой с сТн<ВГН. В группе с сТн≥ВГН уровни сТн и количество тропонин-позитивных пациентов обратно коррелировали с ФВ ЛЖ ($r=-0,92$, $p<0,0001$ и $r=-0,93$, $p<0,0001$, соответственно).
Sandri MT, et al., 2003 [6]	179 пациентов с новообразованиями высокой степени злокачественности	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч	32%. Процент увеличивался от цикла к циклу	Процент пациентов с сТн≥ВГН во всех 6-ти временных точках был примерно одинаков (за исключением измерения до начала первого курса химиотерапии (сТн был <99-го перцентиля ВГН у всех пациентов) и измерения через 72 ч (% был несколько ниже)). У пациентов с сТн≥ВГН отмечалось среднее снижение ФВ ЛЖ на 18%. У пациентов сТн<ВГН ФВ ЛЖ в среднем снизилась на 2,5% ($p<0,001$).
Auner HW, et al., 2003 [7]	78 пациентов с онкогематологическими заболеваниями	T	В первые 48 ч от начала терапии, затем каждые 48 ч на протяжении всего курса лечения	15%	Первое повышение сТн наблюдалось в среднем на 18-й день лечения (разброс — 4-35 день). Пиковые уровни сТн — в среднем на 21,5 день (разброс — 6-35 день) после начала лечения. В 63% циклов высокие концентрации сТн сохранялись на протяжении 3-х дней терапии. Значимое снижение ФВЛЖ у пациентов с сТн≥ВГН наблюдалось чаще, чем у больных с сТн<ВГН (10% в сравнении с 2%, $p=0,017$).
Cardinale D, et al., 2004 [8]	703 пациента с раком	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии и через 12, 24, 36 и 72 ч после нее ("ранний" сТн), через 1 мес. после последнего курса химиотерапии ("поздний" сТн)	30%	Пиковые концентрации сТн у 33% пациентов определялись сразу после курса лечения, у 22% — через 12 ч у 8% — через 24 ч, у 24% — через 36 ч и у 13% — через 72 ч. Обнаружено три типа динамики сТн: 1) сТн<ВГН во всех точках (группа сТн -/-) — 70% пациентов; 2) "ранний" сТн≥ВГН, "поздний"<ВГН (группа сТн +/-) — 21%; 3) "ранний" и "поздний" сТн ≥ВГН (группа сТн +/-) — 9%. В группе сТн -/- не наблюдалось достоверного снижения ФВ ЛЖ, а частота неблагоприятных ССС =1% (срок наблюдения 20±13 месяцев). Частота ССС в группе сТн +/- была 84%, в группе сТн +/--37%, $p<0,001$, также в этих группах наблюдалась корреляция уровней маркера с величиной снижения ФВ ЛЖ ($r=0,78$, $p<0,0001$ для пациентов обеих групп ($n=208$); $r=0,92$, $p<0,0001$ для группы сТн +/- ($n=63$)).
Lipshultz SE, et al., 2004 [9]	158 детей с острым лимфобластным лейкозом: 76 получали лечение доксорубицином (группа Д), 82 — дексозаксаном и доксорубицином (группа Д+Д)	T	До начала терапии, ежедневно во время нее и после завершения терапии	35%: 50% из группы Д и 21% из группы Д+Д	Дексозаксан снижал частоту повышения сТн у пациентов, получающих лечение доксорубицином. После завершения терапии сТн оставался повышенным (>0,01 нг/мл) у 38% детей из группы Д и 17% — из группы Д+Д.

Таблица 2. Продолжение

Автор, год	Общее количество пациентов (n), нозология	Тип сТн (I/T)	Время измерений сТн	Процент пациентов с сТн > ВГН	Комментарии
Kilickap S, et al., 2005 [10]	41 пациент с раком крови или с другой тяжелой злокачественной опухолью без ССЗ в анамнезе, получавший лечение антрациклинами	T	Перед началом лечения, после первого и после последнего циклов химиотерапии	перед началом лечения у 2%, после первого цикла — у 4,9%, после последнего — у 34,1%	Наличие повышения уровня сТн увеличивало риск развития диастолической сердечной недостаточности: у молодых пациентов (≤44 лет) с сТн>ВГН наблюдалось двукратное снижение отношения пиков Е/А в сравнении с пациентами с нормальным уровнем сТн (21% в сравнении с 43%, соответственно); у всех пациентов с повышенным уровнем сТн вне зависимости от возраста наблюдалось увеличение ВПР.
Cardinale D, et al., 2006 [11]	473 пациента с раком различной локализации	I	Перед и сразу же после каждого цикла высокодозовой химиотерапии, через 12, 24, 36 и 72 ч после нее и перед назначением эналаприла/плацебо и через 2, 3, 6, и 12 мес	24% (114 пациентов); у 44% из 114 пациентов сТн оставался повышенным даже спустя месяц после окончания химиотерапии	Назначение эналаприла (в дозировке 2,5 мг/сут. с постепенным увеличением ее до 20 мг/сут. в течение 1 месяца) пациентам с онкологическими заболеваниями и уровнем сТн>ВГН на фоне химиотерапии значительно снижало риск развития дисфункции ЛЖ в течение последующего года наблюдения (ОР — 0,015 в сравнении с группой плацебо; абсолютное снижение ФВЛЖ на 10% и более было отмечено у 43% пациентов группы плацебо, в группе эналаприла значимое снижение ФВ отсутствовало (0% случаев).

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ВПР — время изоволюмического расслабления, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, сТн — сердечный тропонин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

точно. Нами было найдено всего 8 работ, касающихся этого вопроса и проведенных в соответствии с основными требованиями к организации научных исследований (табл. 2).

Детальный анализ этих работ показал, что уровни сердечных тропонинов после лечения кардиотоксическими препаратами пациентов с различными онкологическими заболеваниями превышали 99-й перцентиль ВГН примерно в трети случаев [4-11]. У некоторых пациентов (33-53 %) это повышение содержания маркера в крови происходило сразу после введения химиопрепарата, у остальных — в течение последующих 72-х часов [4, 8]. У трети всех больных с увеличенными уровнями сердечных тропонинов это повышение сохранялось даже через месяц после окончания лечения, именно у таких пациентов наблюдалась самая высокая частота сердечно-сосудистых событий (до 84 % в течение первого года после полного курса лечения) и максимальное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [8]. Вместе с тем стоит отметить, что любое повышение уровня сердечных тропонинов, возникшее на фоне любого курса химиотерапии, являлось фактором риска развития необратимого или выраженного снижения ФВ ЛЖ [4, 6] и/или преждевременной смерти [7]. У пациентов с уровнем сердечного тропонина менее 99-го перцентилля ВГН и ранним снижением ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии в последующем часто

наблюдалось значительное улучшение или полное восстановление систолической функции сердца [4, 5]. И, наконец, сердечный тропонин оказался полезен при выборе адъювантной терапии: назначение эналаприла пациентам с онкологическими заболеваниями и концентрацией маркера >99-го перцентилля ВГН на фоне химиотерапии значительно снижало риск развития дисфункции ЛЖ в течение последующего года наблюдения [11].

Несмотря на очевидную нехватку объективной информации по применению сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности и относительную дороговизну методики, современные рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO), Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) предусматривают использование тропониновых тестов у пациентов, имеющих факторы риска кардиотоксичности, особенно при лечении антрациклинами (табл. 3, 4, рис. 1) [12, 13].

Как видно из алгоритма диагностики и лечения кардиотоксичности, предложенного к использованию Европейским и Российским онкологическими сообществами (рис. 1), применение тропонинового теста позволяет существенно снизить частоту эхокардиографических обследований у пациентов с нормальным уровнем этого маркера в крови, то есть у больных с низким риском развития необратимой дисфункции ЛЖ.

Таблица 3

Упоминания сердечных тропонинов в ESMO по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиопрепаратами, таргетными препаратами и лучевой терапией (2012) [12]

Рекомендации по диагностике	Уровень доказательности [†]	Класс рекомендаций [†]
При наличии выраженной кардиотоксичности возможно ожидать повышение уровней сердечных биомаркеров, таких как тропонины и мозговой натрий-уретический пептид (BNP), а также маркера повреждения почек — нейтрофильного глюкозаминидазо-ассоциированного липокалина. Имеются веские факты, полученные в ходе клинических исследований, о пользе упомянутых маркеров в обследовании онкологических больных, однако четкие доказательства преимуществ рутинного мониторинга этих маркеров в профилактике кардиотоксичности на сегодняшний день отсутствуют, что, в свою очередь, говорит о необходимости дальнейших проспективных исследований этого вопроса.	II	C
Вероятно, определение концентраций сердечного тропонина I или BNP позволяет выявить пациентов группы риска в отношении кардиотоксичности, особенно в случае использования препаратов I типа* (таких, как антрациклины). Измерение исходного уровня маркеров и периодические определения их концентраций на фоне лечения (в каждом цикле терапии) может выявить группу пациентов, которым необходимо дальнейшее более глубокое кардиологическое обследование.	II	C
Рекомендации по лечению	Уровень доказательности [†]	Класс рекомендаций [†]
У пациентов с субклиническими проявлениями кардиотоксичности (диагностированной, в том числе, по повышению уровня сердечного тропонина) на фоне использования препаратов I типа* назначение иАПФ (эналаприла) может быть полезно для профилактики ассоциированных сердечных событий и предотвращения снижения ФВ ЛЖ.	I	B

Примечание: * — по классификации Suter и Ewer [14], [†] — описание уровней доказательности и классов рекомендаций см. в таблице 4.

Таблица 4

Уровни доказательности и классы рекомендаций, используемые ESMO [12]

Уровни доказательности	
I	Доказательства получены в результате, по крайней мере, одного крупного рандомизированного контролируемого исследования с хорошей методологической достоверностью (низкой ошибкой выборки) или на основании мета-анализа однородных, хорошо спланированных рандомизированных исследований.
II	Доказательства получены в результате небольших рандомизированных исследований или большого рандомизированного исследования с возможной ошибкой выборки (с низкой методологической достоверностью) или на основании мета-анализа таких исследований или мета-анализа неоднородных исследований.
III	Доказательства получены в результате проспективных когортных исследований.
IV	Доказательства получены в результате ретроспективных когортных исследований или исследований случай-контроль.
V	Доказательства получены в результате исследований без групп контроля, единичных клинических наблюдений или основываются на мнении экспертов.
Классы рекомендаций	
A	Убедительное доказательство того, что метод полезен и эффективен. Метод настоятельно рекомендуется.
B	Убедительное или средне-убедительное доказательство того, что метод эффективен. Клиническая польза метода ограничена. Метод обычно рекомендуется.
C	Недостаточные доказательства эффективности или пользы, которые не перевешивают риски или вред (затраты, побочные эффекты и др.). На усмотрение врача.
D	Средне-убедительное доказательство неэффективности метода или неблагоприятного исхода. Метод обычно не рекомендуется.
E	Убедительное доказательство неэффективности метода или неблагоприятного исхода. Метод не рекомендуется.

Оптимальные сроки определения сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности в действующих на сегодняшний момент тематических руководствах не указаны [11, 12], тогда как в 2010г предлагалось оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 часа и через 1 месяц после введения (уровень доказательности III, класс рекомендаций C) [15]. С учетом дизайна уже прове-

денных исследований и данных о кинетике сердечных тропонинов у онкологических больных, мы, в свою очередь, можем лишь предположить, что столь частое определение этих маркеров все же не имеет смысла, и, вероятно, достаточно выполнить тропониновый тест до начала лечения и через 72 ч после введения химиопрепаратов. Также, основываясь на опыте использования сердечного тропонина T при повреждениях миокарда другой этиологии, можно прогнозировать его включение в рекомендации

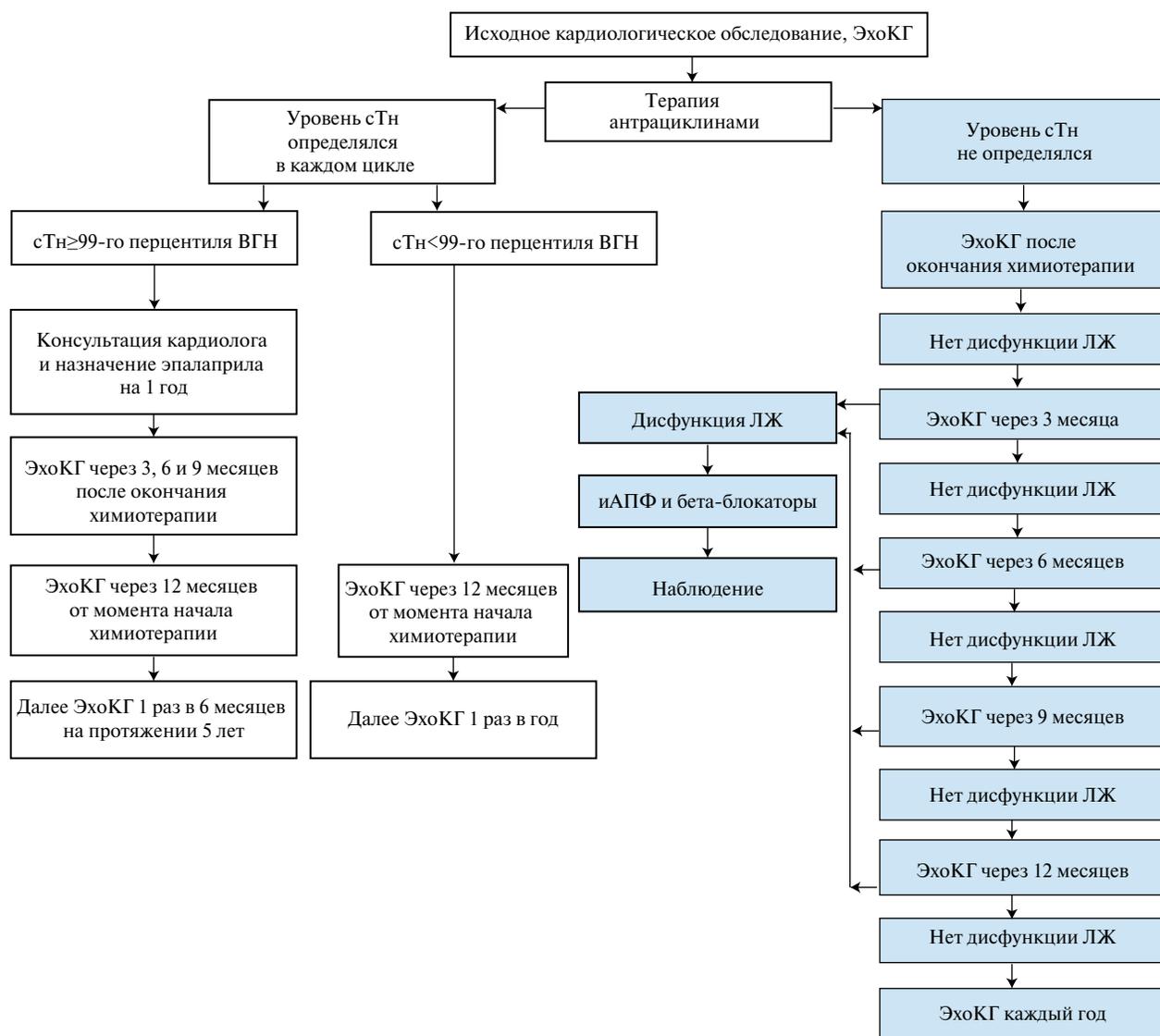


Рис. 1. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами, согласно рекомендациям ESMO, 2012г [12] и RUSSCO, 2013г [13].

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сТн — сердечный тропонин, ЭхоКГ — эхокардиография.

по диагностике кардиотоксичности, индуцированной химиопрепаратами (после дополнительных исследований).

Таким образом, установлены следующие факты, связанные с применением тропониновых тестов у онкологических пациентов, принимающих химиопрепараты:

Повышение уровней сердечных тропонинов в крови наблюдается примерно у трети пациентов, получающих лечение кардиотоксическими химиопрепаратами.

У некоторых пациентов (33-53 %) повышение уровня маркера происходит сразу после введения химиопрепарата, у остальных — в течение последующих 72-х часов.

Любое повышение уровня сердечных тропонинов, возникшее на фоне любого курса химиотерапии,

является фактором риска развития необратимого или выраженного снижения ФВ ЛЖ и/или преждевременной смерти.

Оптимальные сроки определения сердечных тропонинов для диагностики кардиотоксичности в действующих на сегодняшний момент тематических руководствах не указаны, тогда как в 2010г предлагалось оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 ч и через 1 месяц после введения (III, С).

У пациентов с субклиническими проявлениями кардиотоксичности (диагностированной, в том числе, по повышению уровня сердечного тропонина) на фоне использования препаратов, вызывающих развитие необратимых повреждений сердца, назначе-

ние иАПФ (эналаприла) может быть полезно для профилактики ассоциированных сердечных событий и предотвращения снижения ФВ ЛЖ (I, B).

Как видно, все перечисленные выше тезисы имеют невысокий уровень доказательности. Однако 2015г ознаменовался выходом целого ряда маломасштабных исследований кардиотоксичности у онкологических больных [16-19], в экспериментах на животных [20, 21]. По нашему мнению, проведение дополнительных науч-

ных экспериментов, а также организация крупномасштабного международного исследования в этом направлении приведет к оптимизации алгоритмов ведения обширной популяции онкологических больных во время и после курсов химиотерапии, а именно, позволит снизить частоту эхокардиографических и других дорогостоящих обследований, не всегда доступных в рутинной клинической практике, и выявить категории больных, нуждающихся в адьювантной терапии.

Литература

- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000; 22: 263-302.
- Volovchenko AH, Gilyarov MYu, Sirkin AL. Causes for elevated troponin level unrelated to acute coronary syndrome and heart failure. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2012; 3: 18-25. Russian (Воловченко А. Н., Гиляров М. Ю., Сыркин А. Л. Причины повышения уровня тропонина, не связанные с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012, 3: 18-25).
- Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Drug Saf.* 2005; 4(3): 457-72.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 517-22.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002; 13: 710-5.
- Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem.* 2003;49: 248-52.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2003; 82: 218-20.
- 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: 2749-2754.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 145-52.
- Klickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005; 16: 798-804.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-81.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012; 23: 155-66.
- Task force of Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: RUSSCO Clinical Practice Guidelines. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-07.pdf> (2014) (Рабочая группа Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO). Практические рекомендации: кардиоваскулярная токсичность, индуцированная химиотерапией и таргетными препаратами, версия 2014. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2-07.pdf> (2014)).
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21: 277-82.
- Pun SC, Nguyen A, Ades S, et al. Predictive value of high-sensitivity cardiac troponin T, troponin I, NT-proBNP and high-sensitivity CRP in the detection of myocardial injury following anthracycline-based chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 10.
- Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 957-67.
- Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem.* 2015; 61(9): 1164-72.
- de Azambuja E, Amez L, Diaz M, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2015; 51(17): 2517-24.
- Mladenka P, Filipsky T, Rha M, et al. The relationship of oxidative stress markers and parameters of myocardial function in a rat model of cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 2014; 75: 42.
- Manno RA, Grassetti A, Oberio G, et al. The minipig as a new model for the evaluation of doxorubicin-induced chronic toxicity. *J Appl Toxicol.* 2015. doi: 10.1002/jat.3266. [Epub ahead of print].

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ. Выставка. Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Проживание. Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Официальным

туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является компания ДМС. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Смирновой Надежде тел: +74956643024, +7 929 9606092, +7 903 1079716, e-mail: NSmirnova@d-m-c.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Свидетельства с кредитными часами. По завершению Форума все зарегистрированные участники получают индивидуальные свидетельства в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ с 15 кредитными часами.

Продолжение информации на стр. 128