
STUDENTSKÁ TVŮRČÍ ČINNOST

ELEKTROKARDIOGRAFICKÉ MONITOROVÁNÍ AKUTNÍ KARDIOTOXICITY ANTRACYKLINŮ

¹Nrap. MUC. Martin JAKL, ²kpt. MUDr. Jan M. HORÁČEK, Ph.D.

¹Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn

Protinádorová léčba má mnoho nežádoucích účinků. Jedním z nich je také poškození srdce. Práce se zaměřuje na možnost využití elektrokardiografie (EKG) k monitorování akutní kardiotoxicity navozené antracykliny. Do studie bylo zařazeno 15 pacientů s akutní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem, kteří byli léčeni indukční chemoterapií obsahující antracyklinový preparát (idarubicin, daunorubicin nebo mitoxantron). Práce ukazuje na vhodnost použití EKG k monitorování projevů akutní kardiotoxicity antracyklinů. Obzvláště důležité je prodlužování intervalu QTc, které může vyústit ve vznik komorových arytmií vážně ohrožujících pacienta. Významné prodloužení intervalu QTc (nad 440 ms) se v našem souboru vyskytlo u tří (20 %) pacientů.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Elektrokardiografie; Antracykliny; Akutní leukémie.

Electrocardiographic Monitoring of Acute Cardiotoxicity of Anthracyclines

Summary

The antitumorous treatment has a lot of side effects. One of them is also cardiac toxicity. The study focuses on using electrocardiography in monitoring of acute cardiac toxicity induced by anthracyclines. There were 15 patients with newly diagnosed acute leukemia or myelodysplastic syndrome participating in the study. The patients were treated by induction chemotherapy containing anthracyclines (idarubicin, daunorubicin or mitoxantron). The study shows the suitability of using electrocardiography to monitor acute cardiac toxicity of anthracyclines, particularly important is the prolongation of QTc interval, which can cause ventricular arrhythmias severely threatening the patient. In our group, the significant QTc interval prolongation (above 440 ms) was seen in 3 (20 %) patients.

Key words: Cardiotoxicity; Electrocardiography; Anthracyclines; Acute leukemia.

Úvod

Akutní kardiotoxicita antracyklinů je dlouho známou a obávanou komplikací onkologické léčby. Ačkoli se kardiotoxicita v průběhu léčby nevyskytuje tak často jako hematologická toxicita, hepatotoxicita nebo nefrotoxicita, je nutné na ni myslet a její průběh sledovat, neboť pro nemocného může představovat závažnou až smrtící komplikaci (1). Nejvyšší riziko z dnes používaných cytostatik vykazují antracyklinové preparáty. EKG projevy akutní kardiotoxicity antracyklinů nejčastěji zahrnují extrasystoly, tachykardii, nespecifické změny ST-T úseku

(2) a prodloužení intervalu QTc (3, 4, 5, 6). Tyto změny jsou zpravidla přechodné, vyskytují se však u 11–41 % pacientů a jejich incidence velmi závisí na frekvenci monitorování (6, 7, 8). Jejich vztah k chronické a pozdní kardiotoxicitě nebyl prokázán (9). Ostatní projevy akutní kardiotoxicity antracyklinů jako perikarditida, akutní srdeční selhání či akutní infarkt myokardu se vyskytují méně často (10).

Mechanismus kardiotoxicity antracyklinů není dosud přesně známý. Předpokládá se však komplexní poškození kardiomyocytů, pravděpodobně nej důležitějším faktorem jsou volné kyslíkové radikály (11, 12).

Cíl studie

Cílem studie bylo monitorování akutní kardiotoxicity antracyklinů pomocí klidového 12svodého EKG a posouzení možností a limitací této široce dostupné a ekonomicky nenáročné metody.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 15 pacientů (průměrný věk $51,7 \pm 12,9$ let, 12 mužů a 3 ženy) s nově diagnostikovanou akutní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem, kteří byli léčeni na oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. V souboru byl 1 pacient s ischemickou chorobou srdeční, 7 pacientů s arteriální hypertenzí a 2 diabetici. Šest pacientů dlouhodobě užívalo medikaci ovlivňující kardiovaskulární systém (antihypertenziva, digoxin). Na vstupním echokardiografickém vyšetření byla systolická funkce levé komory v normě (ejekční frakce nad 55 %) u všech pacientů, 2 pacienti měli lehkou poruchu kinetiky levé komory a u 3 pacientů byl vstupně malý výpotek v perikardu.

Všichni pacienti dostali indukční chemoterapii obsahující antracyklinový preparát, většinou v kombinaci s cytarabinem. Z antracyklinových preparátů byl použit idarubicin u 10 pacientů (celková dávka $24\text{--}36 \text{ mg/m}^2$), daunorubicin u 2 pacientů (celková dávka 150 mg/m^2) a mitoxantron u 3 pacientů (celková dávka $20\text{--}30 \text{ mg/m}^2$). Kardioprotekce dexrazoxanem nebyla podána u žádného pacienta.

Klidový 12svodý EKG záznam s posunem 50 mm/s byl proveden den před zahájením podávání antracyklinů, den po ukončení podávání antracyklinů a s odstupem 14 dní po ukončení. Hodnoceny byly časové parametry (RR interval, PQ interval, délka QRS komplexu, QT interval, QTc interval),

úhrnná voltáž QRS komplexu v končetinových svodech, sklon elektrické osy srdeční a přítomnost repolarizačních změn, arytmií či jiných abnormalit. Časové parametry byly měřeny primárně ve svodu II, nebylo-li to možné, pak ve svodu V5 či v jiném svodu (13). Ke korekci QT intervalu na srdeční frekvenci byl použit Bazettův vzorec: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [s] (14). Horní hranice normy QTc při použití Bazettova vzorce 420 ms u mužů a 430 ms u žen (15). Interval QTc delší než 440 ms bez ohledu na pohlaví byl ve studii považován za významně prodloužený a rizikový pro rozvoj komorových arytmií (16, 17).

Ke statistickému zpracování dat byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s následným hodnocením kontrastů LSD metodou.

Výsledky

Vstupní délka QTc intervalu činila $412,9 \pm 19,4$ ms, po podání antracyklinů došlo ke statisticky významnému prodloužení na $423,8 \pm 17,5$ ms ($p < 0,05$) a s odstupem 14 dní po podání došlo k poklesu na $415,1 \pm 19,4$ ms. Po podání antracyklinů byl QTc interval významně prodloužený (nad 440 ms) u třetí (20 %) pacientů. Dále jsme zaznamenali statisticky významné prodloužení délky QRS komplexu ze $76,0 \pm 14,0$ ms na $82,6 \pm 13,3$ ms po podání antracyklinů ($p < 0,01$). Toto prodloužení délky QRS komplexu přetrvávalo i s odstupem 14 dní po podání antracyklinů – $82,0 \pm 12,1$ ms ($p < 0,05$ ve srovnání se vstupní hodnotou). U pěti (33 %) pacientů došlo k rozvoji repolarizačních změn nebo ke zhoršení již vstupně přítomných změn ST-T úseku. Změny ostatních hodnocených EKG parametrů (RR interval, PQ interval, voltáž QRS komplexu, sklon srdeční osy) nebyly statisticky významné.

Výsledky přehledně shrnují tab. 1, 2 a grafy 1, 2.

Tabulka 1

Změny EKG parametrů v průběhu indukční léčby antracykliny (n = 15)

EKG parametry	Před léčbou	1 den po léčbě	14 dní po léčbě	p
frekvence [min^{-1}]	$85,7 \pm 16,6$	$78,0 \pm 18,7$	$78,7 \pm 14,6$	ns
RR interval [ms]	$727,3 \pm 159,3$	$809,2 \pm 180,6$	$787,3 \pm 138,1$	ns
PQ interval [ms]	$150,7 \pm 14,4$	$156,0 \pm 34,0$	$159,3 \pm 24,0$	ns
délka QRS [ms]	$76,0 \pm 14,0$	$82,6 \pm 13,3$	$82,0 \pm 12,1$	$< 0,05$
voltáž QRS [mV]	$4,25 \pm 1,42$	$4,27 \pm 1,30$	$4,15 \pm 1,00$	ns
QT interval [ms]	$350,7 \pm 43,8$	$379,3 \pm 43,5$	$366,0 \pm 24,7$	$< 0,05$
QTc interval [ms]	$412,9 \pm 19,4$	$423,8 \pm 17,5$	$415,1 \pm 19,4$	$< 0,05$
osa srdeční [°]	$26,0 \pm 29,4$	$24,3 \pm 26,9$	$23,0 \pm 27,4$	ns

Tabulka 2

Výskyt patologických EKG nálezů v průběhu indukční léčby antracykliny (n = 15)

EKG patologie	Před léčbou	1 den po léčbě	14 dní po léčbě
tachykardie	4	3	3
bradykardie	1	2	1
AV blok I. stupně	0	2	2
IRBBB	1	1	0
LAH	0	0	0
nespec. repol. změny	6	7	8
prodloužený QTc	0	3	2
snížení voltáže QRS	–	2	3

Vysvětlivky:

tachykardie – srdeční frekvence nad 100/min

bradykardie – srdeční frekvence pod 60/min

AV blok I. stupně – PQ interval delší než 200 ms

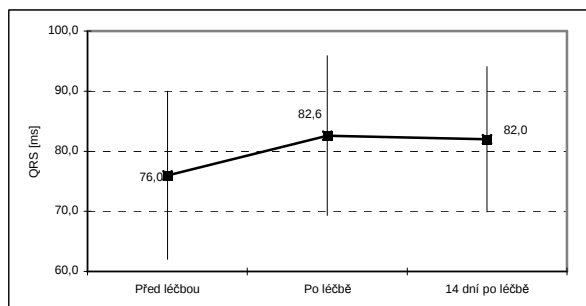
iRBBB (inkompletní blok pravého Tawarova raménka) – RSR V1 (V2), délka QRS kratší než 120 ms

LAH (levý přední hemiblok) – deviace osy srdeční doleva, osa méně než -30°

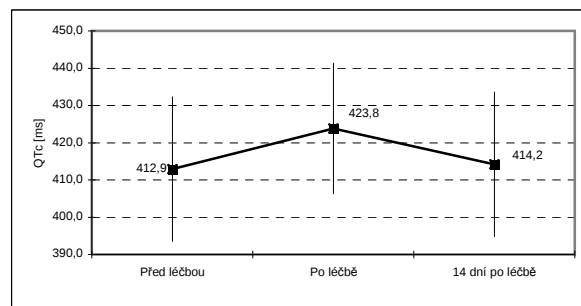
nespec. repol. změny – změny úseku ST a vlny T ve 2 a více svodech

prodloužený QTc – QTc interval nad 440 ms bez rozdílu pohlaví

snížení voltáže QRS – snížení úhrnné voltáže QRS komplexu v končetinových svodech o 1,0 mV a více v porovnání s hodnotou před léčbou



Graf 1: Změny délky QRS komplexu v průběhu indukční léčby antracykliny (n = 15)



Graf 2: Změny délky QTc intervalu v průběhu indukční léčby antracykliny (n = 15)

Diskuse a závěr

Výsledky naší práce ukazují, že indukční léčba obsahující antracykliny je spojena se změnami elektrické akce srdeční. Prodloužení intervalu QRS je projevem změn ve fázi depolarizace, změny v segmentu ST-T značí změny fáze depolarizační, prodloužení intervalu QTc je projevem změn fáze depolarizační i repolarizační. Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární medikace nebyla v průběhu indukční léčby měněna u žádného pacienta, přičítáme tyto změny kardiotoxickému vlivu antracyklinů.

Prodloužený QTc interval představuje riziko pro rozvoj maligních komorových arytmií (torsade de

pointes, fibrilace komor) a náhlé smrti. V našem souboru došlo po podání antracyklinů k významnému prodloužení QTc intervalu (nad 440 ms) u 3 (20 %) pacientů. Všichni pacienti s prodlouženým QTc intervalem byli asymptomatictí, u žádného z nich nedošlo k rozvoji arytmiie, která by vyžadovala terapeutický zásah. Tyto EKG změny však vyžadují další sledování v čase, případně zohlednění v dalším průběhu léčby. Včasná diagnostika těchto EKG změn umožňuje včasné zahájení vhodných opatření, např. úpravu eventuální minerálové dysbalance (obzvláště hypokalémie a hypomagnezémie) (17) a nahrazení léků prodlužujících interval QTc (18) léky méně rizikovými, pokud jsou tyto dostupné.

S těmito změnami je také nutné počítat při hodnocení EKG křivek pořízených v průběhu onkologické léčby z jiných důvodů, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro rozvoj kardiotoxicity.

Literatura

1. O'BRYAN, RM. – LUCE, JK. – TALLEY, RW., et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasm. *Cancer*, 1973, vol. 32, p. 1–8.
2. Von HOFF, DD. – ROZENCWEIG, M. – PICCART, M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin. Oncol.*, 1982, vol. 9, p. 23–33.
3. LARSEN, RL. – JAKACKI, RI. – VETTER, VL., et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 70, p. 73–77.
4. SCHWARTZ, CL. – HOBBIIE, WL. – TRUESDELL, S., et al. QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993, vol. 11, p. 1906–1910.
5. SARRUBI, B. – ORDITURA, M. – DUCCESCHI, V., et al. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels*, 1997, vol. 12, p. 262–266.
6. NOUSIAINEN, T. – VANNINEN, E. – RANTALA, A., et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodkin's lymphoma. *J. Intern. Med.*, 1999, vol. 245, p. 359–364.
7. PRAGA, C. – BERRETA, G. – VIGO, PL., et al. Adriamycin cardiotoxicity, a survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.*, 1979, vol. 63, p. 827–834.
8. POSTMA, A. – BINK-BOELKENS, MT. – BEAUFORT-KROL, GC., et al. Late cardiotoxicity after treatment for malignant bone tumor. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1996, vol. 26, p. 230–237.
9. FERRARI, S. – FIGUS, E. – CAGNANO, R., et al. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with Adriamycin. *J. Chemother.*, 1996, vol. 8, p. 232–236.
10. ELBL, L. Poškození kardiovaskulárního aparátu při léčbě onkologických onemocnění. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, s. 619–625.
11. BILLINGHAM, ME. – MASEK, MA. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents and adults. In BRICKER, JT., et al. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York, Wiley – Liss, Inc. 1993, 17–24 p.
12. KLENER, P. *Protinádorová terapie*. 1. vyd. Praha, Galén 1996. 614 s.
13. MALIK, M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J. Electrocardiol.*, 2004, vol. 37 (Suppl), p. 25–33.
14. BAZETT, HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920, vol. 7, p. 353–370.
15. GREGOR, P. – WIDIMSKÝ, P., et al. *Kardiologie*. Druhé, přepracované a rozšířené vyd. Praha, Galén, 1999. 595 s.
16. AHNVE, S. Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am. Heart. J.*, 1985, vol. 109, p. 568–574.
17. ASCHERMANN, M., et al. *Kardiologie*. 1. vyd. Praha, Galén, 2004. 1481 s.
18. ABRIEL, H. – SCHLAPFER, J. – KELLER, DI., et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. *Swiss Med. Wkly.*, 2004, vol. 134, p. 685–694.

Korespondence: Nrap. Martin Jakl
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jaklm@seznam.cz

Do redakce došlo 25. 4. 2006