

KREVŇÍ TLAK A FUNKCE LEVÉ KOMORY SRDEČNÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH ANTRACYKLINŮ

BLOOD PRESSURE AND LEFT VENTRICLE FUNCTION IN PATIENTS TREATED WITH ANTHRACYCLINES

BALCÁRKOVÁ P.¹, HRSTKOVÁ H.², ELBL L.³, NOVÁKOVÁ Z.⁴, ZÁVODNÁ E.⁴, HONZÍKOVÁ N.⁴, FIŠER B.⁴

¹I. INTERNÍ KARDIOANGIOLOGICKÁ KLINIKA, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

²I. DĚTSKÁ INTERNÍ KLINIKA, FN BRNO

³I. INTERNÍ KARDIOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

⁴FYZIOLOGICKÝ ÚSTAV, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn

Východiska: Posouzení vlivu léčby antracykliny na krevní tlak a funkci levé komory srdeční.

Soubor: 40 pacientů podstoupilo průměrně 6,5 roku od ukončení chemoterapie echokardiografické vyšetření a neinvazivní monitorování krevního tlaku. Soubor byl rozdělen na skupinu s vyšší (A, n=20) a nižší (B, n=20) ejekční frakcí. **Metody a výsledky:** Statisticky jsme hodnotili (regresní analýza, Mann-Whitneyho test) naměřené a na věk 15 let normalizované hodnoty: systolický a diastolický tlak krve, ejekční frakci, frakcionální zkrácení a citlivost baroreflexu vypočtenou pomocí spektrální analýzy. V základních antropometrických ukazatelích, v dávce antracyklinů a rentgenového záření, v zastoupení diagnóz či podání kardioprotektivní medikace se porovnávané soubory nelišily. U skupiny B jsme zjistili signifikantně nižší získané i normalizované hodnoty frakcionálního zkrácení ($p < 0,001$) a systolického tlaku krve ($p < 0,01$) vzhledem ke skupině A, rozdíly v citlivosti baroreflexu jsme nenalezli. Zjistili jsme pozitivní korelaci mezi ejekční frakcí a systolickým tlakem krve v celém souboru ($r = 0,37$; $p < 0,05$). **Závěry:** Snížení systolického tlaku krve u osob s nižší ejekční frakcí může souviset s kardiotoxickou protinádorové léčby. Je nezávislé na citlivosti baroreflexu.

Klíčová slova: Antracykliny - Kardiotoxicita - Krevní tlak - Ejekční frakce - Frakcionální zkrácení - Citlivost baroreflexu

Summary

Backgrounds: Determination of the influence of anthracycline therapy on blood pressure and left ventricle function. **Subjects:** Forty children were examined by echocardiography and by non-invasive beat-to-beat monitoring of blood pressure at 6.5 years on average after finishing a therapy with anthracyclines. The patients were divided into two subgroups: with lower (A) and higher (B) ejection fraction. **Methods and Results:** Mean values and standard deviations of the ejection fraction, fractional shortening, systolic and diastolic blood pressure, and baroreflex sensitivity determined by spectral analysis were assessed. The Mann-Whitney test was used to compare the values obtained and standardised by means of regression analysis for the age of 15 years. No significant differences in the anthropometric parameters, the cumulative dose of anthracyclines and X-ray radiation, diagnosis distribution, or use of cardioprotectants were found. In the group B we found significantly lower measured and standardised values of fractional shortening ($p < 0.001$) and systolic blood pressure ($p < 0.01$) in comparison with group A, but no differences in baroreflex sensitivity. The ejection fraction correlated positively with systolic blood pressure in the entire group ($r = 0.37$, $p < 0.05$). **Conclusions:** The decrease in systolic blood pressure could be linked with the lower ejection fraction related to the cardiotoxicity of anti-tumour therapy. It appears to be independent of baroreflex sensitivity.

Key words: Anthracyclines - Cardiotoxicity - Blood pressure - Ejection fraction - Fractional shortening - Baroreflex sensitivity

ÚVOD

Antracykliny představují jednu ze skupin protinádorových léčiv užívaných v terapii hematologických i solidních malignit. Hlavním mechanismem jejich toxicity je navození apoptózy tvorbou volných kyslíkových radikálů, narušením na železu závislých metabolických procesů (1) a též přímým půso-

bením na DNA (2). Většina normálních tkání lidského těla má nejrůznější ochranné enzymatické systémy, jako superoxid dismutásový, katalásový a další. Srdeční a nervová tkáň však má velmi malé zastoupení těchto systémů, proto častou komplikací při léčbě těmito cytostatickými antibiotiky je efekt kardiotoxický (3, 4) a neurotoxický (5).

V posledním desetiletí došlo ke značnému zlepšení prognózy dětí se zhoubnými nádory. Současně s úspěšností jejich léčby však přibývá množství přežívajících pacientů nejrůznějších věkových kategorií, kteří jsou ohroženi vedlejšími účinky protinádorové léčby. Dilatační kardiomyopatie a chronické srdeční selhání jako projev chronické kardiotoxicity antracyklinů se nejčastěji manifestuje v průběhu několika prvních let. Různé formy myokardiální dysfunkce však byly popsány i v delším časovém intervalu od ukončení léčby (6, 7). V naší studii jsme sledovali vztah mezi parametry popisujícími funkci levé komory srdeční a krátkodobou baroreflexní regulaci krevního tlaku u dětí, dospívajících a mladých dospělých po kardiotoxické protinádorové léčbě. Funkce levé komory srdeční je zpravidla hodnocena echokardiograficky pomocí indexu ejekční frakce (EF) a výpočtem parametru frakcionální zkrácení (FS). Je známo, že snížení frakcionálního zkrácení koreluje velmi silně s abnormální ejekční frakcí (8).

Při hodnocení regulace krevního tlaku jsme se zaměřili na citlivost baroreflexu. Citlivost baroreflexu (BRS, ms/mmHg) je základním regulačním mechanismem pro krátkodobou regulaci krevního tlaku. U dospělých víme, že její hodnota klesá s věkem (9), u dětí se s věkem nemění (10). Snížené hodnoty BRS nacházíme také u dospělých s hypertenzí (méně než 5 ms/mmHg) a patologicky snížená hodnota (méně než 3 ms/mmHg) představuje zvýšené riziko náhlé srdeční smrti u pacientů po infarktu myokardu (11, 12). Citlivost baroreflexu můžeme také vyjádřit indexem BRSf (mHz/mmHg), který je méně ovlivněn tvráním průměrného tepového intervalu (13). Cílem této práce je studium vztahu mezi parametry popisujícími funkci levé komory srdeční a krátkodobou baroreflexní regulaci krevního tlaku u dětí, dospívajících a mladých dospělých po prodělané kardiotoxické protinádorové léčbě.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODY

1. Charakteristika souboru

Vyšetřili jsme celkem 40 bývalých onkologických pacientů, kteří byli v dětství léčeni antracykliny a byli dlouhodobě v remisi onemocnění. Průměrná doba od ukončení chemoterapie byla 6,5 roku. Pacienti zařazení do naší studie byli bez zjevných klinických známek kardiotoxicity a bez specifické farmakoterapie. Soubor vyšetřených osob jsme rozdělili podle velikosti hodnot ejekční frakce na dvě skupiny. Kontrolní skupinu A (20 osob, z toho 10 chlapců a 10 dívek, věku $14,0 \pm 3,0$ let) tvořily děti s EF 65% a vyšší léčené antracykliny. Tato hodnota EF odpovídá hodnotám udávaným jako fyziologické (14) a je vyšší než u dospělých (15, 16). Do skupiny B (20 osob, z toho 9 chlapců a 11 dívek, věku $15,0 \pm 4,0$ let) byly zařazeny děti s EF nižší než 65%. Nebyly přítomny echokardiografické známky diastolické dysfunkce či chlopně vady, nebyly přítomny známky poruchy výživy nebo hydratace. V základních antropometrických ukazatelích, celkové kumulativní dávce antracyklinů a případně rentgenového záření, v počtu pacientů se současnou radioterapií mediastina, v zastoupení jednotlivých typů nádorových onemocnění či podání kardioprotektivně působících dextrazoxanu se skupiny s vyšší a nižší ejekční frakcí signifikantně nelišily. (**Tab.1**). Studie byla schválena etickou komisí MU v Brně. Vyšetřené osoby a rodiče osob mladších osmnácti let dali informovaný souhlas o zařazení do studie.

2. Echokardiografické vyšetření

Nemocní byli vyšetřeni standardním způsobem klidovou echokardiografií na přístroji ATL HDI 5000 SonoCT dle doporučení ASE (17). Jako ukazatele systolické funkce levé komory (LK) jsme použili ejekční frakci (EF) a frakční zkrácení (FS). FS bylo vypočteno z jednorozměrného vyšetření stanovením enddiastolického a endsystolického rozměru LK rovnici $FS (\%) = \frac{Dd - Ds}{Dd}$ (Dd - enddiastolický rozměr, Ds - endsystolický rozměr levé komory srdeční). EF byla stanovena Simpsonovou metodou z dvourozměrné echokardiografie.

Tabulka č. 1.: Charakteristika souboru pacientů

	Celý soubor	Skupina A	Skupina B	Statistická významnost
Věk při měření (roky)	14,3 ± 3,7	14,0 ± 3,0	15,0 ± 4,0	NS
Věk při léčbě (roky)	7,78 ± 4,97	7,37 ± 4,63	8,20 ± 5,25	NS
Výška (cm)	159,1 ± 14,1	159,0 ± 12,0	160,0 ± 6,0	NS
Hmotnost (kg)	52,1 ± 14,3	51,0 ± 11,0	53,0 ± 17,0	NS
BMI (kg/m ²)	20,58 ± 4,2	20,17 ± 3,8	20,7 ± 6,8	NS
Dávka antracyklinů (mg/m ²)	221,5 ± 67,55	218,50 ± 55,52	224,50 ± 77,62	NS
Dávka radioterapie (gray)	6,05 ± 10,91	7,3 ± 11,92	4,8 ± 9,63	NS
Ozáření mediastina (počet pacientů)	10	6	4	NS
Typ nádoru (počet pacientů)				
• ALL	22	10	12	NS
• MH	12	7	5	NS
• NHL	2	1	1	NS
• Ostatní	4	2	2	NS
Kardioprotekce (počet pacientů)	27	14	13	NS

Průměrné hodnoty ± směrodatné odchylky; skupina A – pacienti s ejekční frakcí mezi 73-65 %, skupina B – pacienti s ejekční frakcí mezi 65-49 %, NS – bez statistické významnosti, ALL - Akutní lymfoblastická leukémie, MH - Morbus Hodgkin, NH - Non-Hodgkinský lymfom, ostatní - akutní myeloidní leukémie, sarkom měkkých tkání, neuroblastom

3. Hodnocení citlivosti baroreflexu

Citlivost baroreflexu jsme stanovovali na podkladě neinvazivního snímání krevního tlaku z prstových arterií přístrojem Finapres (Ohmeda, USA). Krevní tlak jsme vyšetřovali po počátečním 15 minutovém zklidnění u sedících pacientů v dopoledních hodinách. Naměřené hodnoty byly korigovány podle hodnot krevního tlaku měřených auskultačně v pažní tepně. Systolický a diastolický krevní tlak (STK a DTK) byl registrován tep po tepu po dobu pěti minut při dýchání s frekvencí podle metronomu (20 dechů za minutu). Pro statistické zpracování byly jejich hodnoty vypočítány jako průměry z pětiminutových záznamů, tedy z 300-400 hodnot STK a DTK. Citlivost baroreflexu byla stanovena pomocí spektrální analýzy kolísání systolického krevního tlaku a tepových intervalů (TI) (18) jako index BRS (v ms/mmHg) a jako index BRSf (v mHz/mmHg). Pro spektrální analýzu byla získaná data TI, STK a DTK lineárně interpolována a vzorkována s frekvencí 2 Hz. Ze všech signálů jsme odstranili lineární trend. Vypočítali jsme vzájemné výkonové spektrum kolísání systolického tlaku a tepového intervalu $G_{xy}(f)$ (mmHg*ms) a jeho hodnotu dělili hodnotou výkonové spektrální hustoty kolísání systolického tlaku $G_x(f)$ (mmHg²). Získaná hodnota, označována jako modul $H(f)$, odpovídá při frekvenci 0,1 Hz baroreflexní senzitivitě (BRS) v ms/mmHg.

$$H(f) = \frac{G_{xy}(f)}{G_x(f)}$$

Index BRS je závislý na průměrném tepovém intervalu, u kterého v průběhu vývoje u dětí dochází ke změnám. Přepočtem původních hodnot TI (ms) získaných tep po tepu na tepovou frekvenci (Hz) s použitím stejného vzorce jsme provedli výpočet i indexu BRSf (Hz/mmHg) nezávislého na tepových intervalech (19). Naměřené hodnoty STK, DTK, BRS, BRSf, EF a FS jsme vzhledem k rozdílnému věku jednotlivých pacien-

tů normalizovali pomocí lineární regrese na věk 15 let, který je z hlediska vývoje hodnot krevního tlaku v závislosti na věku předělový (20).

4. Statistická analýza dat

U celého souboru i u jednotlivých skupin byla provedena základní popisná statistická analýza dat se stanovením průměrů, směrodatných odchylek všech sledovaných parametrů. K jejich vzájemnému porovnání byl použit Mann-Whitneyho test. Vztahy mezi proměnnými byly testovány metodou lineární regrese analýzy dat. Použili jsme statistický program Statistica 6.0 (StatSoft).

VÝSLEDKY

Porovnali jsme hodnoty systolického, diastolického krevního tlaku, BRS, BRSf a frakčního zkrácení u skupiny osob s vyšší a nižší ejekční frakcí, a to jak hodnoty naměřené, tak hodnoty standardizované na věk 15 let. (**Tab. 2**). Při určení standardizovaných hodnot jsme vycházeli z regresní analýzy závislosti hodnot naměřených parametrů v jednotlivých skupinách. (**Obr. 1a-f**). U skupiny s nižší ejekční frakcí jsme zaznamenali signifikantně nižší hodnoty systolického krevního tlaku a jak jsme předpokládali, též nižší hodnotu frakčního zkrácení.

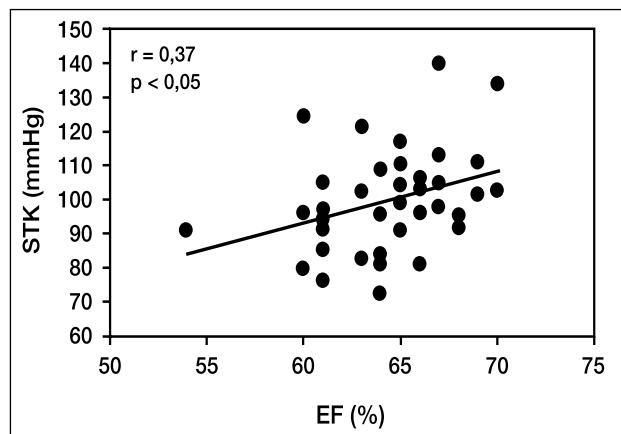
Tabulka č. 2.: Porovnání sledovaných parametrů mezi skupinami

	Naměřené hodnoty		Hodnoty standardizované k věku 15 let	
	A	B	A	B
EF (%)	66,90 ± 1,65	61,95 ± 2,54**	67,02 ± 1,63	61,94 ± 2,47**
FS (%)	37,10 ± 1,71	33,15 ± 1,66**	37,29 ± 1,62	33,15 ± 1,55**
STK (mmHg)	102,95 ± 14,09	95,00 ± 15,58*	104,26 ± 13,80	95,07 ± 14,39*
DTK (mmHg)	59,30 ± 7,88	55,20 ± 9,91	60,15 ± 7,65	55,23 ± 9,44
BRS (ms/mmHg)	7,61 ± 4,59	7,31 ± 3,75	7,13 ± 4,47	7,30 ± 3,68
BRSf (mHz/mmHg)	13,85 ± 6,78	11,94 ± 5,30	12,63 ± 6,30	11,92 ± 4,89

EF - ejekční frakce, FS - frakcionální zkrácení, STK-DTK - systolický a diastolický krevní tlak, BRS a BRSf - citlivost baroreflexu vyjádřená v ms/mmHg a v mHz/mmHg; statistická signifikance (Mann-Whitney test) A versus B: p<0,05 *; p<0,01 **

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách BRS a BRSf mezi skupinami s vyšší a nižší EF. Korelační analýza ukázala pozitivní korelaci mezi ejekční frakcí a systolickým tlakem krve v celém souboru (**Obr. 2**).

Obr. 2.: Korelace mezi ejekční frakcí a systolickým tlakem krve v celém souboru



DISKUSE

Signifikantní snížení systolického krevního tlaku u osob s nižší ejekční frakcí, které jsme pozorovali v této studii, může teoreticky poukazovat na spojení poklesu tlaku krve s kardiotoxickým účinkem protinádorové léčby a je nezávislé na citlivosti

baroreflexu. Dosavadní poznatky ukazují, že rizikové faktory myokardiálního poškození představují celková kumulativní dávka antracyklinů, ženské pohlaví (21, 22, 23), předchozí kardiální onemocnění a hypertenze (24), současné ozáření hrudi či mediastina (25), jednak vysoký věk pacientů (26, 27), jednak nízký věk pacientů (28, 29).

Očekávaná vyšší celková kumulativní dávka antracyklinů ve skupině pacientů s nižší ejekční frakcí byla v naší studii bez statistické významnosti, byl patrný pouze trend k vyšší hodnotě celkové dávky cytostatik. Současné podání radioterapie, kardioprotekce, rozložení pohlaví pacientů a zastoupení typů nádorových onemocnění v obou našich souborech bylo srovnatelné, nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly. Žádný z pacientů neměl v anamnéze předchozí kardiální onemocnění či hypertenzi.

Pokles systolického krevního tlaku u pacientů po protinádorové léčbě nelze vysvětlit zcela jednoznačně. Jedná se o proces, který zasahuje do různých časových období, navíc mechanismus kardiotoxicity antracyklinů je multifaktoriální.

V počáteční fázi léčby může být pokles tlaku krve spojen se snížením srdečního výdeje v rámci projevů akutní a subakutní kardiotoxicity (30). V tomto období jsou vedle výskytu arytmií popisovány jak systolická tak diastolická dysfunkce levé komory srdeční (3, 30). Daleko častější je výskyt chronické kardiotoxicity, která může vyústit přes různě dlouhé období latence až do kardiomyopatie. Incidence srdečního selhání vzniklého na podkladě antracykliny indukované kardiomyopatie závisí na celkové podané kumulativní dávce. Nicméně i konvenční dávky antracyklinů často vedou k permanentnímu myokardiálnímu poškození zejména díky změnám v proteosyntéze srdečního svalu (1, 2, 4) s postupnou progredující redukcí funkční rezervy myokardu (22).

Vzhledem k současnému neurotoxickému účinku antracyklinů se předpokládá jejich přímý efekt na sympatickou větev autonomního nervového systému a tím narušení kardiiovaskulární homeostázy (31, 32). Sledování citlivosti baroreflexu je metoda, která přinesla řadu významných informací o poruchách regulace krevního oběhu u dospělých, zejména v predikci rizika náhlé srdeční smrti po infarktu myokardu (11, 12, 33), u hypertoniků (13). Naše neinvazivní metoda stonování citlivosti baroreflexu (18) umožňuje studovat BRS u dětí. Ve věku 11-18 let jsme již BRS tímto způsobem vyšetřili přibližně u 400 osob (34), dále jsme ukázali jak interindividuální rozdíly BRS, tak jeho reproducibilitu (35). Zjistili jsme, že u adolescentů s hypertenzí bílého pláště a s esenciální hypertenzí, BRS signifikantně klesá (36). V nynější studii jsme tento test použili u pacientů po prodělané léčbě antracykliny.

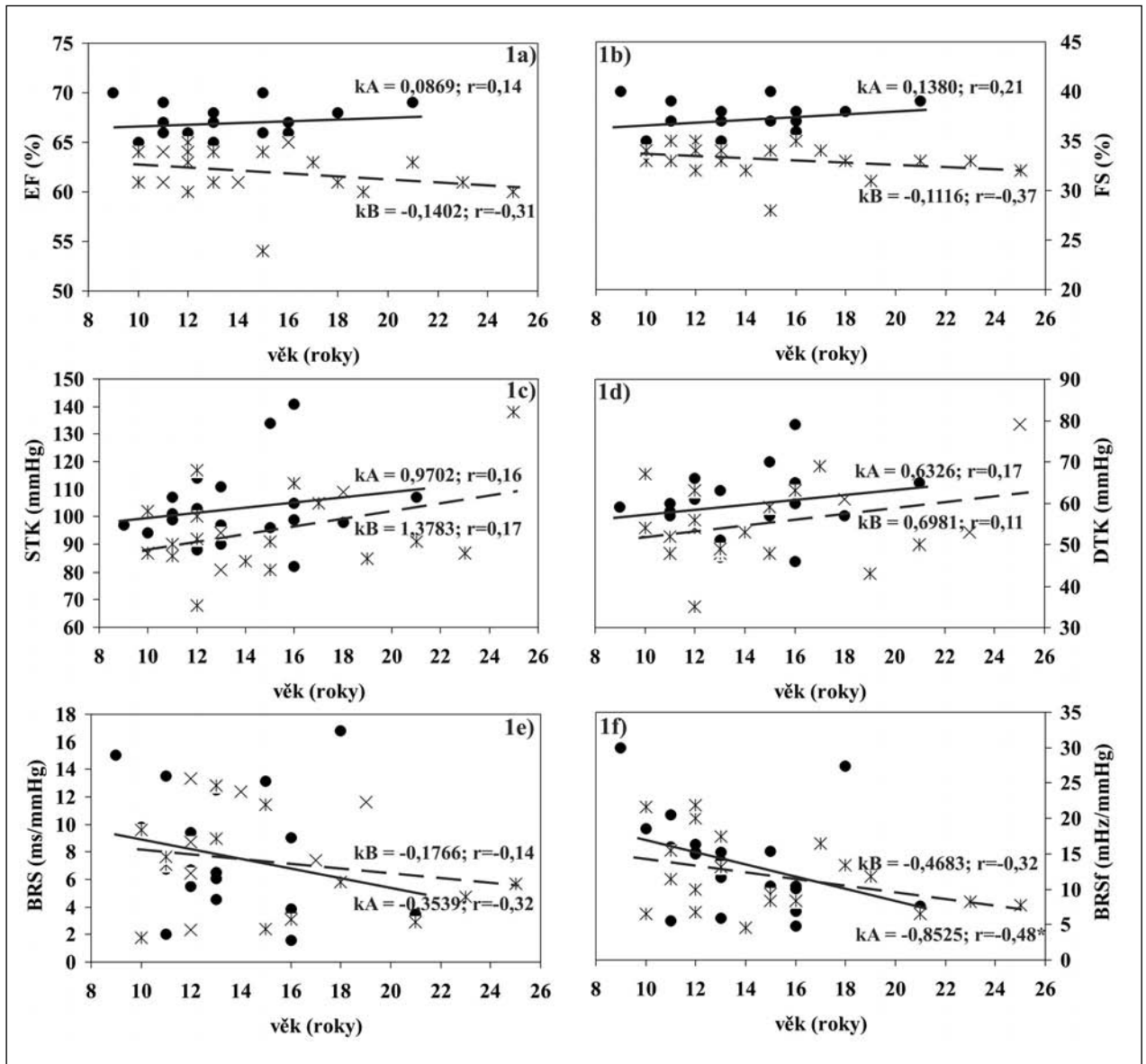
V předložené práci nebyl nalezen rozdíl v citlivosti baroreflexu mezi oběma skupinami, přestože korelační analýza ukázala pozitivní korelaci mezi EF a STK v celém souboru. V naší předchozí pilotní studii u pacientů po prodělané protinádorové léčbě jsme však ve srovnání se zdravými jedinci změny v citlivosti baroreflexu našli (37). Vzhledem k velké interindividuální variabilitě BRS i u zdravých osob (38) nemůžeme změny v BRS po léčbě antracykliny vyloučit.

V naší studii byli všichni pacienti zcela asymptomatictí, u žádného z nich se nerozvinulo srdeční selhání, či nutnost medikamentózní léčby. Zjištěné změny v regulaci krevního oběhu po léčbě s vedlejšími kardiotoxickými účinky jsou mírné, ale detekovatelné. Ukazují na důležitost dlouhodobého sledování kardiiovaskulárních funkcí u pacientů po protinádorové léčbě, zejména pak u pacientů s vyšší celkovou kumulativní dávkou antracyklinů.

ZÁVĚR

Snížení systolického tlaku krve u osob s nižší ejekční frakcí může souviset s kardiotoxicitou protinádorové léčby. Je nezávislé na citlivosti baroreflexu.

Práce byla vypracována s podporou grantu IGA - NR 8006.



Regresní koeficienty (k_A , k_B) a korelační koeficient (r) skupin A (pacienti s ejekční frakcí mezi 65% a vyšší- kolečka, plná čára) a B (pacienti s ejekční frakcí pod 65%- hvězdičky, čárkovaně) ejekční frakce (EF), frakcionálního zkrácení (FS), systolického (STK) a diastolického (DTK) krevního tlaku a citlivosti baroreflexu (BRS, BRSf) s věkem byly použity ke standardizaci hodnot na 15 let. * $p < 0,05$.

LITERATURA

1. Kwok JC, Richardson DR: Examination of the mechanisms involved in doxorubicin - mediated iron accumulation in ferritin: studies using metabolic inhibitors, protein synthesis inhibitors and lysosomotropic agent. *Molecular Pharmacology*, 2004, 65: 181-195
2. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al: Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 2004, 56: 185-229
3. Butera G, Piciacchia D, Chesa M, et al: Evaluation of late cardiotoxicity of anthracycline in childhood. *Minerva Pediatr*, 1998, 50: 111-119
4. Geršl V, Bajgar J, Krs O, et al: Changes in cholinesterase activities after daunorubicin administration to rabbits. *Human and Experimental Toxicology*, 1996, 15: 834-838
5. Lekakis J, Prassopoulos V, Anthrassidias P, et al: Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol*, 1996, 3(1): 37-41
6. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, et al: Cardiac toxicity 4 to 20 years

- after completing anthracycline therapy. *JAMA (J Am Med Assoc)*. 1991, 266: 1672-77
7. Pai VB, Nahata MC: Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. *Drug Safety*, 2000, 22 (4): 236-302
8. Mohta R, Saxena A, Jain Y, et al: Anthracycline Associated Cardiac Toxicity in Children with Malignancies. *Indian Pediatrics* 2002, 39:549-555
9. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971, 24:424-431
10. Zavadna E, Honzikova N, Novakova Z, et al: The development of baroreflex sensitivity at the age between 11 and 21 years. *Journal of Hypertension*, 2005, 23(2): 286 - 286
11. Honziková N, Fišer B, Semrád B: Critical value of baroreflex sensitivity determined by spectral analysis in risk stratification after myocardial infarction. *PACE* 2000, 23:1965-67
12. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al: Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. *Circulation* 1987, 59:256-262

13. Lábrová R, Honzíkova N, Nováková Z, et al: The relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, variability in blood pressure and heart rate, and ejection fraction in normotensives and hypertensives. *Scripta Medica*, 2005, 78(2):121-132
14. Wiles HB. Nuclear Cardiology. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd edition Baltimore 1998: 894-895
15. Boker JS, Kent KM, Bacharach SL et al: Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1979, 60:572-580
16. Kurt D, Ahnberg S, Freed M et al: Quantitative radionuclide angiocardio-graphy: Determination of left ventricular ejection fraction in children. *Br Heart J*, 1976, 38:726-732
17. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. In: Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2000:100-131
18. Honzíkova N, Fišer B, Honzík J: Noninvasive determination of baroreflex sensitivity in man by means of spectral analysis. *Physiol Res* 1992, 41:31-37
19. Al-Kubati MAA, Honzíkova N, Semrád B, et al: Baroreflex sensitivity in patients after acute myocardial infarction. *Scripta Medica*, 1999, 72(8): 337-343
20. Hrstková H, Honzíkova N, Závodná E, et al: Krevní tlak u dětí a adolescentů po léčbě zhoubného nádoru. *Sborník konference: Ostravské dny podpůrné léčby v onkologii 2004*:43
21. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann. Intern. Med.* 1982, 96:133-9,
22. Shan K, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996, Vol 125: 47-58
23. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, et al: Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *J. of Clinical Oncology*,
24. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91:710-7
25. Ferrans VJ: Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62:955-61
26. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al: Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol.* 1989; 7:572-82.
27. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91:710-7.
28. Cortes EP, Lutman G, Wanka J, et al: Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: a clinicopathologic correlation. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 6:215-25
29. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE: Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62:1381-5
30. Kesavan S, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Annals of Internal Medicine* 1996, volume 125 Issue 1, 47-58
31. Sakai T, Inagaki R, Taniguchi T, et al: Persistent release of noradrenaline caused by anticancer drug 4-epidoxorubicin in rat tail artery in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1998, 356, 1, 25-30
32. Ekholm E, Rantanen V, Bergman M, et al: Docetaxel and autonomic cardiovascular control in anthracycline treated breast cancer patients. *Anti-cancer Research*, 2000, 20 (3B): 2045-2048
33. Honzíkova N, Semrád B, Fišer B, et al: Baroreflex sensitivity determined by spectral method and heart rate variability, and two-years mortality in patients after myocardial infarction. *Physiol Res*, 2000, 49: 643-650
34. Závodná E, Honzíkova N, Hrstkova H, et al: Development of baroreflex control of heart rate in children and adolescents. *The FASEB Journal*, 2005, 19 (5): 1297 - 1297
35. Jíra M, Závodná E, Honzíkova N, et al: Baroreflex sensitivity as an individual characteristic feature. *Phys Res*, 2006, 53 (3): 349-351
36. Honzíkova N, Nováková Z, Závodná E, et al: Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension. *Klin Pediatr* 2006, in press
37. Závodná E, Hrstková H, Honzíkova N, et al: Autonomous regulation of circulation in children after anthracycline therapy. *Scripta Medica*, 2002, 74(4): 195-202
38. Honzíkova N, Krtička A, Nováková Z, et al: A dampening effect of pulse interval variability on blood pressure variations with respect to primary variability in blood pressure during exercise. *Physiological Research*, 2003, 52:299-309

Došlo: 2. 2. 2006
Přijato: 4. 7. 2006