
POSTGRADUÁLNÍ STUDIUM

MONITOROVÁNÍ KARDIOTOXICITY LÉČBY AKUTNÍCH LEUKÉMIÍ ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ PRO PRAXI

(Disertační práce)

Kpt. MUDr. Jan M. HORÁČEK, Ph.D.

Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn

Předmětem disertační práce bylo monitorování kardiotoxicity léčby akutních leukémií pomocí tří diagnostických metod – biochemických markerů srdečního poškození, echokardiografie a elektrokardiografie. Článek shrnuje výsledky a závěry disertační práce.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Antracykliny; Transplantace; Akutní leukémie.

Monitoring of Cardiotoxicity of Treatment in Acute Leukemia Patients Conclusions and Recommendations for Practice

Summary

The aim of the dissertation thesis was to monitor cardiotoxicity of treatment in acute leukemia patients with three diagnostic methods – biochemical markers of myocardial damage, echocardiography and electrocardiography. The article summarizes the results and conclusions of the dissertation thesis.

Key words: Cardiotoxicity; Anthracycline; Transplantation; Acute leukemia.

Disertační práce se zabývala problematikou poškození srdce protinádorovou léčbou. Byla zaměřena na monitorování projevů kardiotoxicity při léčbě akutních leukémií. V léčbě akutních leukémií se používají kardiotoxická cytostatika (antracykliny, vysokodávkovaný cyklofosfamid), radioterapie a transplantace krvetvorných buněk. Všechny tyto léčebné modalitty jsou potenciálně kardiotoxické a mohou vést k závažnému poškození srdce. Vzhledem k riziku chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů je nutné sledování kardiálních funkcí jak během léčby, tak po jejím ukončení.

Na základě stanovených cílů byla studie rozdělena na 3 podstudie, které se zabývaly kardiotoxicitou léčby akutních leukémií z různých aspektů:

1. akutní kardiotoxicita idarubicinu v indukční léčbě akutní myeloidní leukémie (antracykliny v nízké kumulativní dávce),
2. kardiotoxicita v peritransplantačním období (pří-

pravný režim a transplantace krvetvorných buněk),

3. akutní a chronická kardiotoxicita antracyklinů.

Do studie bylo zařazeno celkem 60 pacientů s akutní leukémií léčených na oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Z diagnostických metod byly použity biochemické markery srdečního poškození – N-terminální pro brain natriuretický peptid (NT-proBNP), kardiální troponin T (cTnT) a myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB mass), dále echokardiografické (ECHO) a elektrokardiografické (EKG) vyšetření.

Práce se soustředila především na sledování biochemických markerů srdečního poškození v souvislosti s léčbou akutních leukémií. Ve studii byly nalezeny zvýšené hodnoty NT-proBNP v průběhu léčby, které u většiny pacientů přetrvávaly i s čas-

vým odstupem po léčbě. Tyto zvýšené hodnoty NT-proBNP dobře korelovaly s poruchou funkce levé komory (LK) na ECHO vyšetření. Zvýšené hodnoty NT-proBNP odrážejí neurohumorální aktivaci vlivem podané léčby a svědčí pro funkční poškození myokardu. V podstudii s idarubicinem v indukční léčbě akutní myeloidní leukémie jsme ukázali, že NT-proBNP by mohl sloužit jako časný marker a prediktor rozvoje srdečního selhání v časném období po léčbě. Vysokodávkovaná chemoterapie zejména při kombinaci s celotělovým ozáření (12 Gy frakcionovaně) vede k největší neurohumorální aktivaci, což potvrzuje kardiotoxicitu tohoto léčebného postupu. Vyšetření NT-proBNP může být přínosné u pacientů léčených potenciálně kardiotoxickou léčbou.

Zvýšení kardiocifických markerů (cTnT, CK-MB mass) svědčí pro závažnější poškození myokardu – strukturální poškození kardiomyocytů. V naší studii jsme nenalezli známky akutního poškození struktury kardiomyocytů během léčby. Mírně zvýšené hodnoty cTnT se objevily až s časovým odstupem po léčbě a byly spjaté s poruchou funkce LK na ECHO vyšetření. Rutinní stanovení cTnT v průběhu léčby u asymptomatických pacientů se nezdá být prospěšné k časné detekci kardiotoxicity.

Z ECHO změn při léčbě akutních leukémií dochází nejprve ke zhoršování diastolické funkce LK (inverze E/A, prodloužení DT – parametry hodnocené z transmitrální dopplerovské křivky), později se objevuje i porucha systolické funkce LK (pokles ejekční frakce a frakčního zkrácení). Může dojít i k rozvoji perikardiálního výpotku, který po léčbě přetrvává zejména u transplantovaných pacientů léčených vysokodávkovaným cyklofosfamidem.

Z EKG změn při léčbě a následném sledování akutních leukémií je důležité prodloužení QTc intervalu, které odráží vliv podané léčby na trvání komorové repolarizace. Prodloužený QTc interval představuje riziko pro rozvoj komorových arytmií a náhlé smrti. EKG parametry (prodloužení QTc intervalu, snížení voltáže QRS komplexu) korelují s poruchou funkce LK na ECHO vyšetření. Pokud bude toto zjištění ověřeno v dalších studiích na větším počtu pacientů, mohly by tyto EKG změny sloužit jako neinvazivní screeningová metoda naznačující poruchu funkce LK po léčbě antracykliny.

Výsledky studie ukazují, že léčba akutních leukémií založená na podání antracyklinů má toxický účinek na srdce. Tento nežádoucí účinek se projevuje jak během léčby (akutní kardiotoxicita), tak během sledování po léčbě (chronická kardiotoxicita). Frekvence výskytu kardiálních abnormalit narůstá s dosaženou kumulativní dávkou antracyklinů a dobou po ukončení léčby (viz tabulka 1). K manifestaci kardiotoxicity však může dojít také u pacientů s nižší kumulativní dávkou antracyklinů a bez rizikových faktorů pro rozvoj kardiotoxicity.

U asymptomatických pacientů s patologickým nálezem zjištěným na některém z výše uvedených vyšetření hovoříme o tzv. subklinické kardiotoxicitě. Tyto nálezy představují riziko pro možný rozvoj manifestní kardiotoxicity v podobě srdečního selhání, arytmií a náhlé smrti a vyžadují další sledování v čase. Vzhledem k riziku pozdní kardiotoxicity antracyklinů by všichni pacienti po léčbě akutní leukémie měli být dlouhodobě kardiologicky sledováni. Kardiotoxicita léčby akutních leukémií a obecně protinádorové léčby je závažnou interdisciplinární problematikou vyžadující spolupráci hematologa a onkologa s kardiologem.

Tabulka 1

Vybrané abnormální kardiální nálezy v průběhu léčby a sledování akutních leukémií (n = 26)

Abnormální kardiální nálezy	před CHT	po 1. CHT	po posl. CHT	1/2 R po CHT
elevace NT-proBNP (nad 100/150 pg/ml)	3 (11,5 %)	23 (88,5 %)	23 (88,5 %)	16 (61,5 %)
pozitivní cTnT (nad 0,01 ng/ml)	0	0	0	3 (11,5 %)
porucha systolické funkce LK (EF pod 55 %)	0	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)	2 (7,7 %)
porucha diastolické funkce LK (inverze E/A, DT nad 220 ms)	1 (3,8 %)	5 (19,2 %)	6 (23,1 %)	12 (46,2 %)
prodloužený QTc interval (nad 440 ms)	1 (3,8 %)	3 (11,5 %)	7 (26,9 %)	9 (34,6 %)
snížení voltáže QRS (o 1,0 a více mV)	–	3 (11,5 %)	5 (19,2 %)	6 (23,1 %)

Vysvětlivky: před CHT – před zahájením léčby, po 1. CHT – po první chemoterapii s antracykliny, po posl. CHT – po poslední chemoterapii s antracykliny, 1/2 R po CHT – cca 6 měsíců po ukončení léčby

Doporučení pro praxi

Na základě literárních i vlastních výsledků lze konstatovat, že monitorování kardiálních funkcí u pacientů léčených pro akutní leukémii je indikováno jak v průběhu léčby, tak během sledování po léčbě.

ECHO a EKG vyšetření jsou v našich podmínkách standardně prováděna u hematologických pacientů před zahájením léčby obsahující antracykliny a před vysokodávkovanou chemoterapií. Tyto léčebné postupy představují největší riziko pro rozvoj kardiálních komplikací, a je jim proto oprávněně věnována největší pozornost z hlediska kardiotoxicity.

Běžně ale není hodnocena délka QTc intervalu. Naše výsledky ukazují, že zhruba jedna třetina pacientů po léčbě antracykliny má prodloužený QTc interval (nad 440 ms), což představuje riziko pro rozvoj komorových arytmií a náhlé smrti. U těchto pacientů je nutné sledování v čase, pátrání po minerálové dysbalanci s eventuální korekcí a racionální preskripce léků prodlužujících QTc interval. Měření QTc intervalu není složité a mělo by být standardně hodnoceno u všech pacientů léčených antracykliny.

Biochemické markery srdečního poškození nejsou zatím rutinně v diagnostice a monitorování kardiotoxicity protinádorové léčby používány.

Podle našich výsledků léčba antracykliny i při vyšších kumulativních dávkách a vysokodávkovaná chemoterapie nevedly k detekovatelnému akutnímu poškození struktury kardiomyocytů. Na základě těchto našich zkušeností nelze doporučit rutinní použití klasických kardioprotektivních markerů (cTnT, CK-MB mass) k časně detekci kardiotoxicity u pacientů léčených pro akutní leukémii.

Na druhou stranu naše výsledky ukazují, že sériové měření NT-proBNP by mohlo být přínosné pro časnou diagnostiku klinické i subklinické kardiální dysfunkce během léčby i sledování po léčbě u akutních leukémií. Vyšetření NT-proBNP však v žádném případě nelze hodnotit samostatně, ale vždy

v kontextu s klinickým nálezem a výsledkem zobrazovacích a dalších laboratorních metod. Přidáním vyšetření NT-proBNP k rutinně prováděným diagnostickým metodám u pacientů léčených kardiotoxickou léčbou – v našich podmínkách ECHO a EKG vyšetření – jsme schopni lépe detekovat subklinické poškození myokardu a odhalit rizikové pacienty pro rozvoj kardiální dysfunkce v budoucnosti.

Naše výsledky do jisté míry limituje počet pacientů ve studii a poměrně krátká doba sledování po léčbě. Tyto nálezy vyžadují další sledování v čase (riziko pozdní kardiotoxicity antracyklinů, která se objevuje více než 1 rok po ukončení léčby) a ověření v dalších studiích na větším počtu pacientů.

Dedikace

Práce byla podporována ze „Specifického výzkumu na vysokých školách“ Ministerstva obrany České republiky určeného pro oborovou radu doktorského studijního programu vojenské vnitřní lékařství na Vojenské lékařské akademii J. E. Purkyně (současná Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové).

Poděkování

Za odborné vedení a všestrannou pomoc v průběhu postgraduálního studia děkuji svému školiteli doc. MUDr. Radkovi Pudilovi, Ph.D. Můj velký dík náleží rovněž prof. MUDr. Ladislavu Jebavému, CSc., prof. RNDr. Miloši Tichému, CSc., MUDr. Aleně Štrasové, MUDr. Rudolfovi Prausovi a Mgr. Václavu Bláhovi za výbornou spolupráci.

Obhajoba disertační práce „Monitorování kardiotoxicity léčby akutních leukémií“ se konala dne 1. 12. 2005 na Fakultě vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové.

Korespondence: Kpt. MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz

Do redakce došlo 10. 1. 2006