

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXII

ŘÍJEN 2003

ČÍSLO 5

POŠKOZENÍ SRDCE ZE VNĚJŠÍMI TOXICKÝMI ČINITELI

¹Jan HORÁČEK, ²Radek PUDIL, ¹Ladislav JEBAVÝ

¹Katedra válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

²II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Kardiotoxicita neboli toxické poškození srdce může být způsobeno zevními nebo vnitřními toxickými činiteli. Patogenní činitel může poškodit jednotlivé srdeční struktury, nejčastěji dochází k poškození myokardu.

Autoři podávají přehled nejčastějších zevních toxických činitelů poškozujících srdce, mezi které patří biologické toxiny, chemické toxiny z pracovního a zevního prostředí, radiace, návykové látky (alkohol a drogy), farmaka a v neposlední řadě cytostatika. Toxické poškození srdce není příliš časté, ale vzhledem k možným fatálním komplikacím představuje závažný a aktuální problém.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Biologické toxiny; Chemické toxiny; Radiace; Návykové látky; Farmaka; Cytostatika.

Heart Damage Caused by External Toxic Agents

Summary

Cardiotoxicity or toxic heart damage can be caused by external or internal toxic agents. A pathogenic agent can damage single heart structures; most frequently, the myocardium is affected.

The authors review the most frequent external toxic agents damaging the heart. These include: biological toxins, chemical toxins from the workplace and environment, radiation, addictive substances (alcohol and drugs), medicaments and, last but not least, cytostatics. Toxic heart damage is not very common, however, because of its possible fatal complications it represents a relevant and current problem.

Key words: Cardiotoxicity; Biological toxins; Chemical toxins; Radiation; Addictive substances; Medicaments; Cytostatics.

Úvod

Tabulka 1

Kardiotoxicita je nepříliš častý, ale vzhledem k možnému fatálnímu zakončení závažný stav. K toxickému poškození srdce může dojít na základě působení zevních nebo vnitřních toxických činitelů. Přehled nejčastějších zevních toxických činitelů je uveden v tabulce 1.

Patogenní činitel může poškodit jednotlivé srdeční struktury, nejčastěji však dochází k poškození myokardu a vzniklé stavy zařazujeme do skupiny specifických kardiomyopatií (9, 11). Kardiovaskulární toxicita se nejčastěji manifestuje poruchami

Zevní toxické činitele poškozující srdce

1.	Biologické toxiny	difterický toxin
2.	Chemické toxiny	CS ₂ , organické nitráty, As, CO, HCN, H ₂ S...
3.	Radiace	
4.	Návykové látky	alkohol, drogy
5.	Farmaka	emetin, anorektika ...
6.	Cytostatika	antracykliny, taxany, 5-fluorouracil, cyklofosamid...

srdečního rytmu (bradykardie, tachykardie, arytmie), změnami krevního tlaku (hypertenze, hypotenze) a ischemií myokardu (stenokardie).

Toxické poškození srdce je poměrně nesourodou skupinou patologických stavů, na konečném patologickém následku se navíc může podílet více etiologických činitelů než jen primární noxa. Zevní kardiotoxiny se mohou navzájem kombinovat, jejich účinek na srdce je aditivní. V potaz je třeba brát i preexistující srdeční onemocnění a poškození srdce vnitřními toxickými činiteli, mezi které řadíme endokrinní poruchy (hyperfunkce a hypofunkce štítné žlázy, Cushingův syndrom, karcinoid, diabetes mellitus aj.), chronické renální selhání a poruchy výživy (obezita, mentální anorexie) (9).

Ad 1. Biologické toxiny poškozující srdce

V průběhu celé řady infekcí může dojít k poškození srdce, ovšem jediným biologickým toxinem, který specificky poškozuje srdce, je *difterický toxin*.

Difterický toxin je produkt toxigenních kmenů *Corynebacterium diphtheriae*, které způsobují záškrt, diftérii. Ta se projevuje jako místní pablánová nekróza, nejčastěji na tonzylách, event. v dýchacích cestách, ale i na spojivkách, kůži a genitálu. U maligní formy dochází k průniku toxinu do krve a následně k poškození periferních nervových vláken (s chabými parézami) a svalových vláken myokardu, což se projeví jako *toxická myokarditida (myokardóza)* s histologickým obrazem disperzní myokardiální fibrózy. Toxická myokarditida může být časná, tj. v průběhu akutního onemocnění, nebo pozdní, za 1–2 měsíce od začátku nemoci. Projevuje se tachykardií, arytmiemi, hypotenzí a srdečním selháním. Vyskytuje se u 20–65 % nemocných, prognóza je stále vážná, letalita dosahuje až 30 % (1). Ve vyspělých zemích se provádí prevence očkováním difterickým anatoxinem (v ČR kombinovanou vakcínou Alditepera v dětském věku jako povinné očkování). Při rozvoji onemocnění je základním lékem antidifterický globulin (Diseb, Diglod inj.) v dávce 5000 až 20 000 j. i. m. podle závažnosti nemoci. Je-li podán v prvních dnech, je mortalita do 1 %, při podání po 6 dnech onemocnění je úmrtnost 30% (18). Vedle této antitoxické terapie se podávají antibiotika, nejčastěji se používá prokain penicilin G v běžné dávce i. m. po dobu 7 dní, při alergii erytromycin nebo rifampicin. Při postižení srdce je nezbytná digitalizace a monitorace srdečních funkcí.

V České republice se vzhledem k aktivní imunizaci dětské populace vyskytují pouze ojedinělé importované nákazy, poslední roky je hlášeno do 4 případů diftérie za rok. Nicméně diftérie a difterická

myokarditida zůstávají závažným problémem v rozvojovém světě.

Z vojenského hlediska difterický toxin nepatří mezi potenciální bojové biologické prostředky, ale jeho teroristické zneužití by bylo možné a reálné na neimunizované populaci.

Ad 2. Chemické toxiny poškozující srdce

Řada chemických látek z pracovního a zevního prostředí se zvažuje jako potenciální příčina poškození srdce a kardiovaskulárních onemocnění. I přes systematický výzkum v této oblasti zůstává řada nezodpovězených otázek o kauzálním vztahu mezi expozicí určité chemické látky a vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka 2 ukazuje přehled chemických toxinů majících vztah k poškození srdce.

Chemické látky jsou rozděleny na prokázané, pravděpodobné a možné kardiotoxiny. Kauzalita pro jakoukoli toxickou expozici se však těžko stanovuje, neboť kardiovaskulární onemocnění jsou velmi častá v běžné populaci a jejich klinická manifestace je nespecifická (2, 17, 22).

Mezi prokázané kardiotoxiny patří *sirouhlík*, který se používá jako rozpouštědlo při výrobě umělých vláken a jiných chemikálií. Hlavní cestou expozice je vdechování par, v menší míře je sirouhlík absorbován kůží. Chronická expozice sirouhlíku akceleruje aterosklerózu a zvyšuje mortalitu na ischemickou chorobu srdeční (22). U pracovníků exponovaných sirouhlíku došlo k 5,6 násobnému relativnímu nárůstu mortality na ICHS a trojnásobnému zvýšení rizika nefatálního infarktu myokardu (2).

Mezi *organické nitráty* patří nitroglycerin a nitroglycol. K expozici těmito látkám dochází ve zbrojním průmyslu při výrobě munice a výbušnin. Dalším možným zdrojem expozice je výroba léčiv, kde však dosud nebyl popsán zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění (2).

Pracovní expozice při výrobě střelného prachu vede k poklesu krevního tlaku a vzestupu srdeční frekvence během pracovního dne. Plazmatické hladiny nitroglycerinu jsou několikanásobně vyšší než při aplikaci nitroglycerinu v terapeutických dávkách (98,1 vs. 5,7 nmol/l) (10).

Při chronické expozici organickým nitrátům bývá popisován syndrom z odnětí nitrátů (nitrate-withdrawal syndrome), který se objevuje 36–72 hodin po ukončení expozice, tedy typicky v pondělí ráno, proto označení „monday morning angina“. Je způsoben kompenzatorní vazokonstrikcí.

Mechanismem myokardiální asfyxie působí oxid uhelnatý, kyanovodík a sirovodík. Jejich účinek na myokard však není specifický, vyvolávají

Tabulka 2

Chemické toxiny poškozující srdce (upraveno podle Benowitz, 1992) (2)

<p>ICHS na podkladě aterosklerózy</p> <p>sirouhlík (CS₂) 1</p> <p>oxid uhelnatý (CO) 3</p> <p>produkty spalování a hoření 3</p> <p>oxid arzenitý (As₂O₃, arzenik) 3</p> <p>ICHS neateromatózní</p> <p>organické nitráty 1</p> <p>Myokardiální asfyxie</p> <p>oxid uhelnatý (CO) 1</p> <p>kyanovodík (HCN) 1</p> <p>sirovodík (H₂S) 1</p>	<p>Přímé poškození myokardu</p> <p>kobalt (Co) 3</p> <p>oxid arzenitý (As₂O₃, arzenik) 1</p> <p>arzén (As) 1</p> <p>olovo (Pb) 3</p> <p>antimon (Sb) 2</p> <p>organická rozpouštědla 3</p> <p>Arytmie</p> <p>halogenované uhlovodíky 1</p> <p>organofosfáty 1</p> <p>antimon (Sb) 2</p> <p>oxid arzenitý (As₂O₃, arzenik) 2</p> <p>arzén (As) 1</p>
---	---

Vysvětlivky:

1 = prokázané, 2 = pravděpodobné, 3 = možné chemické kardiotoxiny

buněčné dušení ve všech buňkách.

Oxid uhelnatý je produktem spalování organické hmoty. Expozice je inhalační. Oxid uhelnatý má vysokou afinitu k hemoglobinu a tím snižuje dodávku kyslíku tkáním. Průměrné pracovní expozice vedou ke hladině karboxyhemoglobinu 2–8 %, kuřáci cigaret mají hladiny 5–15 %. Těžká otrava oxidem uhelnatým může způsobit akutní infarkt myokardu nebo náhlou smrt, zejména u lidí s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze. Již hladina karboxyhemoglobinu 2 % snižuje práh pro vyvolání anginózních obtíží při zátěži (2). V experimentu na zvířatech bylo popsáno, že oxid uhelnatý snižuje práh pro fibrilaci komor.

Kyanovodík patří mezi bojové chemické látky, konkrétně všeobecně jedovaté látky. Většinou dochází k inhalační otravě. Způsobuje reverzibilní inhibici enzymů dýchacího řetězce, což vede k histotoxické anoxii a vnitřnímu dušení na buněčné úrovni, tedy i v myokardu.

Přímé poškození myokardu bylo prokázáno u *arzénu* a *arzeniku*, dále bylo popsáno u chronické expozice dalším metaloidům, jako kobaltu, olovu a antimonu. Důkazy o poškození srdce při expozici kadmium jsou nepřesvědčivé (2, 22).

Arytmie jsou popisovány při expozici *halogenovaným uhlovodíkům* (benzen, toluen, freony aj.) z pracovního prostředí, ale hlavně u čičačů rozpouště-

del. V nízkých dávkách halogenované uhlovodíky zcitlivují myokard na působení katecholaminů a tím vyvolávají arytmiie, které mohou vyústit v náhlou smrt (11). Ve vyšších dávkách potlačují aktivitu sinoatriálního uzlu, a tak způsobují sinusovou bradykardii či zástavu, mohou také vyvolat AV-blokádu. Arytmogenní účinek je potencován alkoholem a kofeinem.

Organofosfáty se v zemědělství používají jako insekticidy, z vojenského hlediska patří mezi nervově paralytické látky (sarin, soman, látka VX a IVA). Jsou to ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy a tím vedou k akumulaci acetylcholinu na nervových zakončeních (endogenní otrava acetylcholinem). Bradykardie jsou výsledkem vystupňovaného účinku acetylcholinu na muskarinových receptorech na srdci. Základem léčby otravy organofosfáty je anticholinergikum (nejčastěji atropin), při těžkých otravách se podává reaktivátor cholinesterázy – trimedoxim, obidoxim aj. (15).

Častější výskyt hypertenze byl popsán při expozici olovu, kadmiu, sirouhlíku a organickým rozpouštědlům.

K chemickým toxinům s pravděpodobným vztahem k rozvoji okluzivního onemocnění periferních tepen (ICHDK) jsou řazeny arzenik, olovo a sirouhlík (2).

Ad 3. Radiační poškození srdce

Srdce je poměrně radiorezistentní orgán. Radiační poškození srdce (Radiation-Induced Heart Disease) závisí na dávce, ozářeném objemu srdce a době po ozáření. Postradiační poškození srdce bylo dosaženo v experimentu po jednorázovém ozáření dávkou 20 Gy, v klinické praxi pak bylo zjištěno při ozařovacím schématu 20krát 2 Gy u 6,6 % a při 40krát 20 Gy u 40 % ozářených pacientů (21). Elbl a spol. ve své monografii udávají výskyt kardiálních komplikací radioterapie mezi 6–30 %, vyšší výskyt je popisován u dětí a adolescentů léčených pro Hodgkinovu chorobu (8). Jsou stanoveny toleranční dávky: minimální $TD_5 = 45$ Gy a maximální $TD_{50} = 55$ Gy. To znamená, že při ozáření 50 % objemu srdce dávkou 55 Gy dochází v 50 % k závažnému poškození srdce, při dávce 45 Gy je to do 5 % případů (16). Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu radiační na akutní, intermediální a pozdní. Akutní a intermediální toxicita představují pouze přechodné změny a průběh bývá většinou asymptomatický. Klinicky významná je pozdní kardiotoxicita, která vzniká s odstupem více než 6 měsíců po ozáření, ale i roků. Projevuje se fibrotickými změnami ve všech srdečních strukturách. Nejčastěji bývá postižen perikard, fibrotické změny mohou vyústit v závažnou komplikaci, kterou je vznik konstriktivní perikarditidy. Postižení perikardu je obvykle doprovázeno exsudací do perikardiálního vaku, vzniká exsudativní perikarditida, která může vést k srdeční tamponádě. Dochází také k poškození endotelu a mikrocirkulace v ozařované oblasti, což vede k ischemii a disperzním fibrózním změnám. Ty potom představují substrát pro vznik arytmií a dysfunkci myokardu. Ozáření srdce je považováno za významný kofaktor vzniku koronární aterosklerózy a ICHS (8, 12).

Jak je patrné z tolerančních dávek, srdce je poměrně radiorezistentní orgán. Při použití jaderných zbraní by v klinickém obraze nedominovalo poškození srdce ani postradiační změny na srdci.

Ad 4. Kardiotoxicita návykových látek

a) Alkohol

Nejzávažnější manifestací kardiotoxicity alkoholu je *alkoholická kardiomyopatie* (KMP). Odhaduje se, že více než 10 % populace vyspělých zemí užívá ve větší míře alkohol. Alkoholická KMP postihuje zhruba 2/3 alkoholiků, většinou se projevuje po více než 10 let trvajícím abúzu (4, 11). Wilke a spol. (1996) uvádějí, že většina pacientů s alkoholickou KMP užívala více než 80 g etanolu denně déle než 5 let. To odpovídá přibližně 1 litru vína, 4 lit-

rům piva nebo 3 dcl tvrdého alkoholu denně. Vnímatost vůči alkoholu je však individuální.

K poškození srdce může dojít několika mechanismy:

1. přímý toxický vliv alkoholu na myokard,
2. nutriční deficity (zejména thiamin),
3. toxické působení přísad (11, 19).

Nejběžnějším mechanismem poškození myokardu je přímý toxický vliv alkoholu na myokard. Z nutričních deficitů připadá v úvahu zejména nedostatek thiaminu s obrazem neúplně vyjádřeného beri-beri, typické poškození myokardu typu beri-beri je v našich podmínkách zcela výjimečné. Toxické působení přísad v alkoholu, např. kobaltu, který se v minulosti přidával do piva ke zvýšení pěnivosti, se dnes již nevyskytuje.

Alkoholická KMP se projevuje systolickou dysfunkcí levé komory s obrazem dilatační KMP (9). Z arytmií je nejčastější fibrilace síní, mohou se ale vyskytovat i maligní komorové arytmie či převodní poruchy. Jednorázový alkoholický exces může vést ke vzniku fibrilace síní i u zcela zdravých osob. Abstinence v časných stádiích choroby vede k úpravě kardiálních nálezů, při pokračující konzumaci alkoholu umírá polovina nemocných do 3–6 let od stanovení diagnózy (11).

Terapie je stejná jako u dilatační KMP, základním lékem jsou inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), které vedou ke zlepšení prognózy. Nejdůležitější je ale přísná abstinence alkoholu.

b) Drogy

Celá řada drog ovlivňuje kardiovaskulární systém. V části o chemických kardiotoxinech je zmínka o těkavých látkách (viz halogenované uhlovodíky), jejichž inhalační zneužívání může vést k arytmiím.

Mezi nejoblíbenější drogy patří kokain a většina úmrtí je spjata s jeho kardiovaskulárním působením (4, 11). Kokain snižuje presynaptické vychytávání katecholaminů (noradrenalinu a dopaminu) na adrenergických nervových zakončeních. Nadbytek dopaminu vyvolává euforii. Prolongovaný účinek noradrenalinu však vede k hypertenzi, tachykardii a riziku arytmií, které mohou vyústit v náhlou smrt. Dalším nežádoucím účinkem kokainu je redukce koronárního průtoku, nejspíše na podkladě vazospazmů, což vede k ischemickým příhodám, včetně infarktu myokardu. Při chronickém zneužívání hrozí rozvoj dilatační kardiomyopatie.

Také další drogy, jako např. amfetamin a jeho deriváty, mají podobný účinek na srdce jako kokain. Při dlouhodobém abúzu se může rozvinout obraz připomínající dilatační kardiomyopatii (11).

Ad 5. Kardiotoxicita vybraných farmak

a) Emetin

Emetin je alkaloid z kořene hlávkovky dávné (Uragoga ipecacuanha). Je hlavní složkou ipekového sirupu, který se v USA používá jako lék první volby při akutních perorálních otravách zejména u dětí (4). Působí na dávné centrum v prodloužené míše a vyvolává zvracení, navíc zabraňuje další absorpci jedu. Pro svůj emetický účinek je zneužíván lidmi trpícími mentální bulimií. Kromě toho je velmi účinný v léčbě amébové dyzentérie – kumulativní kardiotoxicita však limituje dávku, proto se rezervuje pouze pro případy, kdy je neúčinný metronidazol. Emetin je dále součástí léčiv používaných jako anti-tusika (Ipecarint gtt., Kodinal tbl.).

Kardiotoxicita emetinu se projevuje hypertenzí, arytmiemi a rozvojem kardiomyopatie. Je popisována hlavně při vyšších dávkách emetinu, kterých je dosahováno při chronickém abúzu a při léčbě amébové dyzentérie.

b) Anorektika

Farmakologická léčba obezity přináší řadu komplikací. V důsledku užívání anorektik aminorex fumarátu, fenfluraminu a dexfenfluraminu dochází k rozvoji plicní hypertenze (6). Při dlouhodobé (více než 6 měsíců) léčbě fluraminem, dexfenfluraminem nebo při kombinaci těchto léků s fenterminem je popisován zvýšený výskyt chlopenních srdečních vad – regurgitací, postihujících především levé srdce (5, 23). Chlopenní postižení má charakter vady karcinoidu, společným jmenovatelem se zdá být serotonin. Většina valvulopatií je hemodynamicky nevýznamná, jsou však potenciálním rizikem pro možnou infekční endokarditidu. I když přípravky obsahující fenfluramin a dexfenfluramin (Isolipan aj.) byly již staženy z trhu, přece se s negativními důsledky dlouhodobého užívání anorektik můžeme setkat i v našem státě.

Ad 6. Kardiotoxicita cytostatik

Protinádorová léčba je provázena řadou vedlejších nežádoucích účinků. Závažnou a poměrně častou komplikací je poškození srdce, které bylo popsáno po podání většiny cytostatik. Častěji jsou známky kardiotoxicity popisovány po podání taxanů, cyklofosfamidů, 5-fluorouracilu a trastuzumabu. Ovšem největší riziko pro vznik kardiotoxicity představují látky působící interkalačním mechanismem, tj. *antracykliny* a *mitoxantron* (7, 8, 12, 16, 20, 24).

Mechanismus poškození myocytů antracykliny je komplexní, nejdůležitějším faktorem jsou toxické volné kyslíkové radikály – tkáň myokardu je totiž poměr-

ně chudá na antioxidační enzymy (13, 14). Kardiotoxicita antracyklinů je kumulativní, při překročení maximální doporučené kumulativní dávky exponenciálně narůstá riziko poškození srdce, proto se tyto dávky v terapeutických schématech většinou nepřekračují. Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu antracyklinů na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Klinicky významná je především chronická a pozdní kardiotoxicita, která se projevuje srdečním selháním s obrazem dilatační kardiomyopatie a výskytem maligních komorových arytmií. Poškození srdce antracykliny může sloužit jako model ke studiu kardiotoxicity a taková studie od června 2002 probíhá na katedře válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně a II. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Bližší pojednání o poškození srdce antracykliny a ostatními cytostatiky přesahuje rámec tohoto textu a bude součástí samostatného článku od stejných autorů.

Závěr

Toxické poškození srdce je nepříliš častý, ale potenciálně závažný stav. Toxické činitele dělíme na zevní a vnitřní. Článek pojednává o zevních toxických činitelích poškozujících srdce a s přihlédnutím k vojenskému hledisku můžeme učinit následující závěry:

1. Jediným biologickým toxinem, který specificky poškozuje myokard, je difterický toxin. Způsobuje difterickou myokarditidu, která má stále vysokou letalitu (až 30 %). Vzhledem k očkování není v ČR problémem, teroristické zneužití v našich podmínkách je nereálné.
2. Mezi chemickými kardiotoxiny jsou 2 látky patřící mezi bojové chemické látky – kyanovodík a organofosfáty. Jejich účinek na myokard však není specifický.
3. Srdce je poměrně radiorezistentní orgán, nejčastěji bývá postižen perikard. Klinicky významná je pozdní kardiotoxicita. Při použití jaderných zbraní by poškození srdce v klinickém obraze nedominovalo.
4. Chronický abúzus alkoholu vede k rozvoji dilatační kardiomyopatie. Náhlá smrt při abúzu drog je spjata s proarytmickým působením těchto látek. Alkoholismus a toxikomanie jsou společenským problémem, který se nevyhýbá ani armádě. Důležitá je prevence.
5. Kardiotoxicita je závažnou komplikací léčby onkologických onemocnění, největší riziko z cytostatik představují antracykliny. Poškození srdce antracykliny může sloužit jako model ke studiu kardiotoxicity ostatních látek.

Literatura

1. BÁLINT, OT., et al. *Infektológia a antiinfekčná terapia*. Martin, Osveta, 2000.
2. BENO WITZ, NL. Cardiotoxicity in the workplace. *Occup. Med.*, 1992, vol. 7, no. 3, p. 465–478.
3. CERQUEIRA, MD. Cardiotoxicity in patients receiving chemotherapy. *UpToDate*, 2003, vol. 11, no. 1.
4. COMBS, AB. – ACOSTA, D. Toxic mechanisms of the heart: a review. *Toxicol. Pathol.*, 1990, vol. 18, no. 4/pt. 1, p. 583–596.
5. CONNOLY, HM. – CRARY, JL. – MCGOON, MD., et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine – phentermine. *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 337, p. 581–558.
6. ČERBÁK, R. Kardiovaskulární rizika anorektik. *Cor Vasa*, 1999, roč. 41, č. 6, s. 279–283.
7. ELBL, L. Poškození kardiovaskulárního aparátu při léčbě onkologických onemocnění. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, č. 7, s. 619–625.
8. ELBL, L., et al. *Poškození srdce protinádorovou léčbou*. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2002. 154 s.
9. ELBL, L. Toxické poškození myokardu. In NIEDERLE, P., et al. *Echokardiografie. 1. díl – Echokardiografie dospělých*. Praha, Triton, 2002, s. 219–226.
10. GJESDAL, K. – BILLE, S. – BREDESEN, JE., et al. Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production. *Br. J. Int. Med.*, 1985, vol. 42, p. 27–31.
11. GREGOR, P. – WIDIMSKÝ, P., et al. *Kardiologie*. 2. vyd. Praha, Galén, 1999.
12. HOLLAND, JF. *Cancer Medicine*. S. 1., Lea and Febiger, 1993. Section XL-10, Cardiac complications, p. 2332–2348.
13. KANG, YJ. Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, 2001, vol. 109, suppl. 1, p. 27–34.
14. KANG, YJ. New understanding in cardiotoxicity. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2003, vol. 6, no. 1, p. 110–116.
15. KASSA, J. – KRS, O. – CABAL, J. *Základy vojenské toxikologie a ochrany proti BCHL*. Hradec Králové, VLA JEP, 1992, 185 s. Učební texty VLA JEP. Sv. 273.
16. KLENER, P. *Klinická onkologie*. Praha, Galén, 2002.
17. KRISTENSEN, TS. Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1989, vol. 15, p. 593–596.
18. LOBOVSKÁ, A. *Infekční nemoci*. Praha, Karolinum, 2001.
19. MAHMOOD, I. – LOH, E. Alcoholic cardiomyopathy. *UpToDate*, 2003, vol. 11, no. 1.
20. MLADOSIEVIČOVÁ, B. Kardiologické následky cytotatické léčby. *Čas. Lék. čes.*, 2001, roč. 140, č. 5, s. 138–141.
21. ÖSTERREICHER, J. – VÁVROVÁ, J. *Přednášky z radiobiologie*. S. 1., Manus, 2003.
22. POPE, AM. – RALL, DP. (Ed.) *Environmental Medicine: integrating a missing element into medical education*. 1st ed. Washington D.C., National Academy Press, 1995. 975 p.
23. SACHDEV, M. – MILLER, WC. – RYAN, T., et al. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am. Heart J.*, 2002, vol. 144, p. 1065–1073.
24. SHAN, K. – LINCOFF, AM. – YOUNG, JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, vol. 125, p. 47–58.

Korespondence: Npor. MUDr. Jan Horáček
Katedra válečného vnitřního lékařství
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz

Do redakce došlo 11. 7. 2003