

Kardiotoxicita léků

Jiří Vítovec








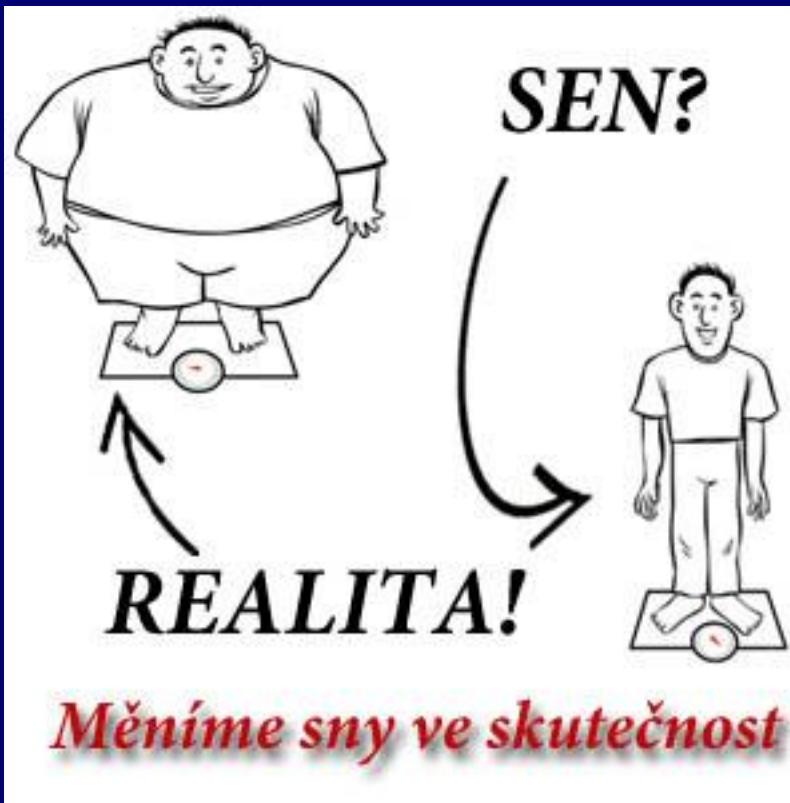
XXIV. Výroční sjezd ČKS: PS Kardiovaskulární farmakoterapie. Obtížná témata v kardiovaskulární farmakoterapii
16.5.2016

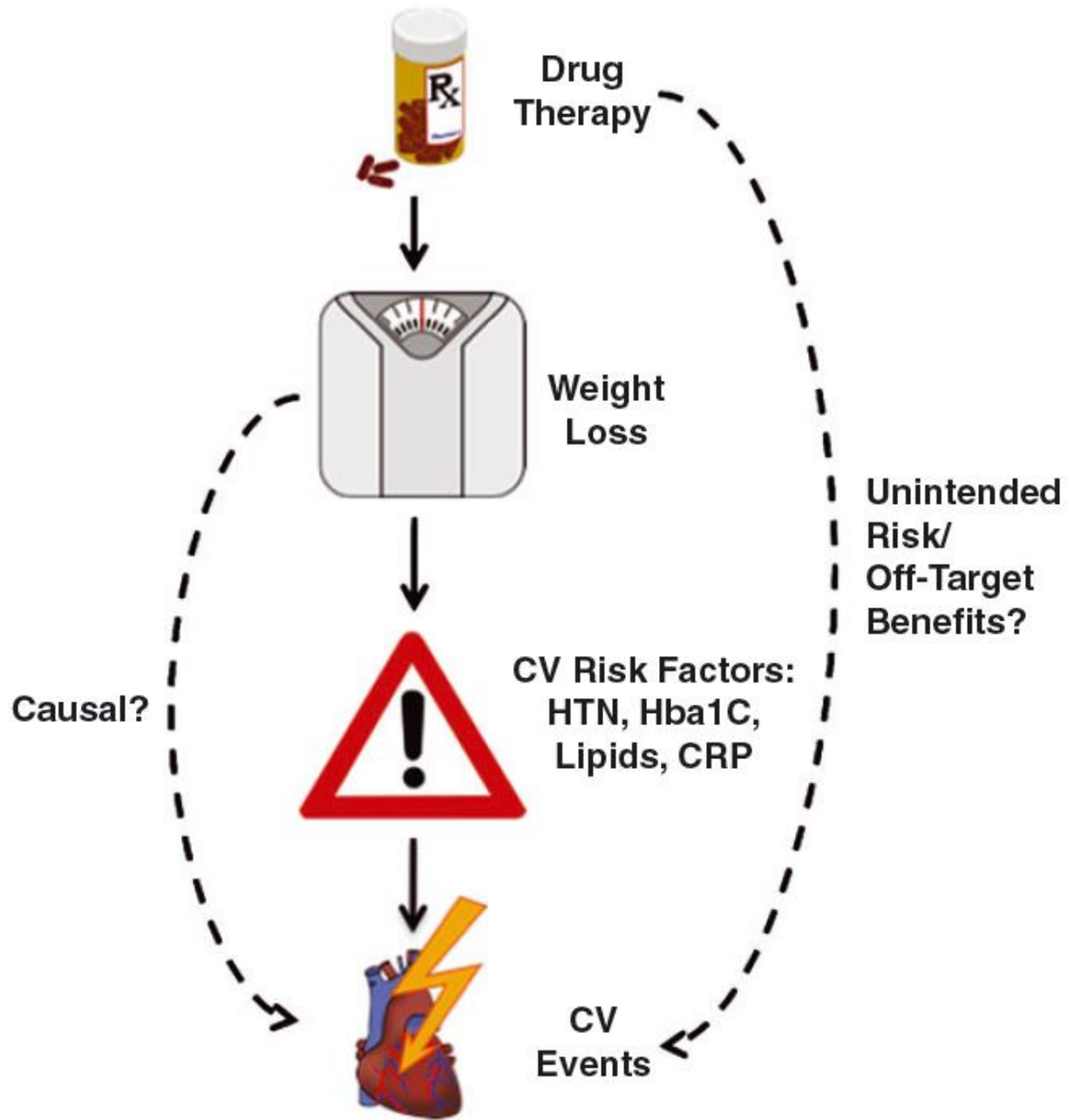
Co může nekardiologická léčba způsobit?

změny krevního tlaku
poruchu myokardiální funkce
poškození perikardu
poškození koronárních tepen
poruchy srdečního rytmu
poruchy koagulace

O čem budeme dnes hovořit?

-  Anorektika
-  Protinádorová chemoterapie
-  Léky ovlivňující QT interval
-  Serotoninový syndrom
-  Coxiby





Anorektika

Centrální působení

Katecholaminergní - indukují syntézu a uvolnění KA, hlavně dopaminu- **phentermin (Adipex) + topiramát**

Serotoninergní - uvolňují a inhibují zpětné vychytávání serotoninu - **fenfluramin, dexfenfluramin - PAH!!! a chlopenní vady**

Lorcaserin - selektivní agonista 5-HT_{2C} receptorů

Anorektika

Centrální působení

SRNI - inhibují zpětné vychytávání serot + noradr ale nezvyšují jejich uvolňování - **sibutramin IM a CMP**

Bupropion je selektivní inhibitor neuronálního zpětného vychytávání noradr a dopaminu. Zvyšuje jejich koncentraci v CNS

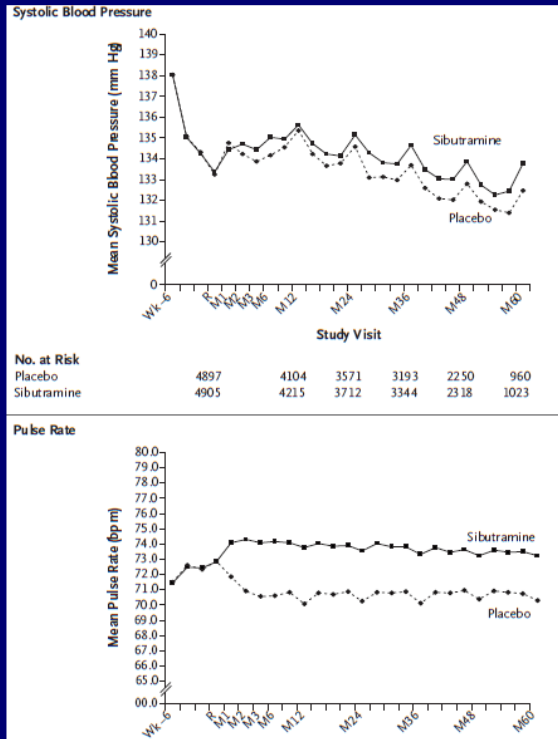
Naltrexone je antagonist μ opoidních receptorů (MOR), κ opoidních (KOR) a méně δ opoidních receptorů (DOR)

Periferní působení

Ireverzibilní vazba lipázy v GIT - **orlistat**

Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects

N Engl J Med 2010;363:905-17.



Subgroup	Sibutramine no./total no. (%)	Placebo no./total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall population				
Primary outcome event	561/4906 (11.4)	490/4898 (10.0)	1.16 (1.03–1.31)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	200/4906 (4.1)	159/4898 (3.2)	1.28 (1.04–1.57)	0.02
Nonfatal stroke	127/4906 (2.6)	95/4898 (1.9)	1.36 (1.04–1.77)	0.03
Cardiovascular death	223/4906 (4.5)	229/4898 (4.7)	0.99 (0.82–1.19)	0.90
Resuscitation after cardiac arrest	11/4906 (0.2)	7/4898 (0.1)	1.58 (0.61–4.08)	0.34
Death from any cause	418/4906 (8.5)	404/4898 (8.2)	1.04 (0.91–1.20)	0.54

CONCLUSIONS

Subjects with preexisting cardiovascular conditions who were receiving long-term sibutramine treatment had an increased risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke but not of cardiovascular death or death from any cause. (Funded by Abbott; ClinicalTrials.gov number, NCT00234832.)

Etiopatogeneze kardiotoxicity

přímý cytotoxický vliv

koagulace, anemie, malnutrice

sepsy

hyperviskózní stavy

volumová zátěž

multiorgánové selhání

dávka léku

věk do 3 a nad 65 let

Přehled kardiotoxicity dle typu poškození

♥ TYP I (ANTRACYKLINY) ♥ TYP II (TRASTUZUMAB)

- Destrukce buňky
- Typický histologický nález (histologická klasifikace)
- Toxicita závislá na podané KD
- Permanentní a progredující poškození, rekurence s dlouhodobým odstupem po opakovaných stresech

- Poškození buňky
- Není typický histologický nález
- Toxicita není závislá na podané KD
- Ustupuje 3-4 T po přerušení terapie
- Zpravidla reverzibilní poškození (nejsou úplná data)

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně váže na extracelulární doménu receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2).

Diagnostika a sledování kardiotoxicity

Metoda	Senz.	Spec.	Cena	Výhody	Limitace
EKG	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	malý klinický dopad
rtg	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	ozáření, malý klinický dopad
RNV	nízká	nízká	vyšší	vyšetřitelnost	ozáření
ECHO	střední až vysoká	střední až vysoká	nízká	dostupnost, neinvazivnost, komplexnost	vyšetřitelnost pacienta
EMB	vysoká	vysoká	vysoká	vysoká predikce	cena, invazivnost
imunoscintigrafie	vysoká	vysoká	vysoká	časná detekce	náklady, ozáření
zátěžové testy	střední až vysoká	střední až vysoká	nízká až střední	dostupnost, neinvazivnost, komplexnost	vyšetřitelnost a spolupráce pacienta
biomarkery	vysoká	střední	vyšší	dostupnost	chybí klinické vyhodnocení

Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

1. Pokles EFLK $> 10\%$ pod hodnotu EF 53%

2. Potvrzení tohoto poklesu opakovaným měřením v odstupu 2-3 týdnů

Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

3. Pokles EFLK musí být dále kategorizován:

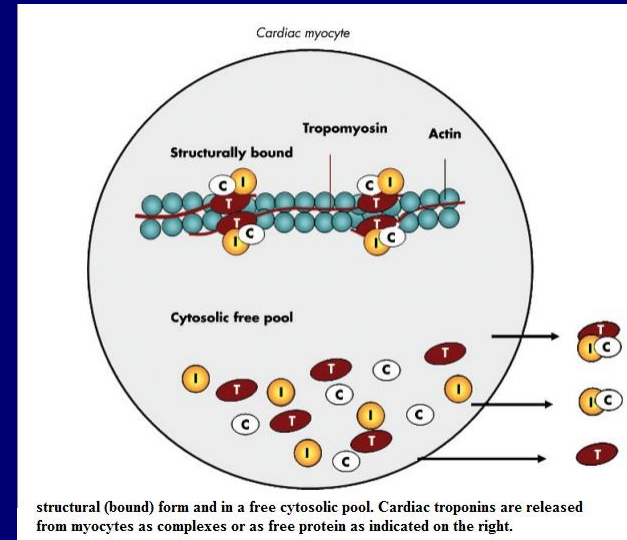
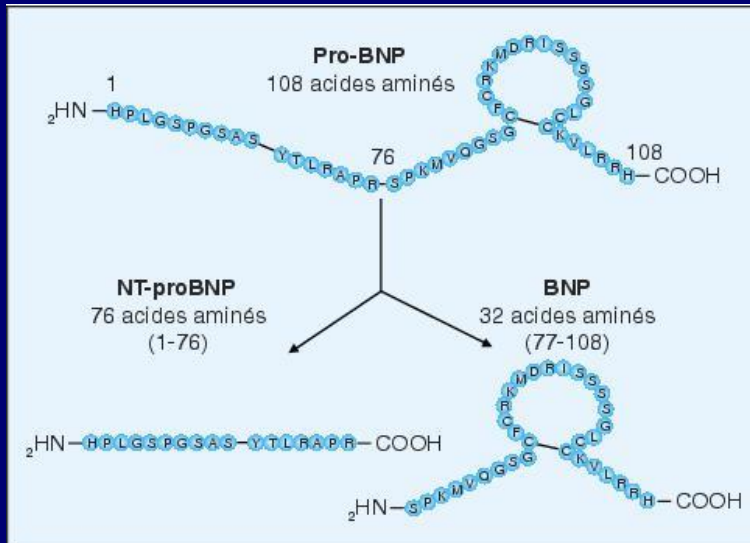
- REVERSIBILNÍ: změna je $< 5\%$ ve srovnání se vstupní hodnotou EF před léčbou
- ČÁSTEČNĚ REVERSIBILNÍ: zlepší se $\geq 10\%$ oproti maximálnímu poklesu, ale zůstává $> 5\%$ pod vstupní hodnotou EF
- IREVERSIBILNÍ: EF zlepšena $< 10\%$ ale zůstává $> 5\%$ pod vstupní hodnotou EF před zahájení terapie
- NEDETERMINOVANÝ: není možné provést opakovaná měření

Laboratoř a biomarkery

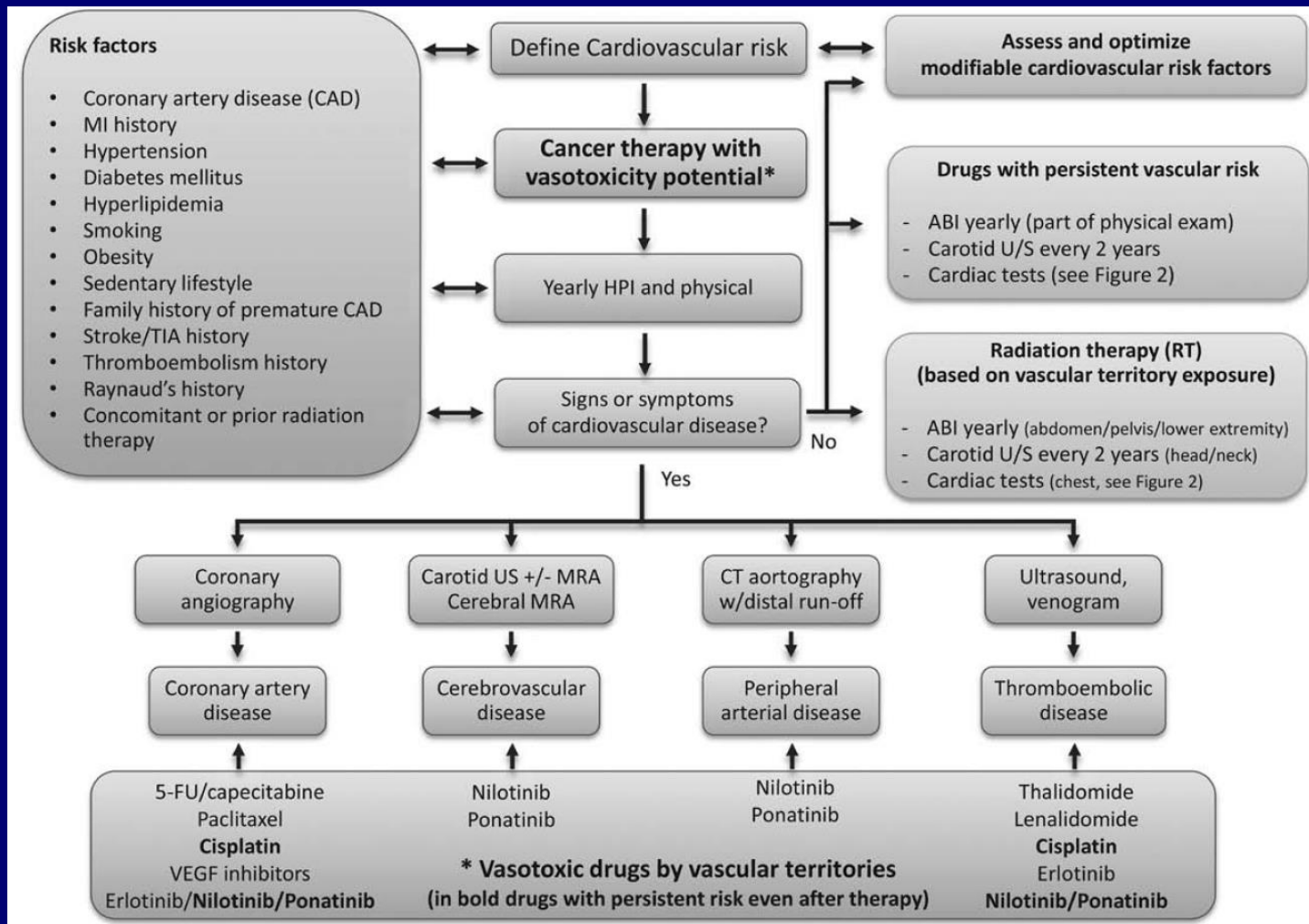
Základní biochemie + KO

NT-pro BNP či BNP

Troponin - cTnI

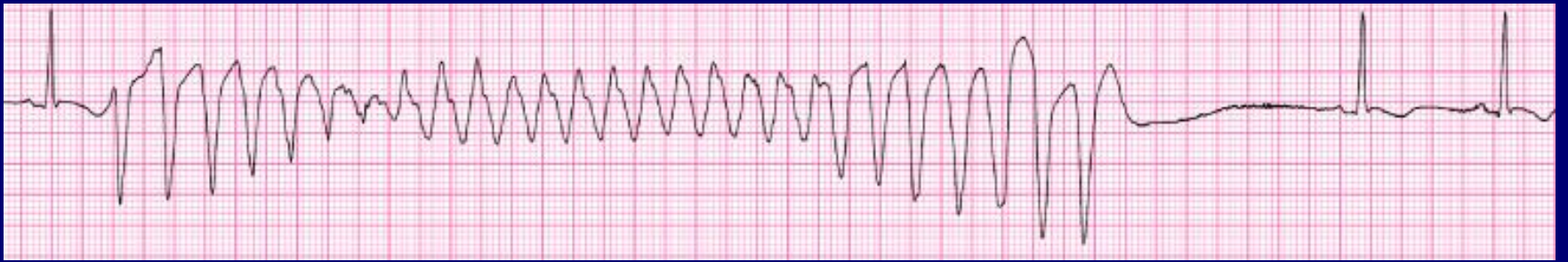


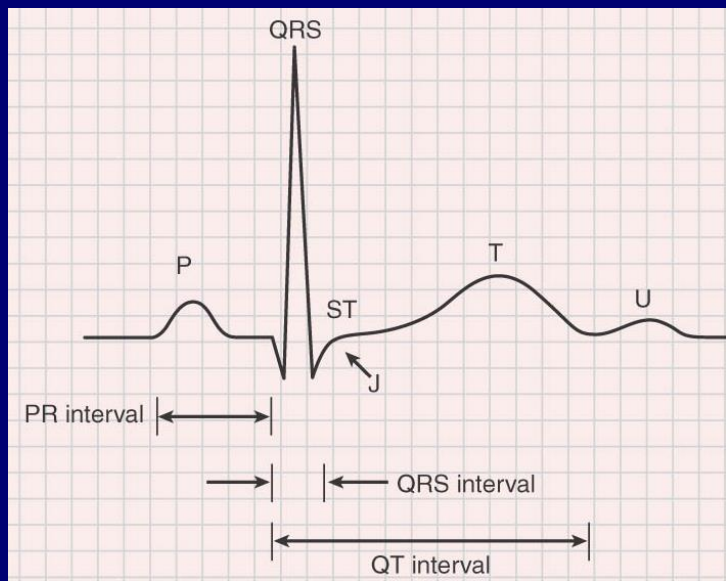
Kardiální léčebné a preventivní postupy u chemoterapie



Kardioprotektivní látky a postupy použité k redukci kardiotoxicity antracyklinů

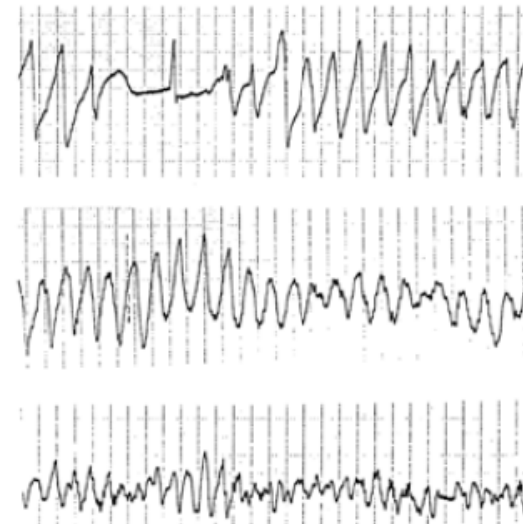
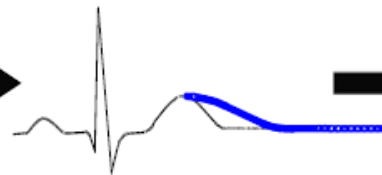
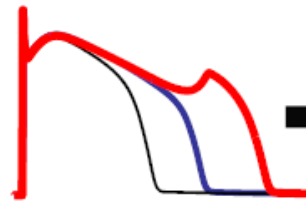
Látka	Charakteristika	Mechanismus
Dexrazoxan	Chelatační látka	Prevence vzniku volných kyslíkových radikálů
N-acetylcystein	Mukolytikum	Antioxidační
Vitamin E	Vitamin	Antioxidační
Koenzym Q10	Dietní součást	Antioxidační
Karnitin	Dietní součást	Antioxidační
Probucol	Hypolipidemikum	Antioxidační
Trimetazidin	1. Využití energetického substrátu myocytu 2. Snížení intracelulární acidózy 3. Snížení Ca overloadu	Metabolismus a stabilita myocytů
Amifostin	Cytoprotektivní látka	Scavenger volných radikálů
Carvedilol	β -blokátor	Prevence tvorby volných kyslíkových radikálů
Vitaminy A a C	Dietní součást	Antioxidační
Selen	Stopový prvek	Antioxidační
Glutathion	Tripeptid	Antioxidant
Inhibitory ACE	Blokátor osy RAAS	Snížení afterloadu
Fyzická zátěž	Aerobní trénink	Ovlivnění: 1. hemodynamiky 2. metabolismu 3. antioxidační aktivity





$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

	Adult Males	Adult Females
Normal	<430 ms	<450 ms
Borderline	431 - 450	451-470
Prolonged	>450	>470



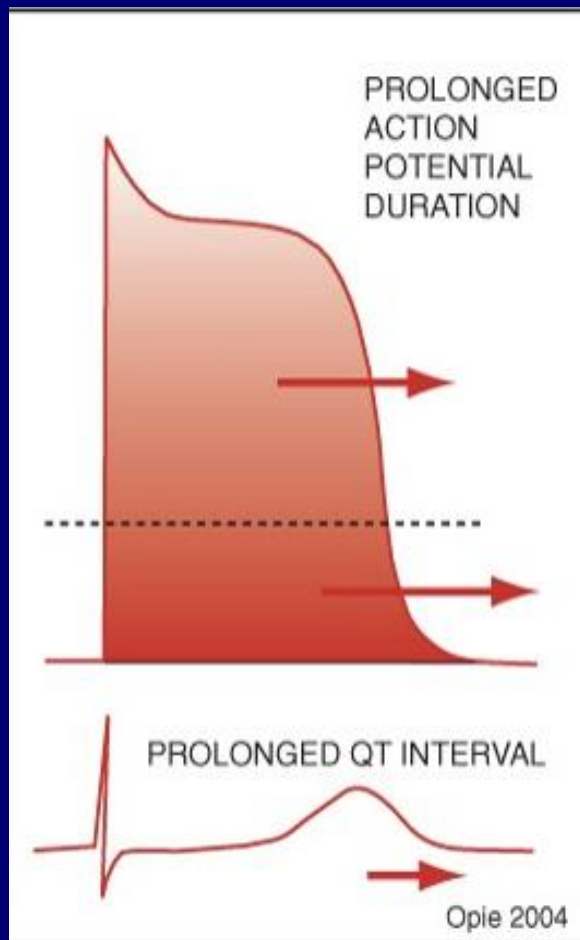
HERG block

↑ Action potential duration, EADs, ↑ heterogeneity of repolarization

QT prolongation

Torsades de pointes degenerating to VF

Riziko arytmii



antipsychotika (thioridazin, droperidol, haloperidol*, sertindol*)

antihistaminika (terfenadin)

ATB (erythromycin*, clarithromycin*, sparfloxacin)

antimykotika (ketokonazol*, flukonazol*)

prokinetika (cisaprid)

imunosupresiva (tacrolimus*)

antagonisté serotoninu (ketanserín)

jiné skupiny léků (papaverin*)

Rizika ATB u arytmií

Table 1 Therapeutic serum drug level compared with concentrations required for HERG blockade (IC50), *in vitro* APD prolongation and QTc interval changes among healthy volunteers

	Free Cmax (μM)	IKr IC50 (μM)	APD90		Δ QTc at therapeutic dose
			μM	Δ APD%	
Fluoroquinolones					
Sparfloxacin	1.2–2.3	13.8	10 100	8.4 41	11–20
Moxifloxacin	3.9–7.6	67.3	22.6 100	15 25	6–15
Levofloxacin	15.5–19.2	462.9	100	0	Oral: 0 IV: 12.6 ms
Ciprofloxacin	6–9.4	966	100 219	0 15	0
Macrolides					
Erythromycin	0.61–1.39 (oral) 9.8 (IV)	77.6	13.9 58	20 48	Oral: 10–13.8 IV: 42–46
Clarithromycin	0.9–1.3	39.3	30 300	16 45	3–11
Azithromycin	0.3–0.4	1091	300	46	0 ms

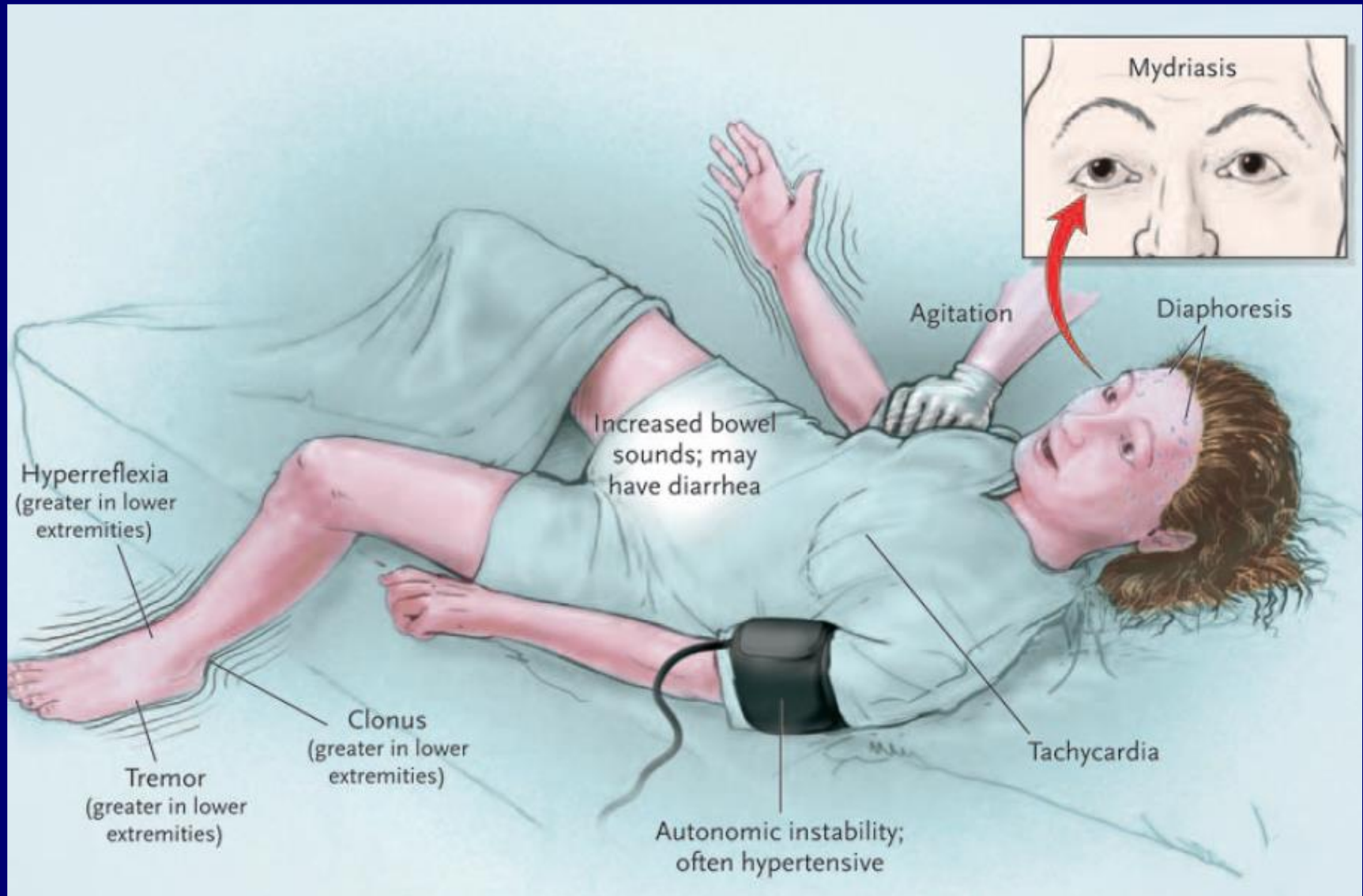
IC50: Drug concentration required for 50% blockade of the Ikr current. APD90: Action potential prolongation at 90% repolarization. Δ QTc: QTc interval prolongation after drug use.

ATB skupina Δ QTc

Fluoroqinolony 0-20

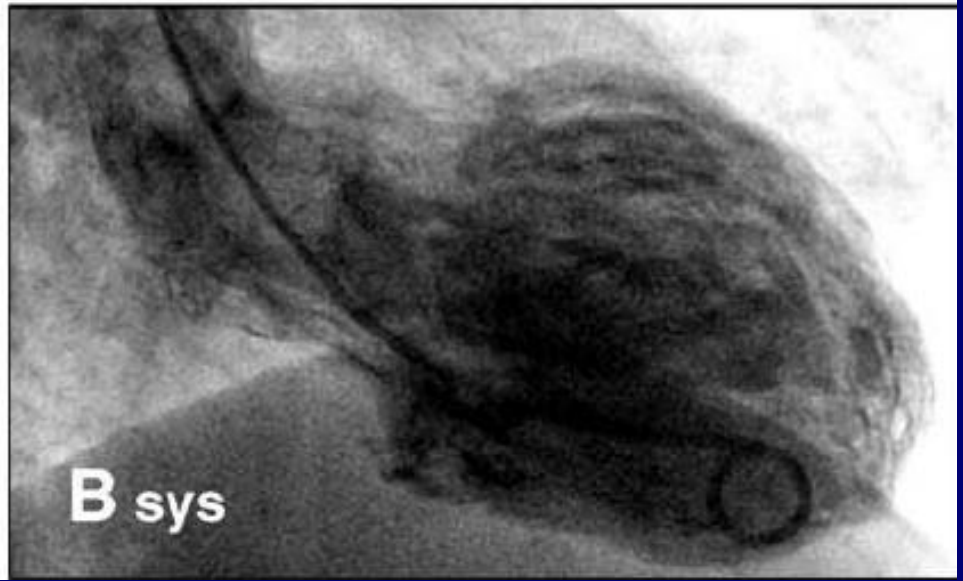
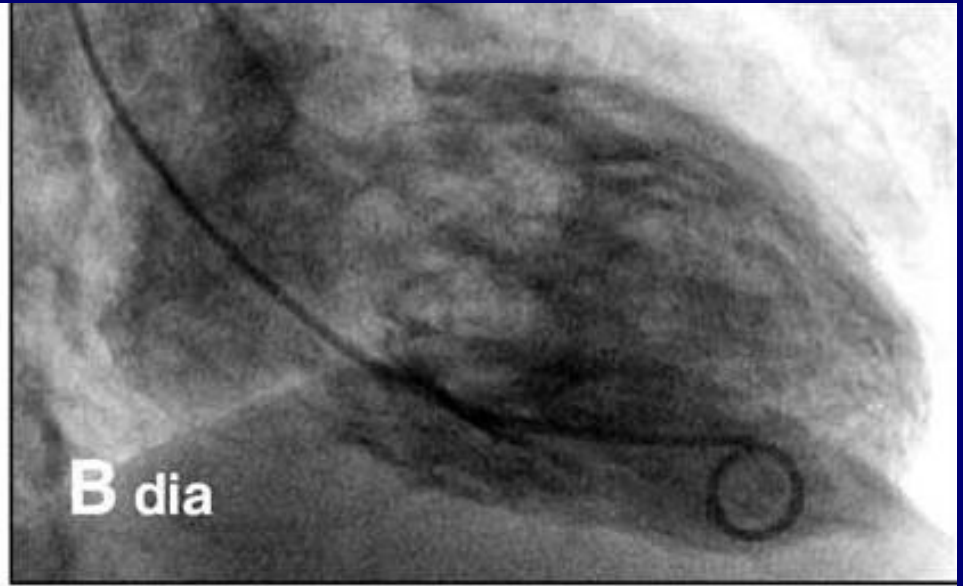
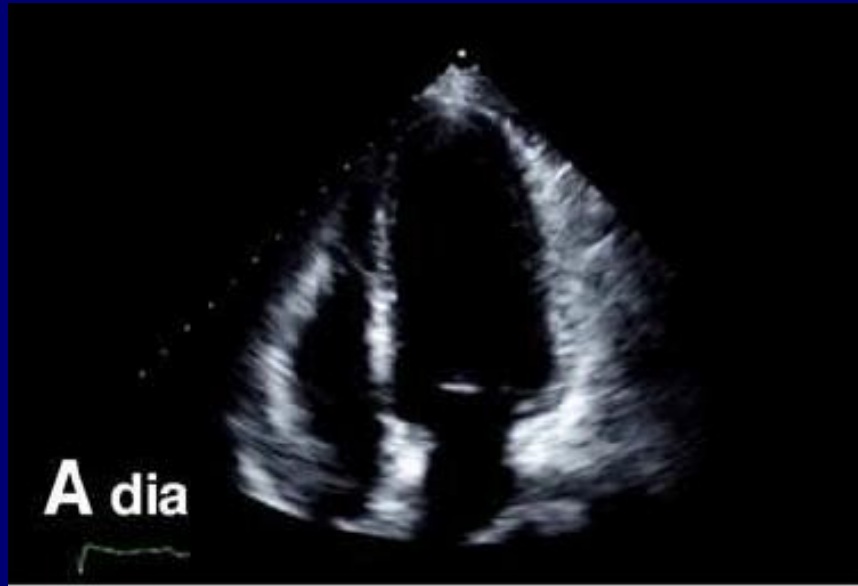
Macrolidy 0-46

Serotoninový syndrom



Broken Heart Syndrom

Venlafaxine (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)

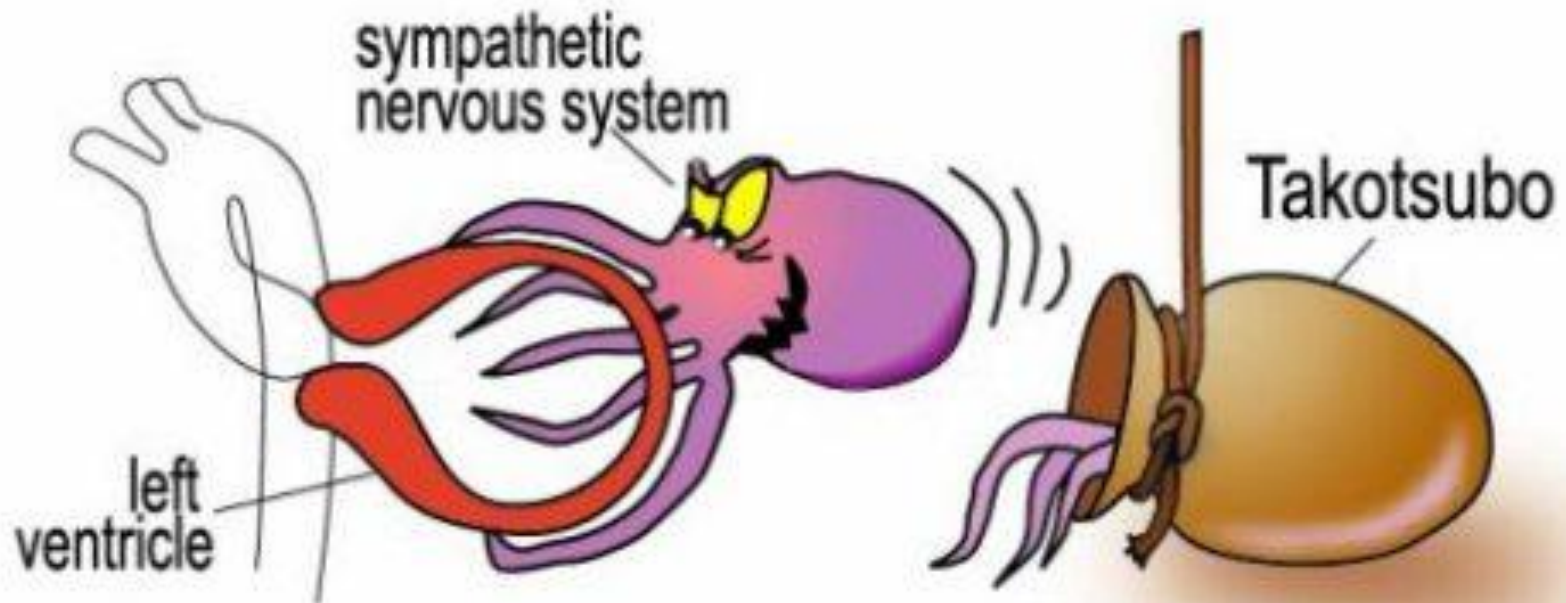


Leave your octopus in its takotsubo!

stress
↓
Neurogenic

myocardial stunning
heart failure
angina
coronary spasm
arrhythmias,
stress cardiomyopathy,...

~ 80% are women



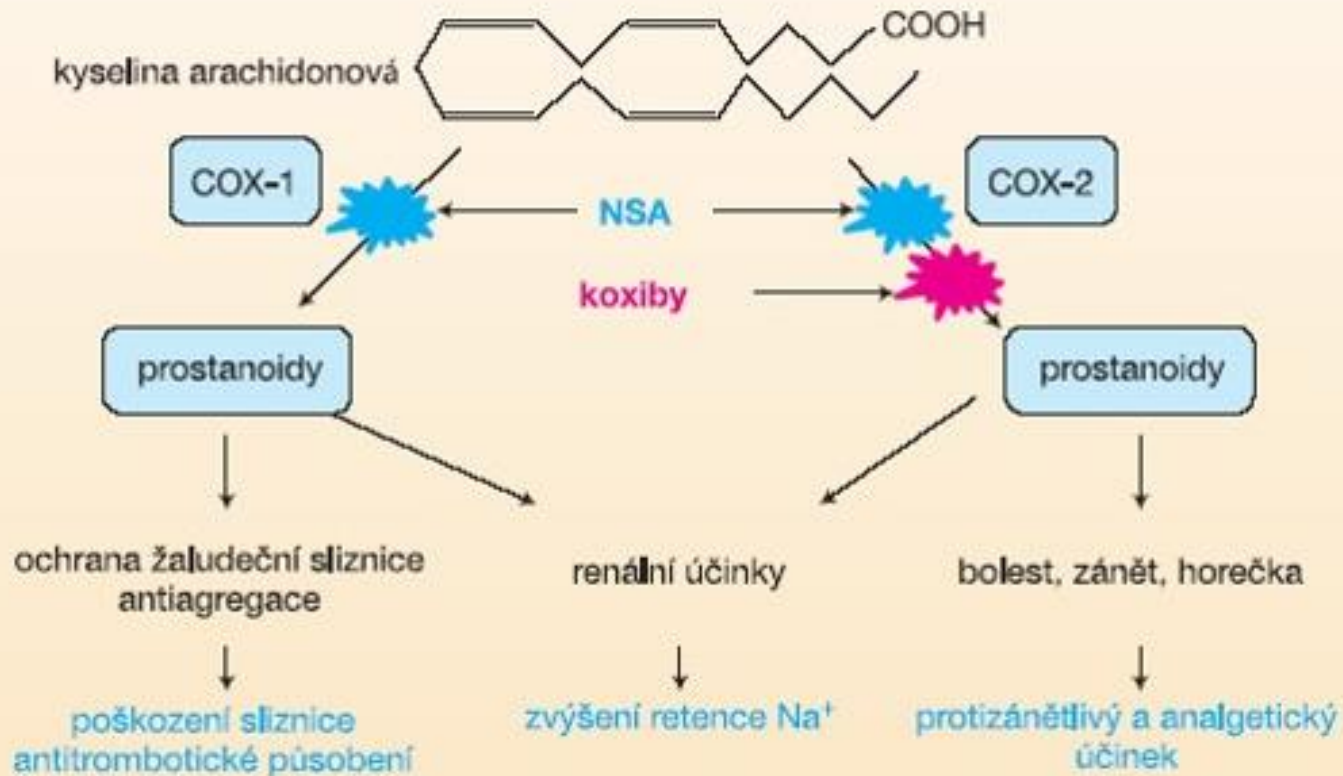
Striped Giraffe © April 2005

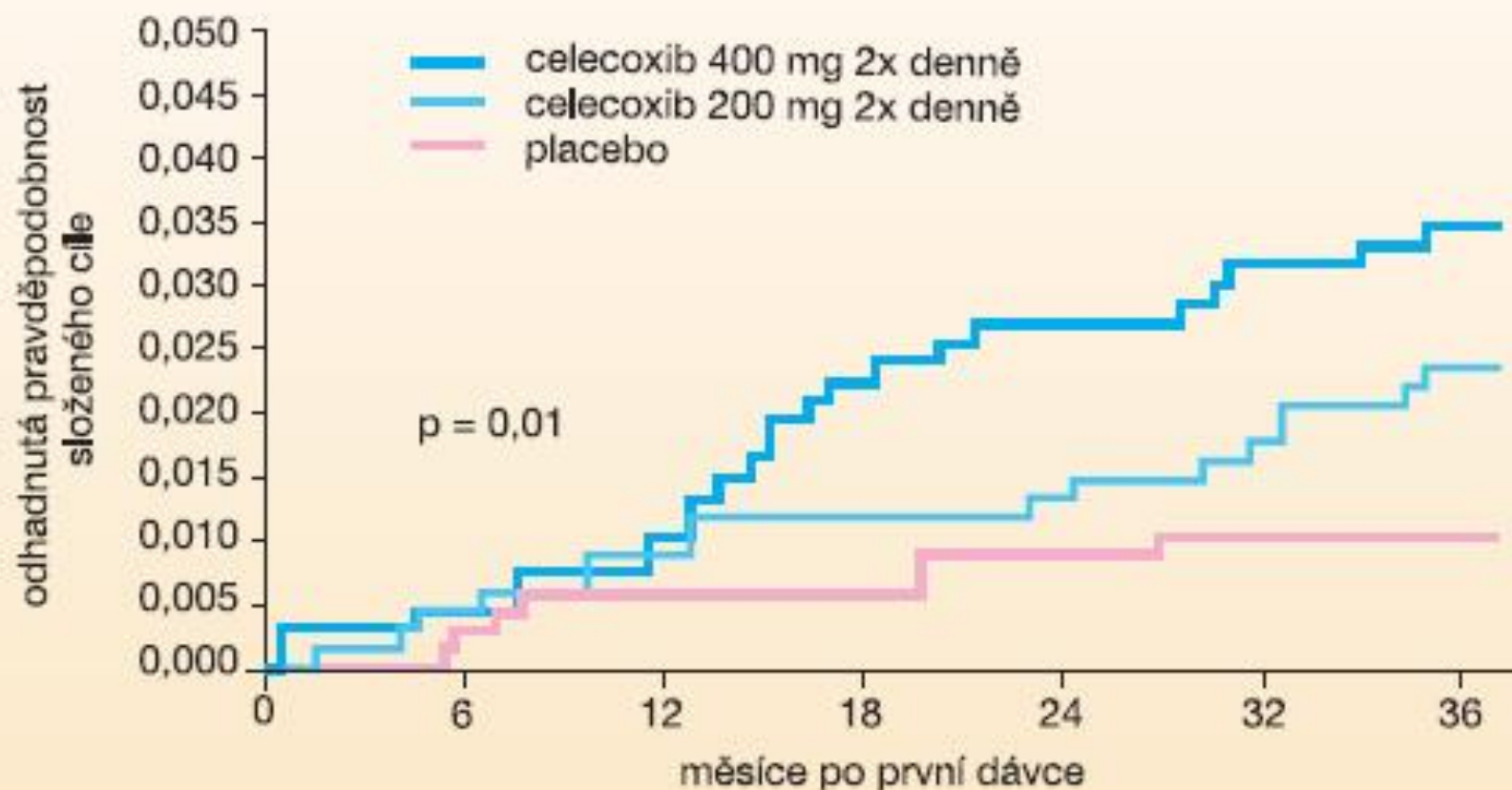
Nekardiální léky způsobující takotsubo KM

Lék	Dávka	Aplikace	Indikace
fluorouracil	375- 750mg/d	i.v.	kolorektální Ca
combretastatin	45 mg/m ²	i.v.	anaplast. Ca thyreoidey
pazopamid	800 mg	per os	Ca ledvin
anagrelid	1,5 mg/d	per os	essent.trombocy topenie
levothyroxin	200 mg	per os	thyreopatie
nortryptilin	1000 mg	per os	psychiatrie
venlafaxin	75 mg	per os	antidepresivum

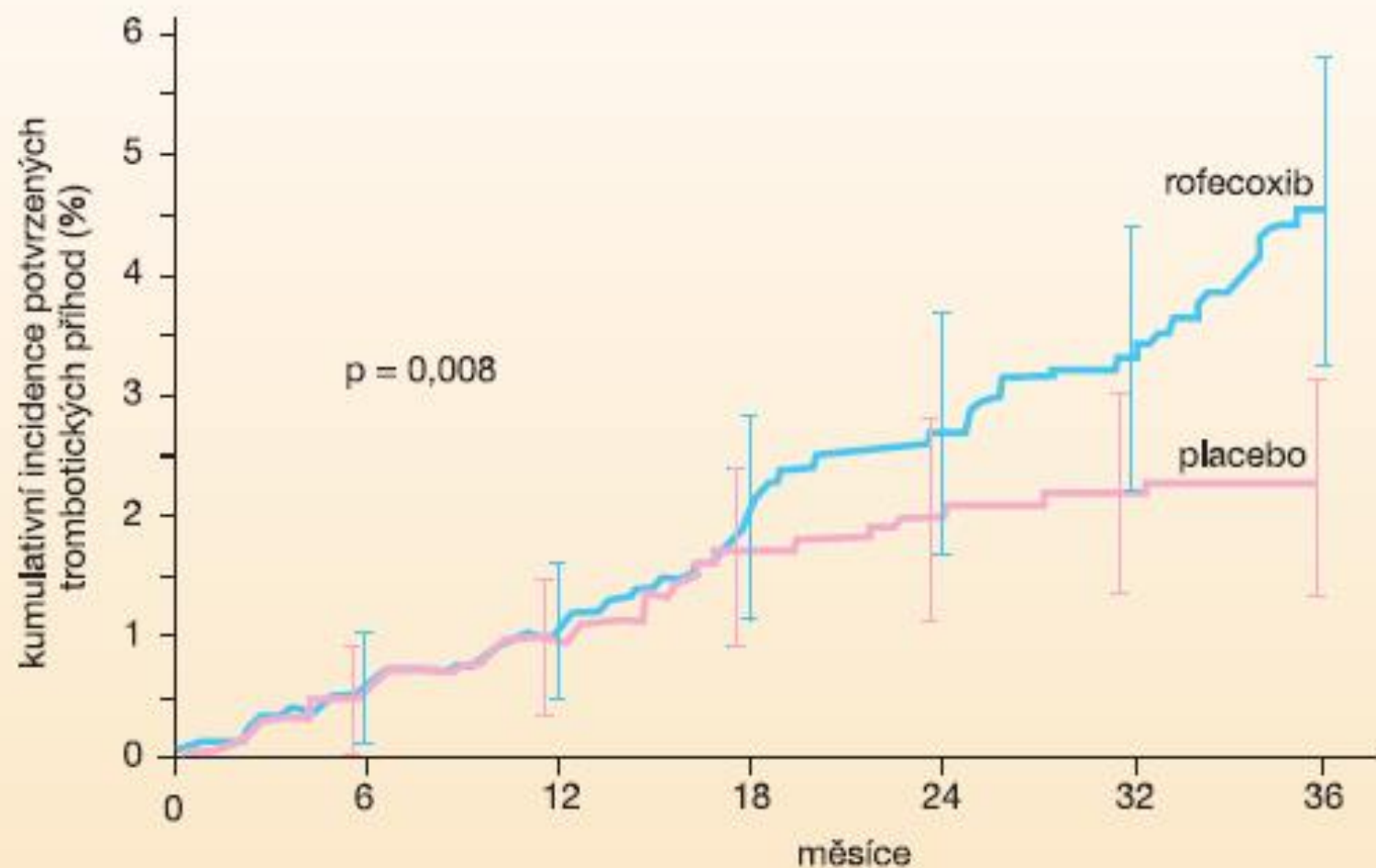
Coxiby a KV riziko

Mechanismus působení neselektivních nesteroidních antiflogistik a koxibů

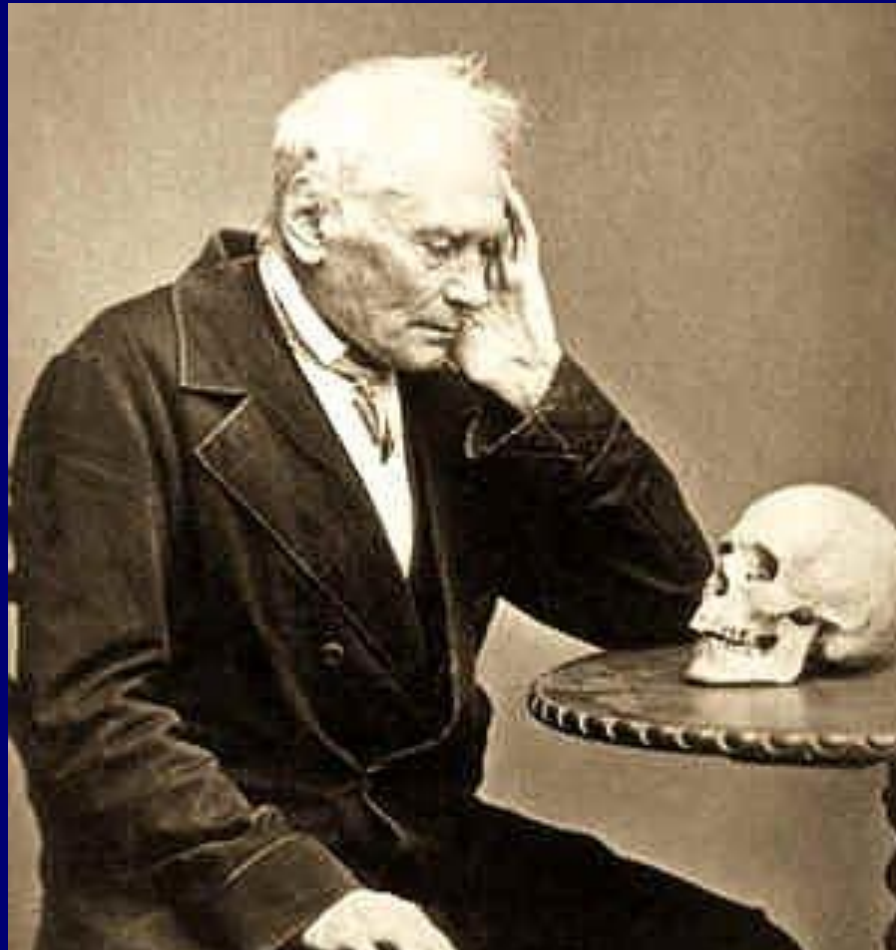




Graf 3 Kaplanova-Meierova křivka rizika složeného primárního cíle úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo srdečního selhání u nemocných, kteří dostávali celecoxib (2x 200 mg nebo 2x 400 mg), nebo placebo ve studii APC (podle [41] – Solomon, 2005)



Graf 4 Kaplanova-Meierova křivka kumulativního výskytu potvrzených závažných trombotických komplikací po rofecoxibu a placebo ve studii APPROVe (podle [4] – Bresalier, 2005)



**Ne sit medica gravior
ipso morbo!**

Jan Evangelista Purkyně 1858