

Kardiovaskulární nežádoucí účinky protinádorových léčiv

David Dufek, Tibor Stračina, Marie Nováková

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Nádorová onemocnění představují druhou nejčastější příčinu úmrtí jak v České republice, tak v dalších členských státech EU. V roce 2010 bylo do Národního onkologického registru ČR (ÚZIS ČR, 2013) nahlášeno 82 606 nových případů maligních nádorů, což představuje nárůst asi 4 % oproti roku 2009 (1). Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou úmrtí v celé Evropě jsou onemocnění kardiovaskulárního systému (344 úmrtí na 100 000 obyvatel, dle Evropského statistického úřadu) (2) a u onkologické terapie jsou známy její kardiotoxické účinky, je nutné se zabývat kardioprotektivními technikami a vylepšením současné protinádorové terapie. V tomto přehledovém článku se věnujeme kardiotoxickým účinkům hlavních skupin cytostatických léčiv a potencionálním metodám snížení těchto nežádoucích efektů protinádorové terapie.

Klíčová slova: protinádorová léčiva, kardiovaskulární nežádoucí účinky, kardioprotekce.

Cardiovascular side effects of antitumour drugs

Cancer represents the second most frequent cause of mortality in the Czech Republic as well as in all other EU member countries. In 2010, there were 82 606 new cases of malignant tumours reported to National oncology registry of the Czech Republic, which means about 4 % increase as compared to 2009. Taking into account that cardiovascular diseases are foremost reason of death in European countries and cardiotoxicity of chemotherapy is well known, there is a need to search for new cardioprotective techniques and improvements of actual anti-tumour protocols. This review focuses on cardiotoxic effects of main groups of cytostatic drugs and on potential methods decreasing these adverse side effects.

Key words: antitumor drugs, cardiovascular side effects, cardioprotection.

Onkologie 2014; 8(6): 264–268

Úvod

V roce 2012 byla Českým statistickým úřadem zaznamenána úmrtnost v důsledku nádorového onemocnění v počtu 27 334 (diagnóza C00 – C97: maligní novotvary) (3). Vyšší mortalitu vykazovali muži (15 010) oproti ženám (12 324), přičemž nejvíce úmrtí na nádorová onemocnění bylo zaznamenáno ve věkové kategorii 75–79 let (3 841). Mezi nejčastější typy zhoubných novotvarů (ZN) patří karcinomy bronchů a plic, kolorekta, prsu a prostaty. Současná kvalita léčiv a nové metody terapie solidních tumorů i hematologických malignit umožnila snížení mortality v důsledku ZN mezi lety 2000 a 2010 o 10,9 % (1). U všech chemoterapeutických i radioterapeutických protokolů se však setkáváme s vysokým množstvím nežádoucích účinků, kromě jiného na kardiovaskulární systém. Vzhledem k tomu, že srdce je vitálním orgánem s nevelkou funkční rezervou a značně omezenou regenerační schopností, je kardiotoxický efekt terapeutik vždy mimořádně závažnou komplikací.

Protinádorová léčiva a jejich kardiovaskulární nežádoucí účinky

Užití chemoterapie s kurativním záměrem je téměř vždy spojeno s balancováním mezi snahou potlačit nádorové bujení na straně jedné a ne-

poškodit nežádoucími účinky už tak dost nemocného pacienta na straně druhé. V posledních třech desetiletích se značně změnilo spektrum léků užívaných v onkologické praxi. Na základě nových poznatků o biologii nádorů byly vyvinuty nové účinné látky, které působí proti nádorovému bujení na úrovni enzymatické či receptorové. Ovšem i některé tyto nové léky vykazují závažné nežádoucí účinky, včetně kardiovaskulárních.

Léčiva využívaná v protinádorové léčbě se navzájem významně liší mechanismem působení. Klasická cytostatika (např. inhibitory buněčného dělení) nejsou zcela selektivní pouze pro mutované (nádorové) buňky, ale zasahují také buňky zdravé, což představuje problém v jejich širším využití. V následujícím přehledu (tabulka 1) jsou uvedeny hlavní skupiny protinádorových léků a mechanismus jejich účinku.

Mezi nejzávažnější kardiovaskulární vedlejší účinky protinádorové léčby patří poškození srdečního svalu, které vede k dočasnému nebo trvalému snížení funkce levé komory. Jako důsledek chemoterapie se dokonce může rozvinout nebo plně projevit ischemická choroba srdeční. Časté jsou rovněž změny krevního tlaku a poruchy jeho autonomní regulace a též změny elektrické aktivity srdeční, projevující se jako arytmie či prodloužení QT intervalu. Níže jsou

představeny skupiny protinádorových léků s potenciálními kardiovaskulárními nežádoucími účinky. U každé je stručně popsán hlavní mechanismus účinku těchto léků a podrobněji jsou charakterizovány kardiovaskulární nežádoucí účinky.

Alkylační cytostatika

Alkylační cytostatika jsou látky inhibující průběh S-fáze buněčného cyklu. Léčivo obsahující alkylovou skupinu tvoří kovalentní vazby s nukleofilními částmi struktury molekuly DNA, což má za následek zastavení průběhu replikace DNA. Účinnost inhibice proliferace je závislá na aktivitě reparačních mechanismů buňky (4).

Běžně užívanou látkou z této skupiny je cyklofosfamid (Endoxan®, Cytosan®, Neosar®). Cyklofosfamidem indukovaná kardiotoxicita se může projevit jako tachyarytmie, srdeční selhání, hypotenze, myokarditida či perikarditida. Přesný mechanismus vzniku poškození srdce není znám. Diskutuje se efekt oxidačního stresu a poškození kapilár, které indukují aktivní metabolity cyklofosfamidu. Z literárních údajů vyplývá, že pravděpodobnost vzniku kardiálních obtíží je závislá na dávce (5). Po vysokodávkové terapii cyklofosfamidem byl popsán případ fulminantního rozvoje kongestivního srdečního

Tabulka 1. Skupiny protinádorových léčiv, mechanismus jejich účinku a běžně užívané účinné látky

Skupina léčiv	Mechanismus účinku	Běžně užívané látky
Alkylační cytostatika	cross-links DNA	cyklofosfamid, chlorambucil
Protinádorová antibiotika	blokace reparačních mechanismů, inhibice topoizomerázy I a II	doxorubicin, daunorubicin, bleomycin
Antimetabolity	inhibice syntetických enzymů buňky	6-merkaptopurin, metotrexát, 5-fluorouracil
Přírodní alkaloidy	destrukce mikrotubulárního aparátu mitotického vřeténka	taxol, vinblastin
Monoklonální protilátky	blokace specifického receptoru	bevacizumab, trastuzumab
Inhibitory tyrozinkináz	inhibice specifické tyrozinkinázy	sunitinib, imatinib, dosatinib, nilotinib

ho selhání s fatálním koncem (6). Dle Dhesi et al. (2013) nebyla prokázána zvýšená incidence kardiotoxického efektu indukovaného cyklofosfamidem při kumulativních dávkách menších než 100 mg/kg (5).

Protinádorová antibiotika

Protinádorová antibiotika jsou látky produkováné bakteriemi rodu *Streptomyces*. Hlavním mechanismem účinku je inhibice enzymu topoizomerázy I a II, čímž nedochází k rozplétání řetězce DNA a k následné replikaci. Může dojít i k interkalaci molekuly do řetězce DNA. Nejvýznamnější podskupinou protinádorových antibiotik jsou antracykliny, užívané v terapii hematologických malignit i solidních nádorů (karcinom prsu, ovaria, žaludku, bronchogenní karcinom, sakromy měkkých tkání, atd.). Antracykliny vykazují silné kardiotoxické účinky. Známe jsou akutní účinky na srdce; významnější jsou ovšem pozdní následky terapie, především doxorubicinová kardiomyopatie. Ta se může rozvinout až po dvou desetiletích od ukončení terapie a z tohoto důvodu ohrožuje zejména pediatrické pacienty léčené antracykliny. U dlouhodobě sledovaných pacientů léčených v dětství antracykliny byla pozorována snížená hodnota systolického a diastolického krevního tlaku (7). Popsána byla i snížená baroreflexní sensitivita, která je nejpravděpodobněji způsobena zvýšenou aktivitou parasympatiku. Snížení krevního tlaku může být vysvětleno přímou interakcí antracyklinů se sympatickými nervy arterií, které poté kontinuálně produkují noradrenalin; při elektrické stimulaci těchto nervů je naopak uvolnění noradrenalinu utlumeno (8).

Nejuživanějším zástupcem antracyklinů je doxorubicin (Adriamycin®, Rubex®). Jde o značně univerzální cytostatikum izolované z plísňe *Streptomyces peuceptius* v druhé polovině 20. století. Mechanismus jeho působení spočívá mimo jiné v oxidativním poškození buňky, způsobeném tvorbou komplexů s atomy železa či semichinonových radikálů, což vede k produkci

volných kyslíkových radikálů. Tím se naruší elektronové transportéry, dochází k oxidačnímu stresu a indukuje se apoptóza (9). Doxorubicin také inhibuje topoizomerázu II. Více účinný než doxorubicin je jeho alkoholový metabolit doxorubicinol, který zároveň vykazuje vyšší toxicitu. Toxický účinek je dávkově závislý: proces destrukce myokardu byl popsán i při nízkých kumulativních dávkách a se zvyšujícími se dávkami dochází k vyšší pravděpodobnosti srdečního selhání. Maximální kumulativní dávka byla stanovena na 400–450 mg/m². Při dávce 550 mg/m² se již dramaticky zvyšuje počet pacientů (26%), u kterých podání doxorubicinu způsobí chronické srdeční selhání. Dalším rizikovým faktorem použití doxorubicinu je věk pacientů – pacienti starší 65 let vykazovali zvýšenou incidenci srdečního selhání již při kumulativní dávce 400 mg/m² (10).

Bylo zjištěno, že při podání cyklofosfamidů, jako následujícího léčiva po terapii doxorubicinem, se výrazně zvýšila incidence kardiomyopatie. Větší kardiotoxicita doxorubicinu byla zjištěna i po předchozím ozáření mediastina.

Antimetabolity

Antimetabolity jsou analoga purinových i pyrimidinových bází. Řadíme sem také antifoláty, které inhibují různými mechanismy koenzym tetrahydrofolát. Mezi nejčastěji užívaná purinová analoga patří 6-merkaptopurin, fludarabin a tioguanin, mezi pyrimidinová analoga pak 5-fluorouracil, gemcitabin či cytosinarabinosid. Mezi antifoláty řadíme metotrexát a jeho derivát trimetrexát. Obecný mechanismus účinku všech antimetabolitů spočívá v narušení syntézy nukleotidů a následné inkorporaci derivátů nukleotidových bází při replikaci do DNA i RNA buňky. Tyto látky působí především na proliferující buňky. Na nedělící se buňky působí podstatně méně, neboť nukleotidové báze jsou potřebné pouze pro syntézu enzymů a strukturálních proteinů de novo. Potenciál působení i na klidové formy maligních buněk mají některé deriváty adenosinu (např. fludarabin, kladribin), které

jsou schopny indukovat apoptózu. Kardiotoxické účinky derivátů adenosinu při monoterapii nebyly popsány, ovšem u kombinace fludarabinu a melfalanu používané při myeloablativní terapii bylo zaznamenáno akutní selhání levé komory u 3 z 21 pacientů ve studii (11). Důvod tohoto selhání nebyl objasněn.

Přírodní alkaloidy

Jde o značně heterogenní skupinu látek, která je intenzivně zkoumána. V praxi jsou dostupná léčiva z dvou podskupin, a to inhibitory polymerační schopnosti mikrotubulů a hyperstabilizátory mikrotubulární sítě.

Mezi inhibitory polymerace mikrotubulů řadíme alkaloidy izolované z rostliny *Vinca rosea* (barvínek lékařský) – vinkristin, vinblastin či vinorelbin. Mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na buněčný protein tubulin během S fáze buněčného cyklu, což způsobí zastavení kontinuální tvorby mikrotubulárního vlákna. Dochází k rozpadu mikrotubulární sítě a nemožnosti sestavení mitotického vřeténka nutného pro rozdělení jádra během mitózy. Tyto látky jsou schopny se vázat na všechny mikrotubuly přítomné v buňce, a ovlivňují tak i další pochody, na kterých se vlákna podílí (pohyb, kompartmentalizace buňky, chemotaxe, apod.).

Naopak taxany (docetaxel a paklitaxel), izolované z kůry stromu tisu (*Taxus brevifolia*) a semisyntetizované z jehličí evropského druhu tis *Taxus baccata*, patří do skupiny hyperstabilizátorů mikrotubulů. Taxany stabilizují tubulinový řetězec s navázaným guanosindifosfátem, kvůli čemuž mikrotubulus nemá možnost disociovat. Mitóza tedy nemůže být dokončena a zastaví se v metafázi (tzv. "frozen mitosis").

Přírodní alkaloidy se nejčastěji využívají v terapii pokročilého karcinomu ovaria, prsu a plic. Jejich toxicita je vysoká a maximální aplikované kumulativní dávky jsou poměrně nízké (125–200 mg/m² paklitaxelu). Hematologická toxicita představuje nejzávažnější problém při terapii tímto druhem cytostatik. Projevuje se především neutropenií a trombocytopenií (léčba taxany). Podání léků je též provázeno celým spektrem arytmií (ventrikulární tachykardie, extrasystoly, raménkové a síňokomorové blokády, atd.) a hypotenzí. Kombinace paklitaxel – doxorubicin při léčbě určitých typů karcinomu prsu synergicky zvyšuje účinnost léčby. Mezi největší problémy této kombinované terapie patří neurologické komplikace (+ 7%), trombocytopenie (+ 13,9%) a srdeční komplikace (+ 4,9%) ve srovnání se skupinou pacientek léčených pouze paklitaxelem (12).

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou užívány k protinádorové léčbě relativně krátkou dobu. Jedná se o skupinu léčiv se značně heterogenními účinky. Obecný mechanismus je vždy založen na vazbě protilátky na konkrétní receptor, působek či jinou antigenní strukturu, čímž je ovlivněn průběh signálních kaskád. Tato léčiva jsou spolu s dalšími skupinami látek podobně působícími cíleně na konkrétní biologické pochody označována také jako biologická terapie.

Některé z monoklonálních protilátek užívaných k protinádorové terapii vykazují kardiotoxické účinky. Trastuzumab (Herceptin®) je monoklonální protilátka inhibující HER2 receptor. Používá se zejména u léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu, ale v současnosti jsou testovány i další možné indikace. Při klinickém testování trastuzumabu byla prokázána zvýšená incidence srdečního selhání u pacientek léčených pro metastatický karcinom prsu, zejména v kombinaci s antracykliny. Klinická studie HERCULES si proto dala za cíl popsat výskyt srdečních komplikací při terapii trastuzumabem spolu s antracykliny, konkrétně s méně kardiotoxickým epimerem doxorubicinu – epirubicinem. Studie prokázala vyšší výskyt srdečního selhání u vyšších dávek epirubicinu (1,7% při 60 mg/m² versus 5% při 90 mg/m²) (13).

Bevacizumab (Avastin®) je humanizovaná protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Blokáda aktivity VEGF přináší terapeutický prospěch pacientům s kolo- rektálním karcinomem, nemalobuněčným karcinomem plic nebo s karcinomem prsu. VEGF hraje klíčovou roli v procesu angiogeneze, proto je důležitý pro růst a invazi nádorů. VEGF má též dosud ne zcela přesně popsanou úlohu v reakci srdce na poškození, zejména krátkodobou či dlouhodobou ischemii. Bevacizumab bloká aktivitu VEGF pravděpodobně narušuje reparační a adaptační mechanismy srdce, což způsobuje vyšší vulnerabilitu srdce vůči následným infarktům. Zejména pacientky s karcinomem prsu jsou během terapie exponovány i dalším kardiotoxickým lékům. U pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených bevacizumabem byl zjištěn výskyt závažného srdečního selhání v 1,6% (14).

Inhibitory tyrozinkináz

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) jsou malé molekuly vyvinuté k cílené inhibici tyrozinkináz, které jsou zvýšeně exprimovány v některých typech nádorů. Zejména u leukémií, lymfomů, karcinomů ledvin nebo prsu, či u gastrointestinálních stromálních tumorů výrazně zvýšily

Tabulka 2. Doporučený rozsah kardiovaskulárního vyšetření pacienta před zahájením rizikové protinádorové léčby (20)

Klinické vyšetření interním lékařem nebo kardiologem: *zhodnocení klinického stavu, komorbidit (hypertenze, ischemická choroba srdeční), pátrání po možných rizikových faktorech (obezita, vyšší věk, předešlá expozice kardiotoxickým látkám).*

Standardní 12-svodové elektrokardiografické (EKG) vyšetření: *hodnocení včetně QTc (korigovaná délka QT intervalu).*

Echokardiografické vyšetření (ECHO): *zhodnocení srdečních struktur, systolické a diastolické funkce srdce a hemodynamiky s využitím klasické echokardiografie, pulzní dopplerovské echokardiografie a tkáňové dopplerovské echokardiografie; ekvivalentem ECHO může být radionuklidová ventrikulografie (MUGA scan).*

Laboratorní a další vyšetření: *indikovat individuálně pro zhodnocení komorbidit a rizikových faktorů (např. zátěžové vyšetření), u rizikových pacientů doplnit o kardiomarkery (BNP, troponiny).*

Tabulka 3. Sledování pacienta v průběhu potenciálně kardiotoxické protinádorové léčby (20)

Pravidelné sledování klinického stavu pacienta onkologem, interním lékařem nebo praktickým lékařem: *pátrání po symptomech srdečního selhávání.*

Vyšetření kardiologem, EKG a echokardiografické vyšetření: *při výskytu symptomů srdečního selhávání nebo po ukončeném cyklu chemoterapie nebo alespoň jednou za 3 měsíce v průběhu léčby.*

Laboratorní vyšetření: *vždy vyšetřit kardiomarkery (BNP, troponiny).*

úspěšnost terapie a v některých případech jsou TKI lékem první linie. Nicméně mnohé TKI mají nežádoucí kardiotoxické účinky, které mohou být způsobené jak inhibicí tyrozinkináz v buňkách myokardu, tak další aktivitou léčiva, nesouvisející s jeho primárním účinkem. Nejčastějším nežádoucím projevem účinku TKI na srdce je prodloužení QT intervalu, které se projeví zejména při léčbě nilotinibem, sunitinibem, vandetanibem a crizotinibem. Pacienti s QT intervalem nad 0,45 s jsou ohroženi vznikem maligních komorových arytmií, a tedy náhlou srdeční smrtí. Některé TKI mohou způsobit zhoršení funkce levé komory až srdeční selhání (bosutinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, sunitinib, a další), některé mohou indukovat arteriální hypertenzi (např. axitinib, sunitinib). TKI jsou asociovány i s dalšími nežádoucími účinky na srdce a cévy, jako jsou plicní hypertenze, krvácení, arteriální či venózní trombembolismus (15).

Kontraindikace potenciálně kardiotoxických protinádorových léčiv z důvodů kardiovaskulárního onemocnění

Kardiovaskulární kontraindikace potenciálně kardiotoxických protinádorových léčiv jsou dosud předmětem diskuzí a jsou mnohdy ne jednoznačné, zejména u léků nových a málo prozkoumaných.

Jasně definované jsou kontraindikace pouze u doxorubicinu. Doxorubicin je kontraindikován u pacientů se srdečním selháním, s akutním infekčním onemocněním srdce, u pacientů trpících závažnou arytmií a u pacientů po infarktu myokardu. Doxorubicin také nesmí být podán pacientům, u nichž byla v minulosti dosažena či překročena maximální bezpečná kumulativní

dávka kteréhokoliv léčiva ze skupiny antracyklinů, bez ohledu na přítomnost kardiovaskulárního poškození.

U ostatních potenciálně kardiotoxických protinádorových léčiv je indikace daného léčiva zvažováním rizik a prospěchu u konkrétního pacienta. U vysoce rizikových pacientů je doporučeno sledování srdečních funkcí před a v průběhu terapie (tabulky 2 a 3).

Zvláště u nových skupin protinádorových léků neexistují o kontraindikacích dostatečné informace. Do klinických studií nebyli zařazováni pacienti s kardiovaskulárním onemocněním. Informace z preklinických prací jsou nesourodé a nejednoznačné. Proto je nezbytné, aby byly tímto směrem zacíleny preklinické a v návaznosti na ně také klinické studie.

Strategie kardioprotekce

Vzhledem k výše popsaným nežádoucím účinkům protinádorové léčby je žádoucí zabývat se možnostmi kardioprotekce, s cílem snížit v co nejvyšší míře nežádoucí účinky této léčby na srdce. Pozornost se logicky obrací zejména na vysoce potentní protinádorová léčiva, která vykazují značnou kardiotoxicitu.

Ke snížení kardiotoxických účinků léčby vysokými dávkami cyklofosfamidů je možné využít dietu se zvýšeným příjmem glutaminu, neesenciální aminokyseliny potřebné k syntéze tripeptidu glutathionu, který funguje jako významný antioxidant. Todorova a kol. publikovali studii, v které dokázali, že zvýšený příjem glutaminu (1 g/kg/den) u potkanů léčených vysokými dávkami cyklofosfamidů (450/200 mg/kg) vede ke zvýšené hladině glutathionu v srdci i cévách, a tím ke snížení míry oxidativního poškození srdce cyklofosfamidem (16).

Jako účinná kardioprotektivní látka pro skupinu antracyklinů se jeví dexrazoxan (derivát EDTA), který chelatuje atomy Fe, a tím snižuje počet komplexů vzniklých s doxorubicinem, indukujících vznik superoxidových radikálů. V USA je ovšem od roku 2011 zakázáno používat dexrazoxan u pacientů mladších 18 let a u pacientů, kteří nebyli léčeni kumulativní dávkou doxorubicinu (epirubicinu či daunorubicinu) vyšší než 300 mg/m². Tento zákaz vychází z toho, že dexrazoxan indukuje u mladistvých pacientů ve vyšší míře akutní myelogenní leukémii či myelodysplastický syndrom. Jednou z dalších možností snížení kardiotoxického efektu doxorubicinu je změna protokolu podávání léčiva. Bylo prokázáno, že podání doxorubicinu cestou prodloužené kontinuální intravenózní infuze po dobu 24–96 hodin výrazně snižuje výskyt chronického srdečního selhání a zvyšuje možnost navýšení bezpečné kumulativní dávky o 30 % v porovnání s běžně užívanou krátkodobou infuzí (20 minut). Pacienti léčeni dlouhodobou infuzí (96 hodin) byli schopni bez vážných srdečních potíží přijmout kumulativní dávku až 700 mg/m² doxorubicinu (17).

Další metodou je transport léčiva uvnitř nosiče tvořeného různými materiály, např. liposomem, apoferritinem, popř. nanostrukturami. Aktuální téma představuje vývoj takových transportních mechanismů pro doxorubicin. Klinicky se již využívají liposomální kapsle (Lipodox®). Jsou to lipidovou dvouvrstvou tvořené nosiče se specifickými polymery reagujícími na přítomnost enzymů typických pro mikroprostředí nádorových buněk nebo kyselé prostředí, které se v blízkosti nádoru nachází v důsledku lokální hypoxie. Na stejném principu fungují i nosiče tvořené dendrimery, které jsou ještě selektivnější pro nádorovou tkáň a méně toxické pro tkáň zdravou. Další polymerem využívaným k přenosu doxorubicinu je apoferritin. Jde o protein sestavený z 24 podjednotek obsahující uprostřed kavitu, do které se doxorubicin vkládá namísto iontů železa, které jsou jím normálně přenášeny (18). V poslední době se objevují možnosti využití uhlíkatých nanostruktur (fullereny, nanotrubičky a grafen) jako přenašečů do-

xorubicinu či jiných léčiv. Povrch těchto struktur je schopný vázat tumorspecifické ligandy a receptory, díky kterým je možné přesně zacílit nádorové buňky. Dalším výhodou tohoto materiálu je jeho potenciál chránit buňku před oxidativním stresem tím, že zadržuje volné radikály a vysoce reaktivní kyslíkové sloučeniny produkované metabolismem cytostatika, čímž působí jako účinný antioxidant, chrání srdce a další orgánové systémy.

Závěr

Je zřejmé, že protinádorová terapie má mnohé nežádoucí účinky na srdce a cévy (19). Vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě pacientů nejen v důsledku onemocnění onkologických, ale i onemocnění kardiovaskulárních je nutné na tyto nežádoucí účinky myslet, cíleně je vyhledávat a takto nemocné pacienty racionálně a odborně léčit. Zejména je vhodné být obezřetný u pacientů, kteří trpí kardiovaskulární nemocí již před zahájením chemoterapie.

Nejvíce agresivní vůči kardiovaskulárnímu systému jsou antracykliny, některá alkylační cytostatika, ale i některé relativně nové protinádorové léky ze skupiny inhibitorů tyrozinkináz.

V současnosti je velká snaha o snížení, popřípadě eliminování kardiotoxických účinků protinádorových léků rozličnými mechanismy. Naděje do budoucna představují molekulární přenašeče a především cílená léčba pomocí specifických ligandů.

Autoři byli podpořeni z projektu Masarykovy univerzity MUNI/A/0957/2013.

Literatura

1. Novotný 2010. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2010.
2. Statistika příčin úmrtí. Eurostat, 2012. dostupné online: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics/cs (25. 7. 2014).
3. Demografická ročenka České republiky 2012. Praha: Český statistický úřad, 2010.
4. Drablos F, Feyzi E, Aas PA, et al. Alkylation damage in DNA and RNA repair mechanisms and medical significance. DNA Repair 2004; 3: 1389–1407.
5. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports 2013; 1–7.

6. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. J Cardiol 2009; 1: 330–334.
7. Nováková Z, Štaňá J, Honzíkova N, et al. Anthracycline Therapy and 24-Hour Blood-Pressure Profile in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. Physiol. Res. 2010; 59: 97–102.
8. Hrstková H, Honzíkova N, Fišer B, Závodná E, Novotný J. Vztah mezi anamnesticky zjištěnou aktivitou a baroreflexní senzitivitou po léčbě antracykliny. Čes slovensk Pediat 2000; 5: 281–287.
9. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 564–575.
10. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. Cancer 2013; 97: 2869–2879.
11. Ritchie DS, Seymour JF, Roberts AW, Szer J, Grigg AP. Case report: Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning. Bone Marrow Transplantation 2001; 28: 101–103.
12. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). Journal of Clinical Oncology, 2003; 4: 588–592.
13. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1473–1480.
14. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J Clin Oncol 2011; 29: 632–638.
15. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). Drug Saf 2013; 36: 295–316.
16. Todorova V, Vanderpool D, Blossom S, et al. Oral glutamine protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in experimental rats through increase of cardiac glutathione. Nutrition 2009; 25: 812–817.
17. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion. Ann Intern Med 1982; 96: 133–139.
18. Blazkova I, Nguyen HV, Dostalova S, et al. Apoferritin Modified Magnetic Particles as Doxorubicin Carriers for Anticancer Drug Delivery. Int J Mol Sci 2013; 14: 13391–13402.
19. Elbl L, Hrstková H, Chaloupka V, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. Praha: Grada, 2002: 156.
20. Mladosičevičová B, et al. Kardiopneumologie: 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2014: 208.

Článek přijat redakcí: 29. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2014

David Dufek

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta,
Masarykova univerzita, Brno
Kamenice 5, 625 00 Brno
dufek.d@gmail.com