



Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Odborného stanoviska ESC, jak ovlivnit kardiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění.

Připraven Českou kardiologickou společností



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Hana Skalická^a, Radek Pudil^b, Pavel Gregor^c

^a *Kardioambulance s.r.o., Praha, Česká republika*

^b *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

^c *III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika*

Autoři originálního textu ESC v plném znění [1]: Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti jménem Pracovní skupiny pro nádorovou léčbu a kardiovaskulární toxicitu Evropské kardiologické společnosti (ESC).

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 9. 3. 2017

Klíčová slova:

Arytmie indukované ischemií
Dysfunkce myokardu
Chemoterapie
Kardio-onkologie
Kardiotoxicity
Kontrola
Léčba nádorových onemocnění
Včasná detekce

© 2017 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by Elsevier sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology. For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC, Kardioambulance s.r.o., Lovosická 40, 190 00 Praha 9, e-mail: hanaskalicka@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.01.026

Obsah

1 Úvod	211	2.5.1 Patofyziologie a klinický obraz	218
2 Kardiovaskulární komplikace protinádorové terapie: patofyziologie a léčba	211	2.5.2 Diagnostika a léčba	218
2.1 Dysfunkce myokardu a srdeční selhání	211	2.5.3 Klíčové body	218
2.1.1 Patofyziologie a klinický obraz	211	2.6 Tromboembolická nemoc	218
2.1.1.1 Antracykliny	212	2.6.1 Patofyziologie a klinický obraz	218
2.1.1.2 Ostatní konvenční chemoterapie	212	2.6.1.1 Arteriální trombóza	218
2.1.1.3 Imunoterapie a cílená léčba	212	2.6.1.2 Žilní trombóza a tromboembolismus	218
2.1.1.4 Inhibice signální cesty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru	212	2.6.2 Diagnostika a léčba	218
2.1.1.5 Inhibice BCR-ABL kinázy	212	2.7 Onemocnění periferních tepen a cévní mozková příhoda	219
2.1.1.6 Inhibitory proteasomu	212	2.7.1 Patofyziologie a klinický obraz	219
2.1.1.7 Radioterapie	212	2.7.1.1 Onemocnění periferních tepen (PAD)	219
2.1.2 Diagnostický a terapeutický postup	213	2.7.1.2 Cévní mozková příhoda	219
2.1.2.1 Screening, stratifikace rizika a strategie včasné detekce	213	2.7.2 Diagnostika a léčba	219
2.1.2.2 Kardiovaskulární terapie pacientů léčených antracykliny	214	2.8 Plicní hypertenze	219
2.1.2.3 Kardiovaskulární terapie pacientů léčených anti-HER2	214	2.8.1 Patofyziologie a klinický obraz	219
2.1.2.4 Kardiovaskulární terapie pacientů léčených inhibitory VEGF	214	2.8.2 Diagnostika a léčba	219
2.1.2.5 Screening a strategie včasné detekce	214	2.9 Ostatní kardiovaskulární komplikace protinádorové léčby	220
2.1.2.6 Možnosti diagnostiky myokardiální toxicity	214	2.9.1 Onemocnění perikardu	220
2.1.3 Klíčové body	215	2.9.2 Pleurální výpotek	220
2.2 Postižení koronárních tepen	215	2.9.3 Dysfunkce autonomního nervstva	220
2.2.1 Patofyziologie a klinická manifestace	215	2.10 Kardiovaskulární komplikace protinádorové léčby u specifických populací	220
2.2.1.1 Fluoropyrimidiny	215	2.10.1 Pediatrická populace	220
2.2.1.2 Cisplatina	216	2.10.2 Starší nemocní	220
2.2.1.3 Imunoterapie a cílená léčba	216	2.10.3 Těhotné ženy	220
2.2.1.4 Radioterapie	216	3 Strategie prevence a zmírnění kardiovaskulárních komplikací protinádorové léčby	220
2.2.2 Diagnostika a léčba	216	3.1 Léčebné možnosti prevence nebo vyléčení z následků dysfunkce myokardu způsobené protinádorovými léky	220
2.2.3 Klíčové body	216	3.1.1 Před zahájením kardioprotektivní léčby	220
2.3 Postižení chlopní	216	3.1.2 Pacienti se zvýšenou hodnotou troponinu	221
2.3.1 Patofyziologie a klinický obraz	216	3.1.3 Pacienti s asymptomatickým poklesem ejekční frakce levé komory během protinádorové léčby nebo po jejím ukončení	221
2.3.2 Diagnostika a léčba	216	3.1.4 Pacienti s asymptomatickým poklesem globálního longitudinálního strainu během chemoterapie	221
2.4 Arytmie	217	3.1.5 Pacienti se srdečním selháním při a po protinádorové léčbě	221
2.4.1 Patofyziologie a klinický obraz	217	3.1.6 Nefarmakologické intervence s kardioprotektivním účinkem u pacientů s nádory	221
2.4.1.1 Prodloužení intervalu QT	217	3.2 Prevence tromboembolických příhod	221
2.4.1.2 Supraventrikulární arytmie	217	3.3 Strategie k potlačení komplikací vztahujících se k podávání konkrétních látek	221
2.4.1.3 Komorové arytmie	217	3.3.1 Antracykliny	221
2.4.1.4 Dysfunkce sinusového uzlu a poruchy vedení vzruchu	217	3.3.2 HER2 cílená terapie	221
2.4.2 Diagnostika a léčba	217		
2.4.2.1 Interval QT a rizikové faktory prodlužující interval QT	217		
2.4.3 Klíčové body	218		
2.4.3.1 Fibrilace a flutter síní	218		
2.4.3.2 Bradykardie a atrioventrikulární blokády	218		
2.5 Arteriální hypertenze	218		

3.3.3 Pyrimidinová analoga	221
3.3.4 Inhibitory cévního endoteliálního růstového faktoru	222
3.3.5 Radioterapie	222
4 Dlouhodobé programy dozoru pro nemocné s nádory	222
4.1 Dysfunkce myokardu	222
4.2 Cévní onemocnění	222
4.3 Chlopenní postižení	222

1 Úvod

Pokroky v léčbě vedou ke zlepšenému přežívání nemocných s nádorovými onemocněními, současně však dochází i ke zvýšení morbidit a mortality v důsledku nežádoucích účinků podávaných léků. Kardiovaskulární postižení patří k nejčastějším závažným projevům u přežívajících nositelů nádorových onemocnění. Obvykle se jedná o kardiotoxický vliv protinádorové léčby na strukturu myokardu i na srdeční funkce, dochází k akceleraci srdečně-cévních onemocnění, zvláště v kombinaci s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory.

I když se problematice kardio-onkologie věnuje v posledních letech zvýšená pozornost, řada aspektů týkajících se geneze kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v souvislosti s protinádorovou léčbou není dosud plně objasněna – týká se to jak účinků radiace, tak i působení protinádorových léků. Nemožnost předvídat výskyt těchto nežádoucích účinků vede často k nesprávné diagnostice, ať již ve smyslu podhodnocení, nebo naopak nadhodnocení. V důsledku toho může být život zachraňující protinádorová léčba nesprávně a zbytečně přerušena.

Komplexní posouzení KVO, vzniklých v důsledku předchozí protinádorové léčby, vyžaduje týmovou spolupráci kardiologa a onkologa i dalších specialistů. V rámci týmové spolupráce je možné komplexně posoudit optimální průběh hospitalizační léčby a zajistit následné sledování případných pozdních kardiovaskulárních komplikací, vzniklých protinádorovou léčbou.

Kardiovaskulární komplikace protinádorové léčby se dají rozdělit do devíti hlavních kategorií, které jsou pak v tomto dokumentu dále podrobněji rozebrány:

- dysfunkce myokardu, srdeční selhání;
- ischemická choroba srdeční;
- chlopenní vady;
- arytmie, zvláště ty, které mají původ v prodloužení intervalu QT indukovaném léky;
- arteriální hypertenze;
- tromboembolická nemoc;
- periferní onemocnění cév a cévní mozková příhoda;
- plicní hypertenze;
- perikardiální komplikace.

2 Kardiovaskulární komplikace protinádorové terapie: patofyziologie a léčba

2.1 Dysfunkce myokardu a srdeční selhání

2.1.1 Patofyziologie a klinický obraz

Porucha funkce myokardu a srdeční selhání jsou nejobavnějšími kardiovaskulárními komplikacemi protinádorové léčby. Tabulka 1 podává přehled výskytu dysfunkce levé komory u různých protinádorových léků.

Tabulka 1 – Výskyt poruchy funkce levé komory asociované s protinádorovou terapií

Chemoterapeutická látka	Incidence (%)
Antracykliny (dávkově dependentní)	
Doxorubicin (adriamycin) 400 mg/m ² 550 mg/m ² 700 mg/m ²	3–5 7–26 18–48
Idarubicin (> 90 mg/m ²)	5–18
Epirubicin (> 900 mg/m ²)	0,9–11,4
Mitoxantron > 120 mg/m ²	2,6
Liposomální antracykliny (> 900 mg/m ²)	2
Alkylační látky	
Cyklofosamid	7–28
Ifosamid < 10 mg/m ² 12,5–16 mg/m ²	0,5 17
Antimetaboly	
Clofarabin	27
Antimikrotubulární látky	
Docetaxel	2,3–13
Paclitaxel	< 1
Monoklonální protilátky	
Trastuzumab	1,7–20,1 ^a
Bevacizumab	1,6–4 ^b
Pertuzumab	0,7–1,2
Tyrosinkinázové inhibitory	
Sunitinib	2,7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylát	0,2–2,7
Lapatinib	0,2–1,5
Nilotinib	1
Inhibitory proteasomu	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
Ostatní	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

^a Pokud jsou užity v kombinaci s antracykliny a cyklofosamidem.

^b Při současné terapii antracykliny.

2.1.1.1 Antracykliny

Antracykliny mohou způsobit ireverzibilní poškození myokardu. Patofyziologickým mechanismem je oxidační stres. Kardiotoxicita antracyklinů může být akutní, časná a pozdní. Akutní toxicita (především supraventrikulární arytmie, přechodná porucha funkce levé komory či změny EKG) se vyskytuje u méně než 1 % pacientů ihned po podání infuze a je obvykle reverzibilní. Projevy časně kardiotoxicity se vyskytnou v průběhu prvního roku, pozdní změny se manifestují až po několika letech. Kardiotoxicita indukovaná antracykliny je charakterizovaná progresujícím poklesem ejekční frakce levé komory.

Včasná diagnostika a zahájení léčby srdečního selhání přispívá k častější úpravě srdeční funkce. Rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity indukované antracykliny shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2 – Rizikové faktory spojené se vznikem kardiotoxicity při léčbě antracykliny^a

Rizikové faktory
<ul style="list-style-type: none"> • Kumulativní dávka • Ženské pohlaví • Věk <ul style="list-style-type: none"> - > 65 let - Dětská populace (< 18 let) • Selhání ledvin • Současná či předchozí iradiace zahrnující oblast myokardu • Současná protinádorová léčba <ul style="list-style-type: none"> - Alkylační nebo antimikrotubulární látky - Imunoterapie a cílená léčba • Preexistující faktory <ul style="list-style-type: none"> - Onemocnění srdce spojené se zvýšením wall stresu - Arteriální hypertenze - Genetické faktory

^a Antracykliny (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) nebo antracendiony (mitoxantron).

2.1.1.2 Ostatní konvenční chemoterapie

Mezi látky, které mohou indukovat dysfunkci myokardu a vznik srdečního selhání, patří cyklofosfamid, cisplatin, ifosfamid a taxany (paclitaxel a docetaxel). Kardiotoxicita po cyklofosfamidu je relativně vzácná, primárně ji můžeme pozorovat u nemocných, kteří jsou léčeni vysokými dávkami (> 140 mg/kg). Srdeční selhání se rozvíjí s odstupem několika dnů po podání, mezi rizikové faktory jeho vzniku patří bolusové podání, celková dávka, vyšší věk, kombinace s ostatními chemoterapeutiky a iradiace mediastina.

2.1.1.3 Imunoterapie a cílená léčba

Inhibice signálních drah receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2) protilátkami (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansin [T-DM1]) nebo tyrosinkinázovým inhibítorem (lapatinib) zlepšila výsledky terapie pacientek s HER2-pozitivními nádory prsu. Kardiotoxicita trastuzumabu se typicky manifestuje již během léčby a je pravděpodobně na dávce nezávislá. Trastuzumabem navozená porucha funkce levé komory obvykle regreduje při přerušení léčby a/nebo při zahájení terapie srdečního selhání (především inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu [ACE]). Mezi

Tabulka 3 – Rizikové faktory vzniku kardiotoxicity při terapii anti-HER2 a inhibitory VEGF

Látka	Rizikový faktor
Anti-HER2 terapie	
<ul style="list-style-type: none"> - Protilátky <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab - Pertuzumab - T-DM1 - Tyrosinkinázové inhibitory <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Předchozí nebo současná léčba antracykliny (krátký časový interval mezi terapiemi antracykliny a anti-HER2) • Věk (> 65 let) • Vysoký BMI > 30 kg/m² • Předchozí srdeční selhání • Arteriální hypertenze • Předchozí iradiace
Inhibitory VEGF	
<ul style="list-style-type: none"> - Protilátky <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Ramucirumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Preexistující srdeční selhání, postižení koronárních tepen nebo levostranné srdeční vady (např. mitrální regurgitace), chronická ischemická kardiomyopatie • Předchozí podání antracyklinů
<ul style="list-style-type: none"> - Tyrosinkinázové inhibitory <ul style="list-style-type: none"> - Sunitinib - Pazopanib - Axitinib - Neratinib - Afatinib - Sorafenib - Dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriální hypertenze • Preexistující onemocnění srdce

BMI – index tělesné hmotnosti; HER2 – receptor 2 lidského epidermálního růstového faktoru; T-DM1 – protilátky trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansin; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

mechanismy kardiotoxicity indukované léky anti-HER2 patří strukturální a funkční změny kontraktinálních proteinů a mitochondrií. Rizikové faktory toxicity indukované anti-HER2 shrnuje tabulka 3.

2.1.1.4 Inhibice signální cesty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru

Některé z inhibitorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) mohou vést k reverzibilním nebo ireverzibilním účinkům na myokard, a to především, pokud jsou použity současně či po podání konvenční chemoterapie. Inhibitory VEGF mohou vyvolat významnou arteriální hypertenzi.

2.1.1.5 Inhibice BCR-ABL kinázy

Inhibice BCR-ABL kinázy malými molekulami, jako je imatinib, nilotinib a ponatinib, je spojována také s nežádoucími kardiovaskulárními účinky.

2.1.1.6 Inhibitory proteasomu

Bortezomib a carfilzomib mohou způsobit dysfunkci myokardu.

2.1.1.7 Radioterapie

Postižení myokardu indukované radioterapií se klinicky manifestuje až po velmi dlouhé době. Hlavním patogenečním mechanismem rozvoje poruchy funkce srdce je myokardiální fibróza.

Tabulka 4 – Iničiální rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity

Současné onemocnění myokardu	Demografické a ostatní kardiovaskulární faktory
<ul style="list-style-type: none"> • Srdeční selhání (se zachovou i sníženou ejekční frakcí) • Asymptomatická dysfunkce levé komory (EFLK < 50 % nebo vysoké hodnoty natriuretických peptidů^a) • Evidence ICHS (předchozí infarkt myokardu, angina, PCI nebo CABG, myokardiální ischemie) • Středně významné a významné srdeční vady s hypertrofií levé komory nebo poruchou funkce levé komory • Postižení srdce při hypertenzi s hypertrofií levé komory • Hypertrofická kardiomyopatie • Dilatační kardiomyopatie • Restriktivní kardiomyopatie • Sarkoidóza s postižením myokardu • Významné arytmie (např. fibrilace síní, komorové tachyarytmie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Věk (pacienti < 18 let; > 50 let pro trastuzumab; > 65 let pro antracykliny) • Rodinná anamnéza předčasného úmrtí (< 50 let) • Arteriální hypertenze • Diabetes mellitus • Hypercholesterolemie
Předchozí onkologická léčba	Rizikové faktory životospřávy
<ul style="list-style-type: none"> • Antracykliny • Iradiace hrudi nebo mediastina 	<ul style="list-style-type: none"> • Kouření • Vysoká spotřeba alkoholu • Obezita • Sedavý způsob života

CABG – aortokoronární bypass; EFLK – ejekční frakce levé komory; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

^a Natriuretický peptid typu B > 100 ng/l nebo N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B > 400 ng/l bez jiné příčiny.

2.1.2 Diagnostický a terapeutický postup

2.1.2.1 Screening, stratifikace rizika a strategie včasné detekce

Prvním krokem k rozpoznání pacientů se zvýšeným rizikem vzniku kardiotoxicity je pečlivé iničiální vyhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů (tabulka 4). Stanovení rizika by mělo zahrnout anamnézu, fyzikální vyšetření a vstupní vyšetření funkce myokardu. Ke zvážení je vyšetření kardiomarkerů (natriuretických peptidů a troponinů). Základem je detekovat subklinické abnormality srdeční funkce, které mohou ovlivnit klinické rozhodnutí týkající se výběru chemoterapie, indikovat použití kardioprotekce nebo zvýšit frekvenci plánovaných kontrol pacienta. Základní stratifikace rizika je často prováděna onkologickým týmem, pacienti s vyšším rizikem vzniku kardiotoxicity by měli být vyšetřeni kardiologem se zkušenostmi v této oblasti nebo specializovaným kardiologickým týmem.

Strategie pro screening a detekci kardiotoxicity zahrnuje zobrazovací metody a vyšetření kardiomarkerů (tabulka 5). V této strategii je dobré:

- použít stejné zobrazovací metody a laboratorní testy po celou dobu léčby;
- upřednostnit takové metody zobrazení, které přinesou další relevantní informace (např. o funkci pravé komory, tlaku v plicním řečišti, funkci chlopní, perikardu);
- upřednostnit metody bez další radiační zátěže.

Časový rozvrh vyšetření (zobrazovacími technikami a/nebo stanovení biomarkerů) závisí na typu protinádorové terapie, způsobu podání a délce podávání, celkové kumulativní dávce a iničiální stratifikaci kardiovaskulárního rizika.

Tabulka 5 – Navrhované možnosti detekce kardiotoxicity

Technika	Současná diagnostická kritéria	Výhody	Hlavní limity
Echokardiografie: - 3D stanovení EFLK - 2D stanovení EFLK (Simpsonova metoda) - GLS	<ul style="list-style-type: none"> • EFLK: pokles > 10 % pod LLN svědčí pro kardiotoxicitu • GLS: pokles > 15 % od počáteční hodnoty může být projevem kardiotoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Široká dostupnost • Absence radiace • Stanovení hemodynamiky a posouzení ostatních struktur 	<ul style="list-style-type: none"> • „Inter-observer“ variabilita • Kvalita zobrazení • GLS: závislost na typu přístroje, technické požadavky
Radionuklidové metody (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> • Pokles EFLK > 10 % pod hodnotu 50 % identifikuje pacienty s kardiotoxicitou 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducibilita 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiační expozice • Limitovaná informace o struktuře a funkci ostatních srdečních částí
Magnetická rezonance	<ul style="list-style-type: none"> • Typicky využívána v případě, že ostatní techniky jsou nedíagnostické nebo k potvrzení přítomnosti dysfunkce v případě hraniční EFLK 	<ul style="list-style-type: none"> • Přesnost, reproducibilita • Detekce fibrózy myokardu užitím T1/T2 mapování a vyhodnocení ECVF 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitovaná dostupnost • Adaptace pacienta (klaustrofobie, zadržování dechu, dlouhá akvizice)
Kardiální biomarkery - Troponin - Vysoce senzitivní troponin - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Vzestup identifikuje pacienty léčené antracykliny, kteří mohou mít užitek z léčby ACEI • Rutinní stanovení BNP a NT-proBNP u vysoce rizikových pacientů vyžaduje další studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Přesnost, reproducibilita • Široká dostupnost • Vysoká senzitivita 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedostatečné důkazy pro vysvětlení jemných vzestupů • Rozdílná variabilita esejí • Role ve sledování vyžaduje další výzkum

ACEI – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu; BNP – natriuretický peptid typu B; ECVF – frakce extracelulárního objemu; EFLK – ejekční frakce levé komory; GLS – globální longitudinální strain; LLN – dolní limit normy; MUGA – rovnovážná hradlovaná radionuklidová ventrikulografie a angiografie; NT-proBNP – N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B.

2.1.2.2 Kardiiovaskulární terapie pacientů léčených antracykliny

U pacientů léčených antracykliny v rámci adjuvantní terapie by mělo být provedeno iniciální vyšetření funkce srdce. V případě zjištění systolické dysfunkce nebo přítomnosti chlopenní vady by měl být nález diskutován s onkology ohledně možnosti použití terapie, která neobsahuje antracykliny, a/nebo použití kardioprotekce. V případě použití antracyklinů by mělo být provedeno druhé vyšetření srdečních funkcí po ukončení léčby. V případě použití vysokých dávek antracyklinů a u pacientů s vysokým iniciálním rizikem vzniku kardiotoxicity by mělo být provedeno vyšetření srdečních funkcí dříve, po dosažení kumulativní dávky doxorubicinu (nebo jeho ekvivalentu) 240 mg/m² (tabulka 6). Ke zvážení je stanovení alespoň jednoho kardiomarkeru iniciálně před zahájením léčby a po každém ukončeném cyklu. Zvýšená hodnota kardiomarkerů identifikuje pacienty s rizikem rozvoje kardiotoxicity.

Léčivo	Relativní kardiotoxicita	Incidence srdečního selhání přesahuje 5 % při dosažení kumulativní dávky (mg/m ²)
Doxorubicin rychlá infuze	1	400
Epirubicin	0,7	900
Daunorubicin	~0,75	800
Idarubicin	0–53	150

2.1.2.3 Kardiiovaskulární terapie pacientů léčených anti-HER2

Řada pacientů je často před zahájením terapie látkami anti-HER2 léčena antracykliny. V těchto případech začíná sledování již před zahájením terapie antracykliny, následně je kardiiovaskulární systém vyšetřován každé tři měsíce v průběhu terapie látkami anti-HER2 a nakonec po ukončení této léčby. U pacientů s vysokým iniciálním rizikem jsou doporučeny pravidelné kontroly koncentrace tropninu.

2.1.2.4 Kardiiovaskulární terapie pacientů léčených inhibitory VEGF

V případě podávání inhibitorů VEGF může dojít k poklesu ejekční frakce velmi brzy (v řádu několika týdnů), u některých pacientů klesá ejekční frakce v průběhu několika měsíců. Proto se u pacientů s vysokým iniciálním rizikem doporučuje první kontrola funkce myokardu za dva až čtyři týdny od zahájení léčby, dále je vhodné pokračovat echokardiografickými kontrolami každých šest měsíců až do doby stabilizace ejekční frakce levé komory.

2.1.2.5 Screening a strategie včasné detekce

Základní echokardiografické vyšetření zahrnující stanovení ejekční frakce levé komory je doporučeno provést u všech pacientů, kteří podstupují potenciálně kardiotoxickou protinádorovou léčbu. U pacientů s nízkým rizikem (normální echokardiogram, žádné rizikové faktory) by vyšetření včetně echokardiografie mělo být provedeno

po každých čtyřech cyklech terapie anti-HER2, při léčbě antracykliny po dosažení dávky doxorubicinu (nebo jeho ekvivalentu) 200 mg/m². Častější kontroly by měly být zváženy u pacientů s abnormálním vstupním echokardiografickým vyšetřením (snížená ejekční frakce levé komory, strukturální onemocnění srdce) a u pacientů se zvýšeným iniciálním rizikem (např. předchozí terapie antracykliny, infarkt myokardu v anamnéze, léčené srdeční selhání). Pacienti, kteří dokončí terapii s použitím vysokých dávek antracyklinů (≥ 300 mg/m² doxorubicinu nebo ekvivalentu), a ti, u nichž se během léčby vyskytnou příznaky kardiotoxicity, by měli být echokardiograficky sledováni za jeden rok a pět let po ukončení terapie.

2.1.2.6 Možnosti diagnostiky myokardiální toxicity

■ Elektrokardiogram

Dvanáctisvodové EKG je doporučeno u všech pacientů před zahájením a v průběhu terapie. Je důležité detekovat každé EKG známky kardiotoxicity (klidová tachykardie, změny úseku ST-T, poruchy vedení, prodloužení intervalu QT i a arytmie) (tabulka 7). Tyto změny mohou být transitorní a nemusí být známkou rozvoje chronické kardiomyopatie.

Tabulka 7 – Rizikové faktory prodloužení intervalu QT u onkologických nemocných

Odstranitelné	Neodstranitelné
<p>Elektrolytové dysbalance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nevolnost, zvracení • Průjem • Léčba kličkovými diuretiky • Hypokalemie (≤ 3,5 mmol/l) • Hypomagnezemie (≤ 1,6 mg/dl) • Hypokalciemie (≤ 8,5 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Náhlé úmrtí v rodině (skrytý kongenitální LQTS nebo genetické polymorfismy) • Synkopa v anamnéze • Preexistující prodloužení intervalu QTc • Ženské pohlaví • Pokročilý věk • Onemocnění srdce • Infarkt myokardu • Snížená funkce ledvin • Snížený metabolismus léků v játrech
<p>Hypotyreóza</p> <p>Současné podávání léků prodlužujících interval QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiarytmika • Protiinfekční léčiva • Antibiotika • Protiplísňová terapie • Psychotropní léky • Antidepresiva • Antipsychotika • Antiemetika • Antihistaminika 	

LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT.

■ Echokardiografie

Echokardiografie je metodou volby pro detekci poruch funkce myokardu před zahájením, v průběhu a po ukončení protinádorové léčby (tabulka 5). Dysfunkce myokardu způsobená protinádorovou léčbou (cancer therapeutics related cardiac dysfunction, CTRCD) je definována jako pokles hodnoty ejekční frakce levé komory (EFLK) o 10 % od dolního limitu normy. Tento pokles musí být potvrzen opakovaným vyšetřením provedeným v odstupu dvou až tří týdnů. Pokles EFLK může být symptomatický nebo asymptomatický, dále může být trvalý nebo

reverzibilní. Echokardiografické vyšetření je doporučeno opakovat v průběhu dalšího sledování, kdy může potvrdit normalizaci nebo detekovat ireverzibilní dysfunkci. Echo-kardiografie může také detekovat ostatní komplikace protinádorové léčby.

■ Radionuklidové vyšetření

Rovnovážná hradlovaná radionuklidová ventrikulografie a angiografie (MUGA) byla v minulosti využívána v diagnostice poruchy funkce myokardu vyvolané protinádorovou léčbou, avšak byla postupně nahrazena echokardiografií, která poskytuje více přidaných informací (tabulka 5).

■ Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je užitečnou metodou k posouzení změny struktury a funkce myokardu (tabulka 5).

■ Kardiomarkery

Stanovení kardiomarkerů pomáhá rozpoznat pacienty se zvýšeným rizikem vzniku kardiotoxicity a je užitečné v detekci velmi časněho poškození myokardu (tabulka 5). Doposud však není dostatek důkazů, které by opodstatnily přerušení nebo ukončení léčby na základě průkazu zvýšených hodnot. Ukazuje se však, že zvýšená hodnota kardiomarkerů umožňuje určit vysoce rizikové pacienty a přispět tak k jejich terapii.

■ Strategie sledování a terapie

Optimální časové schéma vyšetření (včetně echokardiografie a stanovení kardiomarkerů) vyžaduje individuální přístup. Základním prvkem je iniciální stratifikace rizika vzniku kardiotoxicity u všech pacientů a u vysoce rizikových pacientů jejich velmi včasná kontrola s cílem včas odhalit iniciální fáze projevů kardiotoxicity.

Pacienti, u kterých dojde k asymptomatickému poklesu ejekční frakce levé komory, velmi pravděpodobně mají užitek ze včasného zahájení terapie inhibitory ACE/sartany a beta-blokátory.

2.1.3 Klíčové body

- Onkologičtí pacienti, kteří jsou léčeni potenciálně kardiotoxickými léky, mají zvýšené riziko rozvoje srdečního selhávání, a proto by jejich terapie měla

zahrnovat také přísnou kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů.

- Ejekční frakce levé komory by měla být stanovena před zahájením a následně pravidelně během potenciálně kardiotoxické léčby s cílem včas rozpoznat její pokles metodou, která poskytuje dostatečnou kvalitu zobrazení, stejná metoda by měla být použita také pro další sledování.
- Tato doporučení použila hodnotu dolního limitu normální ejekční frakce levé komory 50 % v souladu s výsledky studií a registry, které byly realizovány u pacientů s onkologickou léčbou.
- Pacienti, u kterých dojde k signifikantnímu poklesu ejekční frakce (tj. pokles > 10 %) k hodnotám, které neklesnou pod spodní limit normy, by měli být poté časně vyšetřeni a dále musejí být sledováni do konce protinádorové léčby.
- Pacienti, u nichž dojde k poklesu EFLK o > 10 % k hodnotě pod spodní limit normy (zde < 50 %), je doporučeno zahájit podávání inhibitorů ACE nebo sartanů v kombinaci s beta-blokátory k prevenci dalšího rozvoje poruchy funkce levé komory či k prevenci rozvoje symptomů srdečního selhání, pokud nejsou kontraindikovány.
- Pacienti se symptomatickou či asymptomatickou dysfunkcí levé komory mají být léčeni inhibitory ACE (nebo sartany) a beta-blokátory, pokud nejsou kontraindikovány.

2.2 Postižení koronárních tepen

2.2.1 Patofyziologie a klinická manifestace

Ischemie myokardu a arytmie indukované ischemií patří mezi vedlejší nežádoucí účinky u řady protinádorových léčiv. Mechanismy shrnuje tabulka 8. Je prokázáno, že postižení koronárních tepen může akcelarovat předchozí iradiace mediastina.

2.2.1.1 Fluoropyrimidiny

Fluoropyrimidiny mohou vést k myokardiální ischemii až u 10 % léčených pacientů. Bolest na hrudi a typické změny na EKG se objevují typicky v klidu, méně často při zátěži během podávání léku a mohou perzistovat i po ukončení léčby.

Tabulka 8 – Patofyziologické mechanismy postižení koronárních tepen při protinádorové léčbě

Látka	Patofyziologický mechanismus	Riziko ICHS a akutního koronárního syndromu
Fluoropyrimidiny (5-FU, capecitabin, gemcitabin)	<ul style="list-style-type: none"> • Poškození endotelu • Vasospasmus 	<ul style="list-style-type: none"> • Až 18% manifestní ischemie myokardu • 7–10 %: tichá ischemie myokardu
Platinová cytostatika (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> • Prokoagulační stav • Tepenné trombózy 	<ul style="list-style-type: none"> • Během 20 let absolutní riziko až 8 % po terapii karcinomu varlat • 2% riziko tepenné trombózy
Inhibitory VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Prokoagulační stav • Tepenné trombózy • Poškození endotelu 	<ul style="list-style-type: none"> • Riziko tepenné trombózy: bevacizumab 3,8 %, sorafenib 1,7 %, sunitinib 1,4 %
Radioterapie	<ul style="list-style-type: none"> • Poškození endotelu • Ruptura plátu • Trombóza 	<ul style="list-style-type: none"> • Dvojnásobně až sedminásobně vyšší relativní riziko infarktu myokardu • Kumulativní 30leté riziko vzniku koronárních příhod u 10 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem • Riziko je úměrné velikosti dávky

5-FU – 5-fluorouracil; ICHS – ischemická choroba srdeční; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

2.2.1.2 Cisplatina

Cisplatina může indukovat vznik arteriální trombózy, v koronárním a cévním mozgovém řečišti může vést k ischemii až u 2 % pacientů.

2.2.1.3 Imunoterapie a cílená léčba

Léčiva, která inhibují signální cesty VEGF, jsou asociována s vyšším výskytem trombóz koronárního řečiště. Celková incidence arteriální trombózy kolísá od 1 do 3,8 % u pacientů s metastatickými formami onemocnění. U sorafenibu byla popsána schopnost indukovat vasospasmy.

2.2.1.4 Radioterapie

Radioterapie je spojena s vyšší incidencí ischemické choroby srdeční v důsledku rozvoje těžkých aterosklerotických i neaterosklerotických lézí, které se mohou komplikovat rupturou plátu, vznikem trombózy a koronárního vasospasmu. Vývoj těchto změn může být rychlý, může se manifestovat vznikem akutního koronárního syndromu či náhlou smrtí, ale častěji je po dlouhou dobu asymptomatický.

2.2.2 Diagnostika a léčba

Před zahájením protinádorové léčby je nutné určit pacienty s preexistujícím postižením koronárních tepen a ostatními onemocněními kardiovaskulárního systému. U pacientů léčených perkutánními koronárními intervencemi se doporučuje volit minimální únosné dávky duální protidestičkové terapie s cílem minimalizovat rizika krvácení. V případě radiační terapie dávka přesahující 30 Gy vede k postižení koronárních tepen, které je po dlouhou dobu asymptomatické a jeho klinická manifestace je často atypická.

2.2.3 Klíčové body

- Při diagnostice ischemické choroby srdeční by měly být brány na zřetel anamnéza, věk, pohlaví a typ chemoterapie.

- Vyhodnocení klinických dat a výsledků svědčících pro ischemii myokardu je klíčové pro rozpoznání pacientů s preexistující asymptomatickou/latentní ischemickou chorobou srdeční. Toto může implikovat výběr typu protinádorové léčby.
- Pacienti léčení pyrimidinovými analogy by měli být přísně sledováni (EKG) z důvodu výskytu ischemie myokardu a terapie by měla být ukončena při výskytu známek ischemie myokardu.
- Opětné zahájení podávání léku po koronárním vasospasmu by mělo být rezervováno pouze pro pacienty, u kterých neexistuje jiná terapeutická alternativa, a pouze za pečlivé monitorace pacienta a profylaxe (možnost profylaktického podání nitrátů a/nebo blokátorů kalciových kanálů).
- Dlouhodobé klinické sledování, případně testování na přítomnost ICHS může být užitečné pro určení pacientů se srdečním onemocněním, u nichž se v budoucnu mohou vyskytnout komplikace chemoterapie a radioterapie.

2.3 Postižení chlopní

2.3.1 Patofyziologie a klinický obraz

Chemoterapie nepoškozuje přímo chlopní aparát, avšak určité riziko mohou představovat pacienti s preexistujícím poškozením srdečních chlopní či radioterapií. Je známo, že k poškození chlopní vlivem radioterapie dochází až u 10 % pacientů.

2.3.2 Diagnostika a léčba

Metodou volby pro diagnostiku postižení chlopní je echokardiografie. Jsou doporučena vstupní a následná pravidelná vyšetření. Kardiochirurgická terapie může být komplikovaná v důsledku rozvoje mediastinální fibrózy, zhoršeného hojení ran, často je také přítomné postižení koronárních tepen, myokardu a perikardu. Užitečná může být transkatérová implantace chlopně.

Tabulka 9 – Protinádorová léčba spojená se vznikem arytmií

Typ arytmie	Léčivo
Bradykardie	Oxid arzenitý, bortezomib, capecitabin, cisplatina, cyklofosfamid, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifosfamid, IL-2, methotrexat, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, thalidomid
Sinusová tachykardie	Antracykliny, karmustin
Atrioventrikulární blokády	Antracykliny, oxid arzenitý, bortezomib, cyklofosfamid, 5-FU, mitoxantron, taxany, rituximab, thalidomid
Poruchy vedení vzruchu	Antracykliny, cisplatina, 5-FU, imatinib, taxany
Fibrilace síní	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), antracykliny, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), IL-2, interferony, rituximab, romidepsin, tyrosinkinázové inhibitory (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitory topoizomerázy II (amsacrin, etopozid), taxany, vinka-alkaloidy
Supraventrikulární tachykardie	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), amsacrin, antracykliny, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, methotrexat), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferony, paclitaxel, ponatinib, romidepsin
Komorové tachykardie/fibrilace komor	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid), amsacrin, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), oxid arzenitý, doxorubicin, IL-2, interferony, methotrexat, paclitaxel, ponatinib, inhibitory proteasomu (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin
Náhlá srdeční smrt	Antracykliny (velmi vzácně), oxid arzenitý („torsade de pointes“), 5-FU (pravděpodobně při ischemii a koronárním vasospasmu), interferony, nilotinib, romidepsin

2.4 Arytmie

2.4.1 Patofyziologie a klinický obraz

Pacienti s onkologickými onemocněními mohou trpět širokým spektrem arytmií před zahájením léčby i v jejím průběhu (tabulka 9). Arytmie jsou přítomny až u 16–36 % onkologických pacientů ještě před zahájením léčby.

2.4.1.1 Prodloužení intervalu QT

Prodloužení intervalu QT může být způsobeno protinádorovou léčbou (tabulka 10), elektrolytovými dysbalancemi, je ovlivněno predisponujícími faktory a současně podávanou další medikací. Prodloužení intervalu QT může vést k život ohrožujícím arytmiím (tabulka 10).

2.4.1.2 Supraventrikulární arytmie

V průběhu i po ukončení chemoterapie a radioterapie se mohou vyskytnout všechny typy supraventrikulárních arytmií, nejčastější je však fibrilace síní.

2.4.1.3 Komorové arytmie

Komorové arytmie bývají vztahovány k prodloužení intervalu QT, jsou výrazem akutní i chronické toxicity chemoterapie a radioterapie. Jejich vznik může být usnadněn predisponujícími faktory (tabulka 7).

2.4.1.4 Dysfunkce sinusového uzlu a poruchy vedení vzruchu

Dysfunkce sinusového uzlu a poruchy vedení vzruchu, které vznikají po radioterapii, jsou velmi často trvalé. Z ostatních látek vedou k bradykardiím či atrioventrikulárním blokádám paclitaxel a thalidomid.

2.4.2 Diagnostika a léčba

Arytmie se u léčených pacientů mohou vyskytovat již před zahájením léčby, častěji v jejím průběhu a krátce po jejím ukončení. Léčebný postup musí být individuální a rozhodnutí o podání antiarytmik či nefarmakologické terapie (implantabilní či externí nositelné defibrilátory) musí vycházet ze zhodnocení kardiovaskulárního rizika, možnosti vzniku komplikací, očekávané délky a kvality života.

2.4.2.1 Interval QT a rizikové faktory prodlužující interval QT

Délka intervalu QT a riziko jeho prodloužení by se měly vyhodnotit před zahájením a v průběhu léčby (tabulka 7). Doporučuje se, aby se EKG a hodnoty elektrolytů kontrolovaly před zahájením léčby, 7–15 dní poté a dále každý měsíc. Interval QTc > 450 ms u mužů a > 460 ms u žen jsou považovány za horní limit normy před zahájením terapie. Všeobecně se doporučuje, že prodloužení QTc > 500 ms (nebo prodloužení QTc > 60 ms od vstupního EKG) by mělo vést k dočasnému pře-

Tabulka 10 – Protinádorová léčba spojená s prodloužením intervalu QT a výskytem „torsade de pointes“

Léčivo	Průměrné prodloužení QT (ms)	Nárůst	QTc > 500 ms (%)	„Torsade de pointes“ (%)
Antracykliny				
Doxorubicin	14	11–14	NA	NA
Inhibitory histondeacetyláz				
Depsipeptid	14	20–23,8	NA	NA
Vorinostat	< 10	2,7–6	< 1	NA
Tyrosinkinázové inhibitory				
Axitinib	< 10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0,34	0,2	NA
Cabozantinib	10–15	NA	NA	NA
Crizotinib	9–13	3,5	1,3	NA
Dasatinib	3–13	0,6–3	< 1,4	NA
Lapatinib	6–13	11	6,1	NA
Nilotinib	5–15	1,9–4,7	< 1,2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	< 0,3
Ponatinib	< 10	NA	NA	NA
Sorafenib	8–13	NA	NA	NA
Sunitinib	9,6–15,4	1–4	0,5	< 0,1
Vandetanib	36	12–15	4,3–8	Popsáno, % NA
Vemurafenib	13–15	1,6	1,6	Popsáno, % NA
Ostatní				
Oxid arzenitý	35,4	35	25–60	2,5

NA – není dostupný.

rušení terapie, korekci abnormálních hodnot elektrolytů a dalších rizikových faktorů prodlužujících délku QT. Po normalizaci délky intervalu QTc je možné ihned pokračovat v redukované dávce léčiva. Úplný seznam léků prodlužujících interval QT a léků, kterým je třeba se vyvarovat, poskytuje webová stránka <http://www.crediblemeds.org>.

2.4.3 Klíčové body

- Před zahájením léčby by mělo být vyhodnoceno dvanáctivodové EKG a stanoven interval QTc (podle Bazetta nebo Fredericia).
- U pacientů s anamnézou prodloužení QTc, relevantním onemocněním myokardu, léčených léky prodlužujícími QTc, s bradykardií, tyreopatií, poruchami hodnot elektrolytů by měly být provedeny opakované kontroly EKG.
- V případě prodloužení QTc > 500 ms, prodloužení QTc > 60 ms či v případě záchytu arytmií by mělo být zváženo přerušení léčby nebo podání alternativní terapie.
- U pacientů, kteří jsou léčeni chemoterapeutiky potenciálně prodlužujícími QTc, by se měly eliminovat všechny faktory, které provokují vznik „torsade de pointes“ (především hypokalemie a závažná bradykardie).
- U pacientů, kteří jsou léčeni chemoterapeutiky potenciálně prodlužujícími QTc, by mělo být minimalizováno podání dalších léků, které vedou k prodloužení QTc.

2.4.3.1 Fibrilace a flutter síní

Péče o pacienty s fibrilací a flutterem síní vychází z obvyklých postupů ovlivnění rytmu, profylaxe tromboembolismu a cévní mozkové příhody. Použití systému CHA₂DS₂-VASc a skóre HASBLED může představovat výzvu, protože pacienti s onkologickými onemocněními mají často větší sklon jak k tromboembolismu, tak ke krvácení. Všeobecně se doporučuje, aby u pacientů se skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 a počtem trombocytů > 50 tis./mm³ byla podána antikoagulační terapie (nízkomolekulární heparin [LMWH], antagonisté vitamínu K v případě stabilního mezinárodního normalizovaného poměru [INR], nová antikoagulantia v případě labilního INR). U pacientů s metastatickým postižením a vysokým rizikem krvácení se upřednostňuje terapie LMWH. Úlohu a bezpečnost nových perorálních antikoagulantů je potřeba v této skupině pacientů vyjasnit.

2.4.3.2 Bradykardie a atrioventrikulární blokády

Vznik těchto poruch rytmu vyžaduje individuální přístup a zahrnuje korekci vyvolávajících faktorů, úpravu medikace či rozhodnutí o stimulaci (dočasné/trvalé).

2.5 Arteriální hypertenze

2.5.1 Patofyziologie a klinický obraz

Hypertenze je častým přidruženým onemocněním u onkologických pacientů. Hypertenze indukovaná léky vzniká do jednoho roku od zahájení terapie.

2.5.2 Diagnostika a léčba

Základní snahou je zabránit vzniku komplikací hypertenze a udržet účinnost protinádorové terapie. Cílem je včas diagnostikovat hypertenzi a udržet optimální krevní tlak (< 140/90 mm Hg, v případě proteinurie nižší). Především při terapii inhibitory VEGF je potřeba včasná kontrola krevního tlaku a jeho agresivní korekce s cílem zabránit těžkým komplikacím. V případě rezistentní hypertenze je potřeba spolupráce se specialistou.

2.5.3 Klíčové body

- Krevní tlak by měl být monitorován a hypertenze by měla být léčena podle současných doporučení.
- Hypertenze by měla být léčena s použitím konvenční medikace, avšak je doporučen časný a agresivní přístup pro prevenci vzniku kardiovaskulárních komplikací (srdečního selhání).
- Preferovány jsou inhibitory ACE, sartany, beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu; naopak nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů by se neměly používat pro riziko lékových interakcí.
- V případě nekontrolované hypertenze u nemocných léčených inhibitory VEGF je ke zvážení snížení dávky léčiva, přerušení podávání nebo posílení antihypertenzní terapie. Jakmile je dosažena kontrola krevního tlaku, je potřeba pokračovat v podávání inhibitorů VEGF s cílem dosáhnout jejich maximálního protinádorového účinku.

2.6 Tromboembolická nemoc

2.6.1 Patofyziologie a klinický obraz

Nádorové buňky mohou spouštět koagulaci různými mechanismy, které zahrnují prokoagulační, antifibrinolytické a proagregační mechanismy.

2.6.1.1 Arteriální trombóza

U onkologicky nemocných nejsou intraarteriální trombózy časté, vyskytují se asi u 1 % pacientů. Většinou se vyskytují u metastatických fází nádorů pankreatu, prsu, kolorektálního karcinomu a karcinomu plic u nemocných léčených antracykliny, taxany a přípravky obsahujícími platinu.

2.6.1.2 Žilní trombóza a tromboembolismus

Žilní trombóza a žilní tromboembolismus (VTE) jsou relativně časté, mohou postihovat až 20 % onkologicky nemocných. Jejich vznik ovlivňuje typ chemoterapie, cesta podání léčiva (intravenózní podání), samotný nádor a předchází riziko tromboembolismu. Po chirurgických výkonech se doporučuje antitrombotická profylaxe po dobu minimálně čtyř týdnů. Tabulka 11 shrnuje faktory, které jsou asociovány se vznikem žilního tromboembolismu.

2.6.2. Diagnostika a léčba

Diagnostika trombotických komplikací u nemocných, kteří podstupují chemoterapii, je založena na vyhodnocení klinických symptomů. Přítomnost nádoru je současně silným prediktorem rekurence trombózy. Léčba potvrzených epizod VTE je založena na podání LMWH po dobu

Tabulka 11 – Rizikové faktory žilního tromboembolismu**Faktory závislé na nádoru**

- Primární místo nádoru (často pankreas, mozek, žaludek, ledviny, plíce, lymfomy, myelom)
- Histologie (především adenokarcinom)
- Pokročilost (metastázy)
- Doba časně po stanovení diagnózy

Faktory závislé na pacientovi

- Demografie: vyšší věk, ženské pohlaví, africký původ
- Přidružená onemocnění (infekce, chronické onemocnění ledvin, onemocnění plic, aterosklerotická nemoc, obezita)
- Anamnéza žilního tromboembolismu, vrozené trombofilie
- Nízká výkonnost

Faktory závislé na léčbě

- Velký chirurgický výkon
- Hospitalizace
- Chemoterapie a antiangiogenní terapie
- Hormonální terapie
- Transfuze
- Centrální žilní katétr

tří až šesti měsíců. Riziko krvácivých komplikací u onkologických pacientů léčených antikoagulací pro hlubokou žilní trombózu je šestkrát vyšší než u nemocných bez nádorového onemocnění. Volba mezi přerušением antikoagulace, pokračováním terapie LMWH nebo přechodem na léčbu VKA je individuální. V současné době nemáme data o nových perorálních antikoagulancích. K rekurenci VTE může docházet i při terapii VKA nebo LMWH, v těchto případech je možné přejít z terapie VKA na terapii LMWH nebo zvýšit dávku LMWH. U nemocných, kde je antikoagulační léčba neúčinná nebo selhala, je možné zvážit implantaci kaválního filtru. Doposud nemáme jednoznačnou evidenci o prospěchu z trombolytické léčby u hemodynamicky nestabilních pacientů s nádory. Zde lze očekávat zvýšené riziko krvácivých komplikací.

2.7 Onemocnění periferních tepen a cévní mozková příhoda

2.7.1 Patofyziologie a klinický obraz

2.7.1.1 Onemocnění periferních tepen (PAD)

Těžká sklerotická i neaterosklerotická postižení tepen dolních končetin se vyskytují až u 30 % pacientů léčených nilotinibem, ponatinibem nebo inhibitory BCR-ABL kinázy. Tato postižení se mohou objevit časně v prvních měsících terapie nebo se projeví jako pozdní vliv až po mnoha letech po ukončení léčby.

2.7.1.2 Cévní mozková příhoda

Riziko vzniku cévní mozkové příhody je zvýšené u nemocných po iradiaci mediastina, krku a hlavy.

2.7.2 Diagnostika a léčba

U onkologických pacientů se doporučuje vyšetření přítomnosti PAD (určení rizikových faktorů, fyzikální vyšetření, určení indexu kotník-paže). U symptomatických pacientů by měla být zvážena protidestičková léčba. U těžkého postižení by měla být individuálně zvážena revaskularizace.

U pacientů po radioterapii hlavy, krku a pro lymfom by měl být prováděn screening poškození cerebrovaskulárních cév duplexním ultrazvukem každých pět let.

2.8 Plicní hypertenze

2.8.1 Patofyziologie a klinický obraz

Plicní hypertenze je vzácnou komplikací. Těžké postižení plicního řečiště a hypertenzi může indukovat terapie dasatinibem, objevuje se 8–40 měsíců po ukončení terapie, je často reverzibilní, může vymizet po přerušení léčby nebo náhradou za nilotinib. Nově byl popsán rozvoj plicní venookluzivní nemoci po podávání cyklofosfamidu a alkylačních látek.

2.8.2 Diagnostika a léčba

U nemocných, u kterých je plánována terapie potenciálně postižující plicní řečiště (např. dasatinib), je vhodné zaměřit vstupní a následná echokardiografická vyšetření na přítomnost plicní hypertenze. Základní strategii pro vyhledávání a postup u nemocných s plicní hypertenzí indukovanou léky shrnuje tabulka 12. Pacienti s příznaky zvýšeného tlaku v plicním řečišti vyžadují podrobné kardiologické vyšetření pro určení etiologie. Používá se cílená terapie.

Tabulka 12 – Strategie pro vyhledávání a postup u nemocných s plicní hypertenzí indukovanou léky

Základní vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> • Stanovit rizikové faktory a podmínky pro vznik PAH^a • Určit funkční třídu NYHA/WHO • Zvážit test šestiminutovou chůzí • Zvážit stanovení NT-proBNP • Zhodnotit přítomnost plicní hypertenze (echokardiograficky)
Strategie vyhledávání	<p>Asymptomatický nemocný</p> <ul style="list-style-type: none"> • Určit funkční třídu NYHA/WHO každé tři měsíce • Echokardiograficky určit tlaky v plicnici každé tři měsíce • Zvážit pravostrannou katetrizaci • Zvážit další vyšetření pro PAH^a <p>Symptomatický nemocný</p> <ul style="list-style-type: none"> • Určit funkční třídu NYHA/WHO • Provést test šestiminutovou chůzí • Stanovit NT-proBNP • Určit přítomnost plicní hypertenze (echokardiograficky) • Zvážit pravostrannou katetrizaci v referenčním centru • Zvážit přerušení léčby^b

NT-proBNP – N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B; NYHA – New York Heart Association; PAH – plicní arteriální hypertenze; WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization).

^a Viz diagnostický algoritmus pro podezření na plicní hypertenzi (European Society of Cardiology [ESC]/European Respiratory Society [ERS] Guidelines on Pulmonary Hypertension, 2015).

^b Dasatinibem indukovaná plicní hypertenze je obvykle reverzibilní po ukončení terapie.

2.9 Ostatní kardiovaskulární komplikace protinádorové léčby

2.9.1 Onemocnění perikardu

Některé typy chemoterapie mohou vyvolat akutní perikarditidu. Příznaky akutní perikarditidy se mohou objevit také po iradiaci hrudi, kdy se symptomy vyvíjejí s odstupem 2–145 měsíců. V diagnostice je metodou volby echokardiografie, přínosné je i CT vyšetření. Terapie je založena na podání nesteroidních protizánětlivých léků a kolchicinu. Velké výpotky si mohou vyžádat perikardiocentézu, v některých případech doplněnou o chirurgickou fenestraci perikardu. Po iradiaci může opožděně s latencí 6 měsíců až 15 let dojít k rozvoji chronické perikarditidy a výpotku (často asymptomatických). Tyto nálezy vymizí spontánně nebo mohou přecházet do stadia konstrikce.

2.9.2 Pleurální výpotek

Tekutina v pleurální dutině je u nemocných s onkologickým onemocněním častá. Může být způsobena vlastním nádorovým onemocněním, srdečním selháním, infekcí nebo dalšími příčinami (podávání dasatinibu či imatinibu).

2.9.3 Dysfunkce autonomního nervstva

Radioterapie může způsobit narušení rovnováhy mezi tonem sympatiku a vagu, jejím projevem může být neadekvátní sinusová tachykardie nebo porucha variability srdeční frekvence. Jindy dochází k poruše senzitivity viscerálního nervstva, která může vést ke zvýšení prahu pro bolest a tiché ischemii myokardu.

2.10 Kardiovaskulární komplikace protinádorové léčby u specifických populací

2.10.1 Pediatrická populace

Podání protinádorové léčby v dětství je v dospělosti provázáno více než osminásobným vzestupem rizika kardiovaskulárních komplikací (vzniku srdečního selhání, dysfunkce chlopní a postižení cerebrovaskulárního systému). Na základě těchto poznatků je doporučeno doživotní sledování pacientů, kteří byli v dětství léčeni vysokými dávkami antracyklinů či vysokodávkovanou radioterapií hrudníku.

2.10.2 Starší nemocní

Anamnéza nebo přítomnost onemocnění kardiovaskulárního systému (srdečního selhání, arteriální hypertenze nebo ischemické choroby srdeční) znamená jeho větší zranitelnost v důsledku působení chemoterapie a iradiace.

2.10.3 Těhotné ženy

Doposud je málo znalostí o působení protinádorové terapie na kardiovaskulární systém během těhotenství. Uplatňuje se zde řada faktorů (např. změny farmakokinetiky a farmakodynamiky, změny cirkulace vyvolané těhotenstvím aj.), významným faktorem je přechod léčiv přes uteroplacentární bariéru a ovlivnění embrya a plodu. V péči o tyto nemocné je nutná spolupráce onkologa a kardiologa zahrnující volbu optimálního léčebného postupu a velmi pečlivé monitorace klinického stavu a myokardiálních funkcí.

3 Strategie prevence a zmírnění kardiovaskulárních komplikací protinádorové léčby

3.1 Léčebné možnosti prevence nebo vyléčení z následků dysfunkce myokardu způsobené protinádorovými léky

3.1.1 Před zahájením kardioprotektivní léčby

Pokud je vysoké riziko kardiotoxicity z důvodu preexistujícího KVO, nedostatečně kontrolovaných rizikových faktorů či předchozí terapie antracykliny, lze zvážit profylaktické podání kardioprotektivní medikace (tabulka 13). V jedné menší studii randomizovali dospělá pacienty s hematologickými malignitami léčenými vysokými dávkami antracyklinu mezi podáváním enalaprilu a carvedilolu. Během šestiměsíčního sledování byl patrný nejvýraznější kardioprotektivní účinek u osob užívajících oba uvedené léky.

Pro pacienty léčené antracykliny s nízkým rizikem bylo přínosem podávání inhibitorů ACE. V nedávné prospektivní, placebem kontrolované studii u nemocných s karcinomem prsu léčených antracykliny vedlo podávání candesartanu k menšímu poklesu ejekční frakce, a to jak

Tabulka 13 – Strategie snížení chemoterapií navozené kardiotoxicity

Chemoterapeutika	Kardiologický postup
Všechna chemoterapeutika	Kontrola a ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů
	Léčba kardiálních přidružených onemocnění (ICHS, srdeční selhání, onemocnění periferních tepen, hypertenze)
	Kontrola EKG, intervalu QT a „torsade de pointes“ - Sledovat a kontrolovat léky ovlivňující interval QT - Řešit elektrolytové změny a výkyvy
	Minimalizace ozáření srdce
Antracykliny a analoga	Limitace kumulativní dávky (mg/m ²): - Daunorubicin < 800 - Doxorubicin < 360 - Epirubicin < 720 - Mitoxantron < 160 - Idarubicin < 150
	Změna způsobu podání (liposomální doxorubicin) nebo kontinuální infuze
	Dexrazoxan jako alternativa
	ACEI nebo ARB
	Beta-blokátory
	Statiny
	Aerobní cvičení
Trastuzumab	ACEI
	Beta-blokátory

ACEI – inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; ICHS – ischemická choroba srdeční.

s placebem, tak i s beta-blokátorem. Metoprolol neměl preventivní účinek na pokles ejekční frakce. U nemocných s nádorem a současně preexistujícím srdečním selháním nebo významnou dysfunkcí levé komory musí být po zhodnocení specializovaným kardiologem a diskusi v onkologickém týmu detailně posouzeno riziko oproti očekávanému přínosu zamýšlené chemoterapie. V úvahu přichází i výběr alternativní nekardiotoxické chemoterapie, dále pak podávání nižších dávek potenciálně kardioprotektivně působících léků (např. inhibitory ACE, beta-blokátory, antagonisty aldosteronu či dexrazoxan) (tabulka 13).

Dexrazoxan je látka, která intracelulárně váže železo, a tím působí preventivně proti poklesu ejekční frakce levé komory, způsobenému doxorubicinem.

3.1.2 Pacienti se zvýšenou hodnotou troponinu

Kardioprotekci lze zvážit u onkologických nemocných, kteří mají zvýšenou hodnotu troponinu při léčbě vysokými dávkami antracyklinových přípravků. Ve studii, která randomizovala 114 pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií, byl zjištěn při časném zvýšení hodnoty troponinu (do 72 hodin po každém cyklu) příznivý vliv enalaprilu na výskyt srdečních příhod.

3.1.3 Pacienti s asymptomatickým poklesem ejekční frakce levé komory během protinádorové léčby nebo po jejím ukončení

V jedné observační studii byl zkoumán vliv enalaprilu a carvedilolu na EFLK $\leq 45\%$ zjištěnou po vysokodávkované chemoterapii antracykliny. K normalizaci ejekční frakce došlo u 42 % nemocných léčených enalaprilem a carvedilolem.

3.1.4 Pacienti s asymptomatickým poklesem globálního longitudinálního strainu během chemoterapie

V současné době nejsou žádné důkazy o užití specifické kardioprotekce při zjištění časných známek subklinické dysfunkce echokardiograficky pomocí globálního longitudinálního strainu (GLS).

3.1.5 Pacienti se srdečním selháním při a po protinádorové léčbě

Pacienti s nádory a klinickými projevy srdečního selhávání při a po protinádorové léčbě by měli být léčeni v souladu s příslušnými doporučeními Evropské kardiologické společnosti, pro srdeční selhání s přerušením příslušné protinádorové léčby. Další možnosti zahrnují výběr přípravků s potenciálně méně kardiotoxickým profilem (např. liposomálním doxorubicinem) nebo jinými méně kardiotoxickými léky (např. dexrazoxanem).

3.1.6 Nefarmakologické intervence s kardioprotektivním účinkem u pacientů s nádory

Podporovat a důrazně doporučovat zdravou životosprávu (zdravou stravu, odvykání kouření, pravidelné cvičení, kontrolu hmotnosti). Zejména aerobní cvičení je považováno za slibnou nefarmakologickou strategii k prevenci nebo k léčbě kardiotoxicity navozené chemoterapií. Přehled 56 klinických hodnocení 4 826 účastníků ukázal zlepšení v kvalitě života a fyzické fyzické trénovanosti během zátěžového tréninkového programu (tabulka 14).

Tabulka 14 – Shrnutí potenciálního přínosu fyzické aktivity během léčby nádorového onemocnění a/nebo po ní

Zlepšení:

- kardiopulmonálních a kardiovaskulárních funkcí
- tělesné stavby (vzestup svalové hmoty, ztráta tukové hmoty)
- imunitních funkcí
- počtu chemoterapií
- svalové síly a flexibility
- tělesného vzhledu, subjektivního pocitu a nálady

Snížení:

- nežádoucích účinků zahrnujících nauzeu, nevolnost a bolest
- délky hospitalizace
- stresu, depresivních stavů

3.2 Prevence tromboembolických příhod

Chemoterapie zvyšuje riziko VTE, běžné příčiny úmrtí onkologických nemocných v ambulantní péči. U vysoce rizikových nemocných léčených chemoterapií je namístě primární prevence nízkomolekulárním heparinem.

3.3 Strategie k potlačení komplikací vztahujících se k podávání konkrétních látek

3.3.1 Antracykliny

Jako prevence dysfunkce levé komory a srdečního selhání po antracyklinech přichází v úvahu několik možností. Jedná se o snížení kumulativní dávky, podání v infuzích za účelem poklesu nejvyšších hodnot, užití jiných antracyklinových derivátů (epirubicin, pixantron) nebo liposomálních forem doxorubicinu s nižším rizikem kardiotoxicity a srovnatelným protinádorovým působením, v úvahu přichází i užití dexrazoxanu.

3.3.2 HER2 cílená terapie

Současné podávání antracyklinů a trastuzumabu výrazně zvyšuje výskyt srdečního selhání, poklesu kardiotoxicity lze dosáhnout zavedením intervalu, kdy je podáván střídavě pouze jeden z nich. U pacientů s karcinomem prsu a normální hodnotou EFLK před podáním trastuzumabu a antracyklinu lze užitím beta-blokátorů snížit výskyt srdečního selhání. Národní ústav pro léčbu nádorů doporučuje při poklesu EFLK $< 45\%$ nebo o více než 10 procentních bodů oproti výchozímu stavu v rozmezí 45–49 % vysadit trastuzumab a nasadit inhibitory ACE; trastuzumab lze znovu nasadit při vzestupu EFLK $> 49\%$. Klesne-li EFLK $< 50\%$ a je-li současně $> 44\%$, lze pokračovat v podávání trastuzumabu, ale měl by se začít podávat inhibitor ACE. Ve vybraných případech může být vhodnější zvolit beta-blokátor spíše než inhibitor ACE, a to v závislosti na přidružených onemocněních daného nemocného.

3.3.3 Pyrimidinová analoga

U nemocných s nádory a s preexistující ICHS by měla přídělem léků s možným vznikem ischemie myokardu předcházet důsledná kontrola rizikových faktorů a jejich příslušná léčba podle doporučení ESC. Pacienti léčení analogy pyrimidinu mohou mít často anginu pectoris, ischemické známky na EKG včetně infarktu myokardu a dále arytmií, a to i při normálním nálezu na věnčitých tepnách.

3.3.4 Inhibitory cévního endoteliálního růstového faktoru

Před zahájením podávání této skupiny inhibitorů je nezbytné pečlivé posouzení kardiovaskulárních rizikových faktorů, sledování krevního tlaku a vysazení léků, které mohou krevní tlak zvyšovat.

3.3.5 Radioterapie

Jsou namíště způsoby radioterapie orientované na snížení dávek podávaného záření s regionálním zaměřením mimo přímou expozici srdce. I přes tato opatření může být iradiace srdce nevyhnutelná, pokud je cílová struktura blízko (např. karcinom levého prsu).

4 Dlouhodobé programy dozoru pro nemocné s nádory

4.1 Dysfunkce myokardu

Dětští i dospělí nemocní, kteří přežili terapii antracykliny, mají doživotní riziko vzniku dysfunkce levé komory a srdečního selhání. Časová prodleva mezi léčbou a vývojem srdečního selhání může být i velmi dlouhá (> 10 let). Namíště jsou periodické kontroly s pomocí zobrazovacích kardiologických metod a biomarkerů, jako je natriuretický peptid typu B (BNP).

4.2 Cévní onemocnění

U pacientů s anamnézou ozařování mediastina je vhodné sledování za účelem včasného záchytu ICHS, případně jiných cévních postižení. Přinejmenším v jedné větší studii

bylo ukázáno, že srdeční onemocnění se nemusí manifestovat, ale ve vyšším procentu se mohou u nemocných s anamnézou mediastinálního ozařování vyskytovat.

4.3 Chlopenní postižení

Chlopenní vady vyvolané iradiací mohou být ve zvýšené míře rozpoznány později po provedeném ozáření, medián od ozáření k jejich diagnóze je 22 let. Pouze menší část těchto nemocných má zcela normálně fungující aortální chlopeň při 20letém sledování. Děti, které přežily tumorózní onemocnění, mívají častěji trikuspidální regurgitaci, příčina není zcela jasná. U asymptomatických osob se doporučuje transthorakální echokardiografie za deset let po ozáření s následným opakovaným sledováním každých pět let.

Literatura:*

- [1] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodríguez Muñoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano, Maurizio Galderisi, Gilbert Habib, Daniel J. Lenihan, Gregory Y. H. Lip, Alexander R. Lyon, Teresa Lopez Fernandez, Dania Mohty, Massimo F. Piepoli, Juan Tamargo, Adam Torbicki, Thomas M. Suter. Originální verze je volně dostupná na webových stránkách <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/cancer-treatments-cardiovascular-toxicity-2016-position-paper> a vyšla v časopise *European Heart Journal* 26 (2016) 1–34.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC [1].