
POSTGRADUÁLNÍ STUDIUM

SLEDOVÁNÍ KARDIÁLNÍCH FUNKCÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO AKUTNÍ LEUKÉMIÍ PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY STUDIE

^{1,2}Kpt. MUDr. Jan M. HORÁČEK, ³doc. MUDr. Radek PUDIL, Ph.D., ^{1,4} doc. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc.,
^{1,2}prof. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, CSc., ⁵Mgr. Václav BLÁHA

¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

²Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³I. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁵Univerzita obrany, katedra všeobecně vzdělávacích oborů Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

Souhrn

Protinádorová léčba má řadu vedlejších nežádoucích účinků, mezi které patří i poškození srdce. Autoři se ve své práci zaměřují na monitorování kardiotoxicity léčby akutních leukémií, mimo standardních metod jsou použity i biochemické markery poškození srdce (NT-proBNP, cTnT). Do studie bylo zařazeno 15 dospělých pacientů s akutní leukémií, kteří absolvovali konvenční chemoterapii s antracykliny, přípravný režim (vysokodávkovaná chemoterapie obsahující cyklofosfamid) a transplantaci krvetvorných buněk. Práce potvrdila nutnost sledování kardiálních funkcí jak během léčby, tak po jejím ukončení. S odstupem 6 měsíců po ukončení léčby se u 1 pacienta (6,7 %) manifestovala klinická kardiotoxicita. Echokardiografické známky diastolické dysfunkce LK byly zaznamenány u 7 pacientů (47,6 %) a zvýšené hodnoty NT-proBNP (biochemický marker srdečního selhání) u 9 pacientů (60 %). Tyto změny jsou považovány za tzv. subklinickou kardiotoxicitu. Předpovědní hodnota těchto změn pro vývoj srdečního selhání není jasná a vyžaduje delší sledování nemocných a další prospektivní studie.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Echokardiografie; Kardiomarkery; Akutní leukémie.

Monitoring Cardiac Functions in Patients Treated for Acute Leukemia Preliminary Results of the Study

Summary

Antitumorous treatment has a number of undesirable side effects including cardiac toxicity. The authors deal with cardiotoxicity monitoring in acute leukemia patients. In addition to standard methods, they make use of new biochemical markers of heart damage (NT-proBNP, cTnT). Fifteen adult patients with acute leukemia participated in this study. All patients underwent conventional chemotherapy with anthracyclines, preparatory regimen (a high dose chemotherapy which contains Cyclophosphamide) and haemopoietic stem cell transplantation. The study verified the necessity for monitoring cardiac functions both during the treatment and the follow-up period. Six months after completion of the treatment one patient (6.7 percent) manifested clinical cardiotoxicity. Echocardiographic signs of diastolic LV dysfunction were seen in seven patients (46.7 percent) and elevated NT-proBNP values (biochemical marker of heart failure) in nine patients (60 percent). These changes are regarded as subclinical cardiotoxicity. The predictive value of these changes for development of heart failure is not clear and requires longer follow-up period of patients and further prospective studies.

Key words: Cardiotoxicity; Echocardiography; Cardiomarkers; Acute leukemia.

Úvod

Kardiotoxicita je dobře známou a obávanou komplikací protinádorové léčby. Léčba akutních leukémií (AL) je založena na podání cytostatik – konvenční chemoterapie (CHT) obsahující antracykliny a cytarabin. V indikovaných případech je provedena transplantace krvetvorných buněk (TKB), které předchází přípravný režim (PR). PR je vysokodávkovaná CHT obsahující cyklofosfamid event. v kombinaci s celotělovým ozářením. Všechny tyto léčebné modalities jsou potenciálně kardiotoxické, tj. mohou vést k poškození srdce. Nejčastějšími projevy kardiotoxicity jsou arytmie, ischemie myokardu, náhlá smrt a srdeční selhání. Většina těchto komplikací probíhá akutně, tj. objevují se v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím skončení. Výjimečné postavení zaujímají antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxicitou, která se projevuje jako kardiomyopatie a chronické srdeční selhání s časovým odstupem po ukončení léčby. Incidence kardiotoxicity antracyklinů závisí na prvním místě na dosažené kumulativní dávce léku (14), proto byly doporučeny maximální kumulativní dávky pro jednotlivé antracykliny (550 mg/m² pro doxorubicin a daunorubicin, 100–150 mg/m² pro idarubicin, 100–160 mg/m² pro mitoxantron). Dalšími rizikovými faktory kardiotoxicity antracyklinů jsou věk (nad 65 let, pod 3 roky), kombinace s jinou kardiotoxickou CHT (cyklofosfamid, taxany, 5-fluorouracil...) nebo radioterapií mediastinu, ženské pohlaví, předcházející srdeční onemocnění a bolusové podání cytostatika.

Monitorování kardiotoxicity je důležité jak v období léčby, tak po jejím ukončení. Cílem je časná detekce poškození srdce. K dispozici máme řadu diagnostických metod (6). Rutinně se k diagnostice a monitorování kardiotoxicity používá echokardiografické vyšetření, které umožňuje neinvazivní hodnocení srdeční funkce (9). V poslední době se do popředí zájmu diagnostiky kardiotoxicity dostávají biochemické markery poškození myokardu – srdeční troponiny a zejména natriuretické peptidy, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení. Natriuretické peptidy – atrální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP), N-terminální pro brain natriuretický peptid (NT-proBNP) – jsou secernovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení (13). BNP a NT-proBNP jsou produkovány především v srdečních komorách a jsou více spjaty s dysfunkcí levé komory (LK).

V kardiologii se dnes běžně užívají k diagnostice srdečního selhání, jejich výhodou je vysoká negativní prediktivní hodnota.

Cíl studie

Cílem studie je monitorování kardiotoxicity léčby AL pomocí echokardiografie a biochemických markerů. Smyslem sledování kardiálních funkcí v průběhu léčby i po jejím ukončení je časná diagnostika poškození myokardu, tj. ještě ve fázi subklinické.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 15 pacientů s nově diagnostikovanou AL (13 AML, 2 ALL). V souboru bylo 11 mužů a 4 ženy s průměrným věkem $42,7 \pm 10,9$ let (rozptyl 22–56). Pacienti nebyly léčeni CHT či radioterapií v minulosti. Pět pacientů mělo dobře korigovanou arteriální hypertenzi, ostatní neměli anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Studie byla schválena místní etickou komisí, všichni účastníci podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Pacienti byli léčeni konvenční CHT obsahující antracykliny (3 až 4 kúry, kumulativní dávka $441,4 \pm 69,9$ mg/m²) a poté absolvovali myeloablativní PR (cyklofosfamid 120 mg/kg v kombinaci s celotělovým ozářením 12 Gy nebo busulfanem) a následně byla provedena TKB.

Echokardiografické vyšetření a stanovení biochemických markerů poškození srdce bylo provedeno před zahájením léčby, po konvenční CHT s antracykliny, po PR a TKB a s odstupem 6 měsíců po TKB. Z echokardiografických parametrů jsme hodnotili rozměry srdečních oddílů, ukazatele systolické funkce LK, ukazatele diastolické funkce LK a přítomnost perikardiálního výpotku. Z biochemických markerů jsme stanovovali plazmatické koncentrace NT-proBNP (N-terminální pro brain natriuretický peptid) a cTnT (srdeční troponin T) a na analyzátoru Elecsys 1010 (Roche Diagnostics). Hodnoty NT-proBNP pod 125 pg/ml (100 pg/ml pro muže, 150 pg/ml pro ženy) jsou považovány za normální a umožňují vyloučit srdeční selhání (3).

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí programu „Statistica for Windows, Version 5.0“. Byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s násled-

ným hodnocením kontrastů Scheffého metodou. Hodnoty NT-proBNP byly pro statistickou analýzu logaritmovány. Nespojité veličiny byly hodnoceny pomocí McNemarova testu. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka.

Hodnoty $p < 0,01$ a $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Výsledky

Echokardiografie

Změny echokardiografických ukazatelů v průběhu léčby AL jsou uvedeny v tabulce 1. Vstupní echokardiografické vyšetření (před CHT) bylo v mezích normy u všech pacientů (normální systolická i diastolická funkce LK, žádný perikardiální výpotek). Po ukončení CHT s antracykliny (po CHT) zůstala u všech pacientů systolická funkce LK v normě, u dvou pacientů (13,3 %) byly echokardiogra-

fické známky diastolické dysfunkce LK ($E/A < 1$, $DT > 220$ ms) a u tří (20 %) perikardiální výpotek. Po PR a TKB nedošlo u většiny pacientů k významnějšímu poklesu systolické funkce LK, známky diastolické dysfunkce LK byly u tří pacientů (20 %), výpotek v perikardu u tří (20 %). S odstupem šesti měsíců po TKB (1/2 R po TKB) se u jednoho pacienta (6,7 %) objevila porucha systolické funkce LK (EF 42 %, FS 14 %), u sedmi (46,7 %) byly známky diastolické dysfunkce LK a u čtyř (26,7 %) perikardiální výpotek. V průběhu sledování došlo ke statisticky významnému poklesu ukazatelů systolické funkce LK (EF $65,6 \pm 3,2$ % vs. $60,4 \pm 6,0$ %, $p < 0,01$; FS $35,2 \pm 3,6$ % vs. $29,5 \pm 6,1$ %, $p < 0,01$). Dále byly nalezeny změny v parametrech diastolické funkce LK – prodloužení DT ($161,3 \pm 25,9$ vs. $208,0 \pm 27,6$ ms, $p < 0,01$) a snížení E/A ($1,26 \pm 0,38$ vs. $0,95 \pm 0,28$, $p < 0,05$), což svědčí pro zhoršení diastolické funkce LK.

Tabulka 1

Změny echokardiografických ukazatelů v průběhu léčby AL

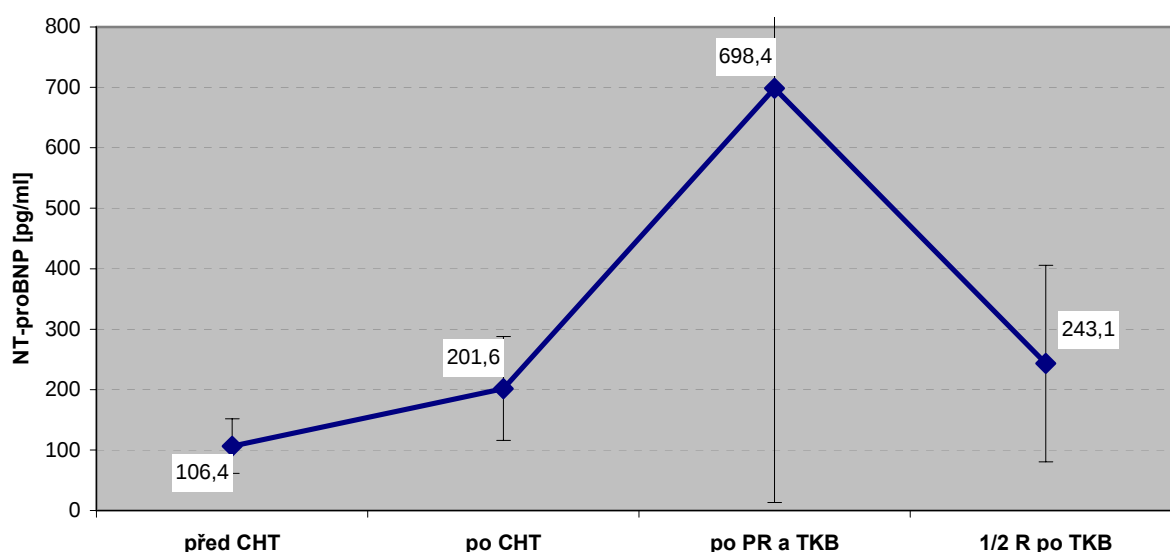
Echoparametry	před CHT	po CHT	po PR a TKB	1/2 R po TKB	p
LS (mm)	$38,0 \pm 4,5$	$38,4 \pm 5,0$	$37,0 \pm 6,0$	$36,7 \pm 4,9$	ns
PKD (mm)	$27,5 \pm 3,5$	$28,4 \pm 3,3$	$28,7 \pm 2,9$	$27,8 \pm 2,7$	ns
EDD (mm)	$53,1 \pm 4,1$	$53,7 \pm 4,8$	$51,9 \pm 5,5$	$51,7 \pm 4,8$	ns
ESD (mm)	$34,3 \pm 3,7$	$35,5 \pm 2,6$	$34,7 \pm 4,0$	$35,9 \pm 3,5$	ns
FS (%)	$35,2 \pm 3,6$	$33,4 \pm 2,5$	$33,3 \pm 4,2$	$29,5 \pm 6,1$	$< 0,01^{*1}$
EF (%)	$65,6 \pm 3,2$	$63,1 \pm 1,8$	$61,6 \pm 4,0$	$60,4 \pm 6,0$	$< 0,01^{*2}$
E (m/s)	$0,75 \pm 0,20$	$0,71 \pm 0,14$	$0,65 \pm 0,18$	$0,68 \pm 0,19$	ns
A (m/s)	$0,63 \pm 0,16$	$0,63 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,11$	$0,73 \pm 0,14$	ns
E/A	$1,26 \pm 0,38$	$1,18 \pm 0,32$	$1,03 \pm 0,30$	$0,95 \pm 0,28$	$< 0,05^{*1}$
IRP (ms)	$70,3 \pm 10,8$	$75,0 \pm 13,0$	$80,0 \pm 14,0$	$83,7 \pm 13,9$	ns
DT (ms)	$161,3 \pm 25,9$	$194,7 \pm 44,4$	$199,3 \pm 43,5$	$208,0 \pm 27,6$	$< 0,01^{*2}$
diastolická dysfunkce	0x	2x (13,3 %)	3x (20 %)	7x (46,7 %)	$< 0,01^{*3}$
perikardiální výpotek	0x	3x (20 %)	3x (20 %)	4x (26,7 %)	$< 0,05^{*1}$

Vysvětlivky: LS – velikost levé síně, PKD – velikost pravé komory v diastole, EDD – telediastolický rozměr LK, ESD – telesystolický rozměr LK, FS – frakční zkrácení LK, EF – ejekční frakce LK, transmitrální dopplerovská křivka: E – rychlost časného plnění, A – rychlost síňového příspěvku, E/A – poměr vlny E a A, IRP – izovolumická relaxační perioda, DT – decelerační čas vlny E

^{*1} rozdíl mezi 1. a 4. hodnotou

^{*2} rozdíl mezi 1. a 4. hodnotou; navíc $p < 0,05$ rozdíl mezi 1. a 3. hodnotou

^{*3} rozdíl mezi 1. a 4. hodnotou; navíc $p < 0,05$ rozdíl mezi 2. a 4. hodnotou



Graf 1: Změny plazmatických koncentrací NT-proBNP v průběhu léčby AL

Biochemické markery

Změny plazmatických koncentrací NT-proBNP v průběhu léčby AL jsou zobrazeny v grafu 1. Vstupní hodnota NT-proBNP byla $106,4 \pm 45,2$ pg/ml (rozptyl 34,6–179,4). Bezprostředně po ukončení CHT s antracykliny jsme zaznamenali vzestup plazmatické koncentrace NT-proBNP na $201,6 \pm 85,8$ pg/ml. Po podání PR a TKB došlo k dalšímu vzestupu NT-proBNP na $698,4 \pm 685,3$ pg/ml. S odstupem šesti měsíců po TKB byla průměrná hodnota NT-proBNP v celém souboru $243,1 \pm 162,7$ pg/ml, u devíti pacientů (60 %) byla plazmatická koncentrace NT-proBNP nad horním limitem normálních hodnot (100 pg/ml pro muže, 150 pg/ml pro ženy). Byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi koncentrací NT-proBNP před zahájením léčby a po podání PR a TKB ($p < 0,01$).

Koncentrace cTnT byly u všech pacientů před zahájením léčby, po CHT s antracykliny i po PR a TKB negativní ($< 0,01$ ng/ml). S odstupem šesti měsíců po TKB jsme zaznamenali pozitivitu cTnT u dvou (13,3 %) pacientů (0,13 a 0,09 ng/ml), u ostatních zůstali koncentrace cTnT negativní.

Diskuse a závěry

Ke sledování kardiotoxických účinků protinádorové léčby byla doporučena řada metod (4, 6).

Rutinně se používá echokardiografické vyšetření. Typickou manifestací antracyklinové kardiomyopatie je postupná dilatace LK s progresivním poklesem EF (7). Je známo, že porucha diastolické funkce LK může být prvním ukazatelem srdečního selhání a může předcházet rozvoji systolické dysfunkce LK. Zhoršení diastolické funkce LK je považováno za známku subklinické kardiotoxicity antracyklinů (2).

Naše výsledky potvrzují, že kardiotoxicita léčby AL se projevuje změnami echokardiografických ukazatelů v průběhu léčby i s časovým odstupem po jejím ukončení. U jednoho pacienta (6,7 %) se s odstupem šesti měsíců po ukončení léčby objevila porucha systolické funkce LK s difúzní hypokinezi a pozitivitou cTnT, což hodnotíme jako projev chronické kardiotoxicity antracyklinů potencované podáním cyklofosfamidů. U ostatních pacientů byla systolická funkce LK v mezích normy. V průběhu léčby dochází ke zhoršování diastolické funkce LK (prodlužování DT, inverze E/A), s odstupem šesti měsíců po skončení léčby byly echokardiografické známky poruchy diastolické funkce LK přítomny u sedmi asymptomatických pacientů (46,7 %). Tyto změny jsou projevem subklinické kardiotoxicity a vyžadují další pečlivé sledování. Rozvoj perikardiálního výpotku svědčí pro toxický účinek léčby na perikard.

Možnost využití biochemických markerů ke sledování kardiotoxicity je předmětem několika studií z poslední doby. Výsledky klinických studií využívajících stanovení cTnT nejsou jednoznačné. Některé práce neprokázaly zvýšení cTnT po podání antracyklinů (5), v jiných naopak zvýšení cTnT předcházelo rozvoji kardiálních komplikací jako dilatace a ztenčení stěny LK (8).

V naší studii jsme neprokázali zvýšení cTnT po podání antracyklinů ani po PR a TKB, což je ve shodě s nálezem Finka a spol. (5). S odstupem šesti měsíců po léčbě jsme zjistili zvýšenou koncentraci cTnT u dvou (13,3 %) pacientů. U jednoho pacienta s pozitivitou cTnT byla přítomna antracyklinová kardiomyopatie s poklesem EF LK, druhý pacient měl echokardiograficky zjištěnou poruchu diastolické funkce LK. Domníváme se, že předchozí kardiotoxická léčba měla souvislost s poškozením struktury myocytů zjištěným šesti měsíců po léčbě.

Natriuretické peptidy jsou v poslední době zkoumány v souvislosti s kardiotoxicitou antracyklinů. Výsledky některých studií ukazují, že stanovování natriuretických peptidů by mohlo být přínosné k detekci antracyklinové kardiotoxicity (1, 10, 11, 12), ale dosud nemáme k dispozici definitivní vyhodnocení.

V naší studii jsme u většiny pacientů našli významné elevace NT-proBNP po CHT s antracykliny a zejména po PR a TKB, což svědčí pro akutní neurohumorální aktivaci v průběhu léčby. U devíti (60 %) pacientů přetrvávaly zvýšené hodnoty NT-proBNP i s odstupem 6 měsíců po ukončení léčby. Zvýšené hodnoty NT-proBNP považujeme za projev subklinické kardiotoxicity. Podobně jako echokardiografické známky poruchy diastolické funkce LK představují riziko pro rozvoj srdečního selhání a vyžadují další pečlivé sledování v čase.

Stanovování natriuretických peptidů by mohlo přispět k časně detekci srdeční dysfunkce během a po podání CHT s antracykliny. Limitací zavedení do rutinní praxe zůstává poměrně vysoká cena tohoto vyšetření.

Literatura

1. BAUCH, M. – ESTER, A. – KIMURA, B., et al. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer*, 1992, vol. 69, no. 6, p. 1492–1497.
2. CITTADINI, A. – FAZIO, S. – D'ASCIA, C., et al. Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.*, 1991, vol. 12, no. 9, p. 1000–1005.
3. COWIE, MR. – JOURDAIN, P. – MAISEL, A., et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur. Heart J.*, 2003, vol. 24, no. 19, p. 1710–1718.
4. ELBL, L. – HRSTKOVÁ, H. – CHALOUPKA, V., aj. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, č. 10, s. 981–988.
5. FINK, FM. – GENSER, N. – FINK, C., et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1995, vol. 25, no. 3, p. 185–189.
6. GANZ, WI. – SRIDHAR, KS. – GANZ, SS., et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, vol. 53, no. 6, p. 461–470.
7. GIANTRIS, A. – ABDURRAHMAN, L. – HINKLE, A., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1998, vol. 27, no. 1, p. 53–68.
8. LIPSCHULTZ, SE. – RIFAI, N. – SALLAN, SE., et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 8, p. 2641–2648.
9. MEINARDI, MT. – VAN DER GRAAF, WTA. – VAN VELDTHUISEN, DJ., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, vol. 25, no. 4, p. 237–247.
10. OKUMURA, H. – IUCHI, K. – YOSHIDA, T., et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol.*, 2000, vol. 104, no. 4, p. 158–163.
11. SUZUKI, T. – HAYASHI, D. – YAMAZAKI, T., et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.*, 1998, vol. 136, no. 2, p. 362–363.
12. TIKANOJA, T. – RIIKONEN, P. – PERKKIO, M., et al. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1998, vol. 31, no. 2, p. 73–78.
13. YASUE, H. – YOSHIMURA, M. – SUMIDA, H., et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, vol. 90, no. 1, p. 195–203.
14. VON HOFF, DD. – LAYARD, WM. – BASA, P., et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 1979, vol. 91, no. 5, p. 710–717.

Korespondence: Kpt. MUDr. Jan M. Horáček
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Katedra válečného vnitřního lékařství
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz

Do redakce došlo 21. 1. 2005