

## Monitorování kardiotoxicity indukční léčby akutních leukémií biochemickými markery

Horáček J. M.<sup>1,4</sup>, Pudil R.<sup>2</sup>, Tichý M.<sup>3,4</sup>, Jebavý L.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup>I. interní klinika, Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>3</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>4</sup>Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové

### SOUHRN

**Úvod:** Kardiotoxicita je známou a závažnou komplikací protinádorové léčby. Největší riziko představují antracykliny. Do popředí zájmu diagnostiky kardiotoxicity se dostávají biochemické markery poškození struktury a funkce myokardu, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení.

**Cíl studie:** Monitorování kardiotoxicity indukční léčby akutní myeloidní leukémie (AML) a zhodnocení možnosti využití biochemických markerů v časně diagnostice kardiotoxicity.

**Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno 15 pacientů s nově diagnostikovanou AML (9 mužů a 6 žen, průměrný věk 43,7 ± 10,6 let). Všichni pacienti dostali indukční léčbu obsahující střední dávky Cytarabinu (8krát 1,5 g/m<sup>2</sup>) a Idarubicin (IDA) 12 mg/m<sup>2</sup>/den i. v. 1., 3. a 5. den (celkem 36 mg/m<sup>2</sup> = 1/4 maximální kumulativní dávky). Koncentrace NT-proBNP byly měřeny před zahájením léčby, den po podání každé dávky IDA, s odstupem 14 dní a přibližně 1 měsíce, tj. před podáním dalšího cyklu chemoterapie. Kardiospecifické markery (cTnT, CK-MB mass) byly stanovovány před zahájením léčby a po podání poslední dávky IDA.

**Výsledky:** Vstupní hodnota NT-proBNP u pacientů s nově diagnostikovanou AML byla 129,7 ± 59,6 pg/ml. Po podání 1. dávky IDA došlo ke statisticky významnému vzestupu na 307,3 ± 171,4 pg/ml (p = 0,02). U většiny pacientů podání 2. a 3. dávky IDA již nevedlo k dalšímu vzestupu NT-proBNP a hodnoty s odstupem 2 a 4 týdnů se významně nelišily od vstupních hodnot. U 1 pacienta však byl zaznamenán vzestup NT-proBNP i po dalších dávkách IDA (po 3. dávce IDA 786,2 pg/ml) a s odstupem 14 dnů u něj došlo k rozvoji srdečního selhávání na podkladě diastolické dysfunkce levé komory prokázané echokardiograficky. Hodnota NT-proBNP byla 1184,0 pg/ml, po léčbě diuretiky nastal významný pokles. Koncentrace cTnT a CK-MB mass před podáním indukční léčby AML i po ní byly v mezích normálních hodnot.

**Závěry:** Naše výsledky ukazují, že indukční léčba AML (IDA 36 mg/m<sup>2</sup> a střední dávky Cytarabinu): 1. Nevede k detekovatelnému poškození struktury myocytů; 2. Je u všech pacientů provázena akutní neurohumorální aktivací (přechodná elevace NT-proBNP), která naznačuje akutní subklinickou kardiotoxicitu; 3. Může vést k rozvoji srdečního selhání a NT-proBNP se zdá být slibným časným markerem a prediktorem této komplikace.

**Klíčová slova:** NT-proBNP, kardiomarkery, kardiotoxicita, antracykliny, akutní leukémie.

### SUMMARY

**Horáček J. M., Pudil R., Tichý M., Jebavý L.: Monitoring of Cardiotoxicity during Induction Chemotherapy in Acute Leukemia with Biochemical Markers**

**Introduction:** Cardiotoxicity is a well-known and serious complication of antitumorous treatment. Anthracyclines represent the greatest risk. Biochemical markers of structural and functional myocardial damage have been gaining ground in cardiotoxicity diagnostics.

**Design:** Monitoring of cardiotoxicity during induction chemotherapy in acute myeloid leukemia (AML) patients and assessment of potential for use of biochemical markers in early diagnostics of cardiotoxicity.

**Patients and Methods:** 15 consecutive adult patients with a newly diagnosed AML (9 male and 6 female, mean age 43.7 ± 10.6 years) participated in the study. The patients received induction chemotherapy containing intermediate doses of Cytarabine (8 × 1.5 g/m<sup>2</sup>) and Idarubicin (IDA) 12 mg/m<sup>2</sup>/day intravenously on 1st 3rd and 5th day (in total 36 mg/m<sup>2</sup> = 1/4 of the maximum cumulative dose). Serial measurements of serum NT-proBNP concentrations were performed at the baseline, the day following each IDA infusion, after 14 days and after circa 1 month, i.e. before the next chemotherapy. Cardiospecific markers (cTnT, CK-MB mass) were measured at the baseline and after the last IDA infusion.

**Results:** The mean baseline concentration of NT-proBNP in newly diagnosed AML patients was 129.7 ± 59.6 pg/ml. The mean value of the NT-proBNP concentration increased after the first IDA infusion to 307.3 ± 171.4 pg/ml (P = 0.02). In most of the patients the second and the third IDA infusions were not associated with a further increase in the NT-proBNP value and values after 2 or 4 weeks were not significantly different from the baseline. However, in one of the patients the NT-proBNP values were increasing after each IDA infusion (after the last one 786.2 pg/ml) and within 14 days he developed congestive heart failure due to left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography. At that time the NT-proBNP value was 1184.0 pg/ml; after diuretics it decreased significantly. In all patients plasma cTnT and CK-MB mass concentrations were within the reference interval at the baseline and after the induction chemotherapy.

**Conclusions:** Our results show that induction chemotherapy in AML (IDA 36 mg/m<sup>2</sup> and intermediate doses of Cytarabine): 1. does not cause detectable damage of the myocyte structure; 2. is in all patients associated with acute neurohumoral activation (transient elevation of NT-proBNP) indicating acute subclinical cardiotoxicity, 3. may lead to congestive heart failure and NT-proBNP seems to be a promising early marker and predictor of this complication.

**Key words:** NT-proBNP, cardiomarkers, cardiotoxicity, anthracyclines, acute leukemia.

## Úvod

Antracykliny jsou účinná cytostatika používaná v léčbě hematologických malignit a řady solidních nádorů u dětí i dospělých. Jejich terapeutický potenciál je limitován kardiotoxicitou, která může být ireverzibilní a život ohrožující (1). Incidence kardiotoxicity antracyklinů závisí především na kumulativní dávce léku (2). Pro jednotlivé antracykliny jsou stanoveny maximální doporučené kumulativní dávky (pro Daunorubicin a Doxorubicin 550 mg/m<sup>2</sup>, pro Idarubicin 100–150 mg/m<sup>2</sup>). Nejčastějšími projevy kardiotoxicity antracyklinů jsou arytmie, „myocarditis-pericarditis“ syndrom, dysfunkce či selhání levé komory srdeční, popsán byl i infarkt myokardu. Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu antracyklinů na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Závažným problémem je pozdní kardiotoxicita, která se projevuje jako kardiomyopatie a srdeční selhání více než 1 rok po ukončení léčby (3).

Vzhledem k riziku chronické a pozdní kardiotoxicity je důležité sledovat kardiální funkce jak během léčby antracykliny, tak po jejím ukončení. K monitorování kardiotoxicity se běžně užívá echokardiografie (ECHO), která umožňuje neinvazivní hodnocení srdeční funkce (4). ECHO vyšetření vyžaduje specialistu, není vždy dostupné na onkologickém oddělení a může být limitováno vyšetřitelností pacienta (např. obezita, emfyzém, nádory v mediastinu). Z tohoto důvodu jsou zkoumány i jiné možnosti k detekci kardiotoxicity. V poslední době jsou za tímto účelem studovány biochemické markery poškození myokardu.

Natriuretické peptidy (ANP, BNP, NT-proBNP) jsou secernovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení (5). Aktivní hormon BNP a inaktivní peptid NT-proBNP jsou produkovány především v srdečních komorách a jsou více spjaty s dysfunkcí levé komory srdeční. V kardiologii se dnes běžně užívají k diagnostice srdečního selhání, odrážejí jeho tíži. Ukazuje se, že stanovení natriuretických peptidů by mohlo být užitečné pro predikci srdečního selhávání, BNP diagnostikuje významný počet nemocných s klinicky a ECHO neobjevenými známkami srdečního selhávání (6).

Použitelnost natriuretických peptidů jako markerů antracyklinové kardiotoxicity byla studována v několika poměrně malých studiích (7, 8, 9, 10, 11). Výsledky některých studií naznačují, že natriuretické peptidy by mohly být potenciálními markery k detekci kardiotoxicity indukované antracykliny, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení. Kardiospecifické markery (srdeční troponiny – cTnT, cTnI; CK-MB) byly také studovány, ale výsledky klinických studií nejsou jednoznačné (12, 13, 14, 15).

Výhodou biochemických markerů je jejich dostupnost, dobrá reprodukovatelnost a u natriuretických peptidů zejména jejich vysoká negativní prediktivní hodnota.

## Cíl studie

Cílem studie bylo monitorování kardiotoxicity indukční léčby akutní myeloidní leukémie (AML) biochemickými markery poškození srdce (NT-proBNP, cTnT, CK-

-MB mass) a ECHO ukazateli funkce levé komory srdeční. Práce měla odpovědět na 2 otázky:

1. Zda dochází k poškození struktury či funkce myokardu po podání indukční chemoterapie obsahující Idarubicin (IDA) v dávce 36 mg/m<sup>2</sup> (= 1/4 maximální kumulativní dávky).
2. Zda je možné využít některý z biochemických markerů pro časnou diagnostiku, popř. predikci rozvoje kardiálních komplikací.

## Soubor a metodika

*Charakteristiky souboru a léčba.* Do studie bylo zařazeno 15 dospělých pacientů s nově diagnostikovanou AML. V souboru bylo 6 žen a 9 mužů, s průměrným věkem 43,7 ± 10,6 let (rozptyl 24–61). Dva pacienti měli dobře korigovanou arteriální hypertenzi, ostatní pacienti se neléčili pro žádné kardiovaskulární onemocnění. Všichni pacienti měli normální systolickou i diastolickou funkci na vstupním ECHO vyšetření. Jeden pacient byl febrilní před zahájením léčby. Průměrná hodnota CRP celého souboru byla 17,1 ± 19,5 mg/l. Tepová frekvence při přijetí byla 83,6 ± 8,7 tepů/min, 2 pacienti měli mírnou tachykardii. Vstupní koncentrace hemoglobinu byla 94,7 ± 9,9 g/l. Všichni pacienti měli během studie normální ledvinové a jaterní funkce. Studie byla schválena místní etikou komisí, všichni účastníci podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Všichni pacienti byli léčeni indukční chemoterapií ve složení IDA 12 mg/m<sup>2</sup>/den i. v. ve 2hodinové infuzi 1., 3., 5. den (celkem 36 mg/m<sup>2</sup>) a střední dávka Cytarabinu (1,5 g/m<sup>2</sup> 2krát denně i. v. ve 3hodinové infuzi 1., 3., 5., 7. den; celkem 12 g/m<sup>2</sup>). Po podání indukční léčby se u 6 pacientů rozvinula febrilní neutropenie, ale pouze 2 z nich nebyli afebrilní v době měření biochemických markerů. Kortikoidy nebyly podávány, během studie pacienti neměli známky hyperhydratace. Dva pacienti s arteriální hypertenzí byli léčeni betablokatory, jiná kardioaktivní medikace nebyla podávána.

*Sledování kardiotoxicity.* Schéma studie je uvedeno v tabulce 1.

Table 1. Study scheme

Clinical evaluation	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NT-proBNP	X		X		X		X	X	X
cTnT, CK-MB mass	X						X		
Echocardiography	X						X		
Idarubicin infusion		↑		↑		↑			
Days of treatment (D)	0	1	2	3	4	5	6	20	30–50

*Biochemické markery.* Plazmatické koncentrace NT-proBNP byly měřeny před zahájením léčby (D0), den po podání každé dávky IDA (D2, D4, D6), s odstupem 14 dní (D20) a asi 1 měsíce, tj. před podáním dalšího cyklu chemoterapie (D30-50). Kardiospecifické markery (cTnT, CK-MB mass) byly stanoveny před zahájením léčby (D0) a po podání poslední dávky IDA (D6).

Vzorky žilní krve byly získány z kanyly po 30minutovém klidu na lůžku vleže, odběr byl proveden do ochlazených zkumavek s EDTA. Krev byla centrifugována,

plazma ihned stažena, zamražena a skladována při  $-27^{\circ}\text{C}$  do doby stanovení. Plazmatické koncentrace biochemických markerů byly měřeny na analyzátoru Elysia 1010 (Roche Diagnostics). Na základě výsledků řady studií koncentrace 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 (16). CRP bylo měřeno soupravami RCRP (0,5–250 mg/l) na přístroji Dimension AR (Dade Behring).

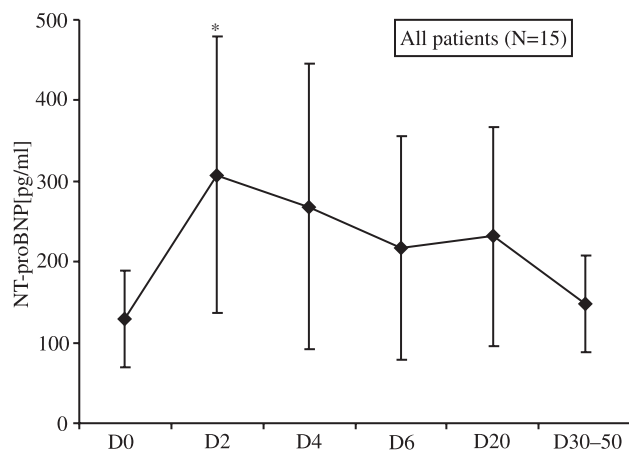
**Echokardiografie.** Echokardiografické vyšetření bylo provedeno před podáním indukční chemoterapie a po ní (D0, D6). Vyšetření provedl zkušený echokardiografista na přístroji Hewlett Packard Image Point. Hodnotil parametry systolické a diastolické funkce levé komory srdeční.

**Statistická analýza.** Statistické hodnocení bylo provedeno programem „Statistica for Windows, Version 5.0“. Použita byla multivariální analýza rozptylu (MANOVA) a párové t-testy. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

## Výsledky

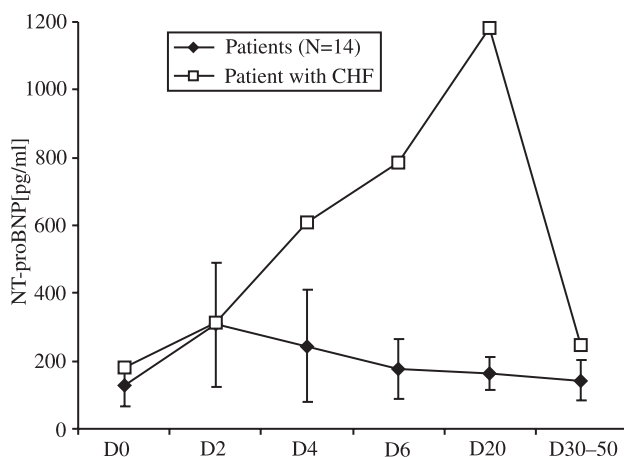
Vstupní koncentrace NT-proBNP u pacientů s nově diagnostikovanou AML byla  $129,7 \pm 59,6$  pg/ml (rozptyl 54,8–230,1 pg/ml). Vstupní hodnota NT-proBNP byla nad horním limitem referenčního rozmezí (100 pg/ml pro muže, 150 pg/ml pro ženy) u 5 pacientů. Po podání 1. dávky IDA došlo ke statisticky významnému vzestupu na  $307,3 \pm 171,4$  pg/ml ( $p = 0,02$ ). U většiny pacientů podání 2. a 3. dávky IDA již nevedlo k dalšímu vzestupu koncentrace NT-proBNP a hodnoty s odstupem 2 a 4 týdnů se významně nelišily od vstupních hodnot. U 1 pacienta byl však vývoj plazmatických koncentrací NT-proBNP odlišný. Jednalo se o 55letého muže bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze, s normálním vstupním ECHO nálezem a vstupním NT-proBNP 179,3 pg/ml. Plazmatické koncentrace NT-proBNP postupně stoupaly po podání každé dávky IDA – 314,9 pg/ml (D2), 610,2 pg/ml (D4) a 786,2 pg/ml (D6). V D6 bylo ECHO vyšetření normální, pacient neměl symptomy srdečního selhávání. Teprve s odstupem 14 dní (D20) nastal rozvoj symptomů srdečního selhávání (dušnost, periferní otoky). V tu dobu koncentrace NT-proBNP byla 1184,0 pg/ml. Bylo provedeno ECHO vyšetření, které ukázalo diastolickou dysfunkci levé komory srdeční (EF 60 %, E/A 0,78, DT 220 ms, IRP 70 ms). Pacient byl léčen diuretiky, po kterých NT-proBNP pokleslo na 245,4 pg/ml. Během sledování byl pacient afebrilní, jeho ledvinné a jaterní funkce byly normální. Průběh plazmatických koncentrací NT-proBNP v období indukční léčby AML uvádějí grafy 1 a 2.

Indukční chemoterapie je podávána s i. v. hydratací (2–3 l krystaloidů denně) při celkově vyrovnané bilanci tekutin. Ke zhodnocení možného vlivu hydratace na vzestup NT-proBNP po první dávce IDA jsme vytvořili kontrolní skupinu, ve které bylo 15 pacientů léčených pro akutní leukémii. V kontrolní skupině bylo 5 žen a 10 mužů, s průměrným věkem  $42,8 \pm 9,4$  let. Všichni pacien-



**Fig. 1.** NT-proBNP values during induction therapy in AML patients (15 pts)

The values are mean  $\pm$  SD, \* $P < 0.05$ .



**Fig. 2.** NT-proBNP values during induction therapy in AML patients (14 vs. 1 pt)

The values represent mean  $\pm$  SD.

ti byly afebrilní, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a bez poruchy ledvinných či jaterních funkcí. Kontrolní pacienti byli přijati do nemocnice 1 den před plánovanou chemoterapií (D-1) a dostávali pouze i. v. hydrataci na 24 hodin ( $2,5 \pm 0,6$  l krystaloidů). Hladiny NT-proBNP byly měřeny bezprostředně před podáním krystaloidů a po něm. Průměrná hodnota NT-proBNP vzrostla pouze mírně, ze  $132,7 \pm 60,8$  pg/ml (D-1) na  $146,3 \pm 73,3$  pg/ml (D0), NS ( $p = 0,33$ ). Většina kontrolních pacientů byla navíc v minulosti léčena antracykliny, což mohlo také přispět k mírnému vzestupu NT-proBNP.

Dále jsme sledovali ovlivnění koncentrací NT-proBNP jinými faktory jako anamnéza arteriální hypertenze, horečka, tepová frekvence, koncentrace hemoglobinu a CRP. Nenalezli jsme statisticky významnou asociaci mezi změnami NT-proBNP a těmito faktory.

Koncentrace cTnT a CK-MB mass před i po podání indukční léčby AML byly v mezích normálních hodnot a rozdíly nebyly statisticky významné (tab. 2).

**Table 2.** Concentrations of cardiospecific markers during induction therapy in AML patients (15 patients)

Cardiospecific markers	Baseline (D0)	After Ida (D6)	P
cTnT (ng/ml)	< 0.01	< 0.01	NS
CK-MB mass (ng/ml)	0.85 ± 0.26	0.78 ± 0.22	NS

cTnT: sensitivity of the method 0.01 ng/ml

CK-MB mass: normal range 0.10–4.94 ng/ml

ECHO vyšetření bylo provedeno před léčbou a po indukční léčbě. Nezaznamenali jsme významné změny v systolické funkci levé komory srdeční (EF 64,5 ± 5,2 vs 64,5 ± 4,1%, NS). Den po podání poslední dávky IDA byly nalezeny echokardiografické známky poruchy diastolické funkce levé komory srdeční u 2 asymptomatických pacientů (13,3%). U výše uvedeného pacienta se rozvinulo akutní diastolické srdeční selhání s odstupem 14 dní od poslední dávky IDA. Po podání IDA jsme v celém souboru našli významné prodloužení DT (decelerační čas časného plnění levé komory srdeční, jeden z parametrů diastolické funkce): 166,3 ± 26,4 vs 197,3 ± 33,7 ms,  $p < 0,01$ ; rozdíly v ostatních parametrech nedosáhly statistické významnosti. U 3 pacientů (20 %) byl po podání indukční léčby nově diagnostikován malý perikardiální výpotek.

## Diskuse a závěr

Kardiotoxicita je závažnou a poměrně častou komplikací protinádorové léčby. Byla doporučena řada metod ke sledování kardiálních funkcí během léčby antracykliny a po jejím ukončení (3, 4, 17).

V poslední době se také studují biochemické markery poškození myokardu, zejména natriuretické peptidy. Bauch et al. měřili prospektivně plazmatické koncentrace ANP u 16 dětí léčených antracykliny. U 2 ze 6 pacientů se zvýšenými hladinami ANP se za 3 týdny po léčbě objevilo srdeční selhání bez předchozího poklesu EF levé komory srdeční (7). Naopak Yamashita et al. u 30 onkologických pacientů léčených antracykliny zjistili, že zvýšené plazmatické hladiny ANP byly pozdním jevem, ke kterému došlo až při rozvoji srdečního selhání (11). Tikanoja et al. ve své studii prokázali významně zvýšené sérové hladiny NT-ANP u pacientů po léčbě antracykliny ve srovnání s kontrolní skupinou spárouvanou podle věku, délka sledování po léčbě byla 0,9 až 13 let (9). Suzuki et al. našli významně zvýšené hodnoty BNP během léčby antracykliny, ale u většiny pacientů byly tyto změny pouze přechodné. Na druhou stranu, u 2 ze 3 pacientů s přetrvávajícím zvýšením hladin BNP došlo následně k úmrtí na oběhové selhání. Navíc vzestup hladin BNP koreloval s diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční (10). Natriuretické peptidy se proto zdají být užitečné pro detekci subklinické kardiotoxicity během dlouhodobého podání antracyklinů.

Akutní účinky antracyklinů na natriuretické peptidy jsou málo známé. Existuje pouze 1 práce zabývající se změnami natriuretických peptidů během podání antracyklinů a krátce po něm (8). Nousiainen et al. měřili koncentrace ANP a BNP během podání antracyklinů u 10 pacientů s akutní leukémií nebo myelodysplas-

tickým syndromem. Plazmatické koncentrace obou natriuretických peptidů stoupaly po podání každé dávky IDA a vzestup plazmatických koncentrací BNP koreloval s dilatací levé komory srdeční. Tyto změny podle autorů naznačují subklinickou myokardiální dysfunkci. U žádného pacienta ve studii nedošlo k manifestaci kardiotoxicity.

V naší studii jsme zjistili statisticky významný vzestup NT-proBNP pouze po podání první dávky IDA, který nepokračoval po podání dalších dávek IDA. V kontrolní skupině jsme prokázali, že samotná hydratace u pacientů s akutní leukémií nezpůsobila významný vzestup v NT-proBNP. Námí zjištěný vzestup NT-proBNP po podání 1. dávky IDA byl tedy způsoben vlastním kardiotoxickým účinkem IDA. Tyto výsledky ukazují, že podání IDA je provázáno akutní neurohumorální aktivací (přechodný vzestup NT-proBNP), což je projevem akutní subklinické kardiotoxicity tohoto cytostatika.

Další biochemické markery, které byly v poslední době studovány v diagnostice antracyklinové kardiotoxicity, jsou srdeční troponiny (cTnT, cTnI) a CK-MB. Tyto kardioprotektivní markery odrážejí myokardiální poškození z různých příčin. V experimentálních studiích byly prokázány elevace cTnT po podání antracyklinů (13, 18). Klinických studií je poměrně málo a výsledky jsou rozporuplné. Fink et al. sledovali cTnT a CK-MB mass během 35 cyklů chemoterapie s antracykliny u 22 dětí a nezaznamenali žádný vzestup v období 72 hodin po podání antracyklinů (12). Na druhou stranu, Lipshultz et al. našli zvýšené koncentrace cTnT u 15 dětí léčených Doxorubicinem. Zjistili, že míra zvýšení cTnT předpovídala dilataci a ztenčení stěny levé komory srdeční za 9 měsíců, což naznačuje, že zvýšená koncentrace cTnT může předpovídat následnou subklinickou či klinickou kardiální morbiditu (14). Missov et al. také popsali zvýšené koncentrace cTnI u 30 pacientů léčených antracykliny ve srovnání s onkologickými pacienty bez antracyklinové léčby a zdravými kontrolami. Byla ale použita vysoce senzitivní immunoassay na cTnI (hodnoty v pg/ml) a tyto elevace jsou nedetekovatelné současnými konvenčními metodami. Koncentrace CK-MB mass byly v mezích normy u všech pacientů (15).

V naší studii nebylo podání indukční chemoterapie s IDA v kumulativní dávce 36 mg/m<sup>2</sup> provázáno žádným vzestupem kardioprotektivních markerů (cTnT, CK-MB mass). To znamená, že IDA v této kumulativní dávce nezpůsobuje detekovatelné poškození struktury myocytů. Kardioprotektivní markery se proto nezdají být přínosné pro detekci kardiotoxicity u pacientů s nižšími kumulativními dávkami antracyklinů.

ECHO se velmi často používá při monitorování kardiotoxicity. Typickou manifestací antracyklinové kardiomyopatie je postupná dilatace levé komory srdeční s progresivním poklesem EF (19). Je známo, že porucha diastolické funkce levé komory srdeční může být prvním ukazatelem srdečního selhání a může předcházet rozvoji systolické dysfunkce levé komory. Zhoršení diastolické funkce levé komory srdeční je považováno za známku subklinické kardiotoxicity antracyklinů (20).

Indukční chemoterapie s IDA nezpůsobila v našem souboru žádný pokles EF levé komory srdeční na ECHO vyšetření. Toto jsme očekávali, protože kumulativní dávka IDA byla poměrně nízká a vyšetření bylo provedeno krátce po podání cytostatika. V našem souboru jsme ale zjistili ECHO známky diastolické dysfunkce celkem u 3 pacientů (20 %). Dále jsme zjistili statisticky významné prodloužení jednoho z parametrů diastolické funkce (DT). Tyto nálezy ukazují, že IDA již v dávce 36 mg/m<sup>2</sup> vede ke zhoršení diastolické funkce levé komory srdeční, což je známkou akutní subklinické kardiotoxicity. Navíc *de novo* rozvoj perikardiálního výpotku u 3 pacientů (20 %) může svědčit o toxickém účinku indukční chemoterapie s IDA na perikard.

Studie je limitována poměrně nízkým počtem zařazených pacientů. Přesto u 1 z pacientů došlo k manifestaci kardiotoxicity v podobě diastolického srdečního selhání za 2 týdny po podání indukční chemoterapie. U tohoto pacienta se ECHO známky diastolické dysfunkce objevily až při rozvoji symptomů srdečního selhání, zatímco významné elevace NT-proBNP byly pozorovány již během podání IDA, tedy více než 14 dní předem. Tento nález ukazuje, že NT-proBNP by mohl být slibným časným markerem a prediktorem rozvoje srdečního selhání po podání indukční chemoterapie obsahující IDA či jiné cytostatikum ze skupiny antracyklinů.

Zda jsou tyto akutní změny schopné predikovat chronickou a pozdní kardiotoxicitu není jasné a do studií by měl být zahrnut větší počet pacientů a také pacienti s vyššími kumulativními dávkami antracyklinů a dalšími rizikovými faktory pro rozvoj kardiotoxicity.

Měření natriuretických peptidů, zejména NT-proBNP a BNP, by mohlo přispět k časně detekci srdeční dysfunkce během chemoterapie antracykliny, limitací zavedení do rutinní praxe zůstává poměrně vysoká cena tohoto vyšetření.

Stanovování natriuretických peptidů by mohlo být přínosné i v klinických studiích hodnotících kardiotoxicitu nových cytostatik, a také ve studiích zabývajících se hodnocením efektu kardioprotektivních látek.

## Literatura

1. Shan, K., Lincoff, A. M., Young, J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 1, p. 47–58.
2. Von Hoff, D. D., Layard, W. M., Basa, P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 5, p. 710–717.
3. Elbl, L., Hrstková, H., Chaloupka, V., Novotný, J. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř. Léč.*, 2002, 48, 10, p. 981–988.
4. Meinardi, M. T., Van der Graaf, W. T. A., Van Veldhuisen, D. J., Gietema, J. A., De Vries, E. G. E., Sleijfer, D. T. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, 25, 4, p. 237–247.
5. 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, 1, p. 195–203.
6. Jabor, A., Pavlisová, M., Kluh, T., Bořil, P., Břešťan, D., Povolný J. Stanovení natriuretických peptidů umožňuje predikci srdečního selhávání. *Klin. Biochem. Metab.*, 1999, 7 (28), 1, p. 44–48.
7. Bauch, M., Ester, A., Kimura, B., Victorica, B. E., Kedar, A., Phillips, M. I. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer*, 1992, 69, 6, p. 1492–1497.
8. Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E. et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur. J. Haematol.*, 1998, 61, 5, p. 347–353.
9. Tikanoja, T., Riikonen, P., Perkkio, M., Helenius, T. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1998, 31, 2, p. 73–78.
10. Suzuki, T., Hayashi, D., Yamazaki, T. et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.*, 1998, 136, 2, p. 362–363.
11. Yamashita, J., Ogawa, M., Shirakusa, T. Plasma endothelin-1 as a marker for doxorubicin cardiotoxicity. *Int. J. Cancer*, 1995, 62, 5, p. 542–547.
12. Fink, F. M., Genser, N., Fink, C. et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1995, 25, 3, p. 185–189.
13. Herman, E. H., Lipschultz, S.E., Rifai, N. et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res.*, 1998, 58, 2, p. 195–197.
14. Lipschultz, S. E., Rifai, N., Sallan, S. E. et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 1997, 96, 8, p. 2641–2648.
15. Missov, E., Calzolari, C., Davy, J. M., Leclercq, F., Rossi, M., Pau, B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron. Artery Dis.*, 1997, 8, 8–9, p. 537–541.
16. Cowie, M. R., Jourdain, P., Maisel, A. et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 19, p. 1710–1718.
17. Ganz, W. I., Sridhar, K. S., Ganz, S. S., Gonzalez, R., Chakko, S., Serafini, A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, 53, 6, p. 461–470.
18. Adamcová, M., Geršl, V., Hrdina, R. et al. Cardiac troponin T as a marker of myocardial damage caused by antineoplastic drugs in rabbits. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1999, 125, 5, p. 268–274.
19. Giantris, A., Abdurrahman, L., Hinkle, A., Asselin, B., Lipschultz, S. E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1998, 27, 1, p. 53–68.
20. Cittadini, A., Fazio, S., D'Ascia, C. et al. Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.*, 1991, 12, 9, p. 1000–1005.

Do redakce došlo 18. 2. 2005.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan M. Horáček

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

jan.hor@post.cz