

KONTINUÁLNÍ 24HODINOVÁ MONITORACE ELEKTROKARDIOGRAMU PŘI LÉČBĚ ANTRACYKLINŮ

^{1,2}Martin JAKL, ^{3,4}Jan M. HORÁČEK, ²Radek PUDIL, ^{3,4}Ladislav JEBAVÝ

¹Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²I. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

³Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

⁴Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Souhrn

Akutní kardiotoxicita je jedním z nežádoucích účinků antracyklinových cytostatik. Práce se zaměřuje na posouzení vhodnosti kontinuální 24hodinové monitorace elektrokardiogramu u pacientů léčených antracykliny. Do studie bylo zařazeno 19 pacientů s akutní leukémií, kteří byli léčeni chemoterapií obsahující antracyklinový preparát. U každého pacienta byly pořízeny dva standardní 24hodinové holterovské záznamy EKG, první před prvním podáním antracyklinu a druhý v průběhu a po podání antracyklinu. V průběhu podávání a po podání antracyklinového preparátu došlo k poklesu tepové frekvence a prodloužení intervalů PQ, QRS a QTc. Nedošlo ke statisticky významnému nárůstu četnosti ani závažnosti arytmií. Četnost i závažnost arytmií po podání antracyklinů však vykazovala středně silnou až silnou závislost na výskytu arytmií před léčbou. Ve sledovaném souboru se dále vyskytlo 6 (31,6 %) pacientů s komorovými extrasystolami typu R na T asociovanými s prodlouženým intervalem QTc. U těchto pacientů lze předpokládat největší prospěch z monitorování elektrokardiogramu v průběhu léčby antracyklinovými preparáty.

Klíčová slova: Antracykliny; Akutní kardiotoxicita; Holterovské monitorování; Akutní leukémie.

Continuous 24-Hours Monitoring of Electrocardiogram during Anthracycline-Based Therapy

Summary

The acute cardiac toxicity of anthracyclines is one of possible side effects of anthracyclines. The study is focused on applicability of the continuous 24-hours monitoring of electrocardiogram in patients treated with anthracyclines. There were 19 patients, who had a newly diagnosed acute leukemia and were treated with chemotherapy containing anthracyclines, participating in the study. Two standard 24-hours Holter ECG records were made in each patient, the first before the onset of administration of anthracyclines and the other during and after the administration of anthracyclines. During and after the administration of anthracyclines the length of the PQ, QRS and QTc interval increased, whereas the heart rate decreased. The count of the supraventricular as well as ventricular premature beats didn't increase. The occurrence as well as the severity of arrhythmias showed mesoscale or strong dependence on the occurrence and the severity of arrhythmias before the treatment. There were 6 (31.6 %) patients with R on T type ventricular premature beats associated with prolonged QTc interval in our group. In these patients, the biggest benefit from monitoring of the electrocardiogram during therapy containing anthracyclines may be suspected.

Key words: Anthracyclines; Acute cardiac toxicity; Holter monitoring; Acute leukemia.

Úvod

Akutní kardiotoxicita antracyklinů je jednou z komplikací protinádorové léčby. Ačkoli je méně závažnou komplikací než myelotoxicita, hepatotoxicita nebo nefrotoxicita, je na ni nutné myslet, neboť se vyskytuje u 11–41 % pacientů (1–3) léčených antracyklinovými preparáty. Jejimi projevy jsou nejčastěji supraventrikulární extrasystoly (SES), komorové extrasystoly (KES), nespecifické změny úseku

ST-T (4) a prodloužení intervalu QTc (5–8). Názory na změnu srdeční frekvence po podání antracyklinů nejsou jednotné, některé práce popisují vzestup tepové frekvence (4, 9), jiné její pokles (10, 11). Vzácně se vyskytujícími komplikacemi jsou perikarditida, akutní srdeční selhání a infarkt myokardu (12). Dále byla popsána jednotlivá náhlá úmrtí pacientů léčených antracykliny pod obrazem fibrilace komor u pacientů s prodlouženým intervalem QTc (13), komorové tachykardie typu torsade du

pointes (14) a nezvladatelný AV blok III. stupně (15). Přes množství prací zabývajících se danou tematikou zůstává nejasný vliv těchto změn na prognózu pacientů.

Mechanismus vzniku akutní kardiotoxicity antracyklinů nebyl dosud plně objasněn, předpokládá se však komplexní poškození kardiomyocytů volnými kyslíkovými radikály (16, 17). Dalším možným mechanismem podílejícím se na akutní kardiotoxicitě antracyklinů je inhibice acetylcholinesterázy (18, 19).

Cíl studie

Cílem studie bylo posouzení vlivu indukční léčby obsahující antracykliny na elektrickou akci srdeční pomocí kontinuální 24hodinové monitorace elektrokardiogramu se zaměřením na porovnání frekvence výskytu a závažnosti arytmií a dále sledování změn tepové frekvence a intervalů PQ, QRS a QTc před podáním antracyklinů a po jejich podání.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 19 pacientů (průměrný věk $52,9 \pm 13,6$ let, 11 mužů, 8 žen) s nově diagnostikovanou akutní leukémií (12krát akutní myeloidní leukémie, 7krát akutní lymfoblastická leukémie), kteří byli léčeni na oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. U pěti pacientů byla přítomna arteriální hypertenze, u 2 pacientů ICHS a u 2 pacientů diabetes mellitus. Všichni pacienti byli léčeni indukčním chemoterapeutickým režimem obsahujícím antracyklinový preparát v kombinaci s cytarabinem. Z antracyklinových preparátů byly použity idarubicin v celkové dávce 36 mg/m^2 , daunorubicin v celkové dávce $100\text{--}180 \text{ mg/m}^2$ a mitoxantron v celkové dávce $16\text{--}24 \text{ mg/m}^2$. Kardioprotekce dexrazoxanem nebyla podána u žádného pacienta.

U každého pacienta byly pořízeny dva standardní 24hodinové holterovské záznamy – první před prvním podáním antracyklinu a druhý v průběhu a po podání 3. dávky antracyklinu (resp. 2. dávky antracyklinu při režimu 2 + 5) v 1. cyklu indukční chemoterapie. U těchto pacientů byly hodnoceny intervaly PQ, QRS, QTc a výskyt arytmií, jejichž závažnost byla hodnocena podle Lown-Wolfovy hierarchické klasifikace (20) (tab. 1). Lown-Wolfova hierarchická klasifikace seřazuje základní typy ko-

morových arytmií podle prognostické závažnosti. Je však známo, že výskyt KES typu R na T (stupeň 5) má prognostický význam pouze u pacientů po infarktu myokardu a u pacientů s prodlouženým intervalem QTc (21). Z tohoto důvodu jsme dále ověřili vztah mezi prodlouženým intervalem QTc a výskytem tohoto typu KES.

Ke statistickému porovnání výsledků byl použit párový t-test a McNemarův test, k hodnocení závislosti byl použit Pearsonův korelační koeficient pro spojitě veličiny a Spearmanův korelační koeficient pro neparametrické veličiny.

Tabulka 1

Lown-Wolfova hierarchická klasifikace

Stupeň	Definice
0	absence KES
1	$< 30 \text{ KES h}^{-1}$
2	$> 30 \text{ KES h}^{-1}$
3	polymorfní KES
4a	páry KES
4b	komorová tachykardie
5	KES charakteru R na T

KES – komorové extrasystoly

Výsledky

V průběhu podávání antracyklinů došlo ke statisticky významnému poklesu TF a k prodloužení intervalů PQ, QRS a QTc (vše $p < 0,05$). V průběhu podávání antracyklinů dále nedošlo ke statisticky významnému nárůstu výskytu SES, KES ani jiné arytmie. Výskyt SES, KES a závažnost arytmií podle Lown-Wolfovy hierarchické klasifikace po podání antracyklinů vykazovala středně silnou až silnou závislost na výskytu těchto arytmií před podáním. Závislost byla ve všech případech statisticky významná ($p < 0,05$ pro SES, $p < 0,01$ pro KES). Výsledky přehledně shrnují tabulky 2, 3 a 4.

Dále byl sledován vztah mezi prodlouženým intervalem QTc a výskytem KES typu R na T. Tyto KES byly již před léčbou přítomny u 6 (31,6 %) pacientů. Po podání antracyklinů tyto KES přetrvávaly u 4 (21,1 %) pacientů, přičemž u žádného pacienta se v průběhu podávání nově neobjevily. Vztah mezi prodlouženým intervalem QTc a výskytem KES typu R na T shrnuje tabulka 5.

Tabulka 2

Změny EKG parametrů v průběhu indukční léčby antracykliny (n = 19)

	Před infuzí	Po infuzi	p
TF [min ⁻¹]	78,1 ± 13,3	72,7 ± 9,8	< 0,05
PQ [ms]	136,8 ± 18,6	148,8 ± 27,5	< 0,05
QRS [ms]	93,1 ± 9,7	102,7 ± 15,6	< 0,05
QTc [ms]	406,6 ± 53,1	431,4 ± 34,2	< 0,05
SES/24 hod.	144,9 ± 211,6	131,9 ± 273,6	NS
KES/24 hod.	155,2 ± 254,0	263,5 ± 539,6	NS

KES – komorové extrasystoly

SES – supraventrikulární extrasystoly

Tabulka 3

Výskyt patologických EKG nálezů v průběhu indukční léčby antracykliny (n=19)

	Před léčbou n (%)	Při léčbě n (%)	p
absence KES	1 (5,3 %)	0 (0 %)	NS
< 30 KES h ⁻¹	5 (26,3 %)	6 (31,6 %)	NS
> 30 KES h ⁻¹	4 (21,1 %)	2 (10,6 %)	NS
polymorfni KES	9 (47,4 %)	11 (57,9 %)	NS
páry KES	5 (26,3 %)	4 (21,1 %)	NS
komorová tachykardie	2 (10,6 %)	1 (5,3 %)	NS
KES charakteru R na T	6 (31,6 %)	4 (21,1 %)	NS
AV blok II. st.	1 (5,3 %)	0 (0 %)	NS
SV tachykardie	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	NS
RBBB	0 (0 %)	1 (5,3 %)	NS

SV tachykardie – supraventrikulární tachykardie

RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka

Tabulka 4

Závislost výskytu SES, KES a závažnosti arytmií po podání antracyklinů na výskytu a závažnosti arytmií před podáním antracyklinů (n = 19)

	r	p
SES	0,61	< 0,05
KES	0,71	< 0,01
Lown	0,63	< 0,05

KES – komorové extrasystoly

SES – supraventrikulární extrasystoly

Lown – závažnost arytmií podle Lown-Wolfových hierarchické klasifikace

Tabulka 5

Vztah mezi prodlouženým intervalem QTc a výskytem KES typu R na T (n = 19)

Senzitivita	0,66
Specifická	0,85
Pozitivní prediktivní hodnota	0,66
Negativní prediktivní hodnota	0,85
Spolehlivost	0,79

Diskuse a závěr

Naše studie potvrdila, že během podávání antracyklinů dochází k poklesu srdeční frekvence a prodloužení intervalů PQ, QRS a QTc, změny těchto parametrů však nebyly klinicky významné a nevyžadovaly terapeutickou intervenci. Jednou z možných příčin těchto změn může být inhibice acetylcholinesterázy (18, 19), pro kterou je typický pokles srdeční frekvence a prodloužení intervalů PQ a QRS (22), také se může podílet na prodloužení intervalu QTc (23, 24). V případě poškození kardiomyocytů volnými kyslíkovými radikály je spíše popisována tendence ke vzniku komorových tachykardií a komorové fibrilace (25), nárůst výskytu těchto arytmií jsme však v našem souboru nezaznamenali.

Popsané změny elektrické akce srdeční nebyly provázeny významným nárůstem četnosti ani závažnosti arytmií. Četnost výskytu KES i SES stejně jako závažnost arytmií po podání antracyklinů však vykazovala středně silnou až silnou závislost na četnosti výskytu a závažnosti těchto arytmií před podáním. Lze proto předpokládat, že výskyt závažných arytmií během indukční terapie je spíše ovlivněn stavem pacienta před začátkem léčby než léčbou antracykliny. V průběhu léčby antracykliny je proto vhodné dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s poruchami elektrické akce srdeční vyskytujícími se před začátkem podávání antracyklinů.

Studie dále ukázala na výskyt prognosticky významných KES typu R na T u pacientů s prodlouženým vstupním intervalem QTc. Ačkoli vztah těchto KES k popisovaným komorovým tachykardiím (13, 14) nebyl dosud bezpečně prokázán, je vhodné věnovat těmto pacientům zvýšenou pozornost. Prodloužený interval QTc na vstupním klidovém 12svodovém EKG se jeví jako vhodný a dostupný ukazatel zvýšeného rizika kardiovaskulárních komplikací při léčbě antracykliny. Kontinuální monitorování

EKG je u těchto pacientů vhodnou metodou umožňující včasnou diagnostiku poruch rytmu způsobených antracykliny.

Literatura

1. O'BRYAN, RM., et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasm. *Cancer*, 1973, vol. 32, p. 1–8.
2. NOUSIAINEN, T., et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodkin's lymphoma. *J. Intern. Med.*, 1999, vol. 245, p. 359–364.
3. PRAGA, C., et al. Adriamycin cardiotoxicity, a survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.*, 1979, vol. 63, p. 827–834.
4. VON HOFF, DD. – ROZENCWEIG, M. – PICCART, M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin. Oncol.*, 1982, vol. 9, p. 23–33.
5. SCHWARTZ, CL., et al. QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993, vol. 11, p. 1906–1910.
6. SARRUBI, B., et al. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels*, 1997, vol. 12, p. 262–266.
7. HORÁČEK, JM. – PUDIL, R. – JEBAVÝ, L., et al. Elektrokardiografické změny v souvislosti s léčbou antracykliny u akutních leukemií. *Lék. Zprávy*, 2006, roč. 51, s. 225–231.
8. LARSEN, RL., et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 70, p. 73–77.
9. OKUMA, K. – ARIYOSHI, Y. – OTA, K. Clinical study of acute cardiotoxicity of anti-cancer agents—analysis using Holter ECG monitoring. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1988, vol. 15, p. 893–900.
10. VIGLIONE, PN. – PRAPROTNIK, A. – PINTO, JE. In vitro evaluation of acute effects of mitoxantrone (Novantrone) in rat and guinea pig atria. *Pharmacol. Toxicol.*, 1993, vol. 72, p. 208–212.
11. YOUSSEF, G. – LINKS, M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2005, vol. 5, p. 233–243.
12. ELBL, L. Poškození kardiovaskulárního aparátu při léčbě onkologických onemocnění. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, s. 619–625.
13. IWATA, N., et al. Aclarubicin-associated QTc prolongation and ventricular fibrillation. *Cancer Treat. Rep.*, 1984, vol. 68, p. 527–529.
14. KISHI, S., et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int. J. Hematol.*, 2000, vol. 71, p. 172–179.
15. SKADBERG, BT., et al. Sudden death caused by heart block in a patient with multiple myeloma and cardiac amyloidosis. *Acta Med. Scand.*, 1988, vol. 223, p. 379–383.
16. BILLINGHAM, ME. – MASEK, MA. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents and adults. In BRICKER, JT., et al. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York, Wiley-Liss, 1993, p. 17–24.
17. KLENER, P. *Protinádorová terapie*. 1. vyd. Praha, Galén 1996. 614 s.
18. GERSL, V. – BAJGAR, J. – KRS, O., et al. Changes in cholinesterase activities after daunorubicin administration to rabbits. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, vol. 15, p. 834–838.
19. GERSL, V. – BAJGAR, J. – HRDINA, R., et al. Cholinesterases in dexrazoxane-treated daunorubicin cardiomyopathy in rabbits. *Gen. Physiol. Biophys.* 1999, vol. 18, p. 335–346.
20. LOWN, B. – WOLF, M. Approaches to sudden death from coronary hearth disease. *Circulation*, 1971, vol. 44, p. 130–142.
21. SURAWICZ, B. R on T phenomenon: dangerous and harmless. *J. Appl. Cardiol.*, 1986, vol. 1, p. 39–61.
22. BRILL, DM. – MAISEL, AS. – PRABHU, R. Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. *J. Electrocardiol.*, 1984, vol. 17, p. 97–102.
23. BAYDIN, A., et al. Is there a relationship between the blood cholinesterase and QTc interval in the patients with acute organophosphate poisoning? *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, vol. 61, p. 927–30.
24. JANG, SW. – LIN, JL. – CHUANG, FR. Electrocardiographic findings of organophosphate intoxication in emergency department as predictors of prognosis: a retrospective analysis. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*, 1995 Jun, vol. 18, no. 2, p. 120–125.
25. RAVINGEROVÁ, T., et al. Free oxygen radicals contribute to high incidence of reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat heart. *Life Sci.*, 1999, vol. 65, p. 1927–1930.

Korespondence: Npor. MUDr. Martin Jakl
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jaklm@seznam.cz

Do redakce došlo 20. 11. 2007