

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je onemocnění vyskytující se ve vyšším věku (medián při diagnóze je 70 let) (1, 2). I tato skutečnost může přispívat k vyšší incidenci a prevalenci kardiovaskulárních chorob mezi pacienty s CLL, což dokazuje i švédská populační studie, kde z 2 078 pacientů s CLL v době zahájení léčby mělo 37 % kardiovaskulární onemocnění, u 145 z 521 (28 %) pacientů bez předchozí anamnézy se během 5 let od zahájení léčby kardiovaskulární onemocnění objevilo a bylo hlavní příčinou úmrtí u 19 % pacientů (3). Mezi nejčastěji užívané cílené léky u pacientů s CLL patří inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi) – ibrutinib, akalabrutinib a zanubrutinib. Tyto vysoce specifické molekuly cílí na dráhu BTK, která hraje klíčovou roli v patogenezi B-buněčných malignit (4).

Inhibitor první generace BTKi ibrutinib se kromě své efektivity v léčbě B-lymfoidních malignit vyznačuje i efekty mimo cílovou signální dráhu. Ty vedou ke specifickým nežádoucím účinkům léčby, jako je například zvýšené riziko krvácení či KV toxicita (5, 6). Inhibitory druhé generace jako akalabrutinib a zanubrutinib byly vyvinuty za účelem vyšší specifity k BTK a tím redukcí těchto nežádoucích účinků (7, 8). Inhibitory BTK třetí generace, nekovalentně se vážící inhibitory, jsou zase vyvíjeny za účelem překonání rezistence na léčbu kovalentními inhibitory BTK první a druhé generace, s předpokladem menší toxicity (9).

Cílem této přehledné práce je shrnout výskyt nežádoucích účinků se zaměřením na KV problematiku, jako je rozvoj FS, arytmie a HN u nejčastěji používaných inhibitorů signálních drah v léčbě CLL, v klinických studiích i běžné klinické praxi. Obsahem je taktéž doporučení pro vhodná vyšetření před léčbou BTKi, předcházení KV komplikací i opatření při jejich rozvoji.

Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi)

Mechanismus působení BTKi na srdeční tkáň a cévy

BTK a nереceptorová tyrozin kináza – TEC jsou taktéž exprimovány v tkáni srdečních síní (10). Fosfatidylinositol 3-kináza (PI3K) – AKT, dráha která je regulována BTK a TEC může

hrát roli v odpovědi srdeční činnosti na stres. Pacienti s fibrilací síní (FS) mají významně nižší srdeční aktivitu PI3K-AKT (11). Na myších modelech se prokázalo, že zvýšená aktivita PI3K snížila fibrózu síní a zlepšila srdeční vedení. Ibrutinib se váže na alfa podjednotku PI3K (převažující izoforma PI3K exprimovaná v kardiovaskulárních tkáních) a oslabuje odpověď AKT po stimulaci PI3K pomocí IGF1 (12). Inhibice BTK by tedy mohla predisponovat k fibróze síní, která je charakteristickým znakem FS. Na druhé straně bylo prokázáno, že myši s geneticky zprostředkovanou ztrátou aktivity BTK nemají zvýšenou indukovatelnost FS. Při léčbě ibrutinibem se indukovatelnost výskyt FS zvýšil, zatímco selektivnější BTKi – akalabrutinib indukovatelnost FS neovlivnil (13). Zdá se tedy, že sklon ke vzniku FS mohou zprostředkovávat i dráhy nezávislé na BTK. Po prozkoumání srdeční tkáně byla na myším modelu zjištěna inhibice C-terminální SRC kinázy, která může souviset se vznikem FS (13).

Dále bylo prokázáno, že řada inhibitorů tyrozinkináz způsobuje zvýšení krevního tlaku. Předpokládá se, že mezi mechanismy vzniku hypertenze (HN) patří inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), vaskulární fibróza a buněčná remodelace sekundárně způsobená inhibicí PI3K dráhy a snížení tvorby oxidu dusnatého (14). V in vitro studii bylo prokázáno, že ibrutinib má anti-VEGF účinky v závislosti na použité dávce (15). Inhibice VEGF může vést k hypertenzi tím, že inhibuje endoteliální syntézu oxidu dusnatého, a tím zhoršuje funkci endotelu; způsobuje zvýšenou vaskulární tuhost cév; aktivaci systému endotelinu-1 a hypoteticky snižuje hladinu plazmatického reninu (16, 17).

Ibrutinib

Nejdéle používaným BTKi je ibrutinib, který byl v roce 2013 schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě předléčených pacientů s lymfomem z pláštových buněk (MCL) a k léčbě CLL v roce 2014. Je účinný i v léčbě dalších B-lymfocytárních malignit jako Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) a jiných typů ne Hodgkinských lymfomů (B-NHL). Účinek byl prokázán i v léčbě chronické nemoci štěpu proti hostiteli (cGVHD) (18, 19, 20). Vzhledem k této skutečnosti je tedy i nejvíce prozkoumaným BTKi v klinic-

kých studiích i běžné klinické praxi. Je to ireverzibilní inhibitor BTK první generace (21).

Kromě vysoké účinnosti a prodloužení přežití bez progresu onemocnění je patrná i souvislost s rozvojem FS. Ačkoli je primárním cílem ibrutinibu BTK, bylo prokázáno, že interaguje i s dalšími BTK podobnými kinázami, jako jsou TEC, RLK, ITK, Erb4 a BMK, což má za následek některé nežádoucí účinky na srdce, neutrofile, trombocyty, erytrocyty, kůži, imunitní systém a další orgány (22). V srdeční tkáni vede k inhibici kardioprotektivního signalizačního procesu PI3K-AKT, což má za následek sníženou ochranu srdeční tkáně při zátěži (23, 24, 25). Ibrutinib inhibuje nejméně 19 dalších kináz, a proto i další signalizační dráhy mohou hrát roli v patogenezi FS (26).

Mezi rizikové faktory, o nichž je známo, že predisponují ke vzniku FS v běžné populaci, patří vyšší věk, hypertenze, obstrukční spánková apnoe, ischemická choroba srdeční a předchozí anamnéza FS (25, 27, 28). Medián vzniku rozvoje FS je 6–14 měsíců (M) od začátku léčby (25).

Napříč klinickým studiem III. fáze s CLL pacienty, léčenými ibrutinibem se FS jakéhokoliv stupně vyskytuje od 2 do 17 % (4, 29–35, 35, 36) Onitilo et al. v roce 2022 publikovali studii, která zahrnovala 189 pacientů s B-buněčnou malignitou léčených ibrutinibem bez předchozí anamnézy FS s průměrným věkem 71,7 let. Vznik FS byl popisován až u 54 pacientů (29 %). Kardiovaskulární rizikové faktory spojeny s rozvojem FS byly: vyšší věk (nad 60 let), předchozí hypertenze, srdeční selhání a vrozené srdeční vady. Kumulativní riziko incidence FS stoupalo s dobou užívání ibrutinibu (37).

Další srovnávací studie Mato et al. ibrutinibu u nepředléčených pacientů ve Spojených státech amerických v porovnání s imunochemoterapií s vlivem na kardiovaskulární onemocnění zahrnovala celkem 515 pacientů (38). 191 pacientů dostalo monoterapii ibrutinibem (IM), 195 intenzivní chemoimunoterapii (IT) převážně na bázi bendamustinu/fludarabinu a anti CD 20 protilátky a 129 pacientů neintenzivní chemoimunoterapii (NIT) založené na chlorambucilu/cyklofosfamidu a v 5 případech venetoklaxu v kombinaci s anti CD 20.

Nejvyšší poměr šancí (odds ratio – OR) na výskyt jakýchkoli kardiovaskulárních one-