

KARDIÁLNÍ KOMPLIKACE PŘI LÉČBĚ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ – SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

^{1,2}Kpt. MUDr. Jan M. HORÁČEK, ³doc. MUDr. Radek PUDIL, Ph.D., ^{1,2}prof. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, CSc.,
¹prof. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc., ⁴MUDr. Jana PÁSTOROVÁ, ^{1,2}mjr. MUDr. Ladislav SLOVÁČEK,
¹doc. MUDr. Miroslav BRNDIAR, CSc.

¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

³I. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

⁴Klinika gerontologická a metabolická Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Souhrn

Článek se zabývá problematikou kardiotoxicity protinádorové léčby. V první části je stručně pojednáno o nejčastějších příčinách a projevech kardiotoxicity při léčbě onkologických pacientů. V druhé části je uveden přehled současných diagnostických možností kardiotoxicity se zaměřením na biochemické markery srdečního poškození. Jsou prezentovány i vlastní výsledky autorů. Součástí článku je přehledná tabulka ukazující současnou klasifikaci kardiotoxicity podle Světové zdravotnické organizace (WHO).

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Onkologická léčba; Diagnostika; Kardiomarkery; NT-proBNP.

Cardiac Complications during Oncologic Treatment – Current Diagnostic Methods

Summary

The article deals with problems of cardiotoxicity of antitumorous treatment. In the first part, the most frequent causes and signs of cardiotoxicity of oncologic treatment are briefly mentioned. In the second part, the present-day diagnostic methods of cardiotoxicity are reviewed. The role of potential biochemical markers of heart damage is emphasized. The authors' own results are also presented. The article contains a table showing the current classification of cardiotoxicity according to the World Health Organization (WHO).

Key words: Cardiotoxicity; Oncology treatment; Diagnostics; Cardiomarkers; NT-proBNP.

Úvod

Onkologická léčba je často provázána řadou vedlejších nežádoucích účinků, které mohou zkomplikovat a někdy i zmařit její výsledný efekt. Závažnou komplikací je poškození srdce neboli kardiotoxicita. I když se nevyskytuje tak často jako např. hematologická toxicita, hepatotoxicita nebo nefrotoxicita, nelze ji vzhledem k možným fatálním komplikacím podceňovat.

Nejčastějšími projevy kardiiovaskulární toxicity jsou arytmie, změny krevního tlaku, srdeční selhání, ischemie myokardu a perikarditida. Většina těchto komplikací probíhá akutně, tj. objevují se v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení. Výjimečné postavení mezi cytostatiky zaujímají antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxicitou, která se může projevit až s časovým odstupem po ukončení léčby.

Poškození srdce mohou způsobit následující léčebné modalita používané v onkologii:

1. chemoterapie (konvenční, vysokodávkovaná),
2. imunoterapie,
3. radioterapie,
4. transplantace krvetvorných buněk.

1. Kardiotoxicita chemoterapie

Projevy kardiotoxicity byly popsány po podání většiny cytostatik, včetně nově zaváděných (33). Přehled nejčastěji se vyskytujících nežádoucích kardiálních účinků cytostatik uvádí tabulka 1.

Nejvíce pozornosti je věnováno antracyklinům a mitoxantronu, neboť představují největší riziko. Častěji se s projevy kardiotoxicity setkáváme i po podání cyklofosfamidů, 5-fluorouracilu, taxanů a trastuzumabu (25, 7).

Tabulka 1

Nežádoucí kardiální účinky cytostatik

Cytostatikum	Manifestace kardiotoxicity
amsakrin	arytmie, srdeční selhání (KD 580 mg/m ²)
antracykliny	arytmie, perikarditida, kardiomyopatie (KD 550 mg/m ²)
busulfan	endokardiální a perikardiální fibróza
cisplatina	EKG změny, arytmie, vazookluze
cyklofosamid	srdeční selhání (KD >120 mg/kg), perikarditida
cytarabin	arytmie, perikarditida, srdeční selhání
etoposid	infarkt myokardu
5-fluorouracil	ischémie myokardu, arytmie, hypotenze
metotrexát	EKG změny, arytmie
mitoxantron	kardiomyopatie (KD 100–160 mg/m ²)
taxany	arytmie, srdeční selhání, ischemické příhody
vinblastin	infarkt myokardu
vinkristin	hypotenze, u dětí porucha vagové inervace srdce

Vysvětlivky: KD – kumulativní dávka

Kardiotoxicita antracyklinů a mitoxantronu je kumulativní, na prvním místě závisí na dosažené kumulativní dávce (KD) (31). Jsou stanoveny maximální doporučené KD pro jednotlivé preparáty: 550 mg/m² pro daunorubicin a doxorubicin, 100 až 150 mg/m² pro idarubicin, 850–900 mg/m² pro epirubicin a 160 mg/m² pro mitoxantron (při předchozí léčbě antracykliny 100 mg/m²) (2).

Dalšími rizikovými faktory kardiotoxicity antracyklinů jsou věk (nad 65 let, pod 3 roky), kombinace s jinými kardiotoxickými cytostatiky (cyklofosamid, taxany, 5-fluorouracil...) nebo radioterapií mediastina, ženské pohlaví, předcházející srdeční onemocnění a bolusové podání cytostatika (9).

Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu antracyklinů na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Klinicky významná je hlavně chronická a pozdní kardiotoxicita, která se projevuje s časovým odstupem po ukončení léčby jako chronické srdeční selhání se špatnou prognózou (25).

2. Kardiotoxicita imunoterapie

Imunoterapie v onkologii zahrnuje podání cytokinů (interleukiny, interferon alfa) a monoklonálních

protilátek (trastuzumab, rituximab, alentuzumab aj.). Nejčastějšími projevy kardiovaskulární toxicity imunoterapie jsou změny krevního tlaku (hlavně hypotenze) a arytmie, zpravidla vázané na aplikaci léku. Méně často se vyskytuje ischémie myokardu a kardiální dysfunkce. Trastuzumab, používaný v léčbě karcinomu prsu, potencuje kardiotoxický účinek antracyklinů a dalších cytostatik ve smyslu zvýšení incidence dysfunkce levé komory a srdečního selhání (12, 33).

3. Kardiotoxicita radioterapie

Poškození srdce radioterapií (Radiation-Induced Heart Disease) závisí na dávce, ozáření objemu srdce a době po ozáření (9). Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu radioterapie na akutní, intermediální a pozdní. Klinicky významná je pozdní kardiotoxicita, která vzniká s časovým odstupem po ozáření (6 a více měsíců). Projevuje se fibrotickými změnami prakticky ve všech srdečních strukturách, nejčastěji bývá postižen perikard. Ozáření srdce je považováno za významný kofaktor rozvoje koronární aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. Kombinací radioterapie s vysokodávkovanou chemoterapií, například v přípravných předtransplantačních režimech, dochází ke zvýšení rizika kardiotoxicity (22).

4. Kardiální komplikace transplantace krvetvorných buněk

Kardiální komplikace v souvislosti s transplantací krvetvorných buněk mohou být důsledkem několika faktorů:

- kardiotoxicita předchází chemoterapie (zejména antracykliny),
- kardiotoxicita přípravného režimu (vysokodávkovaná chemoterapie, celotělové ozáření),
- vlastní působení podání rozmražených štěpů.

Hlavním zdrojem kardiálních komplikací při podání štěpu je vlastní konzervační látka ve štěpu – dimethylsulfoxid (DMSO). DMSO má negativně chronotropní a inotropní účinek na myokard a ovlivňuje i srdeční automacii (26). Nejčastějšími projevy kardiotoxicity při podání štěpu je zvýšení systémového tlaku krve (75 %) a poruchy srdečního rytmu (19–65 %), nejčastěji bradyarytmie (8, 15).

Tabulka 2

Diagnostické možnosti poškození srdce protinádorovou léčbou (upraveno podle Elbl et al., 2002)

Metoda	Senzitivita	Specifická	Cena	Výhody	Omezení
echokardiografie	střední až vysoká	střední až vysoká	nízká	1. neinvazivní 2. dostupná 3. globální pohled na srdce	vyšetřitelnost pacienta
radionuklidová ventrikulografie	nízká	nízká	vyšší náklady	není limitace vyšetřitelností	1. „invazivní“ 2. ozáření
rentgenogram	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	1. ozáření 2. malý klinický dopad
elektrokardiografie	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	malý klinický dopad
endomyokardiální biopsie	vysoká	vysoká	vysoká	vysoká predikční hodnota	vysoce invazivní
biochemické markery	vysoká	vysoká	vysoká	dostupnost	chybí klinické vyhodnocení
imunoscintigrafie	vysoká	vysoká	vysoká	časná detekce	1. náklady 2. ozáření

Z hlediska rizika kardiálních komplikací je dobré znát ejekční frakci levé komory srdeční (EF LK) před transplantací. Při snížení klidové EF LK pod 50 % se závažná kardiotoxicita (manifestní srdeční selhání špatně reagující na léčbu, popř. úmrtí na kardiální komplikace) vyskytuje až ve 20 % případů. Je-li klidová EF LK před transplantací normální, je výskyt kardiálních komplikací minimální (18).

Současné možnosti diagnostiky kardiotoxicity

Diagnostika kardiotoxicity je důležitá jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení (riziko chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů). Cílem je časná detekce poškození myokardu, tj. ještě ve fázi subklinické. K diagnostice a monitorování kardiotoxicity byla doporučena řada metod (11, 18, 7). Přehled diagnostických možností kardiotoxicity je uveden v tabulce 2.

Klinické vyšetření, rentgenogram hrudníku a elektrokardiografie nejsou pro diagnostiku kardiotoxicity dostačující. Tyto metody nejsou schopné odhalit časně, ještě reverzibilní poškození srdce (11). Běžně se používají metody hodnotící funkci LK, v našich podmínkách zejména echokardiografické

vyšetření. Zlatým standardem v diagnostice kardiotoxicity je endomyokardiální biopsie, ale vzhledem k náročnosti výkonu a invazivitě se v této indikaci rutinně neprovádí. V poslední době jsou v souvislosti s kardiotoxicitou onkologické léčby intenzivně studovány biochemické markery srdečního poškození (28).

Biochemické markery a hodnocení kardiotoxicity protinádorové léčby

Biochemické markery srdečního poškození můžeme rozdělit na 2 skupiny (viz tabulka 3).

V souvislosti s diagnostikou kardiotoxicity protinádorové léčby je nejvíce pozornosti věnováno natriuretickým peptidům a kardiospecifickým markerům.

a) Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy – atriální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP) a NT-proBNP (N-terminální pro brain natriuretický peptid) – jsou produkovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení (32). ANP je produkován zejména v síních, BNP/NT-proBNP přede-

vším v komorách. V kardiologii se dnes běžně používají k diagnostice srdečního selhání (23). Normální plazmatické koncentrace BNP/NT-proBNP prakticky vylučují srdeční selhání – vysoká negativní prediktivní hodnota testu (6).

Použitelnost natriuretických peptidů jako markerů kardiotoxicity protinádorové léčby byla studována v několika poměrně malých studiích.

Tabulka 3

Biochemické markery srdečního poškození

1. markery poškození struktury myocytů (markery nekrozy myocytů)	nespecifické: AST, CK, LD, myoglobin kardiospecifické: srdeční troponiny (cTnT, cTnI), CK-MB, CK-MB mass
2. markery poškození funkce myokardu (markery neurohumorální aktivity, markery srdečního selhání)	natriuretické peptidy (ANP, NT-proANP, BNP, NT-proBNP) <i>endothelin-1</i>

Vysvětlivky: AST – aspartátaminotransferáza, CK – kreatinínáza, LD – laktátdehydrogenáza, cTnI – kardiální troponin I, cTnT – kardiální troponin T, CK-MB – myokardiální izoenzym kreatinínázy (aktivita enzymu), CK-MB mass – myokardiální izoenzym kreatinínázy (hmotnostní koncentrace), ANP – atriální natriuretický peptid, NT-proANP – N-terminální pro atriální natriuretický peptid, BNP – brain natriuretický peptid, NT-proBNP – N-terminální pro brain natriuretický peptid

Výsledky studií naznačují, že natriuretické peptidy by mohly být užitečné pro detekci klinické i subklinické kardiotoxicity během dlouhodobého podání antracyklinů (4, 30, 21). Akutními změnami natriuretických peptidů při podání nízkých KD antracyklinů se zabývala jedna práce na malém počtu pacientů (20) a námi publikovaná studie. V naší studii s idarubicinem v indukční léčbě akutní myeloidní leukémie jsme ukázali, že NT-proBNP by mohl sloužit jako časný marker a prediktor rozvoje srdečního selhání v časném období po léčbě (13).

Ve studiích z poslední doby byly natriuretické peptidy navrženy jako prediktory pozdní kardiální dysfunkce po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci krvetvorných buněk (27, 19, 24). Podle našich zkušeností by NT-proBNP mohl být užitečný k hodnocení kardiotoxicity léčby v peritransplantačním období u akutních leukémií (14).

Natriuretické peptidy se zdají být slibným nás-

trojem k časné diagnostice kardiotoxicity antracyklinů a vysokodávkované chemoterapie, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení a rutinně se v této indikaci nepoužívají. Limitací zavedení do běžné praxe zůstává i poměrně vysoká cena tohoto vyšetření a jeho dostupnost.

b) Kardiospecifické markery

Kardiální troponiny – kardiální troponin T (cTnT), kardiální troponin I (cTnI) – a myokardiální izoenzym kreatinínázy (CK-MB) jsou markery poškození struktury kardiomyocytů z různých příčin. V souvislosti s kardiotoxicitou protinádorové léčby jsou zkoumány především srdeční troponiny, které jsou citlivějším markerem srdečního poškození.

Klinických studií je poměrně málo a výsledky jsou rozporuplné. V některých studiích nevedlo podání chemoterapie s antracykliny k vzestupu srdečních troponinů (10, 17). Ve shodě s tímto nálezem jsou i naše výsledky – po podání konvenční chemoterapie s antracykliny ani po podání vysokodávkované chemoterapie nedošlo k vzestupu cTnT či CK-MB mass (13, 14). V jiných studiích naopak po podání antracyklinů nebo vysokodávkované chemoterapie došlo k vzestupu srdečních troponinů, který předpovídal častější výskyt kardiálních komplikací během sledování (3, 5, 16). Výsledky studií z poslední doby jsou slibné, ale rutinní použití srdečních troponinů při monitorování kardiotoxicity onkologické léčby není v dnešní době pro nedostupnost vyšetření a výsledků zavedeno do klinické praxe (1).

Klasifikace kardiotoxicity

Hodnocení kardiotoxicity protinádorové léčby podle WHO je uvedeno v tabulce 4.

Principy léčby a prevence kardiotoxicity

Léčba projevů kardiotoxicity (viz tabulka 4) se řídí standardními postupy a v principu se neliší od léčby daného stavu z jiných příčin.

Důležitá je prevence kardiotoxicity. Žádné z preventivních opatření by však nemělo snížit protinádorový účinek léčby. Za tímto účelem je testována řada látek a postupů. Nejnadějnější je podávání kardioprotektivních látek (např. dexrazoxanu při vyšších KD antracyklinů) a použití liposomálních antracyklinů (29). Nevýhodou je ekonomická náročnost těchto postupů.

Tabulka 4

Klasifikace kardiotoxicity podle Světové zdravotnické organizace (WHO)

Projevy	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
srdeční arytmie	žádné	tranzientní, asymptomatické, bez nutnosti léčby	rekurentní nebo perzistující, bez nutnosti léčby	vyžadující léčbu	vyžadující monitoraci, ve spojení s hypotenzí nebo komorovou tachykardií
srdeční funkce	bez poruchy	asymptomatická dysfunkce (pokles EF o méně než 20 % bazální hodnoty)	asymptomatická dysfunkce (pokles EF více než 20 % bazální hodnoty)	symptomatická dysfunkce (selhávání) zvládnutelná terapií	těžké srdeční selhávání nezvládnutelné terapií
srdeční ischemie	žádná	nespecifické změny vlny T	asymptomatické změny vlny T a úseku ST (s podezřením na ischemii)	angina pectoris bez evidence infarktu myokardu	akutní infarkt myokardu
perikardiální změny	žádné	asymptomatický výpotek	symptomatický výpotek reagující na diuretika	symptomatický výpotek vyžadující drenáž	symptomatický výpotek vyžadující chirurgický zákrok

Závěr

Z uvedeného přehledu je patrné, že kardiotoxicita onkologické léčby je závažnou interdisciplinární problematikou, na jejímž řešení se musí podílet onkolog a hematolog společně s kardiologem.

Monitorování kardiálních funkcí při potenciálně kardiotoxické léčbě v onkologii je indikováno jak v průběhu léčby (riziko akutní kardiotoxicity), tak v období po jejím ukončení (riziko chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů). K diagnostice a monitorování kardiotoxicity onkologické léčby je k dispozici řada metod. V našich podmínkách se běžně používá echokardiografické a elektrokardiografické vyšetření. V poslední době se do popředí zájmu dostávají biochemické markery srdečního poškození, zejména natriuretické peptidy a srdeční troponiny.

Literatura

- ADAMCOVA, M. – STERBA, M. – SIMUNEK, T., et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2005, vol. 4, p. 457–472.
- ASCHERMANN, M., et al. *Kardiologie*. 1. vyd. Praha, Galén, 2004. 1481 s.
- 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, vol. 82, p. 218–222.
- BAUCH, M. – ESTER, A. – KIMURA, B., et al. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer*, 1992, vol. 69, p. 1492–1497.
- 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, vol. 109, p. 2749–2754.
- COWIE, MR. – JOURDAIN, P. – MAISEL, A., et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur. Heart J.*, 2003, vol. 24, p. 1710–1718.
- ELBL, L., et al. *Poškození srdce protinádorovou léčbou*. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2002. 156 s.
- DAVIS, MJ. – ROWLEY, DS. – BRAINE, HG., et al. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood*, 1990, vol. 75, p. 781–786.
- EWER, MS. – BENJAMIN, RS. Cardiac complications. In HOLLAND, JF. *Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993, p. 2332–2348.
- FINK, FM. – GENSER, N. – FINK, C., et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1995, vol. 25, p. 185–189.
- GANZ, WI. – SRIDHAR, KS. – GANZ, SS., et al.

- Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, vol. 53, p. 461–470.
12. GOLDENBERG, MM. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin. Ther.*, 1999, vol. 21, p. 309–318.
13. HORÁČEK, JM. – PUDIL, R. – JEBAVÝ, L., et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma*, 2005, vol. 52, p. 430–434.
14. HORACEK, JM. – PUDIL, R. – TICHY, M., et al. Monitoring of cardiotoxicity during haematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia. *Haematologica/Hematol. J.*, 2005, vol. 90 (Suppl 2), p. 199–200.
15. KEUNG, YK. – LAU, S. – ELKAYAM, U., et al. Cardiac arrhythmia after infusion of cryopreserved stem cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 14, p. 363–367.
16. KILICKAP, S. – BARISTA, I. – AKGUL, E., et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.*, 2005, vol. 16, p. 798–804.
17. KISMET, E. – VARAN, A. – AYABAKAN, C., et al. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, vol. 42, p. 220–224.
18. MEINARDI, MT. – VAN DER GRAAF, WTA. – VAN VELDHUISEN, DJ., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, vol. 25, p. 237–247.
19. NIWA, N. – WATANABE, E. – HAMAGUCHI, M., et al. Early and late elevation of plasma atrial and brain natriuretic peptides in patients after bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.*, 2001, vol. 80, p. 460–465.
20. NOUSIAINEN, T. – JANTUNEN, E. – VANNINEN, E., et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur. J. Haematol.*, 1998, vol. 61, p. 347–353.
21. OKUMURA, H. – IUCHI, K. – YOSHIDA, T., et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol.*, 2000, vol. 104, p. 158–163.
22. PETERSEN, FB. – BEARMAN, SI. Preparative regimens and their toxicity. In FORMAN, SJ. – BLUME, KG. – THOMAS, ED. *Bone marrow transplantation*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1994, p. 79–83.
23. REMME, WJ. – SWEDBERG, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001, vol. 22, p. 1527–1560.
24. SANDRI, MT. – SALVATICI, M. – CARDINALE, D., et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.*, 2005, vol. 51, p. 1405–1410.
25. SHAN, K. – LINCOFF, AM. – YOUNG, JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, vol. 125, p. 47–58.
26. SCHLAFFER, M. – KAROW, AM. Pharmacological effects of dimethylsulfoxide on the mammalian myocardium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, vol. 243, p. 110–121.
27. SNOWDEN, JA. – HILL, GR. – HUNT, P., et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, vol. 26, p. 309–313.
28. SPARANO, JA. – BROWN, DL. – WOLFF, AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity. The role of troponins and other markers. *Drug Saf.*, 2002, vol. 25, p. 301–311.
29. SPEYER, JL. – WASSERHEIT, C. Strategies for reduction of anthracycline cardiotoxicity. *Semin. Oncol.*, 1998, vol. 25, p. 525–537.
30. SUZUKI, T. – HAYASHI, D. – YAMAZAKI, T., et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.*, 1998, vol. 136, p. 362–363.
31. VON HOFF, DD. – LAYARD, WM. – BASA, P., et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 1979, vol. 91, p. 710–717.
32. YASUE, H. – YOSHIMURA, M. – SUMIDA, H., et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, vol. 90, p. 195–203.
33. YEH, ET. – TONG, AT. – LENIHAN, DJ. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation*, 2004, vol. 109, p. 3122–3131.

Poznámka: Práce volně navazuje na článek „Poškození srdce zevními toxickými činiteli“ uveřejněný ve Voj. zdrav. Listech, 2003, roč. 72, č. 5, s. 197–202.

Korespondence: Kpt. MUDr. Jan M. Horáček
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz

Do redakce došlo 14. 11. 2005