

KARDIOVASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE VYBRANÝCH PROTINÁDOROVÝCH FARMÁK – NOVÉ POHĽADY NA PATOGENÉZU A DIAGNOSTIKU (2. časť)

Beata Mladosičová¹, Silvia Cingelová²

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK, Bratislava

² Onkologická klinika FNŠP, Trnava a FZaSP Trnavskej univerzity

Kvalita života onkologických pacientov predstavuje naliehavý multidisciplinárny problém. Cena za úspech protinádorovej liečby je niekedy príliš vysoká. Prispievajú k nej aj kardiovaskulárne komplikácie protinádorovej liečby. Detailnejšie poznanie molekulárnej patogenézy kardiotoxicity a tiež používanie nových diagnostických kardiologických metód (biochemických, elektrofyziologických, zobrazovacích) umožňuje včasnú diagnostiku kardiotoxicity pred jej klinickou manifestáciou. Pre lepšiu kvalitu života počas protinádorovej liečby aj po jej ukončení je potrebná riziková stratifikácia pacientov liečených potenciálne kardiotoxickou liečbou.

Kľúčové slová: protinádorová liečba, kardiotoxicita, monitorovanie, patogenéza, diagnostické metódy.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF SELECTED ANTICANCER AGENTS – NEW INSIGHTS INTO PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS
Quality of life of oncologic patients represents a multidisciplinary problem. The price of success of anticancer therapy is sometimes high, including cardiotoxic complications. Detailed knowledge of molecular pathogenesis of complications after anticancer therapy and using modern biochemical, electrophysiological and imaging methods allow early diagnosis of potential cardiovascular complications prior to clinical manifestation of cardiotoxicity. For better quality of life during anticancer therapy and after its completion is necessary risk stratification of patients treated with potential cardiotoxic agents is necessary.

Key words: anticancer therapy, monitoring, cardiotoxicity, pathogenesis, diagnostic methods.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (5): 106–109

Diagnostika kardiotoxicity

Počas aj po ukončení potenciálne kardiotoxickéj liečby sa odporúča detailná anamnéza zameraná na kardiologické symptómy. Začiatok symptomatickej kardiomyopatie a kardiálnej dysfunkcie môže byť nenápadný, s prejavmi tachykardie, kašľa, dyspnoe, zvýšenej únavy alebo bolesti na hrudníku. U detí a mladých ľudí býva tolerancia záťaže dobrá aj v prítomnosti kardiálnej dysfunkcie. Kardiálna dysfunkcia sa môže začínať aj abdominálnymi problémami (nauzeou, vracaním). K prejavom arytmií patria palpitácie, závraty, náhla strata vedomia. Kardiotoxicita sa môže manifestovať opuchmi, perikardiálnym výpotkom, kardiomegáliou, hepatomegáliou a inými prejavmi.

Na zisťovanie kardiologických abnormalít po ukončení protinádorovej liečby sa najčastejšie používa klinické vyšetrenie a vyšetrenie pomocou štandardnej elektrokardiografie a echokardiografie.

Štandardné EKG nie je pre diagnostiku kardiomyopatie indukovanej protinádorovou liečbou dostačujúce, má nízku senzitivitu aj špecifitu. Elektrokardiografické vyšetrenie zobrazí pri kardiotoxicite sínusovú tachykardiu, zníženú voltáž QRS komplexu, extrasystoly, predĺženie PQ intervalu a neshpecifické zmeny T-vlny (14, 26, 40). Tachykardia môže byť včasným klinickým indikátorom kardiotoxicity, kým dilatované, hypokinetické srdce je neskorým

znakom toxicity. EKG má len malú výpovednú hodnotu v skorej detekcii kardiotoxicity. Nebol dokázaný vzťah medzi výskytom týchto arytmií a poruchou systolickej funkcie srdca. 24-hodinové Holterovské monitorovanie EKG môže mať výpovednú hodnotu pred začatím liečby u pacienta s anamnézou závažných arytmií a ischemickej choroby srdca (28).

Predĺženie QTc intervalu nad 0.45 s môže byť prediktorom vzniku malígnej arytmie. Sledovanie zmien QTc intervalu počas záťaže alebo variabilita jeho zmien počas 24-hodinového monitorovania EKG môže byť prínosné v diagnostike neskorého poškodenia myokardu antracyklínmi (26).

Echokardiografia je najčastejšie používanou metódou v diagnostike protinádorovej kardiotoxicity napriek jej viacerým nevýhodám. Echokardiografické parametre môžu byť ovplyvnené viacerými extrakardiálnymi faktormi (objemovou záťažou, anémiou, teplotou a ďalšími) (26). Napriek kritike a obmedzeniam sa táto metóda používa vo väčšine štúdií zaoberajúcich sa kardiotoxicitou.

Užitočnú informáciu o potenciálnej kardiotoxicite poskytujú echokardiografické parametre, ako je frakcionované skrátenie, ejekčná frakcia, hrúbka zadnej steny ľavej komory, vrcholové skrátenie obvodového vlákna a dimenzie komôr. Pri detekcii subklinickej kardiomyopatie je potrebné zameriavať sa aj na abnormality pohybu septa a steny komory.

K poruche diastolickej funkcie dochádza v predstihu pred systolicou dysfunkciou. Diastolická funkcia býva najčastejšie hodnotená dopplerovskou echokardiografiou.

V prípade dysfunkcie sa odporúča vykonávať sledovania každoročne, príp. častejšie.

Subklinická kardiomyopatia sa zisťuje u asymptomatických pacientov na základe znížených hodnôt ejekčnej frakcie (EF) alebo frakcionovaného skrátenia (u detí sa používa častejšie ako u dospelých). Echokardiografické parametre pri detekcii neskorkej kardiotoxicity sa odporúčajú overiť aspoň v dvoch meraniach, pričom odstup týchto meraní je najmenej 4 týždne. Kardiotoxicita bola definovaná ako:

- pokles EF o 20 % od vstupnej hodnoty pred liečbou,
- pokles EF pod hodnotu 45 %.

V klinickej praxi sa chemoterapia modifikuje až po vzniku klinických príznakov zlyhania srdca alebo poklese EF pod 30 % (26, 28, 42).

S časovým odstupom viacerých rokov po protinádorovej liečbe sa vo viacerých štúdiách zistilo progresívne zhoršovanie echokardiografických parametrov (42 – 45).

K odhaleniu latentného poškodenia myokardu po ukončení protinádorovej liečby môžu prispievať aj záťažové testy – ergometria, spiroergometria, zá-

ťažová echokardiografia a záťažová rádionuklidová ventrikulografia.

Ak dôjde v priebehu terapie k poklesu systolickej funkcie ľavej komory, môžu stanoviť rozsah poškodenia aj rezervu myokardu. Tieto informácie môžu pomôcť pri rozhodovaní o úprave terapie. Pacienti s poklesom EF do pásma 40 – 50 % majú spravidla zachovanú kontrakčnú rezervu pri dobutamínovom teste a podľa autorov Elbla a spol. nie je dôvod na prerušenie chemoterapie (44). U pacientov s výrazným poklesom EF pod 40 % býva kontrakčná rezerva porušená. Prognóza zlyhania srdca je nepriaznivá a podanie kardiotoxikkej liečby môže byť spojené s veľkým rizikom.

Rádiomunoscintigrafické metódy patria k sľubným diagnostickým postupom. Jedna z metód spočíva v podaní ¹¹¹In značených antitymozínových protilátok, pričom dochádza k selektívnemu vychytávaniu látky v poškodenom myokarde. Použitie tejto metódy v priebehu chemoterapie umožňuje predikciu poškodenia myokardu ešte pred poklesom EF LK. Pozitívna prediktívna hodnota je 95 %, negatívna prediktívna hodnota je 57 % (47).

Medzi ďalšie rádionuklidové zobrazovacie metódy patrí sledovanie kinetiky a vychytávania látky I-123 MIBG (metajódbenzyl guanidín) v myokarde. Táto metóda sa používa v nukleárnej kardiológii na stanovenie sympatickej inervácie v myokarde. Mechanizmus vychytávania a ukladania I-123 MIBG je podobný ako u noradrenalinu. Porucha sympatickej inervácie so znížením vychytávania I-123 MIBG sa zistila u pacientov s dilatálnou kardiomyopatiou. Vzťah medzi redukciou kumulácie a kumulatívnou dávkou (KD) antracyklínov je viac lineárny ako medzi ejekčnou frakciou a KD. Znížené vychytávanie I-123 MIBG, ktoré predchádza zníženej EF a morfológickým zmenám myocytu robí túto metódu veľmi citlivou na diagnostiku kardiotoxicity. Toxické pôsobenie antracyklínov zrejme teda vedie k poruche sympatickej inervácie myokardu. Autoptické nálezy degeneratívnych zmien sympatických nervových zakončení túto domnienku potvrdili. Metóda vyniká vysokou validitou, problémom je však ekonomická náročnosť, takže sa rutinne nepoužíva.

Tiež boli skúšané MRI scany v detekcii subklinickej kardiotoxicity, so sľubnými výsledkami, ale len na malom počte pacientov (46, 47). Pomocou magnetickkej rezonancie sa v malom súbore pacientov pri detekcii akútnej aj chronickej subklinickej antracyklínovej kardiotoxicity zistil pokles ejekčnej frakcie pravej aj ľavej komory.

Endomyokardiálna biopsia, ktorá sa považuje za zlatý štandard v diagnostike antracyklínovej kardiomyopatie, je invazívnou metódou a má viaceré obmedzenia.

Biochemická diagnostika. V rámci analýz kardiomarkerov sa viaceré práce zameriavajú na kardiálne troponíny cTnT a cTnI a tiež nátriuretické peptidy, ANP, BNP a NT-pro-BNP. Ďalší autori sa zameriavajú na detekciu markerov predčasnej aterosklerózy – celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, apolipoproteín A1/B1, CRP, homocysteín (48 – 50).

Podľa niektorých autorov je možné považovať zvýšené hladiny kardiálnych troponínov za užitočné prediktory kardiologických komplikácií v súvislosti s protinádorovou liečbou. Zvýšenie ich hladín sa môže vyskytovať s niekoľkomesačným predstihom pred klinickými prejavmi kardiomyopatie indukovanvej chemoterapiou. Pacienti, u ktorých neboli zistené zvýšené hladiny, mali nízke riziko kardiomyopatie (negatívna prediktívna hodnota 99 %). Definitívny dôkaz o diagnostickej a prognostickej užitočnosti nátriuretických peptidov (NP) v súvislosti s poškodením srdca po liečbe nádorov nebol podľa dostupných informácií publikovaný. Najdôležitejším zistením je ich vysoká negatívna prediktívna hodnota (97 %) (12, 53). Analýza ekonomickej efektívnosti vyšetrenia nátriuretických peptidov poukazuje na to, že normálny výsledok môže znížiť potrebu ďalších kardiologických vyšetrení.

Určovanie nátriuretických peptidov navrhujú zaradiť niektorí autori medzi vyšetrenia monitorujúce rozvoj zlyhávania srdca po antracyklínovej liečbe. Biochemické markery – NT-proBNP a cTnT sa v rámci našich sledovaní na Slovensku stanovujú na imunochemickom princípe. Elecsys Troponin T sú vysokosenzitívne testy 3. a 4. generácie.

V niekoľkých prácach sa dokázalo, že zvýšené hladiny ANP (*atrial natriuretic peptide*) a BNP (*brain natriuretic peptide*) dokážu s dostatočným predstihom identifikovať jedincov, u ktorých sa v budúcnosti vyvinie klinicky manifestné systolické zlyhávania srdca. Názory na prediktívnu hodnotu zmien NP nie sú však jednoznačné (53–56). V niektorých štúdiách boli elevácie NP skorým markerom indukovanvej kardiomyopatie, v iných boli zvýšenia hladín NP len dočasné a charakterizovali prechodnú kardiálnu insuficienciu.

Na základe odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2005 sa hladina BNP a NT-pro-BNP považuje za užitočný marker v diagnostike a diferenciálnej diagnostike srdcového zlyhávania u dospelých (52). Najdôležitejším zistením je jeho vysoká negatívna prediktívna hodnota, to znamená, že pravdepodobnosť prítomnosti ochorenia srdca u pacientov s normálnymi hodnotami je minimálna. Analýza ekonomickej efektívnosti vyšetrenia BNP a NT-pro-BNP poukazuje na to, že normálny výsledok môže znížiť potrebu ďalších kardiologických vyšetrení (echokardiografie a iných).

Vyšetrovanie kardiálnych troponínov a NP nepatrí u dospelých ani u detí k štandardným diagnostickým

postupom pri odhaľovaní kardiotoxicity, v rámci klinických štúdií sa však potvrdzuje ich užitočnosť v predikcii rizika vývoja kardiálnej dysfunkcie (52).

Vysokorozlišovacia EKG v diagnostike kardiotoxicity. Ako včasné markery mikroštruktúrnych zmien myokardu a možné prediktory rizika arytmií u pacientov po kardiotoxikkej liečbe môžu byť užitočné aj abnormality zistené pomocou vysokorozlišovacej ekg (*high-resolution ECG*, HRECG).

HRECG umožňuje získavať informácie o takých elektrických dejoch v myokarde, ktoré nie sú detegovateľné pomocou klasickej elektrokardiografie. Výhodou tejto metódy je jej neinvazívnosť, bezpečnosť, časovo nenáročný, jednoduchý spôsob registrácie a finančná dostupnosť. Zmeny v charakteristikách EKG signálu detekované pomocou HRECG sú najčastejšie odrazom abnormálneho šírenia aktivačného frontu v miestach separácie a distorzie kardiomyocytov. Môžu však vznikať aj v dôsledku zmien v elektrofyziologických procesoch na membránovej úrovni kardiomyocytov vplyvom farmák a autonómneho nervového systému aj bez prítomnosti abnormalít v architektúre myokardu. V dôsledku trieštenia aktivačného frontu v oblasti abnormálneho ložiska môže vznikať oneskorená a frakcionovaná elektrická aktivácia, ktorá môže vytvárať podmienky pre vznik reentry komorovej tachykardie a náhle kardiálnej smrti. Používanie HRECG nie je súčasťou klinickej praxe a zostáva zatiaľ predovšetkým na poli klinického výskumu.

Prevenia kardiotoxicity

Primárne úsilie v rámci prevencie kardiotoxicity cytostatík sa zameriava na kontrolu reverzibilných rizikových faktorov a tiež na rozvoj nových cytostatík s nižšou toxicitou. Podstatne menej pozornosti sa venuje faktom, ktoré môžu znížiť toxicitu už existujúcich vysokoúčinných cytostatík. U onkologických pacientov je výrazná interindividuálna variabilita v odpovedi na toxické pôsobenie cytostatík. U niektorých pacientov sa zisťuje klinická kardiotoxicita po liečbe štandardnými dávkami, iní tolerujú niekoľkonásobne vyššie dávky ako sú maximálne odporúčané.

Pri znižovaní kardiotoxicity sa v praxi uplatňujú nasledujúce prístupy:

- dodržiavanie odporúčanej maximálnej kumulatívnej dávky u vybraných cytostatík,
- podávanie kardioprotektívnych látok,
- rýchlosť podávania,
- úprava dávkovacích schém,
- väzba vybraných cytostatík na liposómy,
- podávanie menej kardiotoxických cytostatík.

Dexrazoxan

Podávanie kardioprotektívnych látok je najlepšie preštudované v súvislosti s doxorubicínom.

K najefektívnejším kardioprotektívnym látkam sa zaraďuje dexrazoxan (bisdioxopiperazín, ICRF187, ADR529, Cardioxan). Intracelulárne sa hydrolyzuje na chelatačnú látku podobnú štruktúre EDTA (etyléndiaminotetraoctovej kyseliny). Dexrazoxan (DZX) bráni aj potenciálnym poruchám metabolizmu železa a zmenám v proteínoch a enzýmoch s ním súvisiacich.

Vyviazaním železa DZX zablokuje železom katalyzované reakcie vedúce ku vzniku voľných kyslíkových radikálov. Význam profylaktického podania dexrazoxanu v redukcii doxorubicínovej kardiotoxicity potvrdili aj viaceré klinické štúdie.

DZX bol ako jediné kardioprotektívum schválený aj *Food and Drug Administration* (USA) ako prevencia kardiotoxicity doxorubicínu. DZX je odporúčaný predovšetkým pre dospelých onkologických pacientov. Jeho účinok sa overoval v klinických štúdiách u pacientov s karcinómom prsníka, s malobunkovým karcinómom pľúc, u detí so sarkómami. Pacienti s dexrazoxanom mohli dostať vyššiu kumulatívnu dávku doxorubicínu a prejav kardiotoxicity u nich boli menej časté ako v skupine bez dexrazoxanu.

Mechanizmy poškodenia myokardu v súvislosti s antracyklínovou liečbou sú odlišné od mechanizmov, ktoré sa uplatňujú pri inhibícii replikácie nádorových buniek. Interferencia DZX a antineoplastických účinkov antracyklínov sa preto nepredpokladá. Napriek tomu potrebuje tento problém dôsledné vedecké overenie, ako na to poukazuje práca autorov Swain a spol. (1997). Použitie tohto kardioprotektíva môže byť limitované jeho myelosupresívnym účinkom a ďalšími nežiadúcimi účinkami. Pre jeho podávanie u pacientov s inými malignitami a tiež u detských onkologických pacientov dosiaľ neboli publikované jednoznačné odporúčania.

Podľa Cochranovej metaanalýzy, ktorá sa týkala štúdií s dexrazoxanom (do r. 2002), bol potvrdený štatisticky významný benefit tejto látky v prevencii zlyhania srdca, nebol zistený žiadny významný rozdiel v odpovedi na liečbu v skupine s DZX a v kontrolnej skupine bez DZX, neboli zistené významné rozdiely v nepriaznivých účinkoch liečby ani v prežívaní pacientov v oboch skupinách (57). Väčšinu pacientov (z 1013 pacientov), ktorých sa metaanalýza týkala, tvorili dospelí onkologickí pacienti. Podľa záverov uvedenej metaanalýzy by malo byť podávanie DZX vyhradené pacientom s vysokým rizikom poškodenia srdca, avšak u každého individuálneho pacienta je potrebné okrem potenciálneho benefitu DZX zvažovať aj jeho možnú úlohu pri znížení protinádorového účinku antracyklínov.

Zatiaľ neexistujú odporúčania o jeho podávaní pri liečbe epirubicínom. Nie je známa skutočnosť, či v klinických podmienkach DZX znižuje okrem rizika akútnej aj riziko neskorej kardiotoxicity.

DZX sa neuplatňuje len ako chelatačná látka, ale pôsobí aj ako inhibítor topoizomerázy II (čím môže zvýšiť antineoplastický účinok). Autori Cvetkovic a spol. uviedli aj ďalšie potenciálne terapeutické indikácie dexrazoxanu, ku ktorým patrí liečba pacientov s Kaposiho sarkómom (má schopnosť inhibovať angiogénézu), liečba pacientiek s ovariálnym karcinómom (potencuje antiproliferačné účinky cisplatiny), liečba pacientov v prípadoch preťaženia organizmu železom, protekcia pľúcnej fibrózy indukovanej bleomycínom, prevencia mukozitídy po chemoterapii a rádioterapii (58).

Antioxidanty

Kedže voľnoradikálový mechanizmus sa neuplatňuje v cytotoxickom účinku súčasne používaných cytostatík (okrem bleomycínu), nežiaduca interferencia antioxidantov a antineoplastickej liečby sa nepredpokladá. Viaceré štúdie potvrdili, že antioxidanty neinhibujú, ale práve naopak, zvyšujú účinok protinádorovej liečby na nádorové bunky.

Vitamín E a N-acetylcysteín pôsobia antioxidačne, avšak nedokázal sa ich benefit v kardioprotekcii chronickej kardiotoxicity.

Poznatky o použití antioxidantov v prevencii antracyklínovej kardiotoxicity je potrebné overiť v dlhodobých klinických sledovaniach, pretože ich nerozvážne podávanie je dvojsečnou zbraňou.

Podľa Cochranovej databázy boli do r. 2002 publikované výsledky randomizovaných klinických štúdií s N-acetylcysteínom (1 štúdia, 54 pacientov), s fenetylamínom (2 štúdie, 100 pacientov, s koenzýmom Q 10 (1 štúdia, 20 pacientov), s kombináciou vitamínu E, vitamínu C a N-acetylcysteínu (1 štúdia, 14 pacientov).

V žiadnej z týchto štúdií nebol potvrdený kardioprotektívny účinok v prevencii antracyklínovej kardiotoxicity.

Rýchlosť podávania

Prolongované podávanie kontinuálnych infúzií (48 – 96 hodinových) sa považuje za viac účinné u dospelých onkologických pacientov, u detí sa na základe niektorých sledovaní jednoznačne neodporúča (59).

Podávanie kontinuálnych infúzií nemusí byť najvhodnejší postup u všetkých antracyklínov. Idarubicín sa pomaly metabolizuje a jeho toxicita sa môže týmto spôsobom zvýšiť. Tiež pomalé infúzie daunorubicínu môžu zvýšiť jeho toxicitu, čo je potrebné overiť v klinických štúdiách.

Úprava dávkovacích schém

Nižšie opakované dávky DOX majú nižšie riziko. Podávanie doxorubicínu v týždenných intervaloch namiesto trojtýždňových intervalov viedlo k redukcii kardiotoxicity u dospelých pacientov.

Väzba na lipozómy

Výhodou podávania antracyklínov vo väzbe na lipozómy je, že sú preferenčne vychytávané dobre vaskularizovaným nádorovým tkanivom (59).

Priaznivé výsledky s lipozómovým daunorubicínom a lipozómovým pegylovaným doxorubicínom (Doxilom) sa dosiahli pri Kaposiho sarkóme u pacientov s AIDS. Priaznivé výsledky sú tiež s lipozómovým doxorubicínom pri karcinóme vaječníkov (pri intraperitoneálnom podávaní), pri fibrosarkóme a pri karcinóme prsníka.

Antracyklíny s miernejšou kardiotoxicitou

V snahe nájsť vysokoúčinné antracyklínové cytostatikum s menšou toxicitou ako má doxorubicín a daunorubicín bolo v ostatných tridsiatich rokoch synteticky pripravených viac ako tisíc antracyklínových analógov. Analógy ako epirubicín, idarubicín a mitoxantrón majú nižšiu kardiotoxicitu v predklinických aj klinických štúdiách (60). V súčasnosti v špecifikovaných indikáciách sa skúša náhrada doxorubicínu epirubicínom. Vo vysokých dávkach je toxicita epirubicínu výrazná, a preto nie je epirubicín vždy preferovanou alteráciou doxorubicínu. Efektivita idarubicínu v klinických štúdiách je lepšia ako účinnosť daunorubicínu.

Idarubicín má menšiu kardiotoxicitu v porovnaní s daunorubicínom a doxorubicínom v predklinických in vitro štúdiách. V klinických podmienkach má idarubicín toxicitu porovnateľnú s doxorubicínom.

Záver

Diagnostikovanie kardiotoxicity až v štádiu klinicky manifestného kardiovaskulárneho ochorenia môže byť pre pacienta rizikové a život ohrozujúce. Kombinácia nových progresívnych metód môže prispieť k posunu poznania vzniku a vývoja poškodenia KVS. Mnohé aspekty vzniku a rozvoja KVS komplikácií od molekulárnej úrovne u onkologických pacientov liečených modernou protinádorovou liečbou nie sú ani na renomovaných svetových pracoviskách doriešené. O predikcii a prospektívnom sledovaní kardiotoxicity nových protinádorových farmák neexistujú doteraz údaje.

Kombinácia vyšetrení biochemických markerov, elektrofyziológických a echokardiografických parametrov môže zvýšiť senzitivitu a špecifickosť pri odhaľaní subklinických foriem kardiotoxicity a predstavuje nový prístup k predikcii klinickej kardiotoxicity.



doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
Oddelenie klinickej
patofyziológie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Literatúra

1. Tolba K, Deliangyris EN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Cancer Investigation* 1999; 17: 408–422.
2. Simbre VC, Adams MJ, Deshpande SS, a spol. Cardiomyopathy caused by antineoplastic therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001; 3: 493–505.
3. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, a spol. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 187–202.
4. Mladosičevićová B, Kaiserová E, Foltinová A (Eds.). Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. SAP 2007, Bratislava, 212 s.
5. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, a spol. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opinion Pharmacotherapy*, June 2007, Vol. 8 (8), 1039–1058.
6. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, a spol.: American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007 Jun 18 (ahead of print).
7. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006; 33: S2–S7.
8. Mertens A, Yasui Y, Neglia JP, a spol. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3163–3172.
9. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, a spol. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institute Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 91 (1): 37–44.
10. Kremer LC, van Dalen EC, Oftring M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline- induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 191–196.
11. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation- associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 600–606.
12. Urbanová D., Mladosičevićová B.:Kardiotoxicita antracyklínovej liečby vo svetle nových biochemických diagnostických možností. *Vnitř Lék* 2007; 53(6): 1–9.
13. Mladosičevićová B, Paulovic P, Foltinová A, Hulín I.: Frequency-domain abnormalities of the QRS complex after anthracycline therapy. *Pediatric Blood Cancer*, 2005, 45(4): 553–554.
14. Mladosičevićová B, Foltinová A, Petrasova H, a spol. Late effects of anthracycline therapy in childhood on signal-averaged ECG. *Int J Mol Med*. 2000; 5(4): 411–414.
15. Mladosičevićová B, Foltinová A, Luptak I, Petrasova H, Hulín I. Frequency-domain analysis of the QRS complex after treatment of childhood cancer with anthracycline cytostatics. *Pediatr Cardiol*. 2001; 22 (6): 478–82.
16. Elbl L, Hrstková H, Chaloupka V, a spol. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracyklíny. *Vnitř Lék* 2002;10: 981–988.
17. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 651–662.
18. Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation*. 2000 Jul 18;102(3): 272–274.
19. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 332–344.
20. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5; 357(1): 94–5.
21. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, a spol. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006 Aug; 12(8): 908–16.
22. Van Heeckeren WJ, Bhakta S, Ortiz J, a spol. Promise of new vascular-disrupting agents balanced with cardiac toxicity: is it time for oncologists to get to know their cardiologists? *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1; 24(10):1485–8.
23. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL: Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia – monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20; 25(24): 3688–93.
24. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, a spol. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20:1215–21.
25. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, a spol. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 7(1):53.
26. Elbl L, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. Grada, Praha 2002.154 s.
27. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, a spol. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006 Sep. 15; 107(6):1303–12.
28. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005: 3295 s.
29. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA. Cardiotoxicity of Cytotoxic Drugs. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30:181–191.
30. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, a spol. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3360.
31. Holmes FA, Madden T, Newman RA, a spol. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetic by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(10): 2713.
32. Minotti G, Saponiero A, Licata S, a spol. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Clin Cancer Research* 2001; 7:1511.
33. Mamounas E, a spol. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP28 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22(1) 4a.
34. Buzdar AU, a spol. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8(5): 1073–9.
35. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, a spol. Effect on addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005; 23:30–40.
36. Becker K, Erckenbrecht F, Haeussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the Antiproliferative Compound Fluorouracil. *Drugs* 1999; 57 (4): 475–484.
37. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E.: Assessment of Cardiac Dysfunction in Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab As Adjuvant therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2Overexpressing Breast Cancer: NSABP B31, *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7811–7819.
38. Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy – Related Cardiac Dysfunction: Time to recognize a New Entity.: *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2900–2902.
39. Romond EH, Perez EA, Bryant J, a spol. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673–1684.
40. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL. Electrographic Changes and arrhythmias After Cancer Therapy in Children and Young Adults. *Am J Cardiol* 1992; 70:73–77.
41. Bender KS, Shematek JP, Leventhal BG. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J Pediatr* 1984; 105(3): 442–444.
42. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1994; 93: 433–7.
43. Lipshultz SE, Grenier MA, Colan SD. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *The New England Journal of the Medicine* 1999; 340(8): 653.
44. Elbl L, Chaloupka V, Vášová I. Low dose dobutamine stress echocardiography in the assessment of cardiac function in cancer patients during treatment with doxorubicin. *Cardiol* 1999; 8(5): 244–251.
45. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699–709.
46. Wassmuth R, Lentzsch S, Erbruegger U. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging – A pilot study. *Am Heart J* 2001;141:1007–13.
47. Goethals I, De Winter O, De Bondt P, a spol. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage. *Ann Oncol* 2002; 13: 1331–1339.
48. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, a spol. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96: 2641–2648.
49. Lipshultz SE, Sallan SE, Dalton V, a spol. Elevated serum cardiac troponin as a marker for active cardiac injury during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 466A.
50. Lipshultz SE, Hinkle AS, French CA, a spol. Accelerated atherosclerosis contributes to elevated global risk for premature symptomatic cardiovascular disease in survivors of childhood cancer (Abstract). *ASCO Annual Meeting* 2003; 3203A.
51. Elbl L, Vášová I, Navrátil M, a spol. Srovnání plazmatických hladin B-natriuretického peptidu s echokardiografickými ukazateli funkce levé komory srdeční po léčbě doxorubicinem. *Vnitř Lék* 2006; 52 (6): 563–570.
52. Súhrn odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhávania – aktualizácia 2005. *Cardiol* 2006; 15 (1): 34–52.
53. Dolci A, Dominici R, Cardinale D et al. Biochemical markers for predicting chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 604–611.
54. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perles Z et al. N-Terminal-proB-Type Natriuretic Peptide as a Marker for Acute Anthracycline Cardiotoxicity in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jul; 29(7): 440–444.
55. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal ProBNP for Early Diagnosis of Heart Failure. *Clin Chem*. 2007 Jul; 53(7): 1289–97.
56. Urbanová D, Urban L, Carter A, Maasová D., Mladosičevićová B. Cardiac troponins- biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma* 2006; 53 (3): 183–190.
57. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan; 25(1): CD003917.
58. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005; 65(7):1005–1024.
59. Ginsberg JP, Womer RB. Preventing organ-specific chemotherapy toxicity. *Eur J Cancer* 2005 Nov; 41(17):2690–2700.
60. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TI, et al. Protecting against anthracycline- induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131: 561–578.