Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 153
proLékaře.cz | 10.11.2026

Vliv přípravného režimu a transplantace krvetvorných buněk na cirkulující markery srdečního poškození

Horáček J. M.[1,4], Pudil R.[2], Jebavý L.[1,4], Tichý M.[3,4], Štrasová A.[1], Žák P.[1], Malý J.[1]

[1]I. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

[2]I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

[3]Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

[4]Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity Obrany v Hradci Králové

Souhrn

Úvod: **Kardiální toxicita je poměrně častou a potenciálně závažnou komplikací hematoonkologické léčby. Antracykliny a vysokodávkovaná chemoterapie představují největší riziko. K monitorování kardiotoxicity onkologické léčby byla doporučena řada metod včetně vyšetření cirkulujících markerů.** ***Cíl:*** **Hodnocení kardiotoxicity během přípravného režimu (PR) a transplantace krvetvorných buněk (TKB) u akutních leukemií (AL) pomocí cirkulujících markerů – N-terminálního pro brain natriuretického peptidu (NT-proBNP), srdečního troponinu T (cTnT) a myokardiálního izoenzymu kreatinkinázy (CK-MB mass).** ***Soubor a metodika:*** **Do studie bylo zařazeno 19 pacientů s AL (průměrný věk 42,8±10,0 let, 13 mužů). Všichni pacienti byli v minulosti léčeni antracykliny v kumulativní dávce (KD) 446,4±91,6 mg/m^2. PR obsahoval vysokodávkovaný cyklofosfamid 120 mg/kg (HD-C) a busulfan 16 mg/kg u 13 pacientů, HD-C a frakcionované celotělové ozáření 12 Gy (TBI) u 6 pacientů. Deset pacientů podstoupilo alogenní, 9 autologní TKB. Plazmatické koncentrace NT-proBNP, cTnT a CK-MB mass byly měřeny den před PR, den po PR, den po TKB a s odstupem 14 dní tj. v době regenerace krvetvorby.** ***Výsledky:*** **Vstupní hodnota NT-proBNP byla 106,3±55,7 pg/ml (mírně zvýšená u 4 pacientů). Po PR došlo k vzestupu na 426,1±391,5 pg/ml. Po TKB došlo k dalšímu vzestupu na 847,6±780,6 pg/ml. Za 14 dní po TKB byla koncentrace NT-proBNP 330,8±236,8 pg/ml, hodnoty byly zvýšené u 12 pacientů. Rozdíly byly statisticky významné v porovnání se vstupní hodnotou ($p < 0,01$). Vzestup NT-proBNP byl více vyjádřen u pacientů s KD antracyklinů nad 450 mg/m^2 ($p < 0,05$), u pacientů s PR obsahujícím TBI ($p<0,05$) a u pacientů s alogenní TKB ($p < 0,05$). Koncentrace cTnT a CK-MB mass zůstaly negativní během studie u všech pacientů.** ***Závěry:*** **Naše výsledky ukazují, že podání PR a TKB je u většiny pacientů s AL provázeno akutní neurohumorální aktivací (významný vzestupem NT-proBNP). Perzistující elevace NT-proBNP, v našem souboru u 12 (63,2 %) pacientů, naznačují subklinickou kardiotoxicitu (riziko pro rozvoj srdečního selhání) a vyžadují další sledování. Více vyjádřené elevace NT-proBNP při podání vyšších KD antracyklinů a při PR obsahujícím kombinaci vysokodávkované chemoterapie s radioterapií potvrzují, že tyto léčebné postupy jsou více kardiotoxické a nepříliš vhodné pro pacienty s kumulací rizikových faktorů kardiotoxicity. Negativní plazmatické koncentrace cTnT a CK-MB mass ukazují, že během PR a TKB nedochází k detekovatelnému poškození struktury kardiomyocytů.**

Klíčová slova: kardiotoxicita, cirkulující markery, přípravný režim, transplantace, akutní leukemie

Summary

Horáček J.M., Pudil R., Jebavý L., Tichý M., Štrasová A., Žák P., Malý J.: Impact of preparative regimen and haematopoietic stem cell transplantation on circulating markers of cardiac damage

Introduction: **Cardiac toxicity is a relatively frequent and potentially serious complication of treatment in hematooncology. Anthracyclines and high-dose chemotherapy represent the greatest risk. Various methods including measurement of circulating markers have been recommended for monitoring of cardiotoxicity of oncology treatment.** ***Aim:*** **Assessment of cardiotoxicity during preparative regimen (PR) and haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in acute leukemia (AL) with circulating markers – N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT) and creatine kinase MB (CK-MB mass).** ***Patients and methods:*** **Nineteen adult patients treated for AL (mean age 42.8±10.0 years, 13 males) were studied. The patients were pretreated with anthracyclines in the cumulative dose (CD) of 446.1±91.6 mg/m^2. PR consisted of high-dose Cyclophosphamide 120 mg/kg (HD-C) and Busulphan 16 mg/kg in 13 patients, HD-C and fractionated total body irradiation 12 Gy (TBI) in 6 patients. Ten patients underwent allogeneic HSCT, 9 patients autologous HSCT. Plasma NT-proBNP, cTnT and CK-MB mass concentrations were measured the day before PR, the day after PR, the day after HSCT and 14 days after HSCT, i.e. at the time of bone marrow recovery.** ***Results:*** **The day before PR, mean plasma NT-proBNP value was 106.3±55.7 pg/ml (slightly elevated in 4 patients). The mean NT-proBNP increased to 426.1±391.5 pg/ml after completion of PR. After HSCT, a further increase to 847.6±780.6 pg/ml was observed. Fourteen days after HSCT, the mean NT-proBNP was 330.8±236.8 pg/ml, values remained elevated in 12 patients. The differences were statistically significant in comparison with the baseline NT-proBNP ($p < 0.01$). The NT-proBNP elevations were more pronounced in patients with CD of anthracyclines above 450 mg/m^2 ($p < 0.05$), in patients with PR containing HD-C and TBI ($p<0.05$) and in patients undergoing allogeneic HSCT ($p < 0.05$). In all patients, plasma cTnT and CK-MB mass concentrations remained negative during PR and HSCT.** ***Conclusions:*** **Our results suggest that administration of PR and HSCT is in most AL patients associated with acute neurohumoral activation (significant rise in NT-proBNP).**

Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 154
proLékaře.cz | 10.11.2026

Persistent NT-proBNP elevations, in our study in 12 (63.2 %) patients, indicate subclinical cardiotoxicity (risk for development of heart failure) and require further follow-up. More pronounced NT-proBNP elevations in patients with higher CD of anthracyclines and in patients with PR containing combination of high-dose chemotherapy and radiotherapy confirm that these therapeutic procedures seem to be more cardiotoxic and not very appropriate for patients with cumulation of risk factors for cardiotoxicity. Negative plasma cTnT and CK-MB mass concentrations show no detectable damage of cardiomyocyte structure during PR and HSCT.
Key words: cardiotoxicity, circulating markers, preparative regimen, transplantation, acute leukemia

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 3, p. 153–159.

Úvod

Kardiotoxicita je dobře známou a potenciálně závažnou komplikací hematoonkologické léčby. Největší riziko pro rozvoj kardiotoxicity představují antracykliny a vysokodávkovaná chemoterapie (HD-CHT), zejména režimy obsahující vysokodávkovaný cyklofosfamid (1–6).

Myeloablativní přípravný předtransplantační režim (PR) u akutních leukemií (AL) obsahuje vysokodávkovaný cyklofosfamid v celkové dávce 120 mg/kg (HD-C, high-dose cyclophosphamide), někdy v kombinaci s frakcionovaným celotělovým ozářením 12 Gy (TBI, total body irradiation). Následně je provedena transplantace krvetvorných buněk (TKB). Navíc jsou tito pacienti předléčeni konvenční chemoterapií obsahující antracykliny v poměrně vysoké kumulativní dávce (KD). Všechny tyto léčebné modality jsou potenciálně kardiotoxické a vyžadují pečlivé sledování kardiálních funkcí jak v průběhu léčby (akutní kardiotoxicita), tak v období po jejím ukončení (chronická a pozdní kardiotoxicita antracyklinů).

K diagnostice a monitorování kardiotoxicity byla doporučena řada metod (7–9). V našich podmínkách se běžně používá echokardiografické a elektrokardiografické vyšetření. V poslední době se do popředí zájmu diagnostiky kardiotoxicity dostávají cirkulující markery srdečního poškození, zejména natriuretické peptidy a srdeční troponiny (10).

Natriuretické peptidy – atriální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP) a NT-proBNP (N-terminální pro brain natriuretický peptid) – jsou produkovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení (11). ANP je produkován zejména v síních, BNP/NT-proBNP především v komorách. V kardiologii se dnes běžně používají k diagnostice srdečního selhání (12). Normální plazmatické koncentrace BNP/NT-proBNP prakticky vylučují srdeční selhání (vysoká negativní prediktivní hodnota testu) (13).

Kardiální troponiny – kardiální troponin T (cTnT), kardiální troponin I (cTnI) – a myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB) jsou kardiospecifické markery, které svědčí pro poškození struktury kardiomyocytů z různých příčin, včetně kardiotoxického účinku chemoterapie (14).

Hodnocením kardiotoxicity HD-CHT pomocí cirkulujících markerů poškození struktury nebo funkce myokardu se zabývalo několik málo studií z poslední doby. V některých studiích byly srdeční troponiny (15–17) a natriuretické peptidy (18–20) navrženy jako prediktory pozdní kardiální dysfunkce po HD-CHT a TKB. V těchto studiích byly použity různé typy HD-CHT u různých, nejen hematologických malignit. Dle dostupné literatury nebylo sledování a komparace akutní kardiotoxicity PR u AL dosud předmětem žádné studie.

Cíl a obsah

Cílem studie bylo hodnocení kardiotoxicity v peritransplantačním období u AL pomocí cirkulujících markerů poškození myokardu (NT-proBNP, cTnT, CK-MB mass) a echokardiografie (ECHO). Provedli jsme srovnání kardiotoxicity 2 PR používaných u AL. Oba PR obsahují HD-C v dávce 120 mg/kg (hraniční KD) v kombinaci s busulfanem 16 mg/kg nebo v kombinaci s frakcionovaným TBI 12 Gy. Dále jsme sledovali vliv předchozí léčby antracykliny na plazmatické koncentrace cirkulujících markerů v peritransplantačním období.

Soubor a metodika

Charakteristiky souboru a léčba

Do studie bylo konsekutivně zařazeno 19 dospělých pacientů s diagnózou AL (16x AML, 3x ALL). V souboru bylo 13 mužů a 6 žen s průměrným věkem 42,8±10,0 let (rozptyl 22–56, medián 43,0). Čtyři pacienti měli dobře korigovanou arteriální hypertenzi, ostatní pacienti se neléčili pro žádné kardiovaskulární onemocnění. Renální funkce byly v mezích normy u všech pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti léčeni konvenční chemoterapií obsahující antracyklinový preparát (idarubicin, daunorubicin nebo mitoxantron). Pro výpočet dosažené KD antracyklinů byly použity převodní faktory vycházející z maximální KD pro jednotlivé antracykliny a mitoxantron. Průměrná KD antracyklinů v souboru byla 446,4±91,6 mg/m^2 (rozptyl 240–609, medián 429,0). Po konvenční chemoterapii byla systolická funkce levé komory srdeční (LK) v normě u všech pacientů, 3 pacienti měli poruchu diastolické funkce LK, u 4 pacientů byl prokázán malý perikardiální výpotek. Sedmnáct pacientů bylo v kompletní hematologické remisi (16 pacientů v 1. kompletní remisi, 1 pacient ve 2. kompletní remisi; u 3 pacientů byla přítomna minimální reziduální nemoc), zbývající 2 pacienti byli v parciální remisi

Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 155
proLékaře.cz | 10.11.2026

základního onemocnění. U všech pacientů byl použit PR obsahující HD-C v celkové dávce 120 mg/kg, u 13 pacientů v kombinaci s busulfanem (Bu/HD-C) a u 6 pacientů v kombinaci s TBI (TBI/HD-C). Schéma obou PR je uvedeno v tabulce 1. U 9 pacientů byla následně provedena autologní TKB, u 10 pacientů alogenní TKB (4× nepříbuzenská). U pacientů s alogenní nepříbuzenskou transplantací nebyl štěp krvetvorných buněk kryokonzervován, u ostatních 15 pacientů byl jako kryokonzervační látka použit dimetylsulfoxid (DMSO). Studie byla schválena místní etickou komisí, pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Tab. 1. Schéma použitých přípravných režimů.

PR	Složení
Bu/HD-C	busulfan 4 mg/kg/den p.o. v den –7 až –4 (celkem 16 mg/kg), cyklofosfamid 60 mg/kg/den i.v. v den –3 a –2 (celkem 120 mg/kg)
TBI/HD-C	cyklofosfamid 60 mg/kg/den i.v. v den –7 a –6 (celkem 120 mg/kg), celotělové ozáření 1,5 Gy 2x denně v den –5 až –2 (celkem 12 Gy)

Schéma studie

Plazmatické koncentrace NT-proBNP byly měřeny den před PR, den po PR, den po TKB a s odstupem 14 dní tj. v období regenerace krvetvorby a přihojení štěpu. Koncentrace kardiospecifických markerů (cTnT, CK-MB mass) byly měřeny den před PR, den po PR a den po TKB.

Vzorky žilní krve byly získány z kanyly po 30minutovém klidu na lůžku vleže. Odběr byl proveden do ochlazených zkumavek s EDTA. Krev byla zcentrifugována, plazma stažena, ihned zamražena a skladována při -27 °C do doby stanovení. Koncentrace cirkulujících markerů byly stanoveny metodou elektrochemiluminiscence na analyzátoru Elecsys 1010 (Roche). Byly použity soupravy Elecsys NT-proBNP, Elecsys Troponin T, Elecsys CK-MB mass (Roche). Na základě výsledků řady studií a doporučení výrobce jsou plazmatické koncentrace NT-proBNP pod 100 pg/ml pro muže a 150 pg/ml pro ženy (125 pg/ml bez rozdílu pohlaví) považovány za normální a umožňují vyloučit srdeční selhání (13, 21). Ve studii byly tyto hodnoty NT-proBNP použity jako „cut-off" k vyloučení kardiální dysfunkce. Hodnoty nad „cut-off" podle pohlaví (100 pg/ml pro muže, 150 pg/ml pro ženy) byly považovány za zvýšené, hodnoty NT-proBNP nad 500 pg/ml za výrazně zvýšené. Zvýšené hodnoty NT-proBNP v souvislosti s podanou léčbou svědčí pro funkční poškození myokardu a jsou projevem toxického účinku léčby na myokard. Koncentrace cTnT (ani cTnI) diagnostická pro kardiotoxicitu onkologické léčby nebyla dosud přesně stanovena (22). Námi použitá metoda 3. generace na stanovení cTnT má citlivost 0,01 ng/ml. Koncentrace cTnT nad 0,01 ng/ml po podání onkologické léčby byly považovány za projev myokardiálního poškození. Normální koncentrace CK-MB mass jsou v rozmezí 0,10–4,94 ng/ml. Vyšší hodnoty byly považovány za pozitivní a svědčící pro poškození struktury kardiomyocytů vlivem léčby.

ECHO vyšetření bylo provedeno v rámci standardního předtransplantačního vyšetření před PR a v časném období po TKB (do 3 dnů po TKB). Vyšetření bylo provedeno zkušeným echokardiografistou na přístroji HP Image Point. Byla hodnocena systolická a diastolická funkce LK a přítomnost perikardiálního výpotku.

Ejekční frakce (EF) LK byla stanovena metodou podle Teichholze. Za systolickou dysfunkci LK byla ve studii považována EF pod 55 %. Další ukazatel systolické funkce LK – frakční zkrácení (FS) – byl vypočítán podle vzorce: FS = (EDD – ESD / EDD) x 100. Hodnoty pod 25 % jsou patologické, hodnoty 25–29 % jsou považovány za hraniční. Diastolická funkce LK byla hodnocena z transmitrální dopplerovské křivky. Ve studii byla za poruchu diastolické funkce LK považována inverze E/A (poměr menší než 1,0) a DT vlny E nad 220 ms (23). K posouzení perikardiálního výpotku bylo použito semikvantitativní hodnocení M způsobem. Ve studii byl za léčbou indukovaný perikardiální výpotek považován výpotek alespoň malý (separace listů perikardu větší než 2 mm v systole).

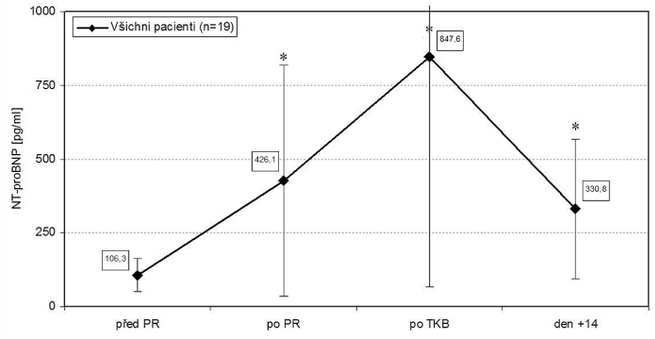
Statistická analýza

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí programu „Statistica for Windows, Version 5.0". Byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s následným hodnocením kontrastů Scheffého metodou. Hodnoty NT-proBNP byly pro statistickou analýzu logaritmovány. Nespojité veličiny byly hodnoceny McNemarovým testem. Korelace mezi veličinami byly hodnoceny korelačními testy (normální, Spearmanův). Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Hodnoty $p < 0,01$ a $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

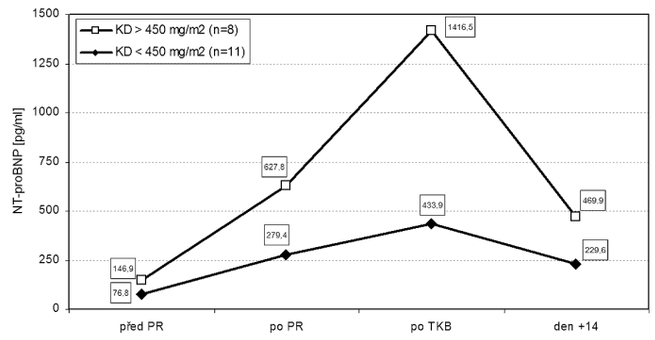
Výsledky

Den před PR byla průměrná plazmatická koncentrace NT-proBNP 106,3±55,7 pg/ml (mírně zvýšená u 4 pacientů). Den po podání PR došlo k vzestupu na 426,1±391,5 pg/ml (zvýšené hodnoty u 12, výrazně zvýšené respektive nad 500 pg/ml u 5 pacientů). Po převodech štěpu (po TKB) byl pozorován další vzestup na 847,6±780,6 pg/ml (zvýšené hodnoty u 14, výrazně zvýšené u 9 pacientů). V období regenerace krvetvorby (14 dní po TKB) byla koncentrace NT-proBNP 330,8±236,8 pg/ml. Hodnoty NT-proBNP byly zvýšené u 12 (62,3 %), výrazně zvýšené u 5 (26,3 %) pacientů. Rozdíly byly statisticky významné v porovnání se vstupní hodnotou ($p<0,01$) (viz graf 1). Vzestup NT-proBNP byl více vyjádřen u pacientů s KD antracyklinů nad 450 mg/m^2 ($p<0,05$), u pacientů s PR obsahujícím kombinaci TBI a HD-C ($p<0,05$) a u pacientů s alogenní TKB ($p<0,05$) (viz graf 2, 3 a 4). Asociace mezi změnami v hodnotách NT-proBNP a pohlavím nebo věkem nebyly statisticky významné.

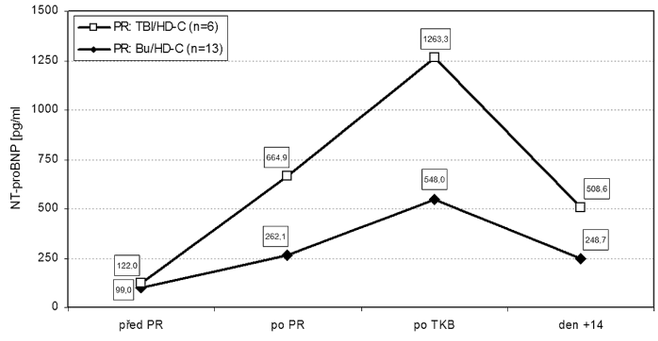
Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 156
proLékaře.cz | 10.11.2026



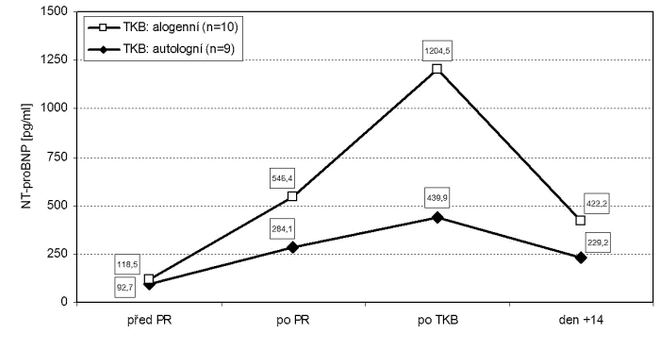
Graf 1. Plazmatické koncentrace NT-proBNP v peritransplantačním období (* p<0,01 versus před PR).
Vysvětlivky k grafům 1–4: před PR – den před zahájením přípravného režimu, po PR – den po ukončení přípravného režimu, po TKB – den po transplantaci krvetvorných buněk, den +14 – 14 dní po transplantaci krvetvorných buněk



Graf 2. Plazmatické koncentrace NT-proBNP v peritransplantačním období podle kumulativní dávky antracyklinů.



Graf 3. Plazmatické koncentrace NT-proBNP v peritransplantačním období podle přípravného režimu.



Graf 4. Plazmatické koncentrace NT-proBNP v peritransplantačním období podle typu transplantace krvetvorných buněk.

Vysvětlivky ke grafům 1–4: před PR – den před zahájením přípravného režimu, po PR – den po ukončení přípravného režimu, po TKB – den po transplantaci krvetvorných buněk, den +14 – 14 dní po transplantaci krvetvorných buněk

Změny plazmatických koncentrací cTnT a CK-MB mass během PR a TKB jsou uvedeny v tabulce 2.

Změny vybraných ECHO parametrů před a po PR a TKB uvádí tabulka 3.

Korelace mezi plazmatickou koncentrací NT-proBNP a ECHO parametry nedosáhly statistické významnosti.

V peritransplantačním období došlo u 1 pacienta k manifestaci kardiotoxicity – klinické známky srdečního selhávání, lehká systolická dysfunkce LK (EF 52 %, FS 25 %), koncentrace NT-proBNP 659,0 pg/ml (den po PR) a 2228,0 pg/ml (den po TKB). Vstupní koncentrace NT-proBNP (před PR) u tohoto pacienta činila 319,9 pg/ml. Tento pacient měl KD antracyklinů nad 550 mg/m^2, byl podán PR obsahující HD-C a TBI a provedena alogenní TKB. Po stanovení diagnózy srdečního

Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 157
proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 2. Plazmatické koncentrace kardiospecifických markerů v peritransplantačním období.

Kardiospecifické markery	den před PR	den po PR	den po TKB	p
cTnT [ng/ml]	< 0,01	< 0,01	< 0,01	ns
CK-MB mass [ng/ml]	1,094 ± 0,511	1,218 ± 0,418	1,183 ± 0,346	ns

Tab. 3. Vybrané echokardiografické parametry v peritransplantačním období.

Echoparametry	před PR a TKB	po PR a TKB	p
EF [%]	63,4 ± 1,9	61,4 ± 3,5	< 0,05
FS [%]	33,7 ± 2,4	32,7 ± 4,1	ns
systolická dysfunkce LK	0x	1x (5,3 %)	ns
diastolická dysfunkce LK	3x (15,8 %)	6x (31,6 %)	ns
perikardiální výpotek	4x (21,1 %)	6x (31,6 %)	ns

selhání byl pacient léčen diuretikem, později byl přidán inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu.

Diskuse

NT-proBNP

Mírně zvýšená hodnota NT-proBNP byla před podáním PR u 4 (21,1 %) pacientů. Toto zvýšení je v souvislosti s předchozí konvenční chemoterapií antracykliny. Nebyla prokázána asociace mezi arteriální hypertenzí v léčbě a hodnotou NT-proBNP před PR.

Více vyjádřený vzestup NT-proBNP v podskupině s vyšší KD antracyklinů a v podskupině s PR obsahujícím kombinaci HD-C a TBI ukazuje, že tyto léčebné postupy jsou provázeny větším zatížením myokardu, a jsou tedy více kardiotoxické. Ve studii Snowdena a kol. bylo podání HD-C v PR spjato s výraznějším vzestupem BNP než u ostatních PR (18). Jiné výsledky o komparaci kardiotoxicity různých PR s využitím natriuretických peptidů nebyly dosud publikovány.

V podskupině s alogenní TKB byl také více vyjádřen vzestup NT-proBNP. Tito pacienti dostávali jako prevenci nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease) imunosupresivní léčbu (cyklosporin A). Nárůst NT-proBNP mezi hodnotou po PR a po TKB byl ale proporcionální u obou typů TKB, bez ohledu na použití kryokonzervační látky DMSO. V podskupině s alogenní TKB bylo větší zastoupení pacientů s KD antracyklinů nad 450 mg/m^2 (60,0 % versus 22,2 %) a pacientů s PR obsahujícím kombinaci HD-C a TBI (40,0 % versus 22,2 %). Příčinou více vyjádřeného vzestupu NT-proBNP u pacientů s alogenní TKB nebyla imunosupresivní léčba, ale větší zastoupení rizikovějších pacientů z hlediska kardiotoxicity.

V celé skupině transplantovaných pacientů došlo k významnému vzestupu NT-proBNP, který u většiny pacientů přetrvával i v době regenerace krvetvorby – 14 dní po TKB byly zvýšené hodnoty NT-proBNP u 12 (63,2 %), výrazně zvýšené hodnoty NT-proBNP u 5 (26,3 %) pacientů. Vzestup NT-proBNP odráží zatížení myokardu v důsledku kardiotoxického účinku podané léčby, a je tedy projevem kardiotoxicity. V rámci prevence toxicity léčby je v peritransplantačním období podávána i.v. hydratace o objemu 2–4 litry denně. Na skupině 15 pacientů s AL jsme prokázali, že samotná hydratace u hematoonkologických pacientů bez podání kardiotoxické léčby nevede k signifikantnímu vzestupu NT-proBNP (24). Navíc konstantní objem parenterální hydratace v celém peritransplantačním období a výrazné změny koncentrací NT-proBNP v celém souboru (viz graf 1) potvrzují, že i.v. hydratace není hlavním faktorem způsobujícím vzestup NT-proBNP v peritransplantačním období. Dále jsme sledovali ovlivnění koncentrací NT-proBNP jinými faktory jako horečka, tepová frekvence, krevní tlak, mukozitida, koncentrace hemoglobinu a CRP. Nenalezli jsme statisticky významnou korelaci mezi koncentrací NT-proBNP a těmito faktory. Renální dysfunkce, která může vzhledem k částečné exkreci natriuretických peptidů ledvinami mírně ovlivnit jejich výslednou hladinu, nebyla přítomna u žádného pacienta.

Stanovením natriuretických peptidů v souvislosti s podáním HD-CHT a TKB se zabývaly 3 práce z nedávné doby (18–20). V těchto studiích byl popsán významný vzestup BNP/NT-proBNP po HD-CHT a TKB u většiny pacientů. Perzistující vzestup BNP/NT-proBNP byl zaznamenán u 33–47 % pacientů. U pacientů s perzistujícím vzestupem BNP/NT-proBNP byl během následného sledování častější výskyt srdeční dysfunkce než u ostatních pacientů. Výsledky ukazují, že monitorování BNP/NT-proBNP by mohlo identifikovat rizikové pacienty pro rozvoj kardiální dysfunkce po HD-CHT a TKB.

V našem souboru byly zvýšené hodnoty NT-proBNP za 14 dní po TKB u většího procenta pacientů než ve studii Niwa a kol. – 63,2 % versus 45,6 % (19). Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben poměrně vysokou KD antracyklinů v našem souboru – již před podáním PR byly mírně zvýšené hodnoty NT-proBNP u 21,1 % pacientů. Hodnoty mohou být také ovlivněny počtem pacientů zařazených do studie.

Kardiospecifické markery

U všech pacientů zůstaly koncentrace cTnT negativní po PR a po TKB. U CK-MB mass došlo sice po PR k mírnému vzestupu, ale hodnoty zůstaly v mezích normy u všech pacientů. Tyto nálezy nejsou diagnostické pro poškození struktury kardiomyocytů během PR a TKB.

Stanovení srdečních troponinů je velmi citlivá metoda, která je schopna odhalit i minimální poškození myocytů po HD-CHT (16). V nedávno publikované studii na 703 onkologických pacientech byla nalezena pozitivita cTnI (≥ 0,08 ng/ml) do 72 hodin po HD-CHT u 208 (29,6 %)

Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 158
proLékaře.cz | 10.11.2026

pacientů (17). Pozitivita cTnI po HD-CHT byla spjata s významně větším poklesem EF LK a dalšími kardiálními příhodami během tříletého sledování.

Stanovení cTnT a cTnI je pro klinické využití ekvivalentní, ale pouze stanovení cTnT je v současnosti standardizováno (25, 26). Podle výsledků Cardinale a kol. bychom očekávali alespoň nízkou pozitivitu cTnT asi u 5 pacientů. I přes použití vysoce senzitivní metody na stanovení cTnT s citlivostí 0,01 ng/ml nebyla v našem souboru zaznamenána pozitivita cTnT u žádného pacienta. Nález je ve shodě se studií Aunera a kol., ve které podání HD-C v kombinaci s TBI 12 Gy nevedlo k pozitivitě cTnT u žádného z 30 hematoonkologických pacientů (27). Ani v menší studii Benvenuta a kol. nedošlo po HD-C k vzestupu cTnI (28).

Rutinní použití srdečních troponinů při monitorování kardiotoxicity onkologické léčby nemůže být vzhledem k nejednotnosti vyšetření a výsledků v současnosti zavedeno do klinické praxe.

Echokardiografie

V časném období po PR a TKB došlo k poklesu EF LK (63,4±1,9 % versus 61,4±3,5 %), který byl statisticky významný ($p < 0,05$). Ale pouze u 1 pacienta (5,3 %) došlo k poklesu EF LK o více než 10 % a k rozvoji systolické dysfunkce LK se srdečním selháváním. U ostatních pacientů zůstala EF LK v normě. Po podání PR a TKB se nově objevila diastolická dysfunkce LK u 3 pacientů (jednalo se o poruchu relaxace, restrikční typ plnění LK nebyl u žádného pacienta). De novo rozvoj malého perikardiálního výpotku po PR a TKB u 2 (10,5 %) pacientů a přítomnost výpotku celkem u 6 (31,6 %) pacientů je nižší než je udáváno v literatuře. Po podání HD-C v PR byl popsán perikardiální výpotek až u 90 % pacientů (29). Změny ECHO parametrů v peritransplantačním období přičítáme jak akutnímu vlivu PR a TKB, tak vlivu předchozí léčby antracykliny.

U 1 pacienta (5,3 %) došlo v peritransplantačním období k manifestaci kardiotoxicity (viz výše). Tento pacient měl před PR na ECHO vyšetření normální systolickou a diastolickou funkci LK a malý perikardiální výpotek. Hodnota NT-proBNP den před PR byla 319,9 pg/ml, což byla jednoznačně nejvyšší hodnota v celém souboru. Zdá se, že přidání vyšetření NT-proBNP ke standardně prováděnému ECHO vyšetření před PR a TKB by mohlo odhalit rizikové pacienty pro rozvoj kardiotoxicity v peritransplantačním období.

Limitací studie je poměrně malý počet pacientů zařazených do studie. Jsme si vědomi, že velikost souboru mohla do jisté míry ovlivnit statistickou analýzu a prezentované závěry.

Závěr

Naše výsledky ukazují, že podání PR a TKB je u většiny pacientů s AL provázeno akutní neurohumorální aktivací (významný vzestup NT-proBNP). Perzistující elevace NT-proBNP, v našem souboru u 12 (63,2 %) pacientů, naznačují subklinickou kardiotoxicitu (riziko pro rozvoj srdečního selhání) a vyžadují další sledování v čase. Více vyjádřené elevace NT-proBNP při podání vyšších KD antracyklinů a při podání PR obsahujícího kombinaci HD-CHT s radioterapií potvrzují, že tyto léčebné postupy jsou více kardiotoxické a nepříliš vhodné pro pacienty s kumulací rizikových faktorů kardiotoxicity. Prediktivní hodnota těchto změn pro vývoj kardiální dysfunkce v budoucnosti není jasná a musí být teprve stanovena.

Podání PR a TKB může vést k rozvoji manifestní kardiotoxicity – v našem souboru u 1 pacienta (5,3 %). Tento pacient měl před PR nejvyšší hodnotu NT-proBNP v celém souboru (319,9 pg/ml). Zdá se, že přidání vyšetření NT-proBNP k ostatním diagnostickým metodám by mohlo přispět k odhalení rizikových pacientů pro rozvoj kardiotoxicity a k časné diagnostice kardiální dysfunkce v peritransplantačním období. Limitací zavedení do rutinní praxe zůstává poměrně vysoká cena tohoto vyšetření a nutnost opakovaného měření k hodnocení dynamiky během léčby.

Negativní koncentrace cTnT a normální CK-MB mass ukazují, že během PR a TKB nedochází k detekovatelnému poškození struktury kardiomyocytů. Rutinní stanovení kardiospecifických markerů v peritransplantačním období u asymptomatických pacientů se nezdá být přínosné pro detekci kardiotoxicity.

Kardiotoxicita hematoonkologické léčby se objevuje zejména při kombinaci více potenciálně kardiotoxických postupů, jak je tomu i v případě léčby AL. Jedná se o závažnou interdisciplinární problematiku, která vyžaduje úzkou spolupráci hematoonkologa s kardiologem.

Literatura

1. **Horáček J, Pudil R, Tichý M, Jebavý L, Slováček L.** Kardiotoxicita protinádorové léčby. Trans Hemat dnes 2004; 10: 62–69.
2. **Shan K, Lincoff AM, Young JB.** Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med 1996; 125: 47–58.
3. **Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al.** Cardiotoxicity associated with high dose cyclofosfamide therapy. Arch Intern Med 1981; 141: 758–763.
4. **Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al.** Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. Blood 1986: 68; 1114–1118.
5. **Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al.** Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 323–334.
6. **Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al.** Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. Circulation 2004; 109: 3122–3131.
7. **Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al.** Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. Oncology 1996; 53: 461–470.
8. **Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Van Veldhuisen DJ, et al.** Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. Cancer Treat Rev 1999; 25: 237–247.
9. **Elbl L, Hrstková H, Chaloupka V, et al.** Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. Vnitř Lék 2002; 48: 981–988.

Trans zlom 3 30.10.2006 9:44 Stránka 159
proLékaře.cz | 10.11.2026

10. **Sparano JA, Brown DL, Wolff AC.** Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity. The role of troponins and other markers. Drug Saf 2002; 25: 301–311.
11. **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; 90: 195–203.
12. **Remme WJ, Swedberg K.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527–1560.
13. **Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al.** Clinical application of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003; 24: 1710–1718.
14. **De Lemos JA, Morrow DA.** Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 (Suppl 4): 37–46.
15. **Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al.** Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 517–522.
16. **Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al.** Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. Clin Chem 2003; 49: 248–252.
17. **Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al.** Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation 2004; 109: 2749–2754.
18. **Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al.** Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 309–313.
19. **Niwa N, Watanabe E, Hamaguchi M, et al.** Early and late elevation of plasma atrial and brain natriuretic peptides in patients after bone marrow transplantation. Ann Hematol 2001; 80: 460–465.
20. **Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? Clin Chem 2005; 51: 1405–1410.
21. **Hess G, Runkel S, Zdunek D, et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. Clin Lab 2005; 51: 167–172.
22. **Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al.** Troponin as a marker of myocardiac damage in drug-induced cardiotoxicity. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 457–472.
23. **Aschermann M, et al.** Kardiologie. 1. vyd. Praha, Galén, 2004. 1481 s.
24. **Horáček JM, Pudil R, Jebavý L, et al.** The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. Neoplasma 2005; 52: 430–434.
25. **Panteghini M.** The measurement of cardiac markers: where should we focus? Am J Clin Pathol 2002; 118: 354–361.
26. **Tichý M, Friedecký B, Palička V, Horáček J, Jebavý L, Pudil R.** Současné názory na stanovení a klinické využití kardiomarkerů. Klin Biochem Metab 2005; 13: 98–102.
27. **Auner HW, Tinchon C, Brezinschek RI, et al.** Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarization indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. Eur J Haematol 2002; 69: 1–6.
28. **Benvenuto GM, La Vecchia L, Morandi P, et al.** Assessment of cardiotoxicity of high dose cyclophosphamide with electrocardiographic, echocardiographic, and troponin I monitoring in patients with breast tumors. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1457–1463.
29. **Petersen FB, Bearman SI.** Preparative regimens and their toxicity. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. Bone marrow transplantation. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1994; 79–83.

Práce byla podpořena z výzkumného záměru MO 0FVZ 0000 503, řešeného na Univerzitě obrany – Fakultě vojenského zdravotnictví v Hradci Králové.

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

Došlo do redakce: 6. 2. 2006
Přijato: 6. 6. 2006