

Hodnocení funkce levé komory srdeční u pacientů léčených v minulosti pro zhoubný nádor*

Pavla Balcárková, Lubomír Elbl*, Zuzana Nováková**, Hana Hrstková***, Jiří Vítovec, Jana Šťastná***, Klára Krantorádová***

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,

*Interní hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, *I. dětská interní klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Balcárková P, Elbl L*, Nováková Z**, Hrstková H***, Vítovec J, Šťastná J***, Krantorádová K*** (I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, *Interní hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, **Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, ***I. dětská interní klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Hodnocení funkce levé komory srdeční u pacientů léčených v minulosti pro zhoubný nádor.** *Cor Vasa* 2008;50(10):378–384.

Cíl práce: Posoudit změny funkce levé komory srdeční u asymptomatických pacientů po protinádorové léčbě v minulosti. **Metodika:** Zařazeno bylo 33 pacientů ve věku $16,7 \pm 1,7$ let po prodělané léčbě antracykliny v průměru před $11,9 \pm 2,4$ lety (skupina A) a 13 pacientů ve věku $16,3 \pm 2,0$ let, kteří užívali jiná než antracyklinová cytostatika v průměru před $9,5 \pm 2,9$ rokem (skupina nonA). Kontrolní soubor představovalo 64 zdravých adolescentů ve věku $16,8 \pm 1,2$ let (skupina K). U všech bylo provedeno echokardiografické vyšetření a změřen systolický a diastolický tlak krve. Jednotlivé parametry byly porovnány mezi skupinami A, nonA a K.

Výsledek: Mezi skupinami A a nonA jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi hodnocenými parametry. Pacienti skupiny A měli ve srovnání se skupinou K signifikantně nižší ejekční frakci (EF), $p < 0,01$, frakční zkrácení (FS), $p < 0,001$, vrcholovou rychlost septálního mitrálního anulu v systole (S sep), $p < 0,001$, vrcholovou rychlost laterálního mitrálního anulu v systole (S lat), $p < 0,001$ a vrcholovou rychlost septálního mitrálního anulu v časně diastole (E' sep), $p < 0,001$. Skupina A měla ve srovnání se skupinou K také delší decelerační čas vlny A (DT), $p < 0,05$ a isovolumický relaxační čas (IVRT), $p < 0,001$. Tito pacienti měli rovněž vyšší poměr E/E' septálního mitrálního anulu (E/E' sep), $p < 0,001$ ve srovnání se zdravou populací. Pacienti léčení jinými než antracyklinovými cytostatiky (nonA) měli ve srovnání s kontrolami nižší E' sep a S sep ($p < 0,001$, $p < 0,001$), delší IVRT ($p < 0,001$) a vyšší poměr E/E' sep ($p < 0,01$). Obě skupiny nemocných (A, nonA) měly též významně snížený systolický tlak krve ($p < 0,001$, $p < 0,05$) ve srovnání se zdravým souborem.

Závěry: Byly nalezeny rozdíly v některých ukazatelích odrážejících diastolickou funkci levé komory ve srovnání se zdravou populací. U pacientů po prodělané komplexní léčbě, obsahující antracykliny, tento nález demonstruje jejich kardiotoxicitu. Nález výrazných změn ve skupině nemocných léčených jinými než antracyklinovými cytostatiky (zejména alkaloidy skupiny vinca) by měl vést k důslednějšímu sledování kardiiovaskulárních funkcí, včetně pravidelných echokardiografických kontrol u všech pacientů léčených v dětství pro zhoubný nádor. Poškození srdce má pravděpodobně komplexní podklad, kde antracykliny hrají významnou, ale ne jedinou roli.

Klíčová slova: Antracykliny – Kardiotoxita – Echokardiografie – Diastolická funkce

Balcárková P, Elbl L*, Nováková Z**, Hrstková H***, Vítovec J, Šťastná J***, Krantorádová K*** (1st Dept. of Internal Medicine – Cardioangiology, St Ann's Faculty Hospital and Masaryk University Faculty of Medicine, *Dept. of Internal Hemato-Oncology, Faculty Hospital of Brno and Masaryk University Faculty of Medicine, **Dept. of Physiology, Masaryk University Faculty of Medicine, ***1st Dept. of Pediatric-Internal Medicine, Faculty Hospital of Brno and Masaryk University Faculty of Medicine, Brno, Czech Republic). **Evaluation of left ventricular function in patients treated for malignancy in childhood.** *Cor Vasa* 2008;50(10):378–384.

Aim of study: To assess changes in left ventricular function in asymptomatic patients treated for malignancy in childhood. **Methods:** The study included 33 patients aged 16.7 ± 1.7 years examined 11.9 ± 2.4 years after the completion of anthracycline chemotherapy (A), and 13 patients aged 16.3 ± 2.0 years examined 9.5 ± 2.9 years after completed chemotherapy without anthracyclines (NonA). A control group (K) included 64 healthy adolescents aged 16.8 ± 1.2 years. All adolescents were examined using echocardiography with blood pressure measurement. All values were compared between the subgroups.

*Práce byla vypracovaná s podporou výzkumného záměru MŠMT MSM 0021622402

Results: When comparing groups A and NonA, no significant difference was found. When comparing groups A and K, we found a significantly lower ejection fraction (EF); $p < 0.01$, fractional shortening (FS); $p < 0.001$, systolic velocity of the septal mitral annulus (S sep); $p < 0.001$, systolic velocity of the lateral mitral annulus (S lat); $p < 0.001$, and early diastolic velocity of the septal mitral annulus (E' sep); $p < 0.001$. Group A in comparison with K also had a longer deceleration time (DT); $p < 0.05$, isovolumic relaxation time (IVRT); $p < 0.001$ and, also, a higher E/E' ratio of the septal mitral annulus (E/E' sep); $p < 0.001$. In the group of patients treated with other cytotoxic drugs (NonA), lower E' sep and S sep; $p < 0.001$; $p < 0.001$, longer IVRT; $p < 0.001$ and higher E/E' sep; $p < 0.01$ as compared with K were found. Both groups of patients (A, NonA) had significantly lower systolic blood pressure values; $p < 0.001$, $p < 0.05$, when compared with K.

Conclusions: Significant differences in diastolic left ventricular function were found between patients treated for malignancy in childhood and the healthy population. These results were expected in patients after comprehensive anticancer therapy including anthracyclines. The significant differences observed in the group treated with other drugs (Vinca alkaloids in particular) warrant more detailed study.

Key words: Anthracyclines – Cardiotoxicity – Echocardiography – Diastolic function

Adresa: MUDr. Pavla Balcárková, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 65691 Brno, Česká republika, e-mail: p.balcarkova@seznam.cz

ÚVOD

V posledních letech došlo k podstatnému zlepšení prognózy dětí léčených pro zhoubný nádor; většina z nich se tak dožívá adolescentního věku a dospělosti. Protinádorová léčba však s sebou přináší riziko možných nežádoucích účinků, které se mohou objevit nejen prostředředně po podání cytostatik, ale i za několik let po ukončení protinádorové léčby.^(1,2) Děti léčené pro zhoubný nádor představují později také rizikovou skupinu pacientů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.⁽¹⁾ Z cytostatik hojně užívaných v dětském věku jsou v popředí zájmu antracyklinová antibiotika, která mají vedlejší kardiotoxický účinek. Některé menší studie prokázaly, že mají také neurotoxický účinek.^(3,4) Vyšší riziko poškození myokardu mají pacienti mladší než čtyři roky,⁽¹⁾ pacienti ženského pohlaví⁽⁵⁾ a nemocní se současnou radioterapií mediastina.⁽⁶⁾

Cyklofosfamid může také při vyšších kumulativních dávkách způsobit poškození srdečního svalu.⁽⁷⁾ Alkaloidy skupiny vinca nezpůsobují sice přímé poškození myokardu, ale svými neurotoxickými účinky mohou nepřímo ovlivnit kardiovaskulární systém.

U pacientů po protinádorové léčbě, s režimy obsahujícími antracykliny, se běžně provádějí pravidelná echokardiografická vyšetření s hodnocením globální systolické funkce levé komory, vyjádřené nejčastěji její ejekční frakcí. Řada dřívějších prací však prokázala, že antracykliny indukovaná toxicita se projevuje nejprve poškozením funkce diastolické, která je až později následována snížením funkce systolické.^(8,9)

V předložené práci jsme echokardiograficky vyšetřili asymptomatické pacienty, kteří byli v dětství onkologicky léčeni, a zcela zdravé adolescenty bez jakékoli onkologické léčby v minulosti. Hodnotili jsme parametry systolické a diastolické funkce levé komory a sledovali rozdíly při jejich srovnání se zcela zdravou populací.

MATERIÁL A METODIKA

Pacienti

Celkem bylo vyšetřeno 46 pacientů léčených v dětství pro zhoubný nádor, kteří byli dlouhodobě (déle než pět let) v remisi onemocnění. Skupina zahrnovala 27 dívek a 19 chlapců ve věku 17 ± 2 let (14–20, medián 17 let), kteří byli vyšetřeni v průměru 11 ± 3 let (5–16, medián 12 let) od ukončení chemoterapie.

V době stanovení diagnózy zhoubného nádoru byl jejich průměrný věk 5 ± 3 let (2–12, medián 5 let). Nejčastější diagnózou byla akutní lymfoblastická leukemie ve čtyřech případech (52%), v sedmi případech (15%) se jednalo o histiocytosis X, u čtyř pacientů (9%) o akutní myeloidní leukemii, ve třech případech (6,5%) o Hodgkinův lymfom a stejný počet pacientů byl léčen pro Wilmsův nádor (6,5%); u pěti pacientů (11%) šlo o vzácnější diagnózu.

Vzhledem k rozdílnosti podávané chemoterapie s možnými kardiotoxickými účinky jsme soubor pacientů podle typu užívaných cytostatik rozdělili na dvě skupiny.

Ve skupině A (33 pacientů) byli všichni nemocní (100%) léčeni antracyklinovými antibiotiky doxorubicinem nebo ekvivalentem daunorubicinu s celkovou kumulativní dávkou 215 ± 50 mg/m² (100–320, medián 240 mg/m²). Z dalších současně podávaných cytostatik šlo o cyklofosfamid u 32 pacientů (97%) v celkové kumulativní dávce 3284 ± 2078 mg/m² (1 000–13 500, medián 3000 mg/m²); všichni pacienti (100%) byli léčeni vincristinem v celkové kumulativní dávce 12 ± 5 mg/m² (6–38, medián 12 mg/m²). Prednison byl podán 31 pacientům (94%) v dávce 1734 ± 165 mg/m² (1 680–2 240, medián 1680 mg/m²).

Tři pacienti (9%) podstoupili současnou radioterapii mediastina v dávce 25 Gy. Kardioprotektivní látka dexrazoxan byla při terapii antracykliny podána 21 nemocným (64%). Kardioprotektivní účinky nebyly v naší práci hodnoceny. Jedná se o poměrně malou skupinu pacientů a jejich příznivý účinek na ovlivnění subklinické kardiotoxicity již byl prokázán v dřívějších studiích.^(10,11)

Skupina nonA (13 pacientů) zahrnovala nemocné, kteří nebyli léčeni žádným antracyklinovým antibiotikem. Spektrum protinádorové léčby zahrnovalo alkaloidy skupiny vinca (vincristin nebo vinblastin v ekvivalentní dávce) u 11 pacientů (84,6%) v celkové kumulativní dávce 19 ± 4 mg/m² (4–30, medián 18 mg/m²), cyklofosfamid byl podán dvěma pacientům (15,4%) v celkové kumulativní dávce 4450 ± 1450 mg/m² (3 000–5 900, medián 4450 mg/m²) a prednison sedmi pacientům (53,8%) v celkové kumulativní dávce 3600 mg/m². U pacientů bez léčby antracykliny v minulosti nebyl dexrazoxan podáván.

Zdravotní stav pacientů v době našeho vyšetřování byl zcela v pořádku, bez jakýchkoli klinických známek kardiotoxicity, bez jiných komorbidit či farmakoterapie. Všichni měli zcela normální ejekční frakci (EF)

a frakční zkrácení (FS), jako ukazatele systolické funkce levé komory srdeční.

Kontrolní soubor

Současně jsme vyšetřili 64 zdravých mladých dospělých osob průměrného věku 17 ± 1 rok (14–20, medián 17 let) (skupina K). Základní charakteristiky všech souborů jsou uvedeny v *tabulce I*.

Podskupiny se nelišily ve věku v době našeho vyšetřování ani v antropometrických ukazatelích, jako je hmotnost, index tělesné hmotnosti (BMI) a velikost povrchu těla (BSA). Nižší vzrůst pacientů ve skupině léčené antracykliny ($p < 0,01$) byl dán vyšším zastoupením dívek. Po srovnání výšky dívek ve skupině léčených antracykliny s dívkami kontrolního souboru, a stejně tak chlapců léčených antracykliny s chlapci kontrolního souboru, jsme nenašli žádný statisticky významný rozdíl (NS). Děti, které byly léčené antracykliny, byly v době stanovení diagnózy signifikantně mladší než děti ve skupině léčené jiným typem protinádorové léčby, a proto se také obě skupiny lišily v intervalu sledování ($p < 0,05$).

Echokardiografie

Nemocní byli vyšetřeni standardní klidovou echokardiografií s použitím dvourozměrného, dopplerovského a tkáňového dopplerovského zobrazení na přístroji ATL HDI 5000 SonoCT (USA) podle doporučení ASE.⁽¹²⁾ Jako ukazatele systolické funkce levé komory (LK) jsme použili EF a FS. FS jsme vypočítali z jednorozměrného vyšetření stanovením enddiastolického a endsystolického rozměru LK rovnici $FS (\%) = Dd - Ds / Dd$ (Dd – enddiastolický rozměr, Ds – endsystolický rozměr LK);

EF (%) jsme stanovili Simpsonovou metodou z dvojrozměrné echokardiografie.

K hodnocení diastolické funkce LK jsme využili standardní metodu pulsní dopplerovské echokardiografie s umístěním vzorkovacího objemu 5 mm do oblasti koaptace obou cípů mitrální chlopně. Stanovili jsme vrcholovou rychlost plnění LK v časné diastole (E), vrcholovou rychlost plnění LK při síňovém stahu (A), poměr rychlostí E a A (E/A), decelerační čas vlny E (DT). Posunutím vzorkovacího objemu směrem k výtokovému traktu LK při zachycení současných průtoků aortálním a mitrálním ústím jsme získali parametr isovolumický relaxační čas (IVRT), což je doba mezi ukončením průtoku krve aortálním ústím a začátkem časného plnění LK. Limitací těchto parametrů je však jejich nelineární průběh při progresi tíže diastolické dysfunkce.^(13,14)

Zvolili jsme ještě další metodiku hodnocení diastolické funkce LK. Pulsní tkáňová dopplerovská echokardiografie (PW-TDE) poskytuje informaci o rychlosti pohybu pevných srdečních struktur a umožňuje posoudit regionální systolickou a diastolickou funkci myokardu. Při umístění vzorkovacího objemu o velikosti 3 mm do oblasti septálního a laterálního mitrálního anulu jsme zaznamenali vrcholovou rychlost pohybu mitrálního anulu v časné diastole (E'), vrcholovou rychlost pohybu myokardu při síňovém stahu (A'), vrcholovou rychlost pohybu myokardu v systole (S). Vypočítali jsme vzájemný poměr E a E' (E/E'), který citlivě koreluje se středním diastolickým tlakem v LK.⁽¹⁵⁾

Systolický a diastolický krevní tlak (STK, DTK) jsme změřili před zahájením echokardiografického vyšetře-

Tabulka I
Základní charakteristika souboru pacientů a kontrolního souboru

	Skupina A n = 33	Skupina nonA n = 13	Skupina K n = 64	p₁	p₂	p₃
Věk v době vyšetření (roky)	16,7 ± 1,7 (14–20, medián 17)	16,3 ± 2,0 (14–20, medián 16)	16,8 ± 1,2 (14–20, medián 17)	NS ^a	NS ^a	NS ^a
Věk při stanovení diagnózy (roky)	4,8 ± 2,4 (2–11, medián 4)	6,9 ± 2,9 (2–12, medián 7)		0,02 ^a		
Interval sledování (roky)	11,9 ± 2,4 (6–16, medián 12)	9,5 ± 3,2 (5–14, medián 9)		0,03 ^a		
Výška (cm)	168,8 ± 8,5 (148–187, medián 170)	170,3 ± 10,0 (155–193, medián 169)	174,2 ± 8,6 (158–198, medián 175)	NS ^a	0,006 ^a *NS ^a	NS ^a
Hmotnost (kg)	64,0 ± 16,5 (42–128, medián 60)	58,2 ± 9,2 (44–75, medián 57)	63,6 ± 11,4 (42–100, medián 61)	NS ^a	NS ^a	NS ^a
BMI (kg/m ²)	22,4 ± 4,8 (16,2–36,6, medián 21,4)	20,0 ± 1,9 (15,4–23,7, medián 20)	20,9 ± 2,92 (16,4–35,4, medián 20,3)	NS ^a	NS ^a	NS ^a
BSA (m ²)	1,72 ± 0,23 (1,37–2,58, medián 1,69)	1,66 ± 0,17 (1,39–2,0, medián 1,62)	1,75 ± 0,18 (1,37–2,2, medián 1,7)	NS ^a	NS ^a	NS ^a
Dívky n (%)	22 (67)	7 (54)	32 (50)			
Chlapci n (%)	11 (33)	6 (46)	32 (50)	0,06 ^b	0,02 ^b	NS ^b

Údaje vyjádřené jako průměrná hodnota ± směrodatná odchylka, interval, medián

BMI – body mass index, BSA – body surface area, a – Mannův-Whitněv U test, b – χ^2 test, p₁ – signifikance rozdílu mezi A (léčení antracykliny) a nonA (neléčení antracykliny), p₂ – signifikance rozdílu mezi A (léčení antracykliny) a K (kontroly), p₃ – signifikance rozdílu mezi nonA (neléčení antracykliny) a K (kontroly), * – signifikance rozdílu výšky dívek ve skupině A (léčené antracykliny) a dívek ve skupině K (kontroly) a výšky chlapců ve skupině A (léčení antracykliny) a chlapců ve skupině K (kontroly), NS – nesignifikantní

ni po desetiminutovém zklidnění na levé paži rtuťovým tonometrem. U každého pacienta byl během echokardiografického vyšetření prováděn jednosvodový záznam EKG; zaznamenána byla klidová tepová frekvence.

Statistická analýza

Předložené výsledky jsou představeny jako hodnoty průměrné \pm 1 SD interval a medián. Ke statistické analýze jsme použili Mannův-Whitneyův U test a χ^2 test. Hodnota $p < 0,05$ byla hodnocena jako statisticky významná. Ke zpracování výsledků jsme použili statistický program STATISTIKA 8 (StatSoft, Praha, Česká republika).

VÝSLEDKY

Všichni vyšetření měli zcela normální hodnoty EF a FS. Nalezli jsme však celou řadu významných rozdílů v určitých parametrech diastolické funkce mezi jednotlivými podskupinami.

Mezi pacienty v minulosti léčenými antracykliny (A) a těmi, kteří byli léčeni pouze jinými druhy protinádorových léčiv (nonA), jsme nenalezli statisticky významný rozdíl.

U pacientů léčených v minulosti antracykliny (A) jsme zjistili statisticky významně nižší EF a FS ve srovnání s hodnotami u zdravé populace stejného věku (K); $p < 0,01$, $p < 0,001$. Z dalších ukazatelů systolické funkce byla v antracyklinové skupině nižší vlna S septálního mitrálního anulu a laterálního mitrálního anulu ve srovnání s hodnotami u zdravých osob; $p < 0,001$, $p < 0,01$. Z ukazatelů diastolické funkce jsme v antracyklinové skupině našli významně prodloužení DT a IVRT ve srovnání s hodnotami DT a IVRT u zdravých jedinců – $p < 0,05$, $p < 0,001$.

Z parametrů získaných PW-TDE jsme u těchto pacientů našli výrazně sníženou vlnu E'sep, A'sep a A'lat ve srovnání s hodnotami E'sep, A'sep a A'lat u zdravých osob ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$); u E'lat jsme obdobné rozdíly nenašli (NS). Z indexů vypočítaných z předchozích hodnot jsme u pacientů po antracyklinové léčbě našli vyšší poměr E/E'sep ve srovnání s jeho hodnotami zdravé populace stejného věku, $p < 0,001$.

Při srovnání pacientů léčených jiným typem protinádorových léčiv (nonA) se zdravými kontrolami (K) jsme překvapivě našli také významné rozdíly, a to zejména v parametrech hodnotících diastolickou funkci. Pacienti měli ve srovnání s kontrolami delší IVRT ($p < 0,001$), měli významně nižší E'sep, A'sep a A'lat ve srovnání s těmito hodnotami u kontrolní skupiny ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Nalezli jsme také významně vyšší poměr E/E'sep a významně nižší rychlost vlny S septálního mitrálního anulu ve srovnání s hodnotami v kontrolní skupině ($p < 0,01$, $p < 0,001$). U žádného dalšího echokardiografického parametru jsme statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou jinými než antracyklinovými léčivy a kontrolním souborem nenalezli.

Mezi všemi třemi skupinami nebyl nalezen rozdíl v hodnotách tepové frekvence a diastolického krevního tlaku (DTK). Hodnoty systolického krevního tlaku (STK) u pacientů léčených antracykliny, a také u pacientů léčených jiným druhem protinádorových léčiv, byly signifikantně nižší ve srovnání s hodnotami STK

zjištěnými u zdravých kontrol ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Mezi pacienty léčenými antracykliny a neléčenými antracykliny jsme rozdíl v hodnotách STK nenašli. Podrobné výsledky jsou uvedeny v tabulce II.

DISKUSE

Rozvoj pozdní kardiotoxicity protinádorové léčby u dětských a adolescentních pacientů je stále v popředí zájmu pediatrů, onkologů a v neposlední řadě i kardiologů. Projevy pozdní antracyklinové kardiotoxicity se mohou objevit od dvou do devatenácti let po ukončení léčby (medián 10 let) a jsou popisovány u 5–10% nemocných dlouhodobě sledovaných po protinádorové terapii v dětství.⁽¹⁶⁾ Subklinické projevy antracyklinové toxicity jsou daleko častější a objevují se u 20–75% takto léčených pacientů.^(1,3) Najít co nejcitlivější ukazatel počínajícího kardiálního poškození je nezbytné.

U našich pacientů v obou skupinách, léčených i neléčených antracykliny, jsme pozorovali signifikantně nižší hodnoty systolického krevního tlaku. Již v dřívějších pracích jsme ukázali snížení sympatické tonické aktivity a zvýšení parasympatické tonické aktivity u osob léčených antracykliny a významné snížení krevního tlaku (ve srovnání se zdravou populací).⁽¹⁷⁾ U některých pacientů, ale ne u všech osob léčených antracykliny, jsme našli nižší toleranci fyzické zátěže.⁽¹⁸⁾ Také jsme zjistili korelaci mezi ejekční frakcí či frakčním zkrácením a sníženým tlakem krve. Pokles krevního tlaku tedy může souviset i se samotným toxickým účinkem na myokard, projevujícím se snížením EF.^(19,20) Nyní jsme však významně snížený systolický tlak krve pozorovali také u pacientů léčených v minulosti jinými než antracyklinovými léčivy. To může souviset s toxickým účinkem léčiv na sympatický nervový systém, který by mohl vést i k poklesu krevního tlaku. Může se jednat zejména o neurotoxický účinek alkaloidů skupiny vinca (vincristin, vinblastin), které byly podávány u obou skupin našich pacientů; u nich je popisováno i možné poškození autonomního nervového systému, vyjádřené snížením variability tepové frekvence.⁽²¹⁾

V předložené práci jsme našli rozdíly četných echokardiografických parametrů při jejich srovnání se zdravou populací. Zaměřili jsme se zejména na některé ukazatele diastolické funkce LK, která bývá poškozena daleko dříve, než dojde k poškození funkce systolické. Ze standardních ukazatelů se nejcitlivějším parametrem jeví zejména IVRT a DT.⁽⁹⁾ Tyto ukazatele jsme našli významně prodloužené v antracyklinové skupině; u pacientů neužívajících antracykliny jsme však také prokázali signifikantní prodloužení IVRT ve srovnání s normální populací.

Při dalším zhoršování diastolické funkce LK, kdy dochází k narůstání jejich plicních tlaků, však získává křivka transmitrálního průtoku tzv. pseudonormální tvar,^(13,14) proto je nutné hodnocení některých dalších parametrů diastolické funkce, jako je vyšetření průtoku v jaterních či plicních žilách nebo využití TDE mitrálního anulu. Řada starších prací ukázala, že rychlost pohybu mitrálního anulu v časně diastole (E') je citlivý parametr rychlosti relaxace, relativně nezávislý na velikosti předtížení. U nemocných s poruchou relaxace E' klesá, a to i u nemocných s pseudo-

Tabulka II
Porovnání systolických a diastolických parametrů levé komory mezi skupinami

	Skupina A n = 33	Skupina nonA n = 13	Skupina K n = 64	P₁^a (A vs. nonA)	P₂^a (A vs. K)	P₃^a (nonA vs. K)
EF (%)	62,36 ± 3,58 (56–70, medián 62)	63,61 ± 2,47 (59–67, medián 64)	64,73 ± 2,82 (58–72, medián 65)	NS	<0,01	NS
FS (%)	33,03 ± 2,80 (29–40, medián 32)	33,85 ± 2,14 (31–37, medián 34)	35,01 ± 24,20 (30–40, medián 35)	NS	<0,001	NS
E (cm/s)	94,70 ± 10,22 (72110, medián 94)	87,97 ± 9,36 (64–100, medián 88,7)	90,35 ± 12,07 (59130, medián 89)	NS	<0,05	NS
A (cm/s)	50,16 ± 10,84 (35–81, medián 48)	44,16 ± 9,09 (31–62, medián 43,6)	48,0 ± 13,16 (23–96, medián 46)	NS	NS	NS
E/A	1,96 ± 0,43 (1,23–3,13, medián 1,93)	2,06 ± 0,43 (1,5–2,9, medián 2,02)	2,00 ± 0,50 (1,2–3,4, medián 1,99)	NS	NS	NS
DT (ms)	145,61 ± 22,56 (90–190, medián 145)	136,15 ± 13,18 (120–160, medián 135)	134,30 ± 15,37 (101–181, medián 133)	NS	<0,05	NS
IVRT (ms)	81,97 ± 7,48 (70–95, medián 80)	87,31 ± 7,75 (75–100, medián 85)	74,94 ± 6,94 (60–90, medián 75)	NS	<0,001	<0,001
E´sep (cm/s)	14,76 ± 2,52 (8–20, medián 14)	14,56 ± 1,31 (11,6–16,9, medián 14,4)	17,79 ± 2,45 (12,2–23,6, medián 17,9)	NS	<0,001	<0,001
E/E´sep	6,74 ± 1,39 (4,6–10,6, medián 6,7)	6,10 ± 0,60 (5,35–7,24, medián 6,17)	5,23 ± 0,79 (3,78–7,01, medián 5,13)	NS	<0,001	<0,01
A´sep (cm/s)	6,78 ± 1,43 (3,6–10,4, medián 6,6)	6,82 ± 1,24 (4,9–9,8, medián 6,9)	8,7 ± 1,81 (4,5–12,6, medián 8,6)	NS	<0,001	<0,001
S sep (cm/s)	8,47 ± 1,29 (5,9–11,6, medián 8,5)	8,25 ± 0,79 (7,2–10, medián 8,2)	10,42 ± 1,21 (8–14,2, medián 10,3)	NS	<0,001	<0,001
E´lat (cm/s)	21,95 ± 4,68 (10–36, medián 22)	21,53 ± 6,99 (12–40, medián 19,3)	22,37 ± 3,01 (17,3–28,9, medián 22,1)	NS	NS	NS
E/E´lat	4,50 ± 1,20 (2,6–9, medián 4,4)	4,18 ± 0,87 (2,43–5,31, medián 4,21)	4,33 ± 1,24 (2,93–11,5, medián 4,26)	NS	NS	NS
A´lat (cm/s)	8,85 ± 2,35 (4,6–13,1, medián 9)	8,42 ± 3,35 (4–16,3, medián 8,3)	10,30 ± 2,38 (6,5–18,6, medián 10,1)	NS	<0,05	<0,05
S lat (cm/s)	11,74 ± 1,97 (8,5–15,4, medián 11,2)	11,89 ± 3,21 (7–19,2, medián 12,1)	13,36 ± 2,31 (8,5–18,6, medián 13,6)	NS	<0,01	NS
STK (mmHg)	113,82 ± 11,79 (95–150, medián 114)	115,77 ± 15,80 (90–155, medián 115)	122,42 ± 10,88 (95–160, medián 120)	NS	<0,001	<0,05
DTK (mmHg)	68,44 ± 10,19 (50–95, medián 70)	66,92 ± 11,19 (50–90, medián 65)	70,10 ± 8,25 (80–90, medián 70)	NS	NS	NS
TF (tep/min)	69,94 ± 10,29 (53–100, medián 68)	69,38 ± 8,01 (54–89, medián 66)	72,95 ± 10,07 (50–99, medián 72)	NS	NS	NS

Údaje vyjádřeny jako průměrná hodnota ± směrodatná odchylka, interval, medián

EF – ejekční frakce; FS – frakční zkrácení; E – vrcholová rychlost plnění levé komory v časné diastole; A – vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu; E/A – poměr vln E a A; DT – decelerační čas vlny E; IVRT – isovolumický relaxační čas; E´sep – vrcholová rychlost pohybu septálního mitrálního anulu v časné diastole; E/E´sep – poměr rychlostí vlny E a E´ septálního mitrálního anulu; A´sep – vrcholová rychlost pohybu septálního mitrálního anulu při síňovém stahu; E´/A´sep – poměr rychlostí vlny E´ a A´septálního mitrálního anulu; S sep – vrcholová rychlost septálního mitrálního anulu v systole; E´lat – vrcholová rychlost pohybu laterálního mitrálního anulu v časné diastole; E/E´lat – poměr rychlostí vln E a E´laterálního mitrálního anulu; A´lat – vrcholová rychlost pohybu laterálního mitrálního anulu při síňovém stahu; E´/A´lat – poměr rychlostí vlny E´ a A´laterálního mitrálního anulu; S lat – vrcholová rychlost laterálního mitrálního anulu v systole; STK – systolický tlak krve; DTK – diastolický tlak krve; TF – tepová frekvence; ^aMannův-Whitneyův U test
p₁ – statistické významnosti porovnání skupiny léčené antracykliny se skupinou neléčených antracykliny (A vs. nonA); p₂ – statistické významnosti porovnání léčené antracykliny se skupinou kontrolní (A vs. K); p₃ – statistické významnosti porovnání skupiny neléčené antracykliny se skupinou kontrolní (nonA vs. K); NS – nesignifikanční

normálním plněním LK.^(22,23) U pacientů léčených antracyklinovými cytostatiky byly změny parametrů získaných pomocí PW-TDE, zejména snížení vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu v časné diastole (E') a vrcholové rychlosti pohybu myokardu v systole (S), již opakovaně popsány.^(24,25) Jeví se jako vhodné k časné detekci myokardiálního poškození. V předložené práci jsme našli významné snížení vrcholových rychlostí (E', A' a S) pohybu mitrálního anulu a zvýšení poměru E/E' v septální oblasti. V oblasti laterální byly změny méně významné. Tyto stejné odchylky jsme pozorovali i ve skupině léčené jiným druhem protinádorových léčiv než je skupina antracyklinů. Nález rozdílů pouze v septální části myokardu, která je oblastí, kam je soustředěno největší množství zakončení aferentních sympatických vláken, může svědčit o možném počínajícím poškození sympatické inervace právě v této části srdečního svalu. Je také například prokázáno, že u pacientů s hypertenzí a hypertrofií LK, je v septální části myokardu diastolická porucha funkce výraznější a je také detekovatelná dříve než v jiných oblastech myokardu.⁽²⁶⁾ Hypoteticky je možné, že alkaloidy skupiny vinca, které poškozují autonomní nervový systém, mohou působit negativně i na nervová zakončení v této oblasti. To se může projevit i na snížení rychlostních ukazatelů TDE u jedinců, kteří antracykliny neužívali. Tato hypotéza však vyžaduje další ověření. Dalším cytostatikem, které naši pacienti užívali, byl cyklofosfamid, u něhož jsou však popisovány spíše projevy akutní kardiotoxicity.

Navíc, ve skupině jedinců, kteří nebyli antracykliny léčeni, byl cyklofosfamid podáván u velmi malého počtu pacientů. Proto zde předpokládáme dominující účinek alkaloidů skupiny vinca. Také vliv radioterapie mediastina nebyl statisticky hodnocen, protože radioterapie byla aplikována pouze u velmi malého počtu pacientů ze skupiny léčených antracykliny, ve skupině užívající jiná cytostatika dokonce u žádného jedince. Rozdíly v určitých echokardiografických parametrech hodnotících diastolickou funkci levé komory jsme u pacientů užívajících v minulosti antracykliny očekávali. Překvapující bylo zjištění, že jsme podobné odlišnosti našli také u skupiny adolescentů, kteří byli léčeni pouze jinými léčivy.

ZÁVĚR

Předložená práce ukazuje na význam dlouhodobého echokardiografického sledování i zcela asymptomatických pacientů léčených pro zhoubný nádor. Význam by měl být kladen zejména na hodnocení diastolické funkce levé komory, jejíž parametry bývají alterovány ještě dříve, než dojde k poškození funkce systolické. Nález statisticky významných změn parametrů diastolické funkce levé komory i u pacientů léčených jinými druhy protinádorových léčiv, než jsou antracykliny, by měl vést k zaměření pozornosti i na tyto nemocné. Vzhledem k tomu, že se jednalo o subklinické změny a soubory pacientů nebyly velké, je nutné jejich klinický význam potvrdit dalším prospektivním sledováním na větších souborech nemocných.

LITERATURA

1. Lipshultz SE, Colan SD, Gerber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1999;324:808–15.

2. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–7.
3. Lekakis J, Prassopoulos V, Anthrassidias P, Kostamis P, Mouloupoulos S. Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol* 1996;3:37–41.
4. Olmos RV, Bokkel Huinink WW, Greve JC, Hoefnagel CA. I-123 MIBG and serial radionuclide angiocardiology in doxorubicin-related cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* 1992;17:163–7.
5. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:477–9.
6. Pinkala J, Saarinen UM, Lunstrom U. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 1996;32A:97–103.
7. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: An analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;68:1114–8.
8. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92–8.
9. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62–9.
10. Elbl L, Hrstkova H, Tomášková I, Blažek B, Michálek J. Vliv podání dexrazoxanu (ICRF-187) na výskyt pozdní kardiotoxicity u pacientů léčených antracykliny pro hematologickou malignitu v dětství: prospektivní echokardiografické sledování. *Cor Vasa* 2005;47:454–61.
11. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Michalek J. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Suppl Care Cancer* 2006;14:128–36.
12. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. In: Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp., 2000:100–31.
13. Appleton ChP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insight from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426–40.
14. Meluzin J, Novák M, Julínek J, et al. Transmitral flow velocities and times during stress transthoracic echocardiography in patients with myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1993;14:1344–8.
15. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–94.
16. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* 1998;8:121–8.
17. Nováková Z, Balcárková P, Honzíkova N, et al. Arterial blood pressure and baroreflex sensitivity 1–18 years after completing anthracycline therapy. *Neoplasma* 2007;54:162–6.
18. Hrstkova H, Elbl L, Nováková Z, et al. Exercise testing in children and adolescents after completing anthracycline antitumour therapy. *Scripta Medica* 2006;79:271–8.

19. Balcárková P, Hrstková H, Elbl L, et al. Krevní tlak a funkce levé komory srdeční u pacientů léčených antracykliny. *Klinická onkologie* 2006;19:269–73.
 20. Hrstková H, Elbl L, Nováková Z, et al. Cardiotoxicity and baroreflex sensitivity in children treated with anthracycline for leukemia. *Physiol Res* 2004;53:51.
 21. Hirvonen HE, Salmi TT, Heinonen E, Antila KJ, Valimäki IA. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardiomyopathy. *Cancer* 1989;64:801–5.
 22. Sohn DW, Chai IH, Lee DL, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993;30:474–80.
 23. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghby WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.
 24. Kapusta L, Thijssen JM, Groot LJ, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:1099–108.
 25. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, van Druten JAM, Daniels O. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for detection of subclinical cardiotoxic effect of treatment with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1605–14.
 26. Galderisi M, Caso P, Severino S, et al. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Hypertens* 1999;17:685–93.
-

Došlo do redakce 5. 5. 2008

Přijato k otištění po úpravách 4. 10. 2008