proLékaře.cz | 26.7.2025

Kardiotoxicita – současná doporučení

R. Pudil
I. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn
Článek podává souhrn základních diagnostických a terapeutických postupů u nemocných, kteří podstupují protinádorovou terapii podle doporučení Evropské kardiologické společnosti. Věnuje se základním klinickým manifestacím kardiotoxicity: dysfunkci myokardu a srdečnímu selhání, postižení koronárních tepen, postižení chlopní, arytmiím a změnám QT intervalu, arteriální hypertenzi, tromboembolizmu, cévním mozkovým příhodám a onemocnění periferních tepen, plicní hypertenzi a postižení perikardu.

Klíčová slova
kardiotoxicita – kardioonkologie – srdeční selhání – arytmie – doporučení

Cardiotoxicity – current guidelines

Abstract
The article presents a summary of essential diagnostic and therapeutic procedures in patients who are undergoing anti-cancer therapy, as recommended by the European Society of Cardiology. It deals with the basic clinical manifestations of cardiotoxicity: myocardial dysfunction and heart failure, coronary artery disease, valvular disease, arrhythmias and changes in QT interval, arterial hypertension, thromboembolism, stroke and peripheral artery disease, pulmonary hypertension and impairment pericardium.

Keywords
cardiotoxicity – cardio-oncology – heart failure – arrhythmias – guidelines

Úvod

Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti jsou shrnuta v dokumentu: ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines, který byl publikován ve druhém pololetí roku 2016 [1]. V současnosti se připravuje český souhrn těchto doporučení. Tato doporučení shrnují základní poznámky o pozdních následcích protinádorové terapie (blíže v článku prof. Elbla v tomto čísle [2]) a přidávají strategii a management pro jednotlivé klinické manifestace postižení kardiovaskulárního systému (KVS). Takto bylo identifikováno devět oblastí podle dominující klinické manifestace a jim je následně věnována pozornost. Tyto oblasti dominujících klinických příznaků představují:

- dysfunkce myokardu a srdeční selhání (SS),
- postižení koronárních tepen,
- postižení chlopní,
- arytmie a změny QT intervalu,
- arteriální hypertenze,
- tromboembolizmus,
- cévní mozkové příhody (CMP) a onemocnění periferních tepen,
- plicní hypertenze,
- postižení peri/myokardu.

Základní filozofie evropských doporučení vychází z identifikace nemocných, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku projevů kardiotoxicity, navrhuje postup sledování s cílem těmto projevům předcházet a zachytit včas jejich první projevy tak, aby bylo možné zasáhnout.

Dysfunkce myokardu a SS

K dysfunkci myokardu a k projevům SS může docházet po aplikaci celé řady protinádorových léčiv (např. antracykliny/antrachinolony, cyklofosfamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz a proteáz).

Základní strategií je **včasná identifikace nemocných ve zvýšeném riziku rozvoje kardiotoxicity a pravidelné sledování těchto nemocných**. Zvýšenou pozornost je potřeba věnovat pacientům léčeným antracykliny, anti HER2 terapií a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

K tomu slouží **vstupní vyšetření nemocného** před zahájením potenciálně kardiotoxické terapie, kde je nutné provést rozbor anamnézy, provést fyzikální a další vyšetření k průkazu preexistujícího strukturálního onemocnění myokardu či rizikového stavu. Mezi tato vyšetření patří provedení elektrokardiogramu a echokardiografické vyšetření s cílem posouzení přítomnosti strukturálních onemocnění a funkce levé komory srdeční. V některých případech může být k ozřejmení patologie KVS indikováno vyšetření magnetickou rezonancí či vyšetření kardiomarkerů (srdečních troponinů a natriuretických peptidů). Přítomnost iniciálních rizikových faktorů (jsou uvedeny v tab. 1) vyhodnocuje zpravidla onkolog. U pacientů se zvýšeným rizikem je doporučeno vyšetření kardiologem, případně je kardiolog součástí kardio-onkologického týmu.

Základním vyšetřením je zde **echokardiografické stanovení funkce levé komory srdeční**. Metodou volby je stanovení ejekční frakce (EF) metodou podle Simpsona. Velmi

proLékaře.cz | 26.7.2025

Tab. 1. Iniciální rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity. Upraveno dle [1].

Iniciální rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity

Současné onemocnění myokardu	Demografické a ostatní KV faktory
• SS (se zachovalou i sníženou EF) • asymptomatická dysfunkce LK (EF LK < 50 % nebo vysoké hodnoty natriuretických peptidů*) • evidence ICHS (předchozí infarkt myokardu, angina, PCI nebo AKB, myokardiální ischemie) • středně významné a významné srdeční vady s hypertrofií nebo poruchou funkce LK • postižení srdce při hypertenzi s hypertrofií LK· • hypertrofická kardiomyopatie • dilatační kardiomyopatie • restriktivní kardiomyopatie • sarkoidóza s postižením myokardu • významné arytmie (např. fibrilace síní, komorové tachyarytmie)	• věk (pacienti < 18 let; > 50 let pro trastuzumab; > 65 let pro antracykliny) • rodinná anamnéza (předčasné úmrtí < 50 let) • arteriální hypertenze • diabetes mellitus • hypercholesterolemie

Předchozí onkologická léčba	Rizikové faktory životního stylu
• antracykliny • iradiace hrudi nebo mediastina	• kouření • vysoká spotřeba alkoholu • obezita • sedavý způsob života

KV – kardiovaskulární, SS – srdeční selhání, EF LK – ejekční frakce levé komory, ICHS – ischemická choroba srdeční, PCI – perkutánní koronární intervence, AKB – aorto-koronární bypass

* B-natriuretický peptid > 100 ng/l nebo N-terminální pro brain natriuretický peptid > 400 ng/l bez jiné příčiny

nadějným parametrem je stanovení globálního longitudinálního strainu (GLS), kdy za patologickou hodnotu považujeme pokles alespoň o 15 % od vstupní hodnoty. Toto vyšetření je limitováno použitím stejného přístroje z důvodu rozdílných algoritmů stanovení GLS mezi výrobci echokardiografických přístrojů.

Vyšetření je vhodné provést před zahájením terapie, v dalším průběhu se frekvence vyšetření odvíjí od stupně rizika nemocného:

- **nízce rizikový pacient** (absence rizikových faktorů, normální echokardiogram) každé 4 cykly anti HER2 terapie nebo po dosažení dávky 200 mg/m^2 dávky doxorubicinu (nebo jeho ekvivalentu) při terapii antracykliny;
- **rizikový pacient** (předchozí terapie antracykliny, po infarktu myokardu, se SS a podobně) a pacient s abnormálním echokardiografickým nálezem (snížená EF, přítomnost strukturálního onemocnění srdce) vyžadují častější sledování;
- pacienti, kteří dosáhli dávky 300 mg/m^2 doxorubicinu či jeho ekvivalentu, a nemocní, u kterých došlo k rozvoji poruchy funkce levé komory srdeční, by měli být opět vyšetřeni po 1 roce a po 5 letech od ukončení terapie.

Pokles EF levé komory (EF LK) je označován jako **cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD)** a je definován jako pokles EF LK srdeční alespoň o 10 % pod dolní limit normy, který byl v těchto doporučeních určen hodnotou 50 %. Pokud u nemocného dojde k takovému poklesu, je nutné jej potvrdit opakovaným vyšetřením v odstupu 2–3 týdnů. Podobně, při poklesu ejekční frakce o ≥ 10 % od vstupní hodnoty, přičemž tato snížená hodnota není nižší než 50 %, je doporučeno časnější vyšetření.

Medikamentózní terapie (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu/sartan v kombinaci s betablokátorem) k prevenci dalšího poklesu EF je doporučena:

- u nemocných s poklesem EF LK ≥ 10 % od vstupní hodnoty a s EF ≤ 50 %,
- u nemocných se symptomatickou i asymptomatickou poruchou funkce levé komory srdeční.

Z dalších metod lze k průkazu poruchy funkce levé komory srdeční použít magnetickou rezonanci, která přichází v úvahu při nevyšetřitelnosti nemocného echokardiograficky, toto vyšetření může přinést některá další data (např. o strukturálních změnách, kvalitě perikardu apod.). Radionuklidová vyšetření jsou další možností, avšak ustupují echokardiografii.

Vyšetření biomarkerů strukturálních (troponin T a I) a funkčních (natriuretické peptidy) změn myokardu pomáhají zachytit velmi časná stadia rozvoje kardiotoxicity. Jejich zvýšení identifikuje osoby ve zvýšeném riziku, které je nutné sledovat v častějších intervalech.

Postižení koronárních tepen

K postižení koronárních tepen může dojít vlivem protinádorové terapie (např. antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina) a ozáření. V patogenezi se uplatňují různé mechanizmy: poškození endotelu, spazmy, prokoagulační stav a tvorba trombů, destabilizace aterosklerotických plátů a další.

Strategie diagnostiky vychází z identifikace nemocných ve zvýšeném riziku a jejich pravidelného sledování, kdy se zaměřujeme na přítomnost symptomů (je třeba počítat s atypickou klinickou manifestací projevů) a sledování elektrokardiogramu. Mezi velmi rizikové léky s možností vzniku akutních forem postižení koronárního řečiště patří fluoropyrimidiny, jejichž podání mohou provázet klinicky významné vazospazmy a poškození endotelu.

V případě výskytu akutních forem ischemické choroby srdeční (ICHS) je při terapii potřeba volit individuální přístup, který musí respektovat počet trombocytů a jejich možnou dysfunkci (v důsledku vlastního onemocnění či jeho terapie), velmi často přítomný prokoagulační stav, v jiných případech jsou přítomny zvýšené projevy krvácení. Tyto informace by měly být brány v úvahu při volbě způsobu revaskularizace koronární tepny a délky a intenzity antiagregační terapie.

Postižení chlopní

S postižením chlopenního aparátu je třeba počítat u nemocných, kteří prodělali iradiaci me-

proLékaře.cz | 26.7.2025

diastina. V této skupině nemocných se s časovým odstupem vyvine postižení chlopní u více než 10 % léčených. Dominují zde fibrózní změny a kalcifikace v oblasti aortálních cípů a kořene, ascendetní aorty, postižení listů mitrální chlopně. Iradiace vede k fibrózním změnám mediastina, které mohou ztížit chirurgické možnosti léčby, spolu s výše uvedenými změnami chlopní je možné zvážit např. transkatetrovou implantaci chlopně.

Druhou skupinu nemocných, která zasluhuje pozornost, představují nemocní s preexistující srdeční vadou. U nich je nutné počítat se zvýšeným rizikem rozvoje kardiotoxicity.

Arytmie a změny QT intervalu

Protinádorová terapie může být provázena vznikem širokého spektra arytmií. Jejich typy a nejčastější příčiny jsou uvedeny v tab. 2. Z tabulky je zřejmé, že onkologičtí nemocní jsou vystaveni nejrůznějším typům arytmií. Některé z nich mohou být velmi nebezpečné a mohou nemocné ohrozit na životě. Patří mezi ně komorové tachyarytmie, jejich vznik může usnadnit prodloužení QT intervalu. Navíc vznik řady arytmií vč. komorových usnadňuje celá řada faktorů, které provázejí onkologickou terapii: minerálové dysbalance v důsledku ztrát tekutin, použití ostatních látek, které mají potenciál prodloužit QTc interval (např. antibiotika, antimykotika, psychotropní látky, aj.), či poruchy funkce štítné žlázy.

Z těchto důvodů je doporučeno kontrolovat EKG (délku QT intervalu) před zahájením léčby, 1–2 týdny po jejím zahájení a dále každý měsíc v jejím průběhu. Současně jsou nutností kontroly elektrolytů a korekce jejich odchylek od normy. Hodnoty QTc intervalu > 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 přerušení terapie, korekci abnormálních hladin elektrolytů a dalších rizikových faktorů prodlužujících délku QT. Po normalizaci délky QTc intervalu je možné ihned pokračovat v redukované dávce léčiva. Úplný seznam léků prodlužujících QT interval a léků, kterým je třeba se vyvarovat, poskytuje webová stránka http://www.crediblemeds.org.

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je častou komorbiditou onkologicky nemocných, může však být také indukovaná léčbou (objevuje se zpravidla do 1 roku od zahájení terapie). Některé typy chemoterapie (především inhibitory VEGF) mohou být provázeny poměrně významným vzestupem krevního tlaku, proto je doporučena pravidelná monitorace krevního tlaku v průběhu léčby. Při léčbě arteriální hypertenze se upřednostňují inhibitory ACE, sartany, betablokátory. Kalciové blokátory nedyhydropyridinového typu nejsou vhodné z důvodu rizika lékových interakcí.

Tab. 2. Protinádorová léčba spojená se vznikem arytmií. Upraveno dle [1].

Protinádorová léčba spojená se vznikem arytmií

Typ arytmie	Léčivo
bradykardie	oxid arzenitý, bortezomib, kapecitabin, cisplatina, cyklofosfamid, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifosfamid, IL-2, metotrexát, mitoxantron, paklitaxel, rituximab, thalidomid
sinusová tachykardie	antracykliny, karmustin
atrioventrikulární blokády	antracykliny, oxid arzenitý, bortezomib, cyklofosfamid, 5-FU, mitoxantron, taxany, rituximab, thalidomid
poruchy vedení	antracykliny, cisplatina, 5-FU, imatinib, taxany
fibrilace síní	alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), antracykliny, antimetabolity (kapecitabin, 5-FU, gemcitabin), IL-2, interferony, rituximab, romidepsin, tyrozinkinázové inhibitory (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitory topoizomerázy II (amsakrin, etopozid), taxany, vinka alkaloidy
supraventrikulární tachykardie	alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), amsakrin, antracykliny, antimetabolity (kapecitabin, 5-FU, metotrexát), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferony, paklitaxel, ponatinib, romidepsin
komorové tachykardie/ fibrilace komor	alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid), amsakrin, antimetabolity (kapecitabin, 5-FU, gemcitabin), oxid arzenitý, doxorubicin, IL-2, interferony, metotrexát, paklitaxel, ponatinib, inhibitory poteazomu (bortezomib, karfilzomib), rituximab, romidepsin
náhlá srdeční smrt	antracykliny (velmi vzácně), oxid arzenitý (torsade de pointes), 5-FU (pravděpodobně při ischemii a koronárním vazospazmu), interferony, nilotinib, romidepsin

Tromboembolizmus

Tvorba trombů a riziko následné embolizace je u onkologických pacientů zvýšené. Mezi rizikové faktory patří typ nádoru (typ, pokročilost, vznik metastáz, trvání onemocnění), dále jsou to faktory závislé na osobě pacienta (vyšší věk, ženské pohlaví, komorbidity, přítomnosti preexistující trombofilie) a faktory vyplývající ze samotné léčby (velký chirurgický výkon, dlouhá imobilizace, hormonální terapie, přítomnost centrálního žilního katetru). Diagnostika vychází ze stejných principů jako u ostatních nemocných. V terapii je nutné brát v úvahu několik faktorů: zvýšené riziko krvácivých komplikací u onkologických pacientů a současně sklon ke vzniku trombotických komplikací. Proto se v terapii upřednostňuje podávání nízkomolekulárního heparinu (např. u hluboké žilní trombózy na 3–6 měsíců), individuálně je možné zvážit převod na warfarin. V současné době nemáme data o nových orálních antikoagulanciích. U onkologických pacientů může docházet častěji k rekurenci trombotických komplikací. V některých případech lze zvážit implantaci kaválního filtru.

CMP a onemocnění periferních tepen

Postižení periferních tepen může být projevem toxicity některých protinádorových léčiv (nilotinib, ponatinib a inhibitory BCR-ABL kinázy). Mohou se objevit časně či po mnoha letech od zahájení terapie. Proto je vhodné identifikovat nemocné s přítomností rizikových faktorů pro tato onemocnění a v případě podezření provést potřebné vyšetření. U symptomatických nemocných je ke zvážení protidestičková terapie. U nemocných, kteří byli léčeni iradiací hlavy, krku a horního mediastina, může docházet častěji k postižení tepen zásobujících centrální nervový systém, a proto je dopo-

proLékaře.cz | 26.7.2025

ručen screening duplexním ultrazvukem každých 5 let.

Plicní hypertenze

Ačkoli plicní hypertenze nepatří mezi časté projevy kardiotoxicity, její zvýšený výskyt je možné pozorovat u nemocných léčených dasatinibem, cykofosfamidem či alkylačními látkami. V diagnostice je metodou volby echokardiografie, která umožňuje provést odhad systolického tlaku v plicnici z hodnoty maximální rychlosti regurgitačního jetu trikuspidální chlopně, současně umožní posouzení velikosti a funkce pravostranných oddílů. Tento screening je doporučen u asymptomatických pacientů s rizikem rozvoje plicní hypertenze každé 3 měsíce. Definitivní diagnózu potvrdí pravostranná katetrizace. V některých případech může plicní hypertenze ustoupit (např. po vysazení dasatinibu). V některých případech je nutná cílená terapie ve spolupráci se specialistou centra pro plicní hypertenzi.

Postižení perikardu

Podání některých typů protinádorové terapie může být provázeno rozvojem akutní perikarditidy (např. antracykliny, cyklofosfamid, cytarabin, bleomycin) se všemi klinickými příznaky. Po iradiaci dochází častěji k rozvoji chronického postižení perikardu, které se objevuje zpravidla s odstupem řady měsíců až let a může vést k rozvoji konstrukce myokardu. V diagnostice je metodou volby echokardiografie, někdy CT vyšetření (při chronickém postižení perikardu). Medikamentózní terapie lehčích forem akutní perikarditidy vychází z podání nesteroidních antirevmatik či kolchicinu. Větší výpotky mohou vyžadovat odlehčovací punkci či drenáž. V některých případech je možné zvážit fenestraci perikardu s derivací tekutiny do pleurální dutiny.

Závěr

Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu kardiotoxicity vycházejí ze soudobého stavu znalostí. Tato doporučení reflektují několik zásadních faktů: zvyšuje se úspěšnost terapie mnoha onkologických onemocnění, současně s tím se prodlužuje délka života této skupiny pacientů, a tak se mohou projevit pozdní následky onkologické terapie na KVS. Dále samo prodlužování délky lidského života vede ke skutečnosti, že někteří pacienti podstupují onkologickou terapii ve vyšším věku a častěji již s preexistujícím onemocněním KVS. Rozšiřuje se armamentarium protinádorové terapie, ta je často používána v kombinaci, a tím se zvyšuje možnost vzniku kardiotoxicity. Proto je velmi nutná organizace péče o tuto skupinu nemocných. Tato péče je založena na spolupráci kardiologa a onkologa, optimálně v rámci tzv. kardio-onkologického týmu, který je velmi nutný ve větších centrech. Cílem je stratifikace této péče založená na několika principech: identifikace nemocných ve zvýšeném riziku vzniku kardiotoxicity ještě před jejím zahájením, stanovení funkce KVS a optimalizace volby protinádorové terapie, po zahájení potenciálně rizikové terapie či v případě rizikového profilu pacienta jeho pravidelné sledování s cílem včas zachytit iniciální projevy kardiotoxicity a zahájit její léčbu. Tato doporučení přinesla řadu podkladů pro organizaci a praktickou realizaci této terapie.

Práce byla podpořena výzkumným projektem PROGRES Q40/03.

Literatura

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016; 37(36): 2768–2801.

2. Elbl L. Pozdní následky kardiotoxicity. Kardiol Rev Int Med 2017; 19 (1): 22–29.

Doručeno do redakce: 11. 2. 2017
Přijato po recenzi: 23. 2. 2017

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
www.fnhk.cz
pudilr@lfhk.cuni.cz

www.eOnkologie.cz