

Je kardiotoxicita chemoterapie problémem onkologa nebo také kardiologa? – editorial

R. Pudil, J. M. Horáček

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC

Elbl L et al. Pozdní kardiotoxicita u nemocných léčených pro maligní lymfomy chemoterapií s doxorubicinem. *Vnitř Lék* 2006; 52(4): 328–338.

V článku doc. MUDr. Elbla, CSc., otištěného v tomto čísle *Vnitřního lékařství*, jsou shrnuty výsledky dlouholetého sledování nemocných s maligními onemocněními (maligní lymfom) léčenými chemoterapií obsahující kardiotoxický doxorubicin. Tato studie, stejně jako předchozí publikace doc. Elbla, CSc., ukazují velmi hlubokou znalost a mnohaleté zkušenosti autorského kolektivu v oblasti dané problematiky. Tato studie je navíc pozoruhodná z hned několika důvodů: vychází ze sledování rozsáhlého souboru pacientů (96 nemocných), délky sledování nemocných (5 a více let), výběrem v praxi dostupných metod, které slouží k detekci klinické a především subklinické kardiotoxicity (echokardiografické stanovení systolické a diastolické funkce levé komory srdeční). Autoři upozorňují na velmi důležitý poznatek: zatímco projevy klinické kardiotoxicity se nevyskytují tak často (v jejich souboru asi 4 %), tak známky subklinické kardiotoxicity byly diagnostikovány s použitím výše uvedených metod u 31 % nemocných. Jde o nezanedbatelné číslo, které dokresluje klinický význam kardiotoxicity a nutnost mezioborové spolupráce onkologa a kardiologa.

Při hodnocení projevů kardiotoxicity je vždy potřeba mít na paměti 3 základní faktory, které dokáží ovlivňovat správnou funkci kardiovaskulárního systému v průběhu léčeného onkologického onemocnění: sama osoba nemocného a stav jeho kardiovaskulárního systému před vypuknutím nemoci, druhým velmi významným faktorem je vlastní kardiotoxicita chemoterapie (ať akutní, subakutní, chronická či pozdní) a třetím (ne nevýznamným) faktorem je vliv konkrétního maligního onemocnění na funkci kardiovaskulárního systému [1]. Alespoň několik poznámek k výše uvedeným skutečnostem:

Přes rozvoj v oblasti objevování a zavádění cytostatik do klinické praxe narůstá význam včasné diagnostiky kardiotoxicity hned z několika důvodů: počet pacientů, kteří podstupují cytostatickou léčbu, narůstá, současně se u některých onemocnění podařilo prodloužit přežívání takto léčených pacientů, kteří pak podstupují další cykly chemoterapie a zvyšuje se tedy pravděpodobnost dosažení vysokých kumulativních dávek, a tedy i manifestace kardiotoxicity.

Vznik kardiotoxicity usnadňuje přítomnost i řady rizikových faktorů (na první místě je to dosažená ku-

mulativní dávka léku, dále věk nad 65 let nebo pod 3 roky, ozáření mediastina, malnutrice, anamnéza již přítomného onemocnění srdce, ženské pohlaví, způsob podání cytostatika). Různé projevy kardiotoxicity byly popsány po podání většiny cytostatik (mezi nejčastěji zmiňovaná cytostatika v této příležitosti patří antitumorynky a mitoxantron, avšak s projevy kardiotoxicity je možné se častěji setkat i po podání cyklofosfamidů, 5-fluorouracilu, taxanů, trastuzumabu a dalších) [2].

Neopomíjeným činitelem, který může výrazně narušit kompenzaci pacienta s latentním či manifestním srdečním selháním v anamnéze, je množství tekutin v čase, které nemocný přijímá v různých fázích terapie a jejichž podání patří do schématu terapie těchto onemocnění.

Vedle účinků cytostatik může do hry vstoupit také i vlastní nádorové onemocnění, které je schopno mít samo o sobě negativní působení na kardiovaskulární systém. Některá nádorová onemocnění jsou provázena produkcí působků, které mohou mít negativně inotropní efekt (např. cytokiny – TNF α). Řada nádorových onemocnění je provázena hyperkoagulačním stavem, nádorovou perikar-

ditidou, srdeční funkce může být ovlivněna i současnou anémií, nelze opomíjet ani prorůstání maligních struktur do srdečních oddílů, také malnutrice snižuje obecně srdeční funkci.

Doposud přesně neznáme mechanismus kardiotoxicity, který je pravděpodobně komplexní a zahrnuje patologické děje v úrovni celulární i subcelulární, ale účastní se jej i některé další systémy, například imunitní a další [3].

Důležité je správné zhodnocení projevů a klinických příznaků kardiotoxicity. Mezi příznaky akutní toxicity, která se vyskytuje zpravidla v době několika hodin po podání cytostatika, patří vznik arytmií (včetně komorových). Arytmie, včetně maligních, byly popsány i po podání nízkých i vyšších dávek glukokortikoidů, které mohou být v některých případech součástí léčebného schématu onemocnění [4]. Perikarditida a myokarditida mnohdy s projevy srdečního selhávání mohou být projevem subakutní kardiotoxicity. Chronická kardiotoxicita zahrnuje příznaky vyplývající z poruchy funkce myokardu v časovém horizontu jednoho roku, pozdní pak znamená výskyt těchto příznaků v delším časovém intervalu. Při klinickém hodnocení poruchy funkce myokardu navozeného chemoterapií se v současnosti vyčleňují dva základní typy poškození tzv. „chemotherapy-related cardiac dysfunction“ typu I a II lišící se závislostí na dosažení kumulativní dávky, typem postižení ale především reverzibilitou poškození [5].

Vzhledem k tomu, že mortalita nemocných s příznaky chronické či pozdní kardiotoxicity je velmi vysoká, hledají se možnosti pro odhalení příznaků její subklinické či latentní formy. Podle literárních sdělení by endomyokardiální biopsie byla zlatým standardem prokazujícím již velmi časně změny myocytů vyvolané chemoterapií jakožto projevy kardiotoxicity ve velmi časném stadiu daleko dříve před její klinickou manifestací. Jde však o metodu náročnou, invazivní, proto se hledají spíše možnosti neinvazivní povahy. Patří mezi ně především echokardiografické vyšetření, které nabízí řadu ukazatelů systolické i diastolické funkce myokardu (ejekční frakce, frakční zkrácení, hodnocení transmitrálního průtoku či metodiky hodnocení diastolické funkce pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie). Doc. Elbl et al v této indikaci využili index globální myokardiální funkce (Teiův index) a jeho změny v čase. V této indikaci je jeho užití velmi nápadité, stojící na racionálním podkladě. Mezi další možnosti detekce projevů kardiotoxicity je nutné zmínit i elektrokardiografické metody (změny variability srdeční frekvence, intervalu QT, který se podle dosavadních sdělení s postupem kardiotoxicity prodlužuje aj). Biochemická stanovení přinesla také některé poznatky: zvýšení hladiny troponinů či kreatinkinázy většinou signalizuje fázi již strukturálního poškození myokardu, vzestup hladiny natriuretických peptidů může včas signalizovat blížící se srdeční selhání [6].

Ač se může výčet uvedených metodik zdát obsáhlý, přesto nemáme jednoznačné pomůcky pro diagnostiku projevů kardiotoxicity vhodných pro běžnou praxi. Ukazuje se, že jak onkolog, tak kardiolog společně si musí být vědomi existence kardiotoxicity, jejích klinických projevů a možností diagnostiky.

Literatura

1. Yeh E, Tong A, Lenihan D et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
2. Elbl L. Srdce a hematologická a onkologická onemocnění. In: Aschermann M et al. *Kardiologie*. Praha: Galén 2004: 1389–1398.
3. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
4. Pudil R, Hrnčíř Z. Severe bradycardia after a methylprednisolone „minipulse“ treatment. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1778–1779.
5. Ewer S, Lippman SM. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900–2902.
6. Horacek JM, Pudil R, Tichý M et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma* 2005; 52: 430–434.

doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

www.fnbk.cz

e-mail: pudilradek@yahoo.com

Doručeno do redakce: 20. 2. 2006