

Received: 2009.03.15
Accepted: 2009.04.17
Published: 2009.05.07

Diagnostyka uszkodzeń i dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanych antracyklinami

The diagnosis of anthracycline-induced cardiac damage and heart failure

Jarosław Dudka¹, Franciszek Burdan², Agnieszka Korga¹,
Katarzyna Dyndor¹, Iwona Syroka¹, Justyna Zięba¹,
Dorota Lewkowicz¹, Agnieszka Korobowicz-Markiewicz³

¹ Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej,

² Pracownia Teratologii Doświadczalnej Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej Człowieka,

³ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, UM w Lublinie

Streszczenie

Standardowym postępowaniem w trakcie chemioterapii z użyciem antracyklin jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem leczenia, monitorowanie potencjalnego działania kardiotoksycznego w trakcie chemioterapii, a także po jej zakończeniu. W ocenie zmian w mięśniu sercowym pomocna jest elektrokardiografia, badania radiologiczne (RTG, TK, PET-TK, PET-MR), echokardiografia, techniki obrazowe z użyciem izotopów (scyntygrafia, MUGA, PET), ocena ultrastruktury w materiale biopsyjnym. Jednocześnie poszukuje się nowych metod diagnostycznych, o dużym znaczeniu predykcyjnym dysfunkcji mięśnia sercowego, już na wczesnych etapach zmian. W ostatnich latach oceniano użyteczność oznaczeń biochemicznych wskaźników we krwi chorych otrzymujących antracykliny. Badaniami objęto oznaczenia stężeń troponin sercowych (cTnI, cTnT), peptydów natriuretycznych (ANP, BNP) oraz endoteliny 1. Obiecującym wykładnikiem świadczącym o zaburzeniach w kardiomiocycie jest peptyd wiążący kwasy tłuszczowe (H-FABP). Kliniczna użyteczność parametrów biochemicznych w diagnozowaniu kardiotoksyczności antracyklinowej jest jednak zagadnieniem kontrowersyjnym.

Słowa kluczowe:

przeciwnowotworowa chemioterapia • antracykliny • kardiotoksyczność

Summary

Routine examinations during chemotherapy containing anthracyclines evaluate heart function before treatment and monitor cardiotoxic effects during and after therapy. A number of methods are useful in cardiac assessment, including electrocardiography, radiology techniques (RTG, CT, MRI, PET-CT, PET-MRI), echocardiography, radioisotope imaging techniques (scyntygraphy, MUGA, PET), and ultra-structure evaluation in biopsy samples. Nevertheless, there is a continuous need for new methods to predict future damage at the initial stages of cardiac changes. In recent years the therapeutic usefulness of biochemical blood parameters in anthracycline-treated patients has been assessed. The levels of cardiac troponines (cTnI, cTnT), natriuretic peptides (ANP, BNP), and endothelin 1 have been included in the studies. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) is another promising factor showing cardiomyocytic impairment. However, the clinical use of biochemical parameters in diagnosing anthracycline-related cardiotoxicity is still a controversial issue.

Key words:

antineoplastic chemotherapy • anthracyclines • cardiotoxicity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=885082>**Word count:** 3504**Tables:** –**Figures:** –**References:** 120**Adres autora:** dr hab. n. med. Jarosław Dudka, Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin; e-mail: ave123@wp.pl**Wykaz skrótów:** **ANP** – peptyd natriuretyczny A (atrial natriuretic peptide); **BNP** – (brain natriuretic peptide); **CHF** – zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure); **cTnl** – troponina sercowa I; **cTnT** – troponina sercowa T; **DOX** – doksorubicyna; **H-FABP** – proteina wiążąca kwasy tłuszczowe (fatty acid binding protein); **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (left ventricular ejection fraction); **MUGA** – wielobramkowa angiografia radioizotopowa (multigated radionuclide angiography).

WSTĘP

Antracykliny należą do cytotoksycznych leków stosowanych w leczeniu nowotworów od niemal 40 lat. Skuteczność terapeutyczna tej grupy leków jest ściśle związana z wielkością dawki. Czynnikiem ograniczającym zwiększenie dawki są działania niepożądane, wśród których najpoważniejszym jest toksyczne działanie na mięsień sercowy. Skutkiem kardiotoxycznego działania antracyklin może być nieodwracalna, obecnie niemożliwa do wyleczenia kardiomiopatia, będąca przyczyną pogorszenia jakości życia oraz istotnego wzrostu ryzyka zgonu [58].

Kardiotoxyczność antracyklinowa może się ujawniać w postaci ostrej, podostrej, przewlekłej oraz późnej [115]. Objawy związane z toksycznością ostrą występują już w trakcie podawania leku lub w ciągu kilku godzin od wprowadzenia go do organizmu [103]. Kardiotoxyczność ostra może się charakteryzować tachykardią zatokową [17], tachykardią nadkomorową, arytmia komorową oraz zaburzeniami w układzie przewodzącym bodźce [12,15]. Zmiany rytmu serca nie stanowią jednak zwykle bezpośredniego zagrożenia dla życia, ani nie wymagają przerwania chemioterapii [86]. W obrazie patomorfologicznym doświadczalnej toksyczności ostrej antracyklin obserwuje się zwyrodnienia wodniczkowe siateczki śródplazmatycznej, obrzęknięcie mitochondriów oraz zaburzenia architektury miofibrili [31]. Postać podostra kardiotoxyczności antracyklinowej pojawia się rzadziej i charakteryzuje się zapaleniem śródserdźcia i osierdźcia, prowadząc do pojawienia się wysięku w worku osierdziowym, co czasami, w ciągu kilku tygodni od podania leku, doprowadza do istotnej dysfunkcji serca lub zgonu. Zgon wśród chorych, u których doszło do powikłań zapalnych, zdarza się bardzo często (20%) i występuje również u osób, u których nie stwierdzono przed rozpoczęciem terapii żadnych wcześniejszych chorób serca [15]. Znacznie większy problem kliniczny stanowi przewlekła i późna kardiotoxyczność, pojawiająca się od kilku miesięcy do kilku, a nawet kilkunastu lat od zakończonej podaniem chemioterapii [57,105]. Późnym następstwem działania antracyklin jest nieodwracalna i obecnie niemożliwa do wyleczenia kardiomiopatia, będąca przyczyną pogorszenia jakości życia oraz istotnego wzrostu ryzyka zgonu. Kardiomiopatia antracyklinowa objawia się przede wszystkim

kim obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zastoinową niewydolnością serca (congestive heart failure - CHF). Zaburzenia czynnościowe wynikają z kompleksowych zmian neurohormonalnych i nieprawidłowej morfologii mięśnia serca [48,83,105,]. Pierwszym uchwytym klinicznie objawem zaburzenia prawidłowego stanu jest tachykardia spoczynkowa, której towarzyszyć może kaszel bez odpluwania i poszerzenie żył szyjnych. W dalszej kolejności dochodzi do duszności o zróżnicowanym stopniu [86]. Przejście od bezobjawowej do objawowej dysfunkcji jest związane z przebudową śródserdźcia oraz naczyń wieńcowych. Typowe zmiany morfologiczne w zaawansowanej CHF są związane z uszkodzeniem kardiomiocytów i zwłóknieniem podścieliska, prowadzące do dysfunkcji lewej komory i jawnej niewydolności serca [12,13]. Dokładny mechanizm powstawania CHF pozostaje jednak nieznany.

RADIOGRAFIA KŁATKI PIERSIOWEJ

Radiografia klatki piersiowej może ujawnić przerost mięśnia serca, ale nie jest w stanie uchwycić wczesnych symptomów przewlekłej kardiotoxyczności antracyklinowej. Z tego względu jej zastosowanie w wykrywaniu zaburzeń funkcji serca we wczesnej fazie rozwoju powikłań jest bardzo ograniczone [32], aczkolwiek wielkie nadzieje wiąże się z coraz powszechniejszym badaniem z użyciem tomografii komputerowej. W aparatach przystosowanych do badania serca, o rzędowości przynajmniej 62, możliwa jest ocena frakcji wyrzutowych oraz morfologii mięśnia sercowego. Badania chorych po przebytej chemioterapii doksorubicyną (DOX) wykazały przydatność emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) do oceny przemian metabolicznych w mięśniu sercowym oraz przepływu krwi [79].

ECHOKARDIOGRAFIA

Inną techniką, która umożliwia pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (left ventricular ejection fraction – LVEF) jest echokardiografia. Jest to nieinwazyjna metoda pozwalająca na oznaczanie parametrów funkcji skurczowej, rozkurczowej, obciążenia następczego oraz wymiarów serca. Dużą wartość, zwłaszcza w onkologii pediatricznej ma ocena obniżenia procentowej frakcji skracania (shortening fraction – SF) [104]. W celu bezpośredniej oceny wskaźnika szybkości



napięcia mięśnia serca wprowadzono technikę polegającą na jednoczesnej analizie fonokardiogramu, pulsu tętnicy szyjnej oraz ciśnienia tętniczego. Uzyskany indeks obejmuje pomiar kurczliwości, obciążenie wstępne i następcze, co pozwala na ocenę ich niezależnego udziału w całkowitej wydolności lewej komorowej. Lipshultz i wsp. [61] stwierdzili ścisły związek między wskaźnikiem szybkości napięcia mięśnia serca, a całkowitą dawką kumulacyjną doksorubicyny. Jednak metoda ta nie jest szeroko stosowana ze względu na skomplikowaną techniczną stronę pomiaru. Szersze zastosowanie w rozpoznawaniu kardiotoxyczności antracyklin, znalazła echokardiografia dopplerowska, pozwalająca na ocenę upośledzenia czynności rozkurczowej lewej komory, bez jednoczesnego upośledzenia jej funkcji skurczowej, dzięki któremu można ocenić LVEF oraz funkcję rozkurczową. Zmiany wczesne związane ze stosowaniem tej grupy leków, polegają na odwróceniu stosunku E/A tak, że uzyskana wartość wynosi poniżej 1, wydłużeniu czasu zaniku fali E (TD >240 ms), wydłużeniu czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT >100 ms). Fala E – odzwierciedla fazę szybkiego napełniania lewej komory, a fala A – fazę przedskurczowego dopełniania lewej komory, związaną ze skurczem lewego przedsionka. Późniejsze, alarmujące zmiany charakteryzują się lokalną hipokinezą bez poszerzenia lewej komory, zmniejszeniem frakcji skracania o 20% w stosunku do wartości wyjściowej oraz pseudonormalizacji przepływu mitralnego (E/A >1 ms, TD <150 ms i IVRT <70 ms). Stoddard i wsp. [106] opisali ponadto wzrost średniej wartości IVRT z 66 do 88 ms, już po podaniu kumulacyjnej dawki DOX wynoszącej 100 mg/m². Autorzy opracowania sugerują, że badanie echokardiograficzne powinno być powtarzane w 3, 6 i 12 miesiącu po zakończeniu terapii antracyklinami, a następnie w odstępach co 2 lata.

ELEKTROKARDIOGRAFIA

Ostre działanie kardiotoxyczne antracyklin w obrazie EKG przejawia się przede wszystkim obniżeniem amplitudy QRS [2], zmianami odcinka ST oraz załamek T [11,59]. Zmiany te są jednak przejściowe i na ich podstawie nie można przewidywać ryzyka rozwoju kardiotoxyczności przewlekłej [88].

Elektrokardiogram pacjentów z w pełni rozwiniętą kardiomiopatią antracyklinową wykazuje typowe cechy dla CHF, tj. zmniejszenie woltażu zespołu QRS [71]. Zmiany te są jednak mało swoiste, ponieważ nie tylko antracykliny, ale również sam proces nowotworowy może prowadzić do zmniejszenia amplitudy QRS [1]. Przy dłuższym leczeniu antracyklinami obserwuje się wydłużenie odstępu Q-T, obniżenie odcinka ST, którym może towarzyszyć odwrócenie załamek T. W odprowadzeniach przedsercowych V1-V4 może się pojawiać patologiczny załamek Q, imitujący przebyty zawał ściany przedniej, związany z włóknieniem. Często są ponadto zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub śródkomorowego. Mogą się pojawiać także różne rodzaje arytmii, przede wszystkim przedwczesne pobudzenia komorowe oraz częstoskurcze komorowe, rzadziej częstoskurcze przedsionkowe [46].

TECHNIKI IZOTOPOWE

Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (multigated radionuclide angiography – MUGA) jest kolejną techni-

ką przydatną w ocenie zaburzeń funkcji serca wywołanych lekami z grupy antracyklin. Pacjentom podawany jest dożylnie technet 99, który wiąże się z krwinkami czerwonymi, dzięki czemu za pomocą gamma-kamery można wizualizować rozmieszczenie znacznika w trakcie pracy serca. Technika ta umożliwia ocenę funkcji prawej i lewej komory na podstawie pomiaru frakcji wyrzutowej, szybkości wyrzutu i napełniania, LVEF i wskaźnika względnego obciążenia objętościowego, m.in. stosunku objętości wyrzutu lewej komory do prawej [27,46]. Technika MUGA nie jest jednak metodą o dużej czułości, ponieważ obniżenie LVEF występuje stosunkowo późno w procesie rozwoju kardiotoxyczności. McKillop i wsp. [69] stwierdzili, że oznaczanie spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory LVEF osiąga jedynie 53% czułości i 75% swoistości w stosunku do rozpoznań stawianych na podstawie biopsji. Ponadto, na wartość LVEF mają wpływ obciążenia serca spowodowane gorączką, posocznicą, podaniem większej ilości płynów oraz anemią. Należy jednak stwierdzić, że MUGA pozostaje jedną z ważniejszych technik służących do wykrywania przewlekłej kardiotoxyczności wywołanej antracyklinami [70].

Oprócz testu MUGA w diagnostyce obrazowej kardiomiopatii antracyklinowej stosuje się również inne techniki wykorzystujące izotopy radioaktywne. Wśród nich na uwagę zasługuje scyntygrafia, oparta na wychwycie podanego dożylnie przeciwciała skierowanego przeciwko miozynie, połączonego z radioaktywnym indym 111. Wiązanie znakowanego przeciwciała z miozyną zachodzi jedynie w przypadku rozerwania sarkolemy, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia komórki [21,22,42,56]. Rozmiar uszkodzeń zostaje zobrazowany na podstawie wychwyty znakowanego przeciwciała przez uszkodzone komórki. Pozwala to na ocenę zmian wyprzedzających rozwój niewydolności serca, gdy uszkodzenie krytycznej liczby miocytów jest jeszcze maskowane przez rezerwę funkcjonalną i mechanizmy kompensacyjne. Technika ta umożliwia pomiar frakcji wyrzutowej i wykrywanie zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. U chorych z kardiomiopatią wywołaną doksorubicyną, wychwyty znakowanych przeciwciał antymiozynowych jest zależny od podanej dawki leku. Czułość tego testu jest bardzo wysoka, ale cechuje go mała swoistość [46].

Innym znacznikiem stosowanym w scyntygrafii jest 123 miodobenzylguanidyna (123MIBG). Związek ten wykazuje podobne działania do noradrenaliny i jest wychwytywany oraz przechowywany przez neurony współczulnego układu nerwowego. Technika 123MIBG umożliwia wykrycie odnerwienia układu współczulnego serca, występującego w kardiomiopatii antracyklinowej [22,23,36,99,110]. Zestawienie obrazu uzyskanego za pomocą scyntygrafii 123MIBG z obrazem histologicznym sugeruje, że uszkodzenie nerwów współczulnych poprzedza uszkodzenie kardiomiocytów, co może być przydatne w przewidywaniu pogorszenia funkcji lewej komory [46].

OCENA ULTRASTRUKTURY

Stosunkowo czułym badaniem, pomocnym w ocenie kardiotoxyczności antracyklin jest ocena ultrastruktury w materiale uzyskanym w wyniku biopsji prawej komory serca. Metoda ta pozwala na wczesne rozpoznanie przewlekłej kardiotoxyczności związanej z przyjmowaniem antracy-

klin w okresie niemożności ujawnienia dysfunkcji w badaniu MUGA, echokardiografii lub komputerowego zapisu EKG. Najbardziej charakterystycznymi zmianami obserwowanymi w mikroskopie elektronowym są: wyraźny ubytek włókien mięśniowych, zniekształcenie i rozerwanie linii „Z”, obrzęk i rozerwanie siateczki śródplazmatycznej z towarzyszącą wakuolizacją miocytów oraz obrzęk mitochondriów. W cięższych przypadkach obserwuje się martwicę o różnym nasileniu [14,35,68]. Zmiany ultrastruktury mięśnia sercowego można wyrażać w trzystopniowej skali [10], która koreluje z dawką kumulacyjną antracyklin i ma dużą wartość prognostyczną [14]. Rozpoznanie ze stopniem powyżej 2,5 jest wskazaniem do przerywania stosowania antracyklin. Chorzy, którzy otrzymali 200–400 mg/m² doksorubicyny w standardowym postępowaniu i nie mają zaburzeń funkcji serca, wykazują medianę stopnia histologicznego na poziomie 1. Dawka 400–500 mg/m², która zwykle nie prowadzi jeszcze do wystąpienia objawów klinicznych pochodzenia sercowego, może osiągać wartość 1,5. Z kolei przekroczenie dawki kumulacyjnej 500 mg/m², prowadzi do zmian w obrazie histologicznym o medianie ≥ 2 [6]. Jak podają Ewer i wsp. [33], na 1350 przeprowadzonych procedur biopsji, perforacja serca z następową tamponadą wystąpiła u mniej niż 0,6% pacjentów, natomiast mniej istotne problemy obserwowano u 0,8% badanych. Powyższa metoda jest jednak inwazyjna, stosunkowo droga i wymaga specjalistycznego zaplecza.

WYKŁADNIKI BIOCHEMICZNE

Troponiny sercowe

W ostatnich dwóch dekadach dużo uwagi poświęcono poszukiwaniom markerów biochemicznych, pomocnych w ocenie kardiotoksyczności antracyklinowej. Największe nadzieje wiąże się z troponinami sercowymi T i I (cTnT, cTnI), peptydami natriuretycznymi typu A i B oraz endoteliną 1.

Swoistymi wykładnikami uszkodzenia mięśnia sercowego we krwi są troponiny sercowe, wchodzące w skład zespołu troponinowo-tropomiozynowego filamentów cienkich miofibrili. Kompleks troponin składa się z heteromerycznych białek odpowiedzialnych za kurczliwość mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. W skład kompleksu wchodzi trzy podjednostki: troponina T (TnT), troponina C (TnC) i troponina I (TnI). TnT jest podjednostką odpowiedzialną za regulację kompleksu troponin z filamentem cienkim. TnI hamuje aktywność ATP-azową aktomiozyny, natomiast TnC odgrywa główną rolę w regulacji skurczu mięśnia zależnego od Ca²⁺ [38]. Białka TnT i TnI mięśnia sercowego różnią się budową od troponin T i I obecnych w mięśniach szkieletowych i są kodowane przez różne geny. W mięśniach szkieletowych u ludzi są obecne dwa izoenzymy TnI i dwa izoenzymy TnT. Dotychczas opisano tylko jedną izoformę troponiny I w sercu (cTnI), kilka izoform troponiny sercowej T (cTnT) oraz jedną izoformę C (cTnC), występującą we wszystkich mięśniach. W mięśniach szkieletowych występuje dodatkowo izoforma cTnT typowa dla tzw. mięśni szybkich. cTnI odznacza się większą swoistością sercową w porównaniu do cTnT ponieważ nie jest syntetyzowana w innych tkankach poza sercem [3].

W komórce większość cTnT i cTnI znajduje się w aparacie kurczliwym, a 6–8% cTnT i 2,8–8,3% cTnI stanowi

wolna frakcja cytosolowa. W przebiegu martwicy kardiomiocytów i proteolitycznej degradacji białek kurczliwych następuje uwalnianie do krwi kompleksu cTnT-cTnI-cTnC (TIC), kompleksu cTnI-TnC (IC) oraz wolnej cTnT. Całkowite stężenie cTnI jest 5–12 razy większe w porównaniu do stężenia wolnej cTnI [100]. We krwi występuje więc wolna cTnT, kompleks IC oraz pewna ilość wolnej cTnI. Zawartość troponin w mięśniu sercowym jest kilka razy większa niż izoenzymu CK-MB [53,82]. Pod koniec lat 80. ubiegłego wieku troponiny sercowe uznano za wykładniki martwicy kardiomiocytów i stopniowo zastępują one główny marker uszkodzenia mięśnia sercowego – CK-MB [28,96]. Fizjologiczne stężenie troponin sercowych w surowicy krwi jest zbliżone do czułości analitycznej stosowanych metod i przyjmuje się je za zerowe [100].

Pierwsza generacja testów do oznaczania cTnT pochodzenia sercowego wykazywała pewną reaktywność krzyżową z izoformami troponin występujących w mięśniach szkieletowych, zwłaszcza u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek czy miopatią mięśni szkieletowych [65]. Jednak druga generacja testów do oznaczania cTnT, ma prawie 10-krotnie wyższą kardioswoistość i około 100-razy większą reaktywność z sercową niż mięśniową troponiną T, dzięki czemu zostało obniżone ryzyko pojawienia się wyniku fałszywie dodatniego, w uszkodzeniach poza mięśniami sercowymi [75,90]. Ponadto procedura analityczna pozwala na oznaczenie cTnT, niezależnie od tego czy jest uwalniana w postaci związanej czy wolnej [116].

Troponiny cTnT i cTnI pojawiają się w ciągu 3–10 godzin po zawale mięśnia sercowego, maksymalne stężenie osiągają po 16–30 godzinach, a ich obecność we krwi może utrzymywać się do 4–10 dni od wystąpienia zawału [39,93]. Mimo że CK-MB pojawia się równie szybko w surowicy od chwili powstania martwicy kardiomiocytów, podwyższony poziom stężenia utrzymuje się jednak znacznie krócej niż troponin. Troponiny sercowe I i T wykazały wysoką czułość i swoistość w uszkodzeniu mięśnia sercowego w zawale [8,16,47] oraz ostrym zapaleniem i wczesnymi uszkodzeniami serca w ostrych zespołach wieńcowych bez podwyższenia odcinka ST [40]. Wzrost stężenia cTnT obserwowano także w niedoczynności tarczycy [85].

Ocenę przydatności oznaczania troponin u chorych leczonych antracyklinami dokładnie opisano [4,18,19,50,61,62]. Jednak opinie na temat praktycznych korzyści wynikających z oznaczeń troponiny I w badaniach klinicznych są podzielone.

Polena i wsp. [87] oznaczali stężenie cTnI u 31 chorych przed oraz 24 i 48 godz. po podaniu DOX w dawce kumulacyjnej 450–650 mg/m². Istotny wzrost stężenia troponiny I zaobserwowano jedynie u jednego chorego po 24 i 48 godzinach, odpowiednio 2,3 i 2,1 ng/cm³. Brak przydatności klinicznej oznaczeń cTnI wykazali także Koseoglu i wsp. [55]. Badania były jednak przeprowadzone na niewielkiej grupie chorych, liczącej zaledwie 22 dzieci z nowotworami złośliwymi. Po podaniu kumulacyjnej dawki 120–450 mg/m² DOX nie zaobserwowano u żadnego z nich znamiennych różnic stężeń cTnI w stosunku do wartości referencyjnych, mimo że u 3 chorych badanie echokardiograficzne wykazało zaburzenia funkcji serca. Podobnie spostrzeżenia przedstawił Ferrari [34] po przeanalizowaniu danych 32 chorych. Co więcej, w badaniach Kilickapa



i wsp. [50] 12 z 27 chorych wykazano zaburzenia funkcji rozkurczowej, stwierdzonej w oparciu o echokardiografię dopplerowską, a mimo to nie zaobserwowano zmian stężeń cTnT. Inni autorzy podkreślają brak standaryzacji pomiaru testem cTnI, ponieważ produkowane przez kilkanaście firm testy są skierowane do różnych epitopów troponiny I [50,84]. Należy ponadto podkreślić, że dotychczas nie wyznaczono wartości progowej dla cTnT, której przekroczenie miałyby znaczenie prognostyczne [85].

Inne badania przeprowadzone w grupie 204 chorych z rozpoznaniem nowotworów, monitorowanych badaniem echokardiograficznym, wykazały jednak użyteczność testów cTnI. Na podstawie retrospektywnej analizy 78-miesięcznej obserwacji od zakończenia intensywnej chemioterapii, autorzy wykazali istotną predykcyjną rolę cTnI [20]. Podobne wyniki otrzymano po przeprowadzeniu analogicznych badań u 211 kobiet z rakiem piersi, monitorowanych przez 12 miesięcy. Oceniano frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF; ECHO) oraz stężenie cTnI. Podwyższone stężenie cTnI ($\leq 0,5$ ng/ml), przy limicie detekcji 0,05 ng/ml, zaobserwowano u 70 chorych. W tej grupie badanych występowała wysoce znamienna, odwrotna korelacja między stężeniem cTnI a LVEF. Otrzymane wyniki sugerują przydatność oznaczeń stężenia cTnI w przewidywaniu klinicznych oznak niewydolności serca [19]. Późniejsze badania przeprowadzone przez ten sam zespół badawczy wśród 703 oraz 99 chorych potwierdziły wartość oznaczeń cTnI, jako wykładnika predykcyjnego po intensywnej chemioterapii [18,94]. We wcześniejszych badaniach wykazano ponadto istotny wzrost cTnI w surowicy krwi chorych nawet po jednorazowym podaniu DOX [72]. Biorąc powyższe pod uwagę należy stwierdzić, że troponiny sercowe są zatem potencjalnie użytecznym wykładnikiem diagnostycznym w przewlekłej kardiotoxycznosci w jej wczesnym etapie, ale ich użyteczność jako czynnika predykcyjnego wymaga jeszcze dalszych badań obejmujących kilkuletnie obserwacje po zakończeniu terapii antracyklinami.

Peptyd natriuretyczny typu B

Peptyd natriuretyczny typu B (brain natriuretic peptide – BNP) jest uznawany za jeden z najważniejszych markerów zaburzenia funkcji serca. BNP strukturalnie należy do rodziny podobnych hormonów natriuretycznych o budowie białkowej. Do rodziny tej zaliczamy również ANP (atrial natriuretic peptide) i peptyd natriuretyczny typu C (CNP), występujące w śródbłonku naczyń krwionośnych. Działanie peptydów A, B, C, polega głównie na utrzymaniu równowagi płynów ustrojowych i napięcia naczyń krwionośnych, co jest osiągnięte poprzez wiązanie się z receptorami NPR-A, NPR-B i NPR-C, umiejscowionymi w sercu, naczyniach, mózgu i nerkach. Receptory NPR-A i NPR-B należą do rodziny receptorów związanych z cyklazą guanylanową, których pobudzenie skutkuje syntezą 3'5'cGMP (cykliczny 3'5'-guanozynomonofosforan) [54]. Dokładny mechanizm kontrolujący wydzielanie hormonów natriuretycznych jest wciąż niewyjaśniony, chociaż rozciąganie lewej komory i napięcie ścian wydaje się w tym zjawisku odgrywać istotną rolę [26]. Stężenie hormonów natriuretycznych w osoczu wzrasta w chorobach charakteryzujących się wzrostem objętości płynów, np. takich jak: niewydolność nerek, pierwotny aldosteronizm i zastoinowa niewydolność serca. Wzrost stężenia

BNP towarzyszy także chorobom tarczycy, nadmiernemu wydzielaniu glikokortykosteroidów do krwi oraz hipoksji [25,37,85]. Hormony natriuretyczne typu A, B i C zmniejszają ciśnienie krwi, między innymi przez ograniczenie resorpcji zwrotnej sodu, rozkurcz naczyń obwodowych, hamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz poprzez regulację aktywności układu współczulnego. Mechanizm wzajemnych sprzężeń zwrotnych ma na celu miejscową i obwodową kompensację upośledzenia czynności serca [54,60,98,102]. Prekursorem BNP jest pro-BNP przechowywany w pęcherzykach wydzielniczych kardiomiocytów. Pro-BNP jest rozcinany przez proteazę, w wyniku czego powstaje aktywny hormon BNP i N-terminal (NT) – proBNP. W porównaniu do BNP, postać nieaktywna NT-pro-BNP utrzymuje się we krwi znacznie dłużej (60–120 min) niż BNP (15–20 min) [43,77].

NT-proBNP może być czułym wykładnikiem diagnostycznym, rokowniczym i predykcyjnym niewydolności mięśnia sercowego. Opisano jego przydatność w diagnostyce niewydolności lewokomorowej [49,101,107,111], nawet w bardzo wczesnej fazie bezobjawowej [41,66], diagnostyce różnicowej duszności pochodzenia sercowego [73], monitorowaniu skuteczności leczenia niewydolności serca [109], a także w diagnostyce niektórych chorób nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego, prowadzących do zmian wydolności serca [7,67]. NT-proBNP może być użyteczny w rokowaniu po zawale mięśnia sercowego [63], w ostrych zespołach wieńcowych [30,81,85], a także jako czynnik rokowniczy w nadciśnieniu płucnym [76] i zastoinowej niewydolności serca [52]. Sugeruje się także jego wartość predykcyjną u osób z podejrzeniem rozwijającej się niewydolności serca [44,78,91]. Stężenie BNP w surowicy krwi jest zróżnicowane w zależności od wieku i płci [89,112]. W porównaniu do innych neurohormonów, stężenie BNP w osoczu krwi najlepiej koreluje z ciśnieniem rozkurczowym lewej komory (end-diastolic) i ze zmianami lewokomorowej frakcji wyrzutowej u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową [64,74,112,118,119].

Typowym wykładnikiem kardiomiopatii antracyklinowej jest postępujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, a dysfunkcja rozkurczowa lewej komory może być pierwszym objawem niewydolności serca. Upośledzenie rozkurczowej funkcji lewej komory jest uważane za wykładnik subklinicznych zaburzeń mięśnia sercowego i pojawia się w kardiotoxycznosci antracyklinowej przed dysfunkcją skurczową lewej komory [45]. Na podstawie wzrostu BNP we krwi nie można zróżnicować jednak nieprawidłowości skurczowych od rozkurczowych. W związku z tym ocena stężenia BNP w osoczu krwi nie zastąpi diagnostyki obrazowej, ale jest cennym narzędziem pomocniczym w prognostyce i leczeniu zastoinowej niewydolności serca [29]. Badania Sandri i wsp. [95] przeprowadzone u 52 chorych na nowotwory wskazują, że intensywna chemioterapia prowadzi do wzrostu stężenia NT-pro-BNP we krwi, co może być pomocne w szacowaniu ryzyka kardiotoxycznosci spowodowanej chemioterapią. Ocena przydatności oznaczania ANP i BNP, jako markerów kardiotoxycznosci indukowanej przez antracykliny, została przeprowadzona na podstawie badań obejmujących stosunkowo niewielką grupę chorych [5,95,108]. Na podstawie zgromadzonych obecnie danych można stwierdzić, że oznaczanie ANP i BNP stanowi obiecujące uzupełnienie w ocenie kardio-

toksyczności antracyklinowej. Bardziej szczegółowe poznanie przydatności obydwu parametrów jako markerów diagnostycznych wymaga dalszych badań, zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu chemioterapii [70].

Endotelina 1

Kolejnym kandydatem pretendującym do miana markera predykcyjnego jest endotelina 1 (E-1). Jest to peptyd silnie obkurczający naczynia krwionośne, syntetyzowany przez komórki śródbłonna oraz kardiomiocyty. Stwierdzono występowanie korelacji między stężeniem E-1 w osoczu krwi, a zaawansowaniem uszkodzenia serca. Rola E-1 w patofizjologii niewydolności serca nie została dokładnie poznana [114], jednak na podstawie badań Yamashita i wsp. [117] oraz Meinardi i wsp. [70] sugeruje się potencjalną rolę E-1 jako czynnika predykcyjnego w przewlekłej kardiotoxyczności indukowanej DOX.

Proteina wiążąca kwasy tłuszczowe

Wykładnikiem martwicy kardiomiocytów może być FABP (fatty acid binding protein), który dotychczas nie został opisany w kontekście kardiotoxyczności antracyklinowej. Jest on stosunkowo małą proteiną cytoplazmatyczną odpowiedzialną za transport kwasów tłuszczowych wewnątrz komórki do miejsc, w których są metabolizowane. Dotychczas zidentyfikowano kilka różnych izoform FABP umiejscowionych w różnych narządach. Zważywszy, że kwasy tłuszczowe stanowią główne źródło energii w sercu, zmniejszenie stężenia izoformy sercowej FABP (H-FABP) może hamować szlak utleniania wolnych kwasów tłuszczowych, który w warunkach prawidłowych zapewnia prawie 70% zapotrzebowania energetycznego kardiomiocytów [97]. Izofорма H-FABP w nieznacznej ilości obecna jest także w mięśniach szkieletowych. W zawałe mięśnia sercowego, H-FABP ma taką samą kinetykę uwalniania do krwi jak mioglobina. Stężenie H-FABP w mięśniach szkieletowych i w osoczu ludzi zdrowych jest istotnie niższe niż mioglobiny, w związku z tym H-FABP jest bardziej czułym wykładnikiem wczesnej śmierci kardiomiocytu w porównaniu z mioglobina [92]. W zawałe mięśnia sercowego maksymalne stężenie H-FABP w surowi-

cy krwi pojawia się w ciągu 3 godzin, a więc wcześniej niż cTnI (3–10 godz.) [39,93]. Natomiast powrót do poziomu stężenia referencyjnego zachodzi w ciągu 12–24 godzin, czyli znacznie krócej niż w przypadku cTnI, którego powrót do wartości stężeń referencyjnych występuje po 4–10 dniach [9,51,93,120]. Większa swoistość narządowa H-FABP w porównaniu do CK-MB sprawia, że w diagnostyce uszkodzeń mięśnia sercowego wykładnik ten coraz częściej zastępuje oznaczanie sercowej izoformy kinazy kreatynowej [24,80]. Biorąc pod uwagę wielkość cząsteczki FABP, zadawalającą swoistość sercową oraz wewnątrzkomórkowe umiejscowienie, można zakładać jego przydatność w ocenie martwicy kardiomiocytów, spowodowanej lekami z grupy antracyklin.

PODSUMOWANIE

Standardowym postępowaniem u chorych poddawanych przeciwnowotworowej chemioterapii z użyciem antracyklin jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem leczenia, monitorowanie potencjalnego działania kardiotoxycznego w trakcie chemioterapii, a także po jej zakończeniu. W ocenie zmian w mięśniu sercowym pomocna jest elektrokardiografia, radiografia klatki piersiowej, echokardiografia, techniki obrazowe z użyciem izotopów. Ocena ultrastruktury w materiale biopsyjnym nie jest wykorzystywana rutynowo w klinicznej praktyce. Każda z tych metod ograniczona jest jednak pewnymi wadami. Do najważniejszych z nich należy zaliczyć inwazyjność, małą swoistość oraz wartość predykcyjną. Priorytetem staje się zatem poszukiwanie nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych, o dużej czułości analitycznej i klinicznej pomocnych we wczesnym przewidywaniu zaburzeń funkcji serca. Kierując się takimi przesłankami w ostatnich latach w wielu ośrodkach badawczych oceniano użyteczność oznaczeń w krwi parametrów biochemicznych uwalnianych z komórek mięśnia sercowego. Badaniami objęto oznaczenia poziomu troponin sercowych, peptydów natriuretycznych, endoteliny 1. Pewne nadzieje wiąże się z oznaczaniem peptydu wiążącego kwasy tłuszczowe. Użyteczność parametrów biochemicznych w diagnozowaniu kardiotoxyczności antracyklinowej pozostaje jednak zagadnieniem dyskusyjnym.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ali M., Ewer M.: Cardiovascular problems in the patient with cancer: effects of chemotherapy. *Prim Care Cancer*. 1989; W: *Chemotherapy Source Book 3rd edition.*: Red.: Perry M.C. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 460–468
- [2] Ali M.K., Soto A., Maroongroge D., Bekheit-Saad S., Buzdar A.U., Blumenschein G.R., Hortobagyi G.N., Tashima C.K., Wiseman C.L., Shullenberger C.C.: Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer*, 1979; 43: 465–471
- [3] Apple F.S.: Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin. Chim. Acta*, 1999; 284: 151–159
- [4] Auner H.W., Tinchon C., Linkesch W., Tiran A., Quehenberger F., Link H., Sill H.: Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann. Hematol.*, 2003; 82: 218–222
- [5] Bauch M., Ester A., Kimura B., Victorica B., Kedar A., Phillips M.I.: Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer*, 1992; 69: 1492–1497
- [6] Benjamin R., Chawla S., Ewer M.: Adriamycin cardiac toxicity—an assessment of approaches to cardiac monitoring and cardioprotection. 1988. W: *Organ directed toxicities of anticancer drugs*. Red.: Hacker M., Lazo J., Triton T., Martinus Nijhoff, Boston, 41–55
- [7] Berendes E., Walter M., Cullen P., Prien T., Van Aken H., Horsthemke J., Schulte M., von Wild K., Scherer R.: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 1997; 349: 245–249
- [8] Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I., Ledermann B., Fabbro-Peray P., Beck L., Calzolari C., Trinquier S., Nigond J., Pau B.: Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin. Biochem.*, 1996; 29: 587–594
- [9] Bertinchant J.P., Polge A.: Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), an early biochemical marker of myocardial injury. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 2005; 98: 1225–1231
- [10] Billingham M.E., Mason J.W., Bristow M.R., Daniels J.R.: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat. Rep.*, 1978; 62: 865–872



- [11] Blum R.H., Carter S.K.: Adriamycin: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann. Intern. Med.* 1974; 80, 249–259. W: *Chemotherapy Source Book 3rd edition.*: Red: Perry M.C. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 460–468
- [12] Bristow M.R., Billingham M.E., Mason J.W., Daniels J.R.: Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.*, 1978; 62: 873–879
- [13] Bristow M.R., Mason J.W., Billingham M.E., Daniels J.R.: Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 88: 168–175
- [14] Bristow M.R., Mason J.W., Billingham M.E., Daniels J.R.: Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am. Heart. J.*, 1981; 102: 709–718
- [15] Bristow M.R., Thompson P.D., Martin R.P., Mason J.W., Billingham M.E., Harrison D.C.: Early anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Med.*, 1978; 65: 823–832
- [16] Burlina A., Zaninotto M., Secchiero S., Rubin D., Accorsi F.: Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin. Biochem.*, 1994; 27: 113–121
- [17] Buzdar A.U., Marcus C., Smith T.L., Blumenschein G.R.: Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer*, 1985; 55: 2761–2765
- [18] Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Civelli M., Peccatori F., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C.M.: Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004; 109: 2749–2754
- [19] Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Borghini E., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C.M.: Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 2002; 13: 710–715
- [20] Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., Tricca A., Civelli M., Lamantia G., Cinieri S., Martinelli G., Cipolla C.M., Fiorentini C.: Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 517–522
- [21] Carrio I., Estorch M., Berna L., Germa J.R., Alonso C., Ojeda B., de Andres L., Lopez-Pousa A., Martinez-Duncker C., Torres G.: Assessment of anthracycline-induced myocardial damage by quantitative indium 111 myosin-specific monoclonal antibody studies. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1991; 18: 806–812
- [22] Carrio I., Estorch M., Berna L., Lopez-Pousa J., Taberner J., Torres G.: Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J. Nucl. Med.*, 1995; 36: 2044–2049
- [23] Carrio I., Estorch M., Lopez-Pousa A.: Assessing anthracycline cardiotoxicity in the 1990s. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1996; 23: 359–364
- [24] Chen L., Guo X., Yang F.: Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2004; 24: 449–459
- [25] Clerico A., Iervasi G., Mariani G.: Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 487–498
- [26] Cowie M.R., Mendez G.F.: BNP and congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2002; 44: 293–321
- [27] Crawford M.H.: *Kardiologia współczesna. Rozpoznanie i leczenie.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1997; 519–528
- [28] Cummins B., Auckland M.L., Cummins P.: Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.*, 1987; 113, 1333–1344
- [29] de Denus S., Pharand C., Williamson D.R.: Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. *Chest*, 2004; 125: 652–668
- [30] de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H., Omland T., Sabatine M.S., McCabe C.H., Hall C., Cannon C.P., Braunwald E.: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1014–1021
- [31] Doroshov J.H., Tallent C., Schechter J.E.: Ultrastructural features of Adriamycin-induced skeletal and cardiac muscle toxicity. *Am. J. Pathol.*, 1985; 118: 288–297
- [32] Druck M.N., Gulenchyn K.Y., Evans W.K., Gotlieb A., Strigley J.R., Bar-Shlomo B.Z., Feiglin D.H., McEwan P., Silver M.D., Millband L., et. al.: Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer*, 1984; 53: 1667–1674
- [33] Ewer M., Carrasco C., MacKay B., et al.: Cardiac biopsy procedures at a cancer center. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1991; 10: 336 (abst). W: *Chemotherapy Source Book 3rd edition.*: Red: Perry M.C. Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 460–468
- [34] Ferrari E.: Is troponin I of prognostic value in the detection of anthracycline cardiac toxicity? *Eur. Heart. J.*, 1999; 20(Suppl.): 621 (abst)
- [35] Friedman M.A., Bozdech M.J., Billingham M.E., Rider A.K.: Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA*, 1978; 240: 1603–1606
- [36] Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S., Gonzalez R., Chakko S., Serafini A.: Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996; 53: 461–470
- [37] Gardner D.G., Gertz B.J., Hane S.: Thyroid hormone increases rat atrial natriuretic peptide messenger ribonucleic acid accumulation *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Endocrinol.*, 1987; 1: 260–265
- [38] Gomes A.V., Potter J.D., Szczesna-Cordary D.: The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life*, 2002; 54: 323–333
- [39] Hamm C.W.: Acute coronary syndromes. The diagnostic role of troponins. *Thromb. Res*, 2001; 103(Suppl.1): S63–S69
- [40] Heidenreich P.A., Alloggiamento T., Melsop K., McDonald K.M., Go A.S., Hlatky M.A.: The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 478–485
- [41] Hirata Y., Matsumoto A., Aoyagi T., Yamaoki K., Komuro I., Suzuki T., Ashida T., Sugiyama T., Hada Y., Kuwajima I., Nishinaga M., Akioka H., Nakajima O., Nagai R., Yazaki Y.: Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload. *Cardiovasc. Res.*, 2001; 51: 585–591
- [42] Hiroe M., Ohta Y., Fujita N., Nagata M., Toyozaki T., Kusakabe K., Sekiguchi M., Marumo F.: Myocardial uptake of ¹¹¹In monoclonal antimyosin Fab in detecting doxorubicin cardiotoxicity in rats. Morphological and hemodynamic findings. *Circulation*, 1992; 86: 1965–1972
- [43] Hobbs F.D., Davis R.C., Roalfe A.K., Hare R., Davies M.K., Kenke J.E.: Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ*, 2002; 324: 1498
- [44] Hobbs R.: Can heart failure be diagnosed in primary care? *BMJ*, 2000; 321: 188–189
- [45] Horacek J.M., Pudil R., Tichy M., Jebavy L., Strasova A., Praus R., Zak P., Maly J.: The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma*, 2005; 52: 430–434
- [46] Karczmarek-Borowska B., Ładna E., Wójcik J. Kardiotskyczność antracyklin i innych leków przeciwnowotworowych. *Diagnostyka i zapobieganie. Onkol. Pol.*, 2002; 5: 167–177
- [47] Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J., Scheffold T., Diederich K.W., Vinar G., Noe A., Matern G., Kuebler W.: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1991; 83: 902–912
- [48] Katz A.M.: The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 363–371
- [49] Kelly R., Struthers A.D.: Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? *Ann. Clin. Biochem.*, 2001; 38: 575–583
- [50] Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytimir K., Aksoy S., Aksoy S., Celik I., Kes S., Tekuzman G.: cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.*, 2005; 16: 798–804
- [51] Kleine A.H., Glatz J.F., Van Nieuwenhoven F.A., Van der Vusse G.J.: Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol. Cell. Biochem.*, 1992; 116: 155–162
- [52] Koglin J., Pehlivanli S., Schwaiblmair M., Vogeser M., Cremer P., von Scheidt W.: Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 1934–1941
- [53] Kohrer K., Lang H.R., Ecker M.: Experience with cardiac troponin T in difficult cases. *Eur. Heart. J.*, 1998; 19(Suppl.N): N38–N41
- [54] Koller K.J., Goeddel D.V.: Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*, 1992; 86: 1081–1088
- [55] Koseoglu V., Berberoglu S., Karademir S., Kismet E., Yurtutan N., Demirkaya E., Sungur M., Alehan D.: Cardiac troponin I: is it a marker to detect cardiotoxicity in children treated with doxorubicin? *Turk. J. Pediatr.*, 2005; 47: 17–22

- [56] Kremer L.C., Tiel-van Buul M.M., Ubbink M.C., Offringa M., Ottenkamp J., Olmos R.V., Voute P.A.: Indium-111-antimyosin scintigraphy in the early detection of heart damage after anthracycline therapy in children. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 1208–1211
- [57] Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M., Ottenkamp J., Voute P.A.: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 191–196
- [58] Krzakowski M., Pawlicki M.: *Onkologia kliniczna*. Alfa Medica Press, 2001; 1: 521–523
- [59] Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973. 32, 302–314. W: *Chemotherapy Source Book 3rd edition.*: Red: Perry M.C. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 460–468
- [60] Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K.: Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 321–328
- [61] Lipschultz S.E., Rifai N., Dalton V.M., Levy D.E., Silverman L.B., Lipsitz S.R., Colan S.D., Asselin B.L., Barr R.D., Clavell L.A., Hurwitz C.A., Moghrabi A., Samson Y., Schorin M.A., Gelber R.D., Sallan S.E.: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 145–153
- [62] Lipschultz S.E., Rifai N., Sallan S.E., Lipsitz S.R., Dalton V., Sacks D.B., Ottlinger M.E.: Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 1997; 96: 2641–2648
- [63] Luchner A., Hengstenberg C., Löwel H., Trawinski J., Baumann M., Riegger G.A., Schunkert H., Holmer S.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension*, 2002; 39: 99–104
- [64] Maeda K., Tsutamoto T., Wada A., Hisanaga T., Kinoshita M.: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.*, 1998; 135: 825–832
- [65] Mair J.: Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin. Chim. Acta*, 1997; 257: 99–115
- [66] Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Clopton P., Gardetto N., Morrissey R., Garcia A., Chiu A., De Maria A.: Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.*, 2001; 141: 367–374
- [67] Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G., Benedetto F.A., Parlongo S., Cataliotti A., Cutrupi S., Gaicone G., Bellanuova I., Stancanelli B., Malatino L.S.: CREED Investigators. The cardiovascular risk extended evaluation. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int.*, 2001; 59: 1559–1566
- [68] Mason J.W., Bristow M.R., Billingham M.E., Daniels J.R.: Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat. Rep.*, 1978; 62: 857–864
- [69] McKillop J.H., Bristow M.R., Goris M.L., Billingham M.E., Bockmuehl K.: Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am. Heart J.*, 1983; 106: 1048–1056
- [70] Meinardi M.T., van der Graaf W.T., van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., de Vries E.G., Sleijfer D.T.: Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999; 25: 237–247
- [71] Minow R.A., Benjamin R.S., Lee E.T., Gottlieb J.A.: QRS voltage change with adriamycin administration. *Cancer Treat. Rep.*, 1978; 62: 931–934
- [72] Missor E., Pau B., Calzolari C.: Increased circulating levels of cardiac troponin I in anthracycline-treated patients. *Circulation*, 1996; 94(Suppl.1): I-732 (abst)
- [73] Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Clopton P., Maisel A.: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39: 202–209
- [74] Muders F., Kromer E.P., Griese D.P., Pfeifer M., Hense H.W., Riegger G.A., Elsner D.: Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.*, 1997; 134: 442–449
- [75] Müller-Bardorff M., Hallermayer K., Schröder A., Ebert C., Borgya A., Gerhardt W., Remppis A., Zehelein J., Katus H.A.: Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin. Chem.*, 1997; 43: 458–466
- [76] Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Kakishita M., Fukushima K., Okano Y., Nakanishi N., Miyatake K., Kangawa K.: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000; 102: 865–870
- [77] Nakagawa O., Ogawa Y., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Kishimoto I., Nishino K., Yoshimasa T., Nakao K.: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1280–1287
- [78] Niinuma H., Nakamura M., Hiramori K.: Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic health screening program. *Cardiology*, 1998; 90: 89–94
- [79] Nony P., Guastalla J.P., Rebattu P., Landais P., Lievre M., Bontemps L., Itti R., Beaune J., Andre-Fouet X., Janier M.: *In vivo* measurement of myocardial oxidative metabolism and blood flow does not show changes in cancer patients undergoing doxorubicin therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2000; 45: 375–380
- [80] Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y., Kawamura K., Asayama K., Kimura H., Nishimura S., Ishii H., Sunahara N., Tanaka T.: Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2000; 38: 231–238
- [81] Omland T., de Lemos J.A., Morrow D.A., Antman E.M., Cannon C.P., Hall C., Braunwald E.: Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.*, 2002; 89: 463–465
- [82] Ooi D.S., Isotalo P.A., Veinot J.P.: Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin. Chem.*, 2000; 46: 338–344
- [83] Packer M.: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 20: 248–254
- [84] Panteghini M.: The measurement of cardiac markers: where should we focus? *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002; 118: 354–361
- [85] Panteghini M.: Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 1187–1196
- [86] Perry M.C.: *Chemotherapy Source Book*. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 460–468
- [87] Polena S., Shikara M., Naik S., Choudhry F., Sharma M., Gintautas J., Maniar R.: Troponin I as a marker of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 2005; 48: 142–144
- [88] Praga C., Beretta G., Vigo P.L., Lenaz G.R., Pollini C., Bonadonna G., Canetta R., Castellani R., Villa E., Gallagher C.G., von Melchner H., Hayat M., Ribaud P., De Wasch G., Mattsson W., Heinz R., Waldner R., Kolaric K., Buehner R., Ten Bokkel-Huyinck W., Perevodchikova N.I., Manziuk L.A., Senn H.J., Mayr A.C.: Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer. Treat. Rep.*, 1979; 63: 827–834
- [89] Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., Mahoney D.W., Bailey K.R., Burnett J.C.Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40: 976–982
- [90] Ricchiuti V., Voss E.M., Ney A., Odland M., Anderson P.A., Apple F.S.: Cardiac troponin T isoforms expressed in renal disease skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin. Chem.*, 1998; 44: 1919–1924
- [91] Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G., Ikram H., Espiner E.A., Turner J.G., Buttmore R.C., Lainchbury J.G., Elliott J.M., Frampton C., Crozier I.G., Smyth D.W.: Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart*, 1999; 81: 114–120
- [92] Robers M., Van der Hulst F.F., Fischer M.A., Roos W., Salud C.E., Eisenwiener H.G., Glatz J.F.: Development of a rapid microparticle-enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acid-binding protein, an early marker of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 1998; 44: 1564–1567
- [93] Sadowski T.: Biochemiczne markery zawału mięśnia sercowego. *LabForum*. <http://www.rochediagnostics.pl/content/archiwum/labforum/pdf/labforum13.pdf>. (21.04.2009)
- [94] Sandri M.T., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Martinoni A., Martinelli G., Cipolla C.M.: Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin. Chem.*, 2003; 49: 248–252
- [95] Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Leon M., Civelli M., Martinelli G., Cipolla C.M.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.*, 2005; 51: 1405–1410



- [96] Sarko J., Pollack C.V.Jr.: Cardiac troponins. *J. Emerg. Med.*, 2002; 23: 57–65
- [97] Sayed-Ahmad M.M., Rishk A.M., Soloma S., Abdel-Aleem S.: Protection by L-carnitine against the inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein by chronic administration of doxorubicin. *J. Eng. Nat. Cancer. Inst.*, 2000; 12: 275–281
- [98] Schrier R.W., Abraham W.T.: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 577–585
- [99] Sisson J.C., Shapiro B., Meyers L., Mallette S., Mangner T.J., Wieland D.M., Glowinski J.V., Sherman P., Beierwaltes W.H.: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J. Nucl. Med.*, 1987; 28: 1625–1636
- [100] Solnica B.: Troponiny sercowe. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=25101>, 2004;10 (21.04.2009)
- [101] Stanek B., Frey B., Hulsmann M., Berger R., Sturm B., Strametz-Juraneck J., Bergler-Klein J., Moser P., Bojic A., Hartter E., Pacher R.: Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 436–442
- [102] Stein B.C., Levin R.I.: Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart. J.*, 1998; 135: 914–923
- [103] Steinberg J.S., Cohen A.J., Wasserman A.G., Cohen P., Ross A.M.: Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*, 1987; 60: 1213–1218
- [104] Steinherz L.J., Graham T., Hurwitz R., Sondheimer H.M., Schwartz R.G., Shaffer E.M., Sandor G., Benson L., Williams R.: Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*, 1992; 89: 942–949
- [105] Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T., Heller G., Murphy M.L.: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991; 266: 1672–1677
- [106] Stoddard M.F., Seeger J., Liddell N.E., Hadley T.J., Sullivan D.M., Kupersmith J.: Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 20: 62–69
- [107] Suzuki M., Yamamoto K., Watanabe S., Iwata T., Hamada M., Hiwada K.: Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Am. J. Med.*, 2000; 108: 627–633
- [108] Tikanoja T., Riikonen P., Perkkio M., Helenius T.: Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1998; 31: 73–78
- [109] Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M.: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 2000; 355: 1126–1130
- [110] Valdes Olmos R.A., ten Bokkel Huinink W.W., ten Hoeve R.F., van Tinteren H., Bruning P.F., van Vlies B., Hoefnagel C.A.: Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [123I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Eur. J. Cancer*, 1995; 31A: 26–31
- [111] Valli N., Georges A., Corcuff J.B., Barat J.L., Bordenave L.: Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data. *Clin. Chim. Acta*, 2001; 306: 19–26
- [112] Wang G.W., Klein J.B., Kang Y.J.: Metallothionein inhibits doxorubicin-induced mitochondrial cytochrome c release and caspase-3 activation in cardiomyocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 298: 461–468
- [113] Wei C.M., Heublein D.M., Perrella M.A., Lerman A., Rodeheffer R.J., McGregor C.G., Edwards W.D., Schaff H.V., Burnett J.C. Jr.: Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation*, 1993; 88: 1004–1009
- [114] Wei C.M., Lerman A., Rodeheffer R.J., McGregor C.G., Brandt R.R., Wright S., Heublein D.M., Kao P.C., Edwards W.D., Burnett J.C. Jr.: Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*, 1994; 89: 1580–1586
- [115] Wojtacki J., Lewicka-Nowak E., Lesniewski-Kmak K.: Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention – review of the literature. *Med. Sci. Monit.*, 2000; 6: 411–420
- [116] Wu A.H., Feng Y.J., Moore R., Apple F.S., McPherson P.H., Buechler K.F., Bodor G.: Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin. Chem.*, 1998; 44: 1198–1208
- [117] Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T.: Plasma endothelin-1 as a marker for doxorubicin cardiotoxicity. *Int. J. Cancer*, 1995; 62: 542–547
- [118] Yasue H., Obata K., Okumura K., Kurose M., Ogawa H., Matsuyama K., Jougasaki M., Saito Y., Nakao K., Imura H.: Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 46–51
- [119] Yoshimura M., Yasue H., Okumura K., Ogawa H., Jougasaki M., Mukoyama M., Nakao K., Imura H.: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1993; 87: 464–469
- [120] Zaninotto M., Mion M.M., Novello E., Altinier S., Rocco S., Cacciavillani L., Perazzolo M. M., Iliceto S., Plebani M.: Analytical and clinical evaluation of a new heart-type fatty acid-binding protein automated assay. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006; 44: 1383–1385

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.