



Kromě toho, že přibývá pacientů s nádorovým onemocněním, roste také počet osob, které se s onkologickým onemocněním léčí dlouhodobě nebo se z něj vyléčili. Dohromady se jen v ČR jedná o více než 560 000 lidí. To samozřejmě klade vysoké nároky na zdravotnický systém, neboť tyto osoby je třeba dále sledovat. „Nově budou přejímat dispenzarizaci onkologicky nemocných po pěti letech v remisi praktičtí lékaři. Onkologická léčba je bohužel často kardiotoxická a součástí sledování pacientů ve všech fázích léčby je prevence, záchyt a případná terapie poškození srdce. Klíčem k úspěchu je multioborový přístup s úzkou spoluprací onkologa, kardiologa, praktického lékaře a dalších specialistů,“ sdělila na letošním XXVI. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie 2. interní kliniky FN Plzeň a LF UK v Plzni.

## Rizika a důsledky lékové kardiotoxicity

MUDr. TEREZA RÁDL

Prof. Rosolová upozornila, že problematika kardiiovaskulární toxicity protinádorové léčby je stále palčivější. Kromě obecně se zvyšujících počtů onkologicky nemocných jsou pacienti častěji léčeni kombinací různých léčiv a terapeutických postupů v několika na sebe navazujících cyklech. „A právě v kombinaci se může kardiotoxicita nejenom sčítat, ale také navzájem potencovat. Typickým příkladem vysoce kardiotoxického režimu je chemoterapie antracykliny a radioterapie u pacientek s karcinomem prsu. Vzhledem k tomu, že možných protinádorových léčebných kombinací s případným kardiotoxickým účinkem existuje nepřehledné množství, vzniká v poslední době nový podobor zvaný kardiionkologie. Tato specializace neřeší vzácné maligní nádory srdce, ale věnuje se péči o kardiiovaskulární systém onkologicky léčených nemocných. Z hlediska klinických doporučení se lze opřít o stanovisko Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 (2016 ESC Position Paper on cancer treatments and



▲ prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines), které bylo v roce 2017 přeloženo a převedeno do českého prostředí jako Souhrn odborných stanovisek ESC, jak ovlivnit kardiiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění,“ sdělila prof. Rosolová.

### Projevy kardiotoxicity a její diagnostika

Mezi nejčastější srdeční patologie způsobené toxickou léčbou patří dysfunkce myokardu s rozvojem srdečního selhání, poškození koronárních tepen s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), supraventrikulární arytmie a arytmie

*Ve dnech 17.–20. listopadu 2019 se v Kongresovém centru Praha konal XXVI. Kongres České internistické společnosti ČLS JEP, jehož součástí bylo odborné sympozium „Léčba, která může poškodit myokard“, na kterém přednášeli prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. a MUDr. Lenka Ostřížková.*



z prodloužení QT-intervalu a tromboembolická nemoc (TEN). Terapie ale může poškodit kardiovaskulární systém napříč všemi strukturami, včetně chlopní nebo perikardu, rozvoje arteriální hypertenze, plicní hypertenze, cévní mozkové příhody (CMP) a poškození periferních tepen. „Diagnostika kardiotoxicity je svízelná proto, že v okamžiku, kdy jsou symptomy odhalitelné klinickým vyšetřením, už může být pozdě. Velmi důležitý je odběr anamnézy s přesným zhodnocením toho, kdy, čím a v jaké dávce byl pacient léčen. Pro detekci arytmií má samozřejmě zásadní význam zhodnocení EKG, jinak je zlatým standardem pro diagnostiku většiny strukturálních a funkčních poškození echokardiografie, a to jak klasická 2D echokardiografie, tak novější 3D echokardiografie, určení GLS (global longitudinal strain) nebo speckle tracking (STE). Ve speciálních případech lze použít také další zobrazovací metody, jako je radionuklidová ventrikulografie a arteriografie nebo magnetická rezonance,“ uvedla prof. Rosolová.

„Stále více prostoru dostávají v diagnostice jakéhokoliv kardiovaskulárního poškození biomarkery. Z hlediska kardiotoxicity používáme hojně eseje stanovení vysoce senzitivního troponinu T nebo I, pro odhalení tromboembolické nemoci se stanovují D-dimery a v diagnostice

srdečního selhání jsou nezastupitelné natriuretické peptidy v čele s NT-proBNP. Novým a dosud do jisté míry experimentálním biomarkerem, který se ale postupně přesouvá do běžné klinické praxe, je GDF-15,“ doplnila k tomuto tématu prof. Rosolová.

### **Každá protinádorová látka působí jinak**

Kardiovaskulární toxicita onkologické léčby může být akutní během podávání léčebného cyklu, ale může se objevit také řadu let po jeho ukončení, například již zmíněné poškození srdce radioterapií a antracykliny může nastat pět až deset let po podání léčby. Z pohledu běžné klinické praxe hovořila o této problematice klinická onkoložka MUDr. Lenka Ostřížková z Interní hematologické



▲ MUDr. Lenka Ostřížková

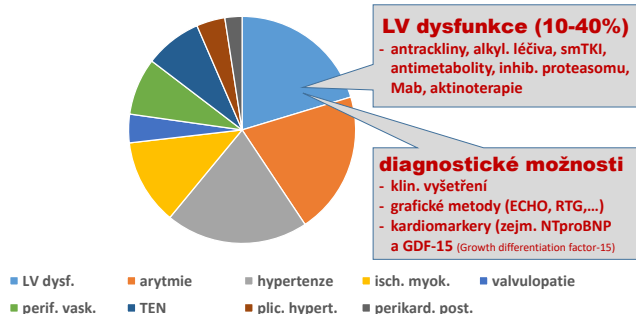
a onkologické kliniky FN Brno a LF MU: „Důležité je vědět, které látky způsobují jaké poškození. Srdeční selhání může být důsledkem podávání široké palety léčiv, včetně antracyklinů, cyklofosfamidu, antimetabolitů, antimikrotubulárních látek, monoklonálních protilátek či tyrozinkinázových inhibitorů (TKIs). Za poškozením koronárních tepen s typickými bolestmi na hrudi při zátěži s často negativní koronarografií stojí především fluoropyrimidiny, cisplatina a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Monoklonální protilátky a TKIs způsobují arteriální hypertenzi, plicní hypertenze je potom spojena s léčbou desatinibem, cyklofosfamidem a alkylačními látkami. Perikarditida a myokarditida bývají komplikací terapie antracykliny, cyklofosfamidem, bleomycinem a nověji imunoterapeutiky, tzv. checkpoint inhibitory. U pacientů léčených checkpoint inhibitory jsou dokonce hlášeny případy náhlé srdeční smrti. Arytmické komplikace mohou být způsobeny prakticky jakýmkoliv terapeutickým přístupem. Tromboembolická nemoc provází léčbu antracykliny, taxany, cisplatinou, VEGF inhibitory nebo tamoxifenem s tím, že riziko trombotických komplikací je obecně již ve skupině onkologických nemocných zvýšené. Léčba se při tromboembolické nemoci zpravidla přerušuje na 4 týdny a pacienti jsou zajištěni plnou antikoagulační dávkou nízkomolekulárními hepariny (LMWH).“

### **Kumulativní dávky rozhodují**

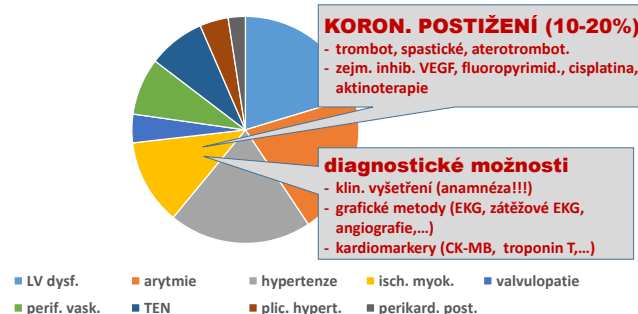
Incidence kardiotoxicity se pohybuje u většiny látek v jednotkách procent léčených pacientů. V případě antracyklinů je závislá na kumulativní dávce a při jejím překročení strmě narůstá do vysokých desítek procent. Dávka antracyklinů by tak za celou léčbu neměla překročit 350 mg/m<sup>2</sup> (6 cyklů) v kombinaci s radioterapií hrudníku, u ostatních nemocných potom 450 mg/m<sup>2</sup>. Mezi rizikové faktory



## Relativní výskyt jednotlivých projevů kardiotoxicity



## Relativní výskyt jednotlivých projevů kardiotoxicity



### ▲ Přednáška prof. MUDr. Jana Bultase, CSc.

patří podávání léčby v pediatrickém nebo naopak seniorském věku, ženské pohlaví a černošské etnikum. „V rámci prevence se uplatňuje především individualizace terapie na míru konkrétnímu nemocnému, volba bezpečnějších léčebných metod, dodržování odborných doporučení zejména ohledně maximálních kumulativních dávek a do budoucna probíhá výzkum kardioprotektivních látek, které ovšem nejsou v tuto chvíli k dispozici. Léčba se opírá o přerušování kardiotoxické terapie zpravidla s vyčkááním a zopakováním diagnostických postupů s odstupem několika týdnů. Pokud dojde ke zlepšení, je ve většině případů možné v léčbě pokračovat v nižší dávce a s úzkým sledováním nemocného,“ doplnila MUDr. Ostrřížková.

### Včasné odhalení kardiotoxicity je klíčové

Použití biomarkerů v detekci kardiotoxicity se věnoval prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., z Ústavu farmakologie 3. LF UK v Praze: „V detekci kardiotoxicity se používají jak tradiční biomarkery, tak

novější molekuly, hlavně v kombinaci se zavedenými působky k navýšení senzitivity a specificity testu. Mezi moderní biomarkery patří také cytokinin s pleiotropním účinkem: GDF-15 (growth differentiation factor-15) ze superrodiny cytokinů TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta). GDF-15 patří mezi modulatory zánětu, aktivuje inflamazomovou kaskádu a hraje roli v regulaci apoptózy a reparačních procesů buňky. GDF-15 rovněž zabraňuje aktivaci integrinu a tím zpomaluje agregaci trombocytů a jeho vyšší koncentrace jsou spojeny s prodlouženým časem krvácení. Koncentrace GDF-15 v krvi zjednodušeně odráží kumulativní míru systémového zánětu a oxidačního stresu v organismu. Jeho hladiny jsou elevované během celé řady kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Ke zvýšené sekreci dochází také při ischemii myokardu.“

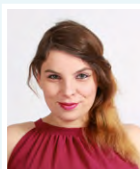
„Stanovení GDF-15 je již v současnosti možné pomocí komerčně dostupných kitů, o úhradě zdravotními pojišťovnami se teprve jedná. Použití ho bude možné v diagnostice srdečního selhání a jeho progresu, kde by v kombinaci s NT-proBNP

mohl pomoci docílit včasného záchytu ještě před rozvojem klinických příznaků nebo redukce ejekční frakce levé komory. To je v případě kardiotoxické etiologie srdečního selhání o to důležitější, že při časně detekci lze terapii vysadit a buď zvolit léčbu alternativní, nebo pacienta



▲ prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

úzce sledovat. Kromě diagnostiky ischemie a srdečního selhání je GDF-15 používán také jako marker rizika krvácení při indikaci antitrombotické léčby, kde je jedním z bodů takzvaného ABC skóre, které by do budoucna mohlo nahradit v klinické praxi již zavedené skóre HAS-BLED,“ dodal k použití biomarkerů v detekci kardiotoxicity prof. Bultas.



### MUDr. Tereza Rádlová

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.