

Kalina Kawecka-Jaszcz, Agnieszka Bednarek, Katarzyna Styczkiewicz

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Postępowanie u chorych onkologicznych obciążonych wywiadem kardiologicznym

Management of oncology patients with history of cardiovascular diseases

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia
Tętniczego
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
Tel.: +48 (12) 424 73 00,
faks: +48 (12) 424 73 20

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVDs) oraz nowotwory są główną przyczyną zgonów, dlatego często zdarza się, że pacjent onkologiczny jest również pacjentem kardiologicznym. Intensywna chemioterapia poprawia rokowanie, zmniejsza śmiertelność oraz wydłuża życie pacjentów onkologicznych, jednak wiąże się również ze stosowaniem leków potencjalnie kardiotoksycznych. W niniejszej pracy przedstawiono czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i sposoby ich indywidualnej oceny w aspekcie kwalifikacji i monitorowania leczenia osób wyjściowo zagrożonych wystąpieniem choroby serca. Opisano również postępowanie u chorych onkologicznych z już współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca. Na przykładzie antracyklin oraz trastuzumabu zaprezentowano mechanizmy kardiotoksyczności leków onkologicznych, monitorowanie leczenia potencjalnie kardiotoksycznego oraz zapobieganie uszkodzeniu serca.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, nowotwór, chemioterapia, czynniki ryzyka, kardiotoksyczność

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) and cancers are the main causes of death, therefore oncological patient often suffers from cardiologic disease. Intensive chemotherapy improves the prognosis, reduces mortality and lengthens life of oncological patients but it is also connected with applying of potentially cardiotoxic drugs. In this article, we presented the risk factors of CVDs and the methods of its individual estimation in order to perform qualification and treatment monitoring in subjects at baseline increased risk of cardiac disease. We described treatment of myocardial ischemia, hypertension and congestive heart failure in this patients. On example of anthracyclines and trastuzumab the mechanisms of the cardiotoxicity of drugs used in oncology, monitoring of potentially cardiotoxic treatment and strategies to reduce cardiovascular toxicity were presented.

Key words: cardiovascular diseases, cancer, chemotherapy, risk factors, cardiotoxicity

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 3: 83–91

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVDs, *cardiovascular diseases*) należą do najbardziej rozpowszechnionych w Polsce. Stanowią one główne przyczyny zgonów 40,2% mężczyzn i 51,8% kobiet [1]. Schorzenia nowotworowe to z kolei druga pod względem częstości przyczyna zgonów w polskiej populacji. Ze względu na częstość wymienionych chorób wielokrotnie zdarza się ich współwystępowanie.

Postęp leczenia onkologicznego w znacznym stopniu przyczynił się do poprawy rokowania, zmniejszenia śmiertelności oraz wydłużenia życia pacjentów [2]. Niektóre postaci nowotworów, kilka lat temu śmiertelne, obecnie traktuje się jak choroby przewlekłe. Nowotwór to choroba, którą można opanować, podobnie jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzycę, a więc wymaga wczesnego rozpoznania, skutecznego leczenia oraz okresowej obserwacji [3]. U wielu osób z chorobą nowotworową w wywiadzie zarówno ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i nawrotu nowotworu jest podobne [4]. Zapobieganie rozwojowi chorób serca u tych pacjentów, jak również zmniejszenie ryzyka powikłań kardiologicznych wynikających z leczenia onkologicznego, ma ogromne znaczenie. Przede wszystkim umożliwi ono wdrożenie skuteczniejszej, potencjalnie ratującej życie terapii onkologicznej oraz zapobiega odległej zachorowalności i śmiertelności z przyczyn kardiologicznych po zakończeniu terapii [5]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie postępowania u chorych onkologicznych, u których występuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, ze współistniejącym już schorzeniem układu sercowo-naczyniowego oraz otrzymujących leczenie potencjalnie kardi toksyczne.

Chorzy z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Przed wdrożeniem leczenia onkologicznego, zwłaszcza kardi toksycznego, u każdego pacjenta należy ocenić obecność czynników ryzyka CVD. Do czynników, które można modyfikować i eliminować, należą: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadwaga i otyłość, nadmierne spożycie alkoholu, mała aktywność fizyczna, stres oraz niewłaściwy sposób odżywiania.

Palenie tytoniu

Nałóg palenia tytoniu stanowi jeden z problemów społecznych w Polsce, mimo że w ciągu ostatnich 25 lat odnotowano znaczne zmniejszenie liczby osób palących, zwłaszcza mężczyzn. Obecnie w Polsce pali oko-

ło 37% mężczyzn i 23% kobiet [6]. Szkody zdrowotne będące następstwem palenia tytoniu są wielonarządowe, ale pierwszoplanowe znaczenie mają choroby układu sercowo-naczyniowego, schorzenia nowotworowe oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc. Palenie zwiększa umieralność ogólną, a także ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, udarów mózgu, tętniaków aorty i niektórych nowotworów. Ponadto przyspiesza rozwój miażdżycy w naczyniach wieńcowych. Wykazano, że ryzyko wystąpienia zawału serca przy paleniu do 5 papierosów dziennie zwiększa się o 50%, a przy wypalaniu 20 sztuk wzrasta 4-krotnie [7]. Podobnie rośnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu i nowotworów. Zagrożone są również osoby palące tylko okazjonalnie, gdyż każdy wypalony papieros wiąże się ze zwiększeniem ryzyka chorób odytoniowych [8, 9]. Oszacowano, że co drugi palacz umiera z powodu chorób odytoniowych [10]. Ocenia się, iż palenie tytoniu jest w Polsce przyczyną 2-krotnie większej liczby zgonów z powodu chorób układu krążenia niż w krajach Europy Zachodniej.

W leczeniu nikotynizmu, obok metod behawioralnych, obecnie zaleca się również farmakoterapię. Może ona przyjąć formę nikotynowej terapii zastępczej bądź leczenia z zastosowaniem bupropionu lub warenikliny [11]. Wyniki badań prowadzonych w Polsce (m.in. w Krakowskim Programie Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca) wskazują, że w Polsce farmakoterapię nikotynizmu stosuje się bardzo rzadko, nawet u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [12, w druku]. Ponadto, wspomniane badania wskazują, że uzależnienie od tytoniu jest leczone farmakologicznie dużo rzadziej niż inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia, takie jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia lub cukrzyca.

Nadciśnienie tętnicze

U każdego pacjenta należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego. Rozpoznanie nadciśnienia w gabinecie lekarskim powinno opierać się na pomiarach z co najmniej 2 lub 3 wizyt, z co najmniej 2 pomiarami podczas każdej wizyty. W przypadku podejrzenia nadciśnienia białego fartucha, oporności na leki, znacznej zmienności ciśnienia podczas wizyt, należy wykonać całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego, by ostatecznie ustalić rozpoznanie. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, do jakich należy dążyć u wszystkich chorych, to < 140/90 mm Hg, natomiast u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, po przebytym udarze mózgu, po zawale sercowego, z niewydolnością nerek i białkomoczem wartości te wynoszą < 130/80 mm Hg [13].

Ostatnio opublikowane wyniki Brathwaite i wsp. wskazują, że współistnienie nadciśnienia tętniczego istotnie wpływa na rokowanie chorych na raka piersi,

zaś skuteczna terapia hipotensyjna może je poprawić [14]. Do analizy włączono dane 1254 kobiet rasy czarnej, zaś średni czas obserwacji wynosił 8,9 roku. Po standaryzacji wyników uwzględniającej wiek, rasę, charakterystykę guza oraz leczenie onkologiczne wykazano, że nadciśnienie tętnicze w sposób istotny wpływało na wzrost całkowitej śmiertelności u kobiet.

Stężenie cholesterolu

Zależność między podwyższonym stężeniem cholesterolu a miażdżycą naczyń krwionośnych nie budzi żadnych wątpliwości. Wykazano, że 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu całkowitego we krwi powoduje zmniejszenie częstości występowania choroby wieńcowej serca o 25% w ciągu 5 lat, natomiast zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/L wiąże się z obniżeniem o 20% zdarzeń sercowo-naczyniowych [15]. U wszystkich pacjentów stężenie całkowitego cholesterolu powinno wynosić poniżej 5 mmol/L (190 mg/dl), a cholesterolu frakcji LDL poniżej 3 mmol/L (115 mg/dL). W grupie wysokiego ryzyka, szczególnie u pacjentów z już rozpoznaną chorobą serca lub cukrzycą, celem leczenia jest uzyskanie niższych wartości: stężenia cholesterolu całkowitego < 4,5 mmol/L (ok. 175 mg/dL), natomiast cholesterolu frakcji LDL < 2,5 mmol/L (ok. 100 mg/dL). Dla cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów (TG) nie określono celu leczenia, ale stężenie cholesterolu frakcji HDL wynoszące < 1,0 mmol/L (40 mg/dl) u mężczyzn oraz < 1,2 mmol/L (45 mg/dl) u kobiet oraz TG > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) są wskaźnikami zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów z hipercholesterolemią najczęściej stosowaną grupą leków są statyny, kompetycyjne inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A*), kluczowego enzymu szlaku syntezy cholesterolu. W następstwie zahamowania produkcji cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia receptorów LDL na ich powierzchni, czego skutkiem jest usuwanie lipoprotein o niskiej gęstości z krwi i dalszy spadek stężenia cholesterolu w osoczu. Statyny wykazują również pozytywne działania plejotropowe (poprawa czynności śródbłonna, stabilizacja blaszki miażdżycowej, właściwości przeciwzapalne). Mimo wcześniejszego uznania statyn za leki bezpieczne na podstawie badań na zwierzętach wysunięto podejrzenie o możliwym działaniu karcynogennym tych leków [16, 17]. Jednak dawki stosowane w tych badaniach wielokrotnie przekraczały dawki zalecane u ludzi, natomiast podawanie dawek niższych nie prowadziło do wzrostu częstości nowotworów [16]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie tylko nie potwierdzono tej hipotezy, ale wykazano, że statyny mogą być skuteczne w prewencji i terapii chorób nowotworowych [18, 19]. Ko-

rzystne wnioski z badań przedklinicznych nie znalazły odzwierciedlenia w klinicznych badaniach randomizowanych, gdyż w większości z nich nie wykazano korelacji między ryzykiem wystąpienia nowotworów a stosowaniem statyn [20]. Analizując liczne badania, ocenia się, że statyny mają wpływ neutralny, a nawet zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworów. Zatem chorych onkologicznych z zaburzeniami gospodarki lipidowej należy leczyć z zastosowaniem statyn.

Cukrzyca

Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą stanowią populację wysokiego ryzyka CVDs. Udowodniono, że odpowiednia kontrola metaboliczna może chronić przed powikłaniami mikronaczyniowymi, dlatego też działania powinny się koncentrować na wdrożeniu właściwej aktywności fizycznej, diety, odpowiedniego leczenia farmakologicznego, tak by osiągnąć stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) $\leq 6,5\%$, wartość glikemii na czczo/przed posiłkiem < 6,0 mmol/l (110 mg/dl), a glikemii poposiłkowej < 7,5 mmol/l (135 mg/dl). Należy pamiętać, że dla chorych na cukrzycę docelowe wartości ciśnienia tętniczego są niższe, a kryteria wyrównania gospodarki lipidowej bardziej restrykcyjne.

Otyłość

Otyłość uważa się za pandemię XXI wieku. Częstość jej występowania na świecie gwałtownie wzrasta. W Polsce stwierdza się ją u 19% osób, a otyłość i nadwaga występuje u 15,7 mln osób [21]. Zwiększenie masy ciała wiąże się zarówno ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i zachorowań na nowotwory, cukrzycę, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, zespół policystycznych jajników i wiele innych. Dlatego też zaleca się zmniejszenie masy ciała u pacjentów otyłych, u których wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi ≥ 30 kg/m². Takie postępowanie należy rozważyć również u pacjentów z nadwagą (BMI ≥ 25 , ale < 30 kg/m²). Ograniczenie przyjmowanych kalorii oraz regularna aktywność fizyczna poprawiają metabolizm lipidów jeszcze przed zmniejszeniem masy ciała [15]. Regularny, co najmniej 30-minutowy wysiłek o umiarkowanym natężeniu, wykonywany przez większą liczbę dni w tygodniu, nie tylko poprawia sprawność fizyczną, ale przyczynia się do istotnej redukcji ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia [5].

Nieprawidłowe żywienie

Nieprawidłowe żywienie jest jednym z podstawowych czynników ryzyka predysponujących do rozwoju CVDs, a poprawa zwyczajów żywieniowych odgrywa zasadniczą rolę w profilaktyce [22]. Wszystkich pacjen-

tów należy zachęcić do zdrowego żywienia oraz udzielić im specjalistycznej porady dietetycznej, uwzględniającej dostosowanie podaży kalorii do wydatku energetycznego pacjenta, różnorodność stosowanych produktów oraz zachowanie odpowiednich proporcji poszczególnych składników pożywienia. Bardzo istotne jest zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych oraz kwasów tłuszczowych trans i zastąpienie ich złożonymi węglowodanami, wielo- lub jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Takie działania zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL, a więc jednocześnie zmniejszają ryzyko CVDs. Innym ważnym elementem diety jest odpowiednie spożycie sodu, który w nadmiarze przyczynia się do podwyższenia ciśnienia tętniczego [23]. Ponadto sól wpływa na przebudowę lewej komory i funkcję nerek niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) spożycie soli nie powinno przekraczać 5 g/dobę (łyżeczka) [24].

Spożywanie alkoholu

Alkohol nie jest niezbędnym elementem diety i wskazane jest zachowanie umiaru w jego spożyciu. „Ciężkie picie”, definiowane jako spożycie 5 lub więcej „standardowych” drinków na dobę, wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego oraz ryzykiem wystąpienia udaru lub krwawienia pod pajęczynówkowego. Stąd zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu u mężczyzn do 20–30 g, natomiast u kobiet do 10–20 g na dobę [13].

Czynniki niemodyfikowalne

Oceniając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, należy także wziąć pod uwagę czynniki, które nie podlegają modyfikacji. Pierwszym z nich jest wiek pacjenta. Przyjmuje się, że ryzyko wzrasta u mężczyzn ≥ 45 rż., a u kobiet ≥ 55 rż. Kolejnym czynnikiem jest dodatni wywiad rodzinny dotyczący przedwczesnego występowania chorób serca u krewnych w pierwszej linii (mężczyzn poniżej 55 rż., kobiet poniżej 65 rż.) [15].

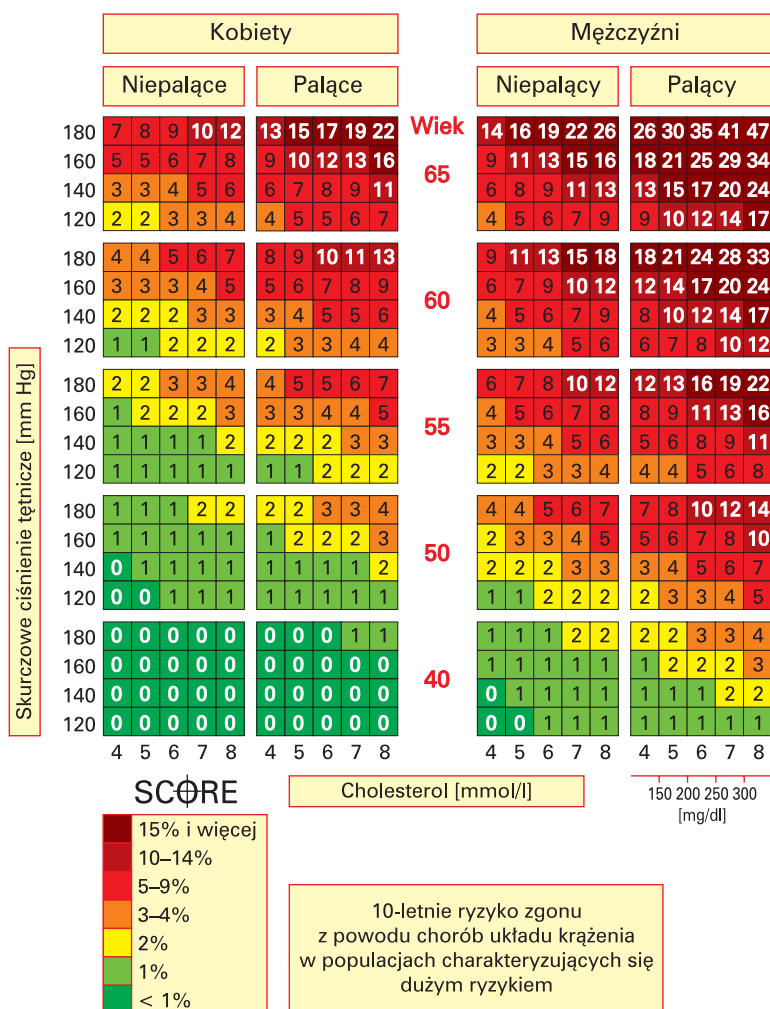
Odrębnym problemem są różnice między płciami. Przez wiele lat choroby serca na czele z zawałem dominowały u mężczyzn. Jednak aktualne statystyki wskazują, że to więcej kobiet umiera z powodów kardiologicznych [25]. W 2004 roku CVDs były przyczyną 55% zgonów u kobiet w Europie, w porównaniu z 43% zgonami odnotowanymi wśród mężczyzn. Ponadto świadomość wśród kobiet jest znacznie mniejsza, co powoduje, że o wiele trudniej wdrożyć skuteczną prewencję w tej grupie [26]. Karta ryzyka *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) sugeruje, że ryzyko jest mniejsze u kobiet niż u mężczyzn, jednak jest ono jedynie odroczone o 10 lat, co oznacza, że u 55-let-

niej kobiety ryzyko jest takie samo jak u 45-letniego mężczyzny [15]. Rozpowszechnienie poszczególnych czynników również uległo zmianie, na przykład izolowane nadciśnienie skurczowe występuje częściej u starszych kobiet. Częstość palenia tytoniu spadła bardziej wśród mężczyzn w porównaniu z kobietami, u których stosowanie doustnej antykoncepcji dodatkowo zwiększa działania niepożądane palenia tytoniu. Ponadto częstość występowania otyłości oraz zespołu metabolicznego jest większa u kobiet w średnim i starszym wieku niż u mężczyzn [15].

Znając czynniki ryzyka, u każdego pacjenta należy ocenić indywidualne ryzyko sercowo-naczyniowe. W tym celu opracowano wiele skal i algorytmów. Obecnie zaleca się, by korzystać z wspomnianej karty ryzyka SCORE (ryc. 1), odrębnej dla obszarów Europy, gdzie zagrożenie CVDs jest duże (jak w Polsce), i dla obszarów, gdzie to zagrożenie jest mniejsze (Belgia, Francja, Luksemburg, Grecja, Hiszpania, Szwajcaria) [15]. Karta pozwala oszacować 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem, w zależności od płci, wieku, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego i palenia tytoniu. Ryzyko wynoszące 5 lub więcej procent traktuje się jako duże. Karty SCORE nie stosuje się u pacjentów z rozpoznaną CVDs, z cukrzycą typu 2 lub typu 1 i mikroalbuminurią oraz wysokim poziomem jednego z indywidualnych czynników ryzyka, ponieważ już wyjściowo należą oni do grupy wysokiego ryzyka.

Hipoteza „multiple HIT”

Szczególną uwagę zwrócono na identyfikację oraz modyfikację czynników ryzyka u kobiet z wczesnym rakiem piersi. W badaniu *Framingham* wśród populacji kobiet w wieku 50 lat u 40% stwierdzono co najmniej jeden, a u 17% dwa lub więcej czynników ryzyka [27]. Jest więc bardzo prawdopodobne, że u znacznego odsetka pacjentek w momencie rozpoznania nowotworu ryzyko rozwoju CVDs będzie podwyższone i nadal zwiększane przez bezpośredni kardiotoksyczny wpływ terapii przeciwnowotworowej. Ponadto istniejące uprzednio czynniki ryzyka CVDs wpływają niezależnie na rozwój powikłań kardiotoksycznych leczenia onkologicznego [28]. Zatem bezpośrednie efekty leczenia cytostatykami oraz nieprawidłowy styl życia zmniejszają rezerwy układu krążenia oraz zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia chorób serca i ryzyko przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zjawisko określone jest terminem „multiple HIT” hypothesis. Profilaktyka pierwotna oraz właściwe leczenie są zatem niezbędne w zapobieganiu ostrym i odległym powikłaniom kardiologicznym.



Rycina 1. Karta ryzyka Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Na podstawie: [15]

Figure 1. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). According to: [15]

Pacjent onkologiczny z chorobą niedokrwienną serca

Najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischaemic heart disease*) w populacji generalnej jest miażdżycy tętnic wieńcowych powodująca przewlekły (stabilne zespoły wieńcowe) lub ostry stan niedokrwienia (ostre zespoły wieńcowe) mięśnia sercowego. Głównym objawem IHD jest obecność typowego bólu w klatce piersiowej zazwyczaj z towarzyszącymi zmianami w EKG świadczącymi o niedokrwieniu serca. W większości przypadków dokładny wywiad pozwala rozpoznać dławicę piersiową, niemniej jednak badanie przedmiotowe i badania pomocnicze są niezbędne do potwierdzenia rozpoznania i oceny ciężkości choroby. Według zaleceń *European Society of Cardiology* (ESC) [28] u wszystkich chorych z IHD należy wykonać badania laboratoryjne pozwalające na rozpoznanie czynników ryzyka (zaburzenia gospodarki

lipidowej i węglowodanowej) lub chorób pogarszających jej przebieg (niedokrwistość, zaburzenia funkcji nerek, nadczynność tarczycy). Badanie RTG klatki piersiowej wykonuje się w przypadku podejrzenia występowania niewydolności serca lub chorób płuc nasilających objawy IHD. W aspekcie weryfikacji rozpoznania niewydolności serca w diagnostyce przydatne są testy obciążeniowe ujawniające zaburzenia kurczliwości serca (echokardiografia obciążeniowa) lub ubytki jego perfuzji (scyntygrafia obciążeniowa). Rozstrzygającym badaniem umożliwiającym dokładną ocenę tętnic wieńcowych i możliwości leczenia rewaskularyzacyjnego (przezskórna angioplastyka wieńcowa bądź zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego) jest koronarografia.

Należy jednak zwrócić uwagę na pewne odmienności IHD u pacjentów onkologicznych. Przebieg już istniejącej IHD może ulec zaostrzeniu pod wpływem radioterapii sprzyjającej progresji zmian miażdżycowych

w tętnicach wieńcowych wskutek między innymi uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Pod wpływem leczenia onkologicznego może dochodzić do spazmu naczyń wieńcowych, często przy stosowaniu między innymi 5-fluorouracylu i alkaloidów vinca. Leczeniem z wyboru jest wówczas stosowanie leków wazodylatacyjnych, takich jak nitraty czy antagoniści kanałów wapniowych.

Zgodnie z hipotezą „multiple HIT” należy jak najlepiej leczyć współistniejące czynniki ryzyka. Leczenie farmakologiczne CVDs nie odbiega od standardów i obejmuje zastosowanie kwasu acetylosalicylowego, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), leków β -adrenolitycznych oraz u niektórych chorych — antagonistów kanałów wapniowych, a także długodziałających azotanów i iwabradyny. W ostrych zespołach wieńcowych zwykle zwiększone ryzyko krwawienia u chorych onkologicznych uniemożliwia zastosowanie się do wytycznych leczenia zawału — wdrożenia fibrynolizy czy rewaskularyzacji wieńcowej, ze stosowaniem skojarzonego leczenia przeciwzakrzepowego [30, 31]. Z tego również powodu w tej grupie chorych nie zaleca się stosowania stentów uwalniających leki (DES, *drug eluting stent*) ze względu na konieczność przedłużonego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Rewaskularyzację wieńcową preferuje się u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, chorobą trójnaczyńową lub nasilonymi objawami dławicy mimo optymalnego leczenia farmakologicznego.

Pacjent onkologiczny z przewlekłą niewydolnością serca

Wśród pacjentów onkologicznych mogą występować różne formy niewydolności serca, począwszy od bezobjawowej dysfunkcji lewej komory do zaawansowanej niewydolności serca. Zwraca uwagę wysoka częstość współwystępowania schorzeń onkologicznych i niewydolności serca z powodu ich dużej częstości występowania w populacji oraz kardiotoksyczności wielu stosowanych chemioterapeutyków. Rozpoznanie na podstawie badania podmiotowego oraz fizykalnego wymaga obiektywnych badań potwierdzających dysfunkcję mięśnia sercowego (preferowana echokardiografia) [32]. Trzeba również określić etiologię niewydolności serca i wykluczyć/potwierdzić takie przyczyny, jak CVDs czy wada zastawkowa. Należy pamiętać, że niewydolność serca będąca powikłaniem chemioterapii znacznie pogarsza rokowanie [33]. W diagnostyce, oprócz wspomnianej echokardiografii, często wykorzystuje się peptydy natriuretyczne: mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) i N-końcowy mózgowy peptyd natriuretyczny (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), których stężenie istotnie wzra-

sta i służy często jako marker różnicujący duszność, której przyczyną są schorzenia płucne. Wskutek niewydolności serca czynność wielu układów w organizmie ulega zaburzeniu, stąd pomocne jest określenie parametrów funkcji nerek, wątroby i morfologii krwi. Badanie RTG klatki piersiowej może ujawnić zastój w krążeniu płucnym oraz powiększenie jam serca.

Postępowanie w niewydolności serca powstałej wskutek działania czynników kardiotoksycznych powinno być zgodne z wytycznymi ESC opublikowanymi w 2008 r. [32]. Obejmuje ono leczenie choroby będącej przyczyną niewydolności serca, zwalczanie stanów prowadzących do zatrzymywania wody w organizmie leżących u podstaw dekompensacji, stosowanie optymalnej farmakoterapii (inhibitory ACE, leki β -adrenolityczne, antagoniści aldosteronu, diuretyki, digoksyna) oraz stosowanie wszczepialnych urządzeń (terapia resynchronizująca, kardiowerter defibrylator).

Kardiotoksyczność leków onkologicznych

Stosowanie leków onkologicznych wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym z kardiotoksycznością, co wpływa negatywnie zarówno na jakość życia, jak i rokowanie pacjentów.

Antracykliny

Antracykliny, najlepiej poznana grupa leków, wywołują tak zwany I typ uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z chemioterapią (CRCD, *chronic-related cardiac dysfunction*) [34]. Patomechanizm kardiotoksyczności tych leków wiąże się ze stresem oksydacyjnym. Antracykliny powodują bowiem powstawanie wolnych rodników nadtlenkowych, które przyczyniają się do uszkodzenia błon komórkowych. Jednocześnie dochodzi do zaburzeń pomp sodowo-wapniowych, ATP-azy Na^+/K^+ , co prowadzi do przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia i obniżenia poziomu ATP [35, 36]. Ze względu na czas wystąpienia objawy kliniczne można podzielić na ostre, wczesne oraz późne. Objawy kardiotoksyczności ostrej występują rzadko, w ciągu godzin do kilku dni od podania, manifestując się głównie zaburzeniami rytmu serca oraz niespecyficznymi zmianami elektrokardiograficznymi załamka T i odstępów ST. Kardiotoksyczność wczesna pod postacią zastoinowej niewydolności serca pojawia się w ciągu roku od zakończenia leczenia i ma charakter kumulacyjny, zależny od wielkości zastosowanej dawki. Retrospektywna analiza trzech badań wykazała, że przy łącznej dawce 400 mg/m² częstość niewydolności serca wynosi około 5%, wzrasta do 16% przy dawce 500 mg/m², do 26% przy dawce 550 mg/m² i aż do 48% przy dawce

skumulowanej 700 mg/m² [37]. Uszkodzenie mięśnia sercowego może wystąpić również po wielu latach od zakończenia terapii, przyczyniając się do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz zaostrzenia niewydolności serca [5].

Trastuzumab

Trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu nowotworów sutka z receptorami ErbB2, wywołuje typ II CRCO [34]. Chociaż w pełni nie poznano patomechanizmu powikłań, wydaje się on odmienny od występującego w kardiomiopatii poantracyklinowej. Główną rolę odgrywają najprawdopodobniej zaburzenia przekazu sygnału z udziałem receptora HER-2, koniecznego do zachowania prawidłowej czynności skurczowej komórek mięśnia sercowego oraz pełniącego istotną funkcję w procesach życiowych miocytów [38]. Obraz kliniczny zaburzeń funkcji serca przypomina powikłania po leczeniu antracyklinami, ale istnieją między nimi istotne różnice. Przede wszystkim kardiomiopatie indukowane trastuzumabem nie zależą od sumarycznej dawki preparatu oraz są w pełni odwracalne po wdrożeniu właściwego leczenia [39]. Częstość powikłań kardiologicznych wywoływanych przez trastuzumab oceniono między innymi w badaniu *HERceptin Adjuvant study* (HERA) [40]. Ciężka niewydolność serca — III i IV stopień według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA III, IV) — wystąpiła u 0,6% pacjentek, objawowa niewydolność serca (NYHA II, III, IV) u 2,1% chorych, a istotny spadek wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) (o co najmniej 10% w porównaniu z wartością wyjściową lub poniżej 50%) u 3,04% badanych. W czasie rocznej obserwacji nie zanotowano przypadków kardiotoxyczności skumulowanej [41].

Czynniki ryzyka kardiotoxyczności antracyklin i trastuzumabu

Kardiotoxyczność leków onkologicznych zależy od czynników, które bezpośrednio wiążą się z określonym chemioterapeutykiem oraz z indywidualnym pacjentem. Ich znajomość umożliwia wdrożenie odpowiedniego postępowania, które redukuje częstość występowania oraz stopień ciężkości powikłań kardiologicznych [42].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia kardiomiopatii poantracyklinowej jest wcześniejsza terapia z zastosowaniem dokсорubicyny oraz sumaryczna dawka zastosowanego leku [43]. Zalecana maksymalna dawka dokсорubicyny konwencjonalnej wynosi 450–550 mg/m² [5]. Zarówno pacjenci starsi (> 65 rż.), jak

i osoby bardzo młode (< 4 rż.), to grupy obciążone większym ryzykiem powikłań [43]. Inne ważne czynniki to napromienianie śródpiersia, choroby serca i nadciśnienie tętnicze w wywiadzie [5]. Ponadto dowiedziono, że u kobiet ryzyko rozwoju poantracyklinowej niewydolności serca jest wyższe i w porównaniu z mężczyznami próg dawki skumulowanej jest niższy [44].

Przed wdrożeniem leczenia trastuzumabem u każdego pacjenta należy zebrać dokładny wywiad oraz wykonać badanie przedmiotowe pod kątem współistniejących czynników ryzyka wystąpienia niewydolności serca w trakcie terapii [39]. Dotychczas nie wyjaśniono, czy wszystkie klasyczne czynniki CVDs preysponują również do powikłań kardiologicznych. Starszy wiek oraz wcześniejsze stosowanie antracyklin są najlepiej poznanymi czynnikami ryzyka [45]. Przekroczenie skumulowanej dawki 300 mg/m² dokсорubicyny istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń kardiologicznych [46]. Wśród pozostałych czynników wymienia się napromienianie klatki piersiowej, zwłaszcza lewej strony, otyłość, cukrzycę oraz wcześniej istniejące choroby układu sercowo-naczyniowego [39].

W celu oceny ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych po terapii trastuzumabem i antracyklinami opracowano specjalny algorytm, tak zwany *Cardiac Risk Score*, który przedstawiono w 2007 roku podczas 43. zjazdu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [47]. Czynniki, które uwzględniono w modelu, to leczenie nadciśnienia tętniczego, wiek > 49 rż. oraz wartość wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 54%.

Monitorowanie leczenia kardiotoxycznego

Celem monitorowania funkcji serca w czasie stosowania potencjalnie kardiotoxycznego leczenia onkologicznego jest jak najwcześniejsze rozpoznanie tych powikłań oraz szybkie wdrożenie leczenia, co prowadzi do zmniejszenia liczby zachorowań i śmiertelności.

Bardzo ważnym elementem jest wyjściowa ocena funkcji serca, która umożliwia nie tylko identyfikację pacjentów z już istniejącymi chorobami serca, ale jest pomocna w monitorowaniu zmian.

Chociaż istnieją wytyczne dla wielu potencjalnie kardiotoxycznych leków, wciąż brakuje naukowych danych niezbędnych do stworzenia zaleceń medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence based medicine*) określających monitorowanie leczenia oraz okres obserwacji po jego zakończeniu.

U każdego chorego zaleca się dokładną ocenę funkcji serca przed rozpoczęciem terapii antracyklinami, natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka z dobrym ro-

kowaniem badania należy powtarzać także w trakcie i po zakończeniu leczenia [48].

Najpopularniejszą, nieinwazyjną metodą monitorowania powikłań sercowych jest echokardiografia. Pozwala ona ocenić wartość frakcji wyrzutowej oraz frakcji skracania lewej komory. Jednak obie wartości zależą zarówno od obciążenia wstępnego, jaki i następczego, dlatego nie są czułymi wskaźnikami wczesnego, bezobjawowego uszkodzenia miokardium [49]. Funkcja rozkurczowa serca ulega upośledzeniu wcześniej niż funkcja skurczowa, stąd opisujące ją parametry są najprawdopodobniej najczulszymi wskaźnikami wczesnych zmian [49, 50]. W tym celu dokonuje się oceny napływu mitralnego za pomocą badania echokardiograficzno-dopplerowskiego (wskaźnik E/A). Nowoczesne techniki, takie jak tkankowa echokardiografia, analiza odkształcania (*strain*) oraz szybkości odkształcania (*strain rate*), pozwalają w sposób bardziej wiarygodny ocenić funkcję rozkurczową niż wskaźnik E/A.

Angiokardiografia radioizotopowa (MUGA, *multi gated acquisition scan*) jest metodą referencyjną w ocenie LVEF, jednak niewystarczająco czułą, by wykryć wczesne, subkliniczne zmiany [50].

Standardowe badanie elektrokardiograficzne, a zwłaszcza 24-godzinne badanie holterowskie, są z kolei przydatne, gdy podejrzewa się zaburzenia rytmu serca. Wiele chemioterapeutyków powoduje zaburzenia repolaryzacji czy wydłużenie skorygowanego odstępu QT [42].

Coraz więcej dowodów wskazuje na istotne znaczenie monitorowania stężenia osoczowych biomarkerów uszkodzenia mięśnia serca, takich jak troponina I oraz NT-proBNP [50]. Zaleca się oznaczenie ich wyjściowego stężenia u każdego pacjenta, następnie okresową kontrolę podczas leczenia i po jego zakończeniu. Wzrost stężenia tych biomarkerów jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki.

Rezonans magnetyczny serca (MRI, *magnetic resonance imaging*) pozwala dokładnie ocenić tętnice wieńcowe i osierdzie oraz oszacować wartość LVEF. W celu określenia perfuzji i żywotności wykorzystuje się tak zwany efekt pierwszego przejścia kontrastu oraz późnego wzmocnienia kontrastowego. Zatem może być to metoda służąca do diagnostyki wczesnej kardiotoxyczności. Jednak liczne ograniczenia oraz wysoki koszt badania sprawiają, że nie stosuje się jej powszechnie.

Biopsja endomiokardialna umożliwia bezpośrednią ocenę powikłań po chemioterapii. Jest to badanie bezpieczne pod warunkiem, że wykonuje je doświadczony lekarz. Największym problemem jest mała dostępność procedury oraz ocena wyników histopatologicznych. Z tych względów wykonuje się ją jedynie, gdy inne metody nie dostarczyły odpowiednich informacji [36].

Zapobieganie uszkodzeniu serca

W działaniach prewencyjnych najważniejsza jest właściwa wyjściowa kwalifikacja chorych do odpowiedniego leczenia onkologicznego. Należy przede wszystkim oszacować ryzyko rozwoju późniejszych powikłań kardiotoxycznych. W przypadku współistniejącej przewlekłej niewydolności serca pomocne może być porównanie rokowania w tej jednostce chorobowej z rokowaniem w chorobie nowotworowej. Może bowiem okazać się, że przeżycie pacjentek z nowotworem piersi i współistniejącą niewydolnością lewokomorową serca jest krótsze niż przeżycie w zaawansowanym stadium raka [39]. Kolejnym ważnym elementem jest ścisła obserwacja pacjentów z wyjściowo wysokim ryzykiem CVDs. Wczesne wykrycie powikłań kardiotoxycznych w tej grupie chorych umożliwia bowiem szybkie wdrożenie optymalnego leczenia kardiologicznego.

Działania zmniejszające ryzyko kardiotoxyczności polegają między innymi na stosowaniu analogów antracyklin (np. epirubicyny) lub ich form liposomalnych [43]. Przedłużony czas wlewu oraz dawkowanie dokso-rubicyny raz na tydzień również wywołuje mniej powikłań niż standardowy bolus tego leku co 3 tygodnie [44]. Należy także wspomnieć o możliwości zastosowania deksrazoksanu, który chelatuje żelazo i hamuje powstawanie wolnych rodników w sercu. Pojawiły się jednak doniesienia, że substancja ta może zmniejszać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Natomiast wśród leków kardiologicznych jedynym o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym jest enalapryl, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) [51].

Postępowanie zmniejszające ryzyko kardiotoxyczności jest szczególnie istotne wobec wydłużenia życia pacjentów z rozpoznaniem nowotworem. Właściwa profilaktyka i leczenie CVDs u chorych onkologicznych przynosi wiele korzyści, stąd tak ważna jest ścisła współpraca onkologa z kardiologiem.

Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny. Mały rocznik statystyczny Polski 2008
2. Verdecchia A., Franciscio S., Brenner H. i wsp. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784-796.
3. Yeh E.T.H., Tong A.T., Lenihan D.J. i wsp. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131.
4. Schultz P.N., Beck M.L., Stava C., Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int. J. Cancer* 2003; 104: 488-495.
5. Khakoo A.Y., Yeh E.T.H. Therapy Insight: management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nature Clinical Practice Oncology* 2008; 11: 655-667.
6. World Health Organization (WHO). 2007. Health for All database (HFA-DB). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Dostępne na: <http://www.euro.who.int/hfaddb>.
7. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 co-

- untries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
8. Barnoya J., Bialous S.A., Glantz S.A. Effective interventions to reduce smoking-induced heart disease around the world: time to act. *Circulation* 2005; 112: 456–458.
 9. Raupach T., Schäfer K., Konstantinides S., Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 386–392.
 10. Tonstad S., Johnston J.A. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006; 13: 507–504.
 11. Kawecka-Jaszcz K., Jankowski P., Podolec P. i wsp. Polish forum for prevention guidelines on smoking. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 125–126.
 12. Pająk A., Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K. i wsp. Zmiany we wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca po wypisie ze szpitala w okresie dekady lat 1997-2007. Wyniki Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca oraz polskiej części badań EUROASPIRE II i EUROESPIRE III. *Kardiol. Pol.* 2009.
 13. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
 14. Braithwaite D., Tammemagi C.M., Moore D.H. i wsp. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between African-American and white breast cancer patients. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 1213–1219.
 15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
 16. MacDonald J.S., Gerson R.J., Kornbrust D.J. i wsp. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am. J. Kardiol.* 1988; 62: 16J–27J.
 17. Smith P.F., Grossman S.J., Gerson R.J. i wsp. Studies on the mechanism of simvastatin-induced thyroid hypertrophy and follicular cell adenoma in the rat. *Toxicol. Pathol.* 1991; 19: 197–205.
 18. Narisawa T., Fukaura Y., Tanida N., Hasebe M., Ito M., Aizawa R. Chemopreventive efficacy of low dose of pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in ICR mice. *Tohoku J. Exp. Med.* 1996; 180: 131–138.
 19. Narisawa T., Morotomi M., Fukaura Y., Hasebe M., Ito M., Aizawa R. Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 1996; 87: 798–804.
 20. Mrówka P., Głodkowska E. Statyny w prewencji i terapii chorób nowotworowych. *Onkol. Prak. Klin.* 2008; 5: 171–191.
 21. Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P. i wsp. Związek nadwagi i otyłości podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku. (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.* 2002; 4: 32–37.
 22. Kłosiewicz-Latoszek L., Szostak W., Podolec P. i wsp. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący zasad prawidłowego żywienia. *Forum Profilaktyki* 2008; 1: 1–3.
 23. Stolarz-Skrzypek K., Kawecka-Jaszcz K. Ograniczenie spożycia soli kuchennej jako metoda prewencji nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 1: 34–38.
 24. Salt as a Vehicle for Fortification. Report of a WHO Expert Consultation. Luxembourg, 21–22 March 2007.
 25. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004; 46: 287–295.
 26. Mosca L., Ferris A., Fabunmi R., Robertson R.M. Tracking Women's Awareness of Heart Disease. *Circulation* 2004; 109: 573–579.
 27. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G. i wsp. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791–798.
 28. Jones L.W., Haykowski M.J., Swartz J.J., Douglas P.S., Mackey J.R. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1435–1441.
 29. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
 30. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–945.
 31. Wamique S., Yusuf S.W., Razeghi P., M.D., Yeh E.T.H. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr. Probl. Cardiol.* 2008; 33: 163–196.
 32. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
 33. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. i wsp. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1077–1084.
 34. Ewer S.M., Lippman S.M. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2900–2902.
 35. Deptała A., Omyła-Staszewska J., Staszewska-Skurczyńska M. Kardiotoksyczność antracyklin i kardioprotekcja. Fakty i mity. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 2 (107–111).
 36. Szmit S., Grabowski M. Niewydolność serca jako powikłanie leczenia onkologicznego - nowe wyzwanie. *Kardiologia na co Dzień* 2008; 3: 95–98.
 37. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
 38. Łacko A., Matkowski R., Gisterek I., Dryl J. Molecularly targeted therapy side effects. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 723–731.
 39. Martin M., Esteve F.J., Alba E. i wsp. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *The Oncologist* 2009; 14: 1–11.
 40. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* 2005; 109: 3122–3131.
 41. Smith I., Procter M., Gelber R.D. i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
 42. Yeh E.T.H., Tong A.T., Lenihan D.J. i wsp. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
 43. Theodoulou M., Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines. *Cancer* 2004; 100: 2052–2063.
 44. Towns K., Bedard P.L., Verma S. Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early stage breast cancer. *Curr. Oncol.* 2008; 15 (Suppl. 1): S16–S29.
 45. Sengupta P.P., Northfelt D.W., Gentile F., Zamorano J.L., Khandheria B.K. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 197–203.
 46. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. i wsp. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1215–1221.
 47. Rastogi P. American Society of Clinical Oncology 43rd Annual Meeting; June 4, 2007; Chicago, IL. Late-breaking abstract 513.
 48. Barrett-Lee P.J., Dixon J.M., Farrell C. i wsp. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 816–827.
 49. Galderisi M., Marra F., Esposito R., Lomoriello V.S., Pardo M., de Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5: 4.
 50. Altena R., Perik P.J., Veldhuisen D.J., Vries E.G.E., Gietema J.A. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 391–399.
 51. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. i wsp. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–2481.