

OBRAVNAVA HEMATOLOŠKIH BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH S KARDIOTOKSIČNIMI ZDRAVILI

MANAGEMENT OF HAEMATOLOGICAL PATIENTS TREATED WITH CARDIOTOXIC DRUGS

Jure Dolenc,¹ Mirta Koželj,¹ Samo Zver²

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Napredek pri zdravljenju rakavih krvnih (malignih hematoloških) boleznih s kemoterapijo je privedel do bistveno boljše napovedi izida in kakovosti življenja teh bolnikov. Kemoterapija pa povzroča kardiotsične učinke, ki se kažejo v srčnem popuščanju. Najbolje je raziskan mehanizem kardiotsičnosti antraciklinov, kardiotsičnost drugih citostatikov pa je manj raziskana.*

Zaključki *Številni dejavniki, predvsem boleznih srca, so povezani z večjim tveganjem za razvoj kardiotsičnosti, zato jih je potrebno pri zdravljenju s citostatiki upoštevati. Pred začetkom zdravljenja s kardiotsičnimi zdravili in po zaključku je potrebno opraviti natančno anamnezo, klinični pregled, elektrokardiogram, ehokardiogram in meritev NT-proBNP. Bolniki, pri katerih se pojavijo klinični, laboratorijski ali ehokardiografski kazalci srčnega popuščanja, potrebujejo kardiološko oskrbo zaradi pravočasnega zdravljenja srčnega popuščanja.*

Ključne besede *kemoterapija; kardiotsičnost; srčno popuščanje; ehokardiografija*

Abstract

Background *Recent advances in the treatment of malign haematological diseases with chemotherapy have led to significant improvement in prognosis and quality of life of the patients. The same drugs can lead to development of serious cardiac side effects, especially the syndrome of heart failure. Anthracycline drugs are best known for their cardiotoxicity, the role of other drugs is less well understood.*

Conclusions *Predisposing factors to cardiotoxicity should be taken into consideration when dealing with such patients. Careful history, clinical examination, electrocardiography, echocardiography and NT-proBNP measurement should be performed prior and at the end of the treatment with cardiotoxic drugs. Patients with slightest clinical, laboratory or echocardiographic parameters of developing heart failure should immediately be referred to a cardiologist to start with appropriate treatment.*

Key words *chemotherapy; cardiotoxicity; heart failure; echocardiography*

Uvod

Zdravljenje rakavih krvnih boleznih s kemoterapijo je v zadnjem desetletju bistveno prispevalo k boljšemu

uspehu zdravljenja teh boleznih in pomembnemu izboljšanju kakovosti življenja.¹ Zdravila, ki so za zdravljenje osnovne rakave boleznih neobhodno potrebna, pogosto povzročajo številne, lahko zelo hude stran-

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

prof. dr. Mirta Koželj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, E-mail: mirta.kozelj@mf.uni-lj.si

ske učinke na srcu, kar morda pomeni slabšo kakovost življenja in slabšo dolgoročno napoved izida zdravljenja zaradi razvoja sindroma srčnega popuščanja.^{2,3} Okvara miokarda je lahko med kemoterapijo klinično pritažena. Skrbno spremljanje bolnikov med zdravljenjem s kardiotoksičnimi zdravili in pravočasno zdravljenje posledic lahko prepreči trajne okvare srčne mišice. Za natančno ugotavljanje pojavnosti srčnega popuščanja prihaja v poštev spremljanje različnih biokemičnih kazalcev miokardne okvare in ehokardiografska preiskava.

Antraciklini so najbolj znani in proučevani citostatiki, ki povzročajo okvaro miokarda, sledijo jim alkilirajoči citostatiki. Antimetaboliti (metotreksat, 5-fluorouracil), nukleozidni analogi (fludarabin, 2-klorodeoksiadenozin) ter antimikrotubulna zdravila (paklitaksel, vinka alkaloidi), ki se v hematologiji uporabljajo redkeje, lahko povročijo ishemično srčno mišico (angino pectoris, miokardni infarkt), motnje srčnega ritma ali kardiomiopatijo. Tudi druga, redkeje uporabljena zdravila lahko povzročijo okvare srca. Kardiotoksično učinkovanje ima tudi obsevanje prsnega koša z ionizirajočimi žarki.²

Kardiotoksičnost

V hematologiji torej s kardiotoksičnostjo najpogosteje povezujejo antraciklinske citostatike in alkilirajoče agense. Mehanizem kardiotoksičnosti omenjenih citostatikov je slabo poznan. Najbolj raziskan je mehanizem kardiotoksičnosti antraciklinov. Večina podatkov kaže, da antraciklini povečajo tvorbo prostih radikalov v mišičnih celicah srca.^{1,2} Do povečane tvorbe pride zaradi sprememb v aktivnosti encimov dihalne verige mitohondrijev ali neencimsko, s pomočjo železa. V kardiotoksičnost naj bi bili vpleteni tudi drugi, manj raziskani mehanizmi.¹

Vzroki za kardiotoksičnost alkilirajočih citostatikov so še manj znani. Ciklofosfamid verjetno poškoduje žilni endotelij. Temu sledi prehod toksičnih metabolitov v miokard, kar povzroči poškodbo miocitov, intersticijske krvavitve in edem. Nastanejo tromboze v kapilarah. Posledica je ishemična poškodba miokarda.⁴ Menijo, da tudi presnovna farmakokinetika ciklofosfamida, ki se lahko od posameznika do posameznika razlikuje tudi za desetkrat, vpliva na njegovo kardiotoksičnost.⁵ Vzrok te povsem individualne značilnosti je najverjetneje genski polimorfizem.⁶

Mehanizem morebitnega kardiotoksičnega delovanja melfalana ni znan. Po intravenskem dajanju se melfalan hitro hidrolizira do necitotoksičnih dihidroksi metabolitov in noben od njih ne velja kot kardiotoksičen. Podobno kot pri ciklofosfamidu je očistek melfalana individualno pogojen. Poročajo tudi o desetkratni individualni razliki.⁵ Samo v kombinaciji z melfalanom je opisano tudi kardiotoksično delovanje nukleozidnega analoga fludarabina. Navajajo motnje srčnega ritma, predvsem paroksizme plapolanja predvora.⁵ O kardiotoksičnosti večine bioloških zdravil, ki jih uporabljamo v hematologiji (rituksimab, alemtuzumab, bortezomib), v literaturi ni podatkov. Izjema je inhibitor tirozinske kinaze imatinib, ki lahko

sproži ali poslabša klinično sliko srčnega popuščanja.² Praviloma pa gre za bolnike z že znano anamnezo o boleznih srca pred jemanjem teh zdravil.

Okvara srca pri zdravljenju s kardiotoksičnimi zdravili lahko nastane akutno ali kronično. Akutna okvara se pojavi med zdravljenjem ali takoj po njem ter je redka. Kronični kardiotoksični učinki zdravil se lahko pojavijo v prvem letu po zaključenem zdravljenju ali celo kasneje. Kronične okvare srca so bolj pogoste.¹

Okvara srca se v večini primerov ne pokaže z jasno klinično sliko in ostane prikrita. Klinično se lahko kardiotoksičnost kaže s prizadetostjo vseh struktur srca. Okvara srčne mišice povzroči moteno diastolično in/ali sitolično funkcijo prekatov. V akutni fazi je opisana ishemična srčna mišica in miokarditis. Kronična okvara se kaže kot dilatacijska kardiomiopatija. Klinična slika motene funkcije prekatov je srčno popuščanje. Približno v tretjini primerov se pojavi perikardialni izliv, ki je običajno prehodni in ne pušča trajnih posledic.⁷ Pojavi se lahko tudi mitralna regurgitacija, ki je funkcijska. Pojavljajo pa se še motnje srčnega prevajanja in ritma. Podaljša se tudi doba QT.²

Kardiotoksične poškodbe dokažemo neposredno z biopsijo srčne mišice, kar je pri kliničnem delu le redko potrebno, predvsem pa preiskava predstavlja precejšnje tveganje za bolnika. Za dokaz kardiotoksičnosti so pomembne laboratorijske preiskave in slikovne preiskavne metode. Med laboratorijskimi metodami je najpomembnejša koncentracija NT-proBNP, med slikovnimi metodami pa ehokardiografija.

Ogrožene skupine bolnikov

Vsi bolniki, ki so bili zdravljeni s kardiotoksičnimi zdravili, niso enako ogroženi glede razvoja okvare srca. Kardiotoksičnost se pogosteje pokaže pri otrocih in starejših od 60 let, pri ženskah in pri čezmerno prehranjenih. Posebej so ogroženi bolniki, ki so imeli pred kemoterapijo že prisotno neko bolezen na srcu ne glede na to, ali gre za ishemično bolezen srca, bolezen zaklopk ali kardiomiopatijo. V to skupino spadajo tudi bolniki, ki imajo hipertonično srce.^{1,3-8}

Kardiotoksični učinki se hitreje pokažejo pri bolnikih, ki se zdravijo dodatno še z obsevanjem mediastinuma z ionizirajočimi žarki. Pomembna je tudi velikost odmerka kardiotoksičnega zdravila, prejetega med enim krogom zdravljenja, velikost skupnega odmerka zdravila v vsem obdobju zdravljenja krvne bolezni, časovni razpored odmerjanja zdravila in način jemanja zdravila. Kardiotoksični vpliv se tudi poveča, če kombiniramo več zdravil hkrati in če je bil bolnik že v preteklosti zdravljen s kardiotoksičnimi zdravili.^{2,3,9}

Spremljanje bolnikov, zdravljenih s kardiotoksičnimi zdravili

Pred pričetkom zdravljenja opredelimo dejavnike tveganja za nastanek kardiotoksičnih vplivov z natančno anamnezo in usmerjenim kliničnim pregledom glede prejšnjih bolezni na srcu. Tako jih uvrstimo v sku-

pino manj ogroženih ali bolj ogroženih. Bolj ogrožene bolnike je treba med zdravljenjem in po njem natančneje spremljati ter pravočasno ukrepati.³ Namen spremljanja bolnikov je tudi odkriti okvaro srca čim prej, po možnosti v obdobju, ko je klinično nema. Takrat je potrebno nemudoma ukrepati in pričeti z zdravljenjem.

Stanje bolnikov, ki se zdravijo s kardiotoksičnimi zdravili, spremljamo klinično, z določanjem koncentracije možganskega natriuretičnega peptida (NT-proBNP) kot kazalca srčnega popuščanja, z elektrokardiogram in z ehokardiografsko preiskavo.

NT-proBNP

Možganski natriuretični peptid (iz angl. brain natriuretic peptide) – BNP je zanesljiv kazalec nevrohormonske aktivacije srčnega popuščanja.^{10,11} Povečane vrednosti tega hormona v krvi zaznamo pri srčnem popuščanju, ki ni nujno tudi klinično izraženo. BNP nastane iz prohormona proBNP, potem ko se s proteolitičnim encimom razcepi na NT-proBNP in BNP. Fiziološko delovanje NT-proBNP ni poznano. Njegova plazemska koncentracija je bolj stabilna kot koncentracija samega BNP. Zato se je NT-proBNP v zadnjem času izkazal kot občutljivejši kazalec srčne okvare od BNP.¹² Serumska koncentracija BNP je po dosedanjih raziskavah dobro povezana s stopnjo motene sistolične in diastolične funkcije levega prekata.^{9,13} NYHA (New York Heart Association) funkcijskim razredom¹⁴ ter tkivnimi dopplerskimi kazalci.¹⁵ Z meritvami koncentracije BNP ali NT-proBNP je možno zgodaj prepoznati srčno popuščanje in tako pravočasno začeti ustrezno zdravljenje.^{8,16} Meritev je sorazmerno poceni, dostopna, enostavna, specifična in ima veliko občutljivost.¹⁶

Srčna troponina I in T sta najbolj specifična in občutljiva kazalca nekroze srčne mišice. Serumska koncentracija troponinov je dobro povezana z obsegom okvare srčne mišice.⁷ Diagnostična vrednost meritve koncentracije troponinov pri oceni kardiotoksičnosti zdravil ni dobro poznana. Verjetno pa je smiselno slediti vrednosti troponina pri bolnikih z že znano srčno boleznijo samo v kratkem obdobju neposredno pred začetkom kardiotoksične kemoterapije in po njej. Na ta način bi lahko pri tej skupini bolnikov zaznali že manjšo, klinično neprepoznavno nekrozo srčne mišice, ki jo morebiti kardiotoksično zdravilo lahko povzroči. O koristih takšnega sledenja vrednosti troponinov ni jasnih podatkov v literaturi, zato se za ta diagnostični test rutinsko ne odločamo.³ Tudi pomen merjenja serumske koncentracije nevrohormona endotelina-1 pri zgodnjem odkrivanju kardiotoksičnosti zdravil še ni pojasnjen, čeprav je dokazano sorazmerje s stopnjo srčnega popuščanja.^{3,8}

Elektrokardiografija (EKG)

Spremembe v EKG niso visoko specifične in občutljive za dokazovanje kardiotoksičnih učinkov zdravil. Opazimo lahko nespecifične spremembe spojnice ST ter valov T, zmanjšano amplitudo kompleksov QRS, podaljšanje dobe QT, znake ishemije srčne mišice ter

nadprekatne in prekatne motnje srčnega ritma. Bolj občutljivo je 24-urno snemanje EKG, vendar ga pri vsakodnevem delu ne uporabljamo za dokazovanje kardiotoksičnih učinkov, razen v izjemnih primerih.^{2,3,8,9} Kardiotoksično učinkovanje zdravil na dobo QT bi morda lahko sledili tudi z meritvijo variabilnosti in disperzije intervala QT v določenih obdobjih po prejeti kemoterapiji, kar pa je zaenkrat še predmet kliničnih raziskav.⁷

Ehokardiografija

Ehokardiografija je osnovna preiskovalna metoda v kardiologiji za ugotavljanje strukturnih in funkcionalnih sprememb na srcu. Uporabljamo jo tudi za ugotavljanje zgodnjih in poznih kardiotoksičnih stranskih učinkov citostatikov,³ predvsem konvencionalno ehokardiografijo, v zadnjih letih pa tudi tkivno doplersko ehokardiografijo. H konvencionalni ehokardiografiji štejemo dvodimenzionalno transtorakalno ehokardiografijo in doplersko ehokardiografijo.

Z dvodimenzionalno ehokardiografijo ugotavljamo morebitne spremembe na zaklopkah, segmentne motnje v krčenju sten levega prekata, merimo debelino sten, velikosti votlin ter ocenimo perikard. Na osnovi meritev velikosti votlin in ocene sistolične in diastolične prostornine levega prekata ocenimo iztisni delež levega prekata.¹⁷ Iztisni delež levega prekata je osnovno merilo za oceno sistolične funkcije levega prekata.^{2,18} Še vedno sta zlati standard za ugotavljanje kardiotoksičnih učinkov, čeprav so se razvile druge bolj občutljive preiskavne metode. Ocena iztisnega deleža levega prekata ima majhno občutljivost pri blagi okvari miokarda.²

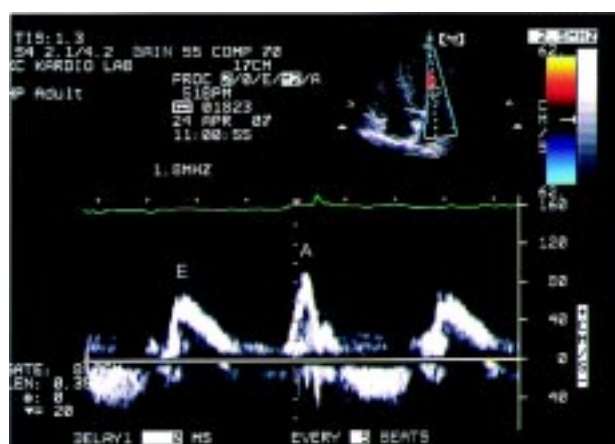
Z doplersko ehokardiografijo merimo hitrosti toka krvi v srčnih votlinah in skozi zaklopke. Na osnovi teh hitrosti ocenimo hemodinamično stanje bolnika. Doplerska ehokardiografija je tudi preiskovalna metoda izbire za oceno diastolične funkcije levega prekata. Diastolično funkcijo levega prekata ocenimo glede na pretok krvi skozi mitralno zaklopko (Sl. 1, 2) in pljučne vene (Sl. 3).¹⁷ Meritve in ocena teh parametrov so natančne, dokaj objektivne, vendar izpostavljene številnim hemodinamičnim vplivom. Pogosto se bolezensko spremenjen doplerski vzorec zaradi kompenzacijskih srčno-žilnih mehanizmov lažno normalizira tako, da lahko motnjo diastolične funkcije levega prekata spregledamo. Ocena je še posebej težka pri bolnikih s plapolanjem preddvorov ali mitralno regurgitacijo. Parametri diastolične funkcije so občutljivejši za ugotavljanje kardiotoksičnosti kot parametri za ugotavljanje sistolične funkcije. Zaznamo jih pred zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata,^{2,3,18} kar je še posebej pomembno pri ugotavljanju zgodnjih kardiotoksičnih učinkov citostatikov.^{19,20}

Tkivna doplerska ehokardiografija se je uveljavila v zadnjih letih kot pomembna neinvazivna metoda v kardiologiji za ugotavljanje motene sistolične in diastolične funkcije levega prekata.² Gre za modifikacijo doplerske ehokardiografije. V osnovi gre za merjenje hitrosti gibanja srčne mišice. Pri oceni globalne funkcije levega prekata nas zanima hitrost vzdolžnega premika mitralnega obroča, izmerjena iz apikalne-



Sl. 1. Doplerska ehokardiografija normalnega pretoka krvi skozi mitralno zaklopko. (E = hitrost toka krvi med hitro polnitvijo levega prekata, A = hitrost toka krvi med preddvorno kontrakcijo).

Figure 1. Pulsed wave Doppler echocardiography of normal transmitral flow. (E = peak early diastolic velocity, A = velocity during atrial contraction).



Sl. 2. Spektralna doplerska ehokardiografija pretoka krvi skozi mitralno zaklopko pri bolniku z moteno relaksacijo levega prekata; razmerje E/A je manj kot 1. (E = hitrost toka krvi med hitro polnitvijo levega prekata, A = hitrost toka krvi med preddvorno kontrakcijo).

Figure 2. Pulsed wave Doppler echocardiography of transmitral flow in a patient with impaired relaxation of the left ventricle; E/A ratio is less than 1. (E = peak early diastolic velocity, A = velocity during atrial contraction).

ga preseka štirih votlin. Pulzna tkivna doplerska ehokardiografija omogoča enostavno in visoko ponovljivo meritev hitrosti mitralnega obroča tako v sistoli kot v diastoli (Sl. 4, 5).²⁰ Za razliko od drugih metod je dokaj neodvisna od pred- in poobremenitve prekata in morebitne prisotnosti mitralne regurgitacije ali plapolanja preddvorov.^{8, 22, 23} Tkivna doplerska ehokardiografija se je že uveljavila pri ugotavljanju citotoksičnosti antraciklinskih citostatikov.^{3, 18, 24}



Sl. 3. Spektralna doplerska ehokardiografija normalnega pretoka krvi skozi pljučno veno. (Ar = hitrost toka krvi med preddvorno kontrakcijo, S = hitrost toka krvi med sistolo levega prekata, D = hitrost toka krvi med hitro polnitvijo levega prekata).

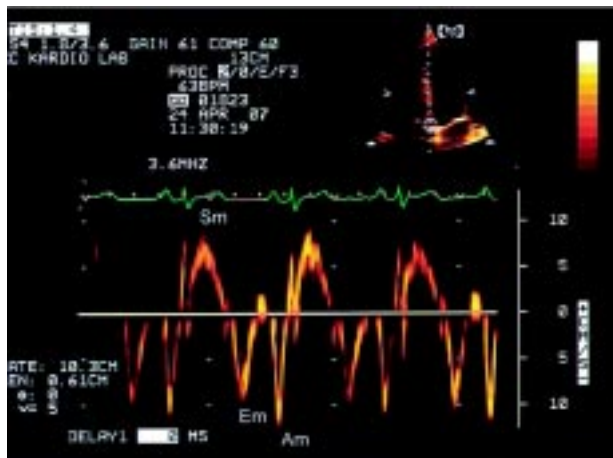
Figure 3. Pulsed wave Doppler echocardiography of normal pulmonary vein flow. (Ar = flow velocity during atrial contraction, S = systolic flow velocity, D = diastolic flow velocity).

Predlog za spremljanje bolnikov, zdravljenih s kardiotskičnimi zdravili

Pred pričetkom zdravljenja s kardiotskičnimi zdravili je potrebno s kliničnimi podatki ugotoviti, ali pri bolnikih obstajajo dejavniki tveganja za pojav kardiotskičnih učinkov. Pri teh bolnikih je potrebno bolj natančno spremljati srčno funkcijo med zdravljenjem, po končanem zdravljenju pa naj še naprej ostanejo pod nadzorom kardiologa.

Ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja naj bi po skrbni anamnezi in usmerjenem kliničnem pregledu vsakemu bolniku posneli elektrokardiogram in opravili ehokardiografsko preiskavo pred pričetkom in po koncu zdravljenja osnovne bolezni. Pred pričetkom in po končanem zdravljenju naj se določi tudi vrednost NT-proBNP. Določanje vrednosti serumskega troponina je smiselno samo neposredno pred dajanjem kardiotskičnega citostatika in takoj potem. Z ehokardiografijo opredelimo sistolično funkcijo levega prekata z iztisnim deležem. Z doplerskimi meritvami pretoka skozi mitralno zaklopko in pulmonalno veno opredelimo diastolično funkcijo levega prekata. Nujno je potrebno opredeliti stopnjo morebitne mitralne regurgitacije, ki se med zdravljenjem lahko pojavi ali se poslabša. Opredelimo tudi področje perikarda. Opravimo še tkivne doplerske meritve za oceno sistolične in diastolične funkcije levega prekata. Ehokardiogram obvezno ponovimo po končanem zdravljenju. Če ugotovimo kardiotskične učinke zdravil, naj bolnika še naprej spremlja in zdravi kardiolog.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pojav kardiotskičnih učinkov svetujemo, da se ehokardiogram po



Sl. 4. Spektralna tkivna doplerska ehokardiografija na mitralnem obroču pri zdravem preiskovancu. (E_m = zgodnja diastolična hitrost, A_m = hitrost med atrijsko kontrakcijo, S_m = sistolična hitrost).

Figure 4. Pulsed wave tissue doppler of normal mitral annular motion. (E_m = early diastolic tissue velocity, A_m = velocity during atrial contraction, S_m = systolic tissue velocity).

novi po vsakem končanem krogu zdravljenja ali v primeru kliničnega poslabšanja oziroma povečanih vrednosti NT-proBNP.

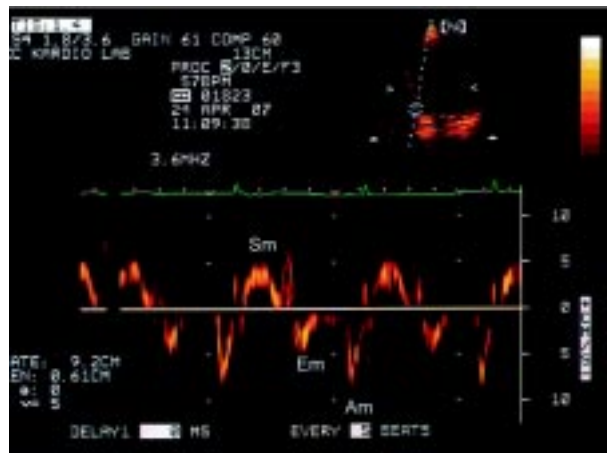
Če se pojavijo simptomi in znaki srčnega popuščanja, naj se prične zdravljenje popuščanja po doktrini.²⁵ Perikardialni izliv običajno ne zahteva dodatnega zdravljenja. Motnje srčnega ritma so običajno prehodne. Njihovo zdravljenje in preprečevanje se ne razlikuje od zdravljenja motenj srčnega ritma zaradi drugih vzrokov.

Zaključki

Sodobni načini zdravljenja s kemoterapijo so učinkoviti pri zdravljenju osnovne krvne maligne bolezni, a ob tem ne smemo pozabiti na pojav srčnega popuščanja zaradi njihovih kardiotoksičnih učinkov. Nujno je, da pred pričetkom zdravljenja prepoznamo bolnike, ki imajo večje tveganje za kardiotoksične stranske učinke zdravljenja. Vsi bolniki naj pred pričetkom zdravljenja opravijo usmerjeni ehokardiografski pregled ter meritev serumske vrednosti NT-proBNP. Te preiskave naj se obvezno ponovijo po končanem zdravljenju. Na osnovi skrbnega spremljanja bolnikovega kardialnega stanja in glede na spremembe v ehokardiografskih in laboratorijskih kazalcih srčnega popuščanja je potrebno čim prej začeti ustrezno zdravljenje. Bolnike, pri katerih smo ugotovili kardiotoksične učinke zdravljenja, naj dolgoročno spremlja kardiolog.

Literatura

1. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipschultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131: 561–78.



Sl. 5. Spektralna tkivna doplerska ehokardiografija na mitralnem obroču pri bolniku z moteno sistolično in diastolično funkcijo levega prekata. Znižane so vse hitrosti gibanja mitralnega obroča v primerjavi s sliko 4. (E_m = zgodnja diastolična hitrost, A_m = hitrost med atrijsko kontrakcijo, S_m = sistolična hitrost).

Figure 5. Pulsed wave tissue doppler in a patient with systolic and diastolic dysfunction. All tissue doppler velocities are lower comparing with velocities in Figure 4. (E_m = early diastolic tissue velocity, A_m = velocity during atrial contraction, S_m = systolic tissue velocity).

2. Galderisi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello VS, Pardo M, DeDimitris O. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular ultrasound* Jan 2007. Dosegljivo na: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/5/1/4>
3. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A, Fortunato A, Ruffini PA, Fossier V, et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003; 4: 655–67.
4. Gottdiender JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Diesseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 758–63.
5. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. *Drug Safety* 2000; 22: 263–302.
6. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68: 1114–8.
7. Yamamoto R, Kanda Y, Matsuyama T, Nannya Y, Suguro M, Chizuka A, et al. Myopericarditis caused by cyclophosphamide used to mobilize peripheral blood stem cells in a myeloma patient with renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 685–8.
8. Zver S. Kardiotoksičnost velikih odmerkov ciklofosfamida in melfalana pri zdravljenju bolnikov z disseminiranim plazmocitomom [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2007.
9. Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity [editorial]. *Intern Med* 2005; 44: 89–90.
10. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
11. Tsuruda T, Boerigatter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A. BNP is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002; 91: 1127–34.
12. Seino Y, Ogawa A, Yamashita, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295–300.
13. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.

14. Wiecezorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. Multi center clinical evaluation of the triage B-type natriuretic peptide (BNP) assay for the diagnosis of heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 834-9.
15. Tretjak M, Verovnik F, Benko D, Kozelj M. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 520-4.
16. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone marrow transplantation* 2000; 26: 309-13.
17. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003; 108: 1146-62.
18. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 141-6.
19. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90.
20. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigejama T, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology* 1999; 50: 37-45.
21. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
22. Alam M, Wardell J, Andersson E, Nordlander R, Samad B. Assessment of left ventricular function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with or without the presence of significant mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 240-5.
23. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
24. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-84.
25. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.

Prispelo 2008-02-21, sprejeto 2008-03-03
