

# KARDIOTOXICITA ONKOLOGICKÉ LÉČBY

*Radek Pudil*

*1. interní kardiologická klinika*

*LF UK a FN Hradec Králové*



*XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti  
6. – 9. května 2018, Brno*

# Význam kardiotoxicity

- KV onemocnění a malignity jsou 2 nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělém světě
- pravděpodobnost onemocnění malignitou: muži 43%, ženy 38%
- terapie onkologických onemocnění se významně zlepšila, výsledek může být limitován nežádoucími účinky protinádorové terapie
- roste počet pacientů, kteří mají KV onemocnění a musí podstoupit onkologickou terapii

**Kardiotoxicita je jednou z nejčastějších příčin úmrtí vyléčeného onkologického pacienta**

*Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29.*

*Pudil R. Cardiac Failure Review .DOI: 10.15420/usc.2017:16:1.*

# Kardiotoxicita protinádorové léčby



European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

ESC CPG POSITION PAPER

## 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task  
the Europ

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Odborného stanoviska ESC, jak ovlivnit kardiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění.

Připraven Českou kardiologickou společností

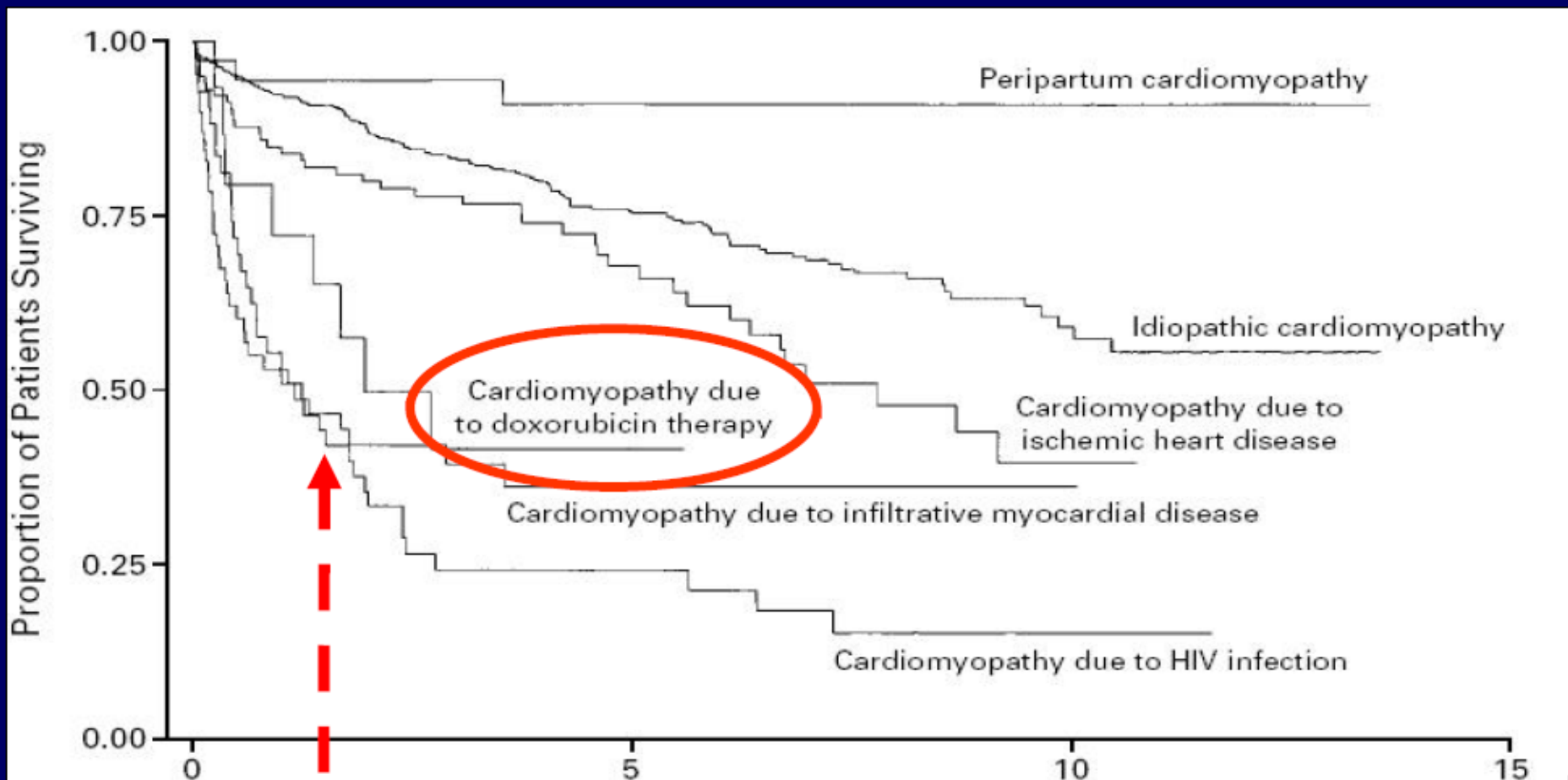
ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines.  
Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Hana Skalická<sup>a</sup>, Radek Pudil<sup>b</sup>, Pavel Gregor<sup>c</sup>

*European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195.*

# Prognóza pacientů se srdečním selháním v důsledku chemoterapie



# Kardiovaskulární toxicita chemoterapeutik

<b>Srdeční selhání</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antracykliny/antrachinolony, cyklofosamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protiklátky, inhibitory thyrozinkináz a proteáz</li></ul>
<b>Postižení koronárních tepen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie</li></ul>
<b>Postižení chlopní</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• radioterapie</li></ul>
<b>Arytmie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• většina chemoterapeutik</li></ul>
<b>Trombembolismus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen</li></ul>
<b>Periferní tepny/CMP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, methotrexat, 5-FU a paclitaxel</li></ul>
<b>Hypertenze</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib</li></ul>
<b>Plicní hypertenze</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• dasatinib, cyklofosamid, alkylující látky</li></ul>
<b>Peri/myokarditis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• anthracykliny, cyklofosamid, cytarabin a bleomycin),</li></ul>

# Srdeční selhání v důsledku chemoterapie

*cancer therapeutics-related cardiac dysfunction*

*(CTRCD)*

# Srdeční selhání v důsledku chemoterapie

- *cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD)*

## Definice

- je definována jako pokles LVEF  $\geq$  10% pod hranice normy (2D, 3D, Simpsonova metoda)
- nutná confirmace za 2-3 týdny
- globální longitudinální strain (GLS) pokles  $\geq$  15% predikuje pokles EF (nutná validace)

## Podle klinických příznaků

- symptomatická, asymptomatická dysfunkce

## Podle doby vzniku

- akutní, intermediální, pozdní

## Podle reverzibility

- reverzibilní, ireverzibilní

# Výskyt chemoterapií indukované dysfunkce LK

Chemoterapeutická látka	Incidence (%)
<b>Antracykliny (dávkově dependentní)</b>	
Doxorubicin (adriamycin)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3–5
550 mg/m <sup>2</sup>	7–26
700 mg/m <sup>2</sup>	18–48
Idarubicin (> 90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18
Epirubicin (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0,9–11,4
Mitoxantron > 120 mg/m <sup>2</sup>	2,6
Liposomální antracykliny (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkylační látky</b>	
Cyklofosfamid	7–28
Ifosfamid	
< 10 mg/m <sup>2</sup>	0,5
12,5–16 mg/m <sup>2</sup>	17
<b>Antimetaboly</b>	
Clofarabin	27
<b>Antimikrotubulární látky</b>	
Docetaxel	2,3–13
Paclitaxel	< 1
<b>Monoklonální protilátky</b>	
Trastuzumab	1,7–20,1 <sup>a</sup>
Bevacizumab	1,6–4 <sup>b</sup>
Pertuzumab	0,7–1,2

<b>Tyrosinkinázové inhibitory</b>	
Sunitinib	2,7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylát	0,2–2,7
Lapatinib	0,2–1,5
Nilotinib	1
<b>Inhibitory proteasomu</b>	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
<b>Ostatní</b>	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

*European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195.*



# Typ I

- ireverzibilní (doxorubicin)
- nekróza/apoptóza
- mechanismy: ROS (*karbonylace proteinů, peroxidace lipidů a poškození DNA*) a topoizomeráza 2 (*poškození DNA*)

## Průběh:

### **akutní**

- 1% pacientů, ihned během/po podání preparátu
- ↓kontraktility myokardu, tachykardie, SVT, VT, srdeční selhání, akutní koronární syndrom

### **subakutní/chronický**

- měsíce až rok, poškození myo/perikardu
- do 2,5% léčených

### **pozdní**

- > 1 rok od ukončení terapie (často za 20 - 30 let)
- do 5% léčených

## Typ II

- může být reverzibilní
- monoklonální protilátky (*trastuzumab, bevacizumab*)
- inhibitory thyrozinkinázy (*sunitinib, imatinid, dasatinib*)

### Mechanismus:

- nejasný
- porucha nitrobuněčné signalizace → k poruše funkce a zvýšenému zániku myocytů
- zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů
- přímé poškození endotelu

### Výsledek:

- srdeční selhání, angioedém, arytmie
- ? potenciální reverzibilita účinku

# Diagnostika kardiotoxicity

- **elektrokardiogram**
- **kardiomarkery** (troponin T,I, natriuretické peptidy)
- **zobrazovací metody**
  - **echokardiografie**
  - **radionuklidová ventrikulografie** (*MUGA - multi gated aquisition scan*)
  - **magnetická rezonance**

# Porovnání kardiomarkerů v diagnostice kardiotoxicity

Kardiomarker	Výhody	Nevýhody
troponin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• široká dostupnost</li> <li>• nejrobustnější data pro více druhů terapie</li> <li>• ↑ hladin predikuje pokles LVEF</li> <li>• změna hladiny predikuje odpověď na léčbu</li> <li>• zavedené referenční meze</li> <li>• vysocesenzitivní eseje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není stanovena optimální hranice pro predikci rizika</li> <li>• časování odběrů (před, během, po terapii)</li> </ul>
BNP/NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• široká dostupnost</li> <li>• zlatý standard pro srdeční selhání</li> <li>• zavedené referenční meze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není stanovena optimální hranice pro predikci rizika</li> <li>• časování odběrů (před, během, po terapii)</li> </ul>
myeloperoxidáza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• velmi pravděpodobná asociace s rizikem kardiotoxicity (antra/trastuzumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• limitovaná data</li> <li>• nutná validace výsledků</li> </ul>

# Strategie detekce dysfunkce LK (antracykliny, HER-2 terapie, inhibitory VEGF)

## Před zahájením léčby

- stratifikace rizika
- echokardiografie

## Echokardiografie v průběhu léčby

- low-risc: po dosažení 200mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu (nebo ekvivalentu) nebo 4 cyklech HER2 terapie
- high-risc: častěji (role kardiomarkerů)

## Po ukončení léčby

- po dosažení 300mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo ti, u kterých vznikla dysfunkce: za 1 a 5 let po ukončení terapie

# Iniciální stratifikace rizika

Současné onemocnění myokardu	Demografické a ostatní faktory
<ul style="list-style-type: none"><li>• srdeční selhání (HFrEF, HFpEF)</li><li>• asymptomatická dysfunkce LK (LVEF &lt; 50%, ↑ NP)</li><li>• ICHS</li><li>• chlopenní vada</li><li>• arteriální hypertenze s hypertrofií LK</li><li>• kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační, restriktivní)</li><li>• sarkoidóza srdce</li><li>• významné arytmie (FiS, VT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• věk (pod 18 let a nad 50 let pro trastuzumab, nad 65 let pro antracykliny)</li><li>• pozitivní rodinná anamnéza</li><li>• arteriální hypertenze</li><li>• diabetes mellitus</li><li>• hypercholesterolemie</li></ul>
Předchozí onemocnění	Ostatní rizikové faktory
<ul style="list-style-type: none"><li>• předchozí terapie antracykliny</li><li>• iradiace</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kouření</li><li>• alkohol</li><li>• obezita</li><li>• sedavý způsob života</li></ul>

# Postup při poklesu LVEF

**při poklesu EF LK ( $\downarrow$  LVEF  $>10\%$  na hodnoty pod 50%)**

- medikace ACEi/ARB a betablokátory - prevence dalšího poklesu LVEF a terapie HF
- indikace medikace ACEi/ARB a betablokátory bez ohledu na symptomy (tj. symptomatický i asymptomatický pokles LVEF)

# Postižení koronárních tepen



# Postižení koronárních tepen

- antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie
- manifestace: němá ischemie, infarkt myokardu, náhlá smrt

## Fluoropyrimidiny (5-FU, capecitabin)

- výskyt 10%, mechanismus: vasospazmy
- manifestace: AP, infarkt myokardu

## Cisplatina

- výskyt 2%
- mechanismus: prokoagulační efekty, poškození endotelu

## VEGF<sub>i</sub>

- poškození endotelu, intrakoronární tromby (1-3%)

# Postižení koronárních tepen

## Radioterapie

- supra- i infradiafragmatická iradiace
- aterosklerotické i neaterosklerotické léze, tromby
- manifestace s odstupem let
- v průběhu 30 let po iradiaci až 7x vyšší riziko IM

## Diagnostika a management

- identifikace preexistující ICHS
- při terapii omezení duální antiagregační terapie u pacientů s trombocytopenií (< 50 tis. trombocytů)
- po ukončení terapie aktivní péče o pacienty po iradiaci a o ty, u kterých se vyskytly příznaky

# Arytmie a chemoterapie

# Arytmie a chemoterapie

Typ arytmie	Léčivo
Bradykardie	Oxid arzenitý, bortezomib, capecitabin, cisplatina, cyklofosfamid, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifosfamid, IL-2, methotrexat, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, thalidomid
Sinusová tachykardie	Antracykliny, karmustin
Atrioventrikulární blokády	Antracykliny, oxid arzenitý, bortezomib, cyklofosfamid, 5-FU, mitoxantron, taxany, rituximab, thalidomid
Poruchy vedení vzruchu	Antracykliny, cisplatina, 5-FU, imatinib, taxany
Fibrilace síní	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), antracykliny, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), IL-2, interferony, rituximab, romidepsin, tyrosinkinázové inhibitory (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitory topoizomerázy II (amsacrin, etopozid), taxany, vinka-alkaloidy
Supraventrikulární tachykardie	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), amsacrin, antracykliny, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, methotrexat), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferony, paclitaxel, ponatinib, romidepsin
Komorové tachykardie/ fibrilace komor	Alkylační látky (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid), amsacrin, antimetabolity (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), oxid arzenitý, doxorubicin, IL-2, interferony, methotrexat, paclitaxel, ponatinib, inhibitory proteasomu (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin
Náhlá srdeční smrt	Antracykliny (velmi vzácně), oxid arzenitý („torsade de pointes“), 5-FU (pravděpodobně při ischemii a koronárním vasospasmu), interferony, nilotinib, romidepsin

# Arytmie a chemoterapie

## Rizikové faktory během chemoterapie

- **elektrolytové dysbalance**
  - zvracení, průjem, kličková diuretika, hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalciemie
- **hypotyreóza**
- **častější současné užití léků prolongujících QTc**
  - protiinfekční léky (atb, antimykotika, antipsychoitika, antidepressiva, antiemetika)
- **neodstranitelné faktory**
  - anamnéza náhlého úmrtí v rodině, LQTS
  - nevysvětlitelné synkopy
  - ženské pohlaví, vyšší věk, srdeční selhání, IM anamnesticky

# Arytmie a chemoterapie postup

- 12-ti svodové ekg před zahájením léčby
- stanovení QTc
- opakování ekg u pacientů s anamnézou prodloužení QTc, srdečního onemocnění, bradykardie
- korekce hydrominerálových dysbalancí
- při QTc >500 ms nebo prodloužení QTc > 60 ms nebo záchytu komorových arytmií přerušit terapii nebo změna léčiva
- zvýšená pozornost ostatní medikaci, která potenciálně prodlužuje QTc
- volba antikoagulace u pacientů s fibrilací síní (VKA/NOAC/LMWH) – vyšší riziko krvácení

# Arteriální hypertenze

- nejčastěji inhibitory VEGF (11-45% pacientů)
- pravidelné měření a korekce k normálním hodnotám

## Medikace:

- ACEi/ARB, betablokátory, nedihydropyridinové Ca-blokátory (amlo-, felodipin)
- srdeční selhání: ACEi/ARB a betablokátory

## CAVE!

- dilthiazem a verapamil ovlivňují cytochrom P 450 3A4 (podobně jako VEGFi)

# Trombembolismus



# Trombembolismus

- maligní onemocnění mění aktivitu prokoagulačních, antifibrinolytických a proagregačních mechanismů

## Arteriální trombóza

- u 1 % pacientů
- pokročilé fáze nádorů pankreatu, prsu, kolorektálního Ca a Ca plic
- antracykliny, taxany a přípravky obsahujícími platinu

## Žilní trombóza

- až 20 % onkologicky nemocných
- vznik ovlivňuje typ chemoterapie, cesta podání léčiva (intravenózní podání), samotný nádor a předchozí riziko trombembolismu
- po chirurgických výkonech se doporučuje antitrombotická profylaxe po dobu minimálně čtyř týdnů

# Trombembolismus

## Diagnostika a léčba

- vyhodnocení klinických symptom + zobrazovací metody
- terapie: podání LMWH/VKA tří až šesti měsíců
- perspektivně DOAC (zatím absence dat)
- v případě selhání kavální filtr

## CAVE!

- krvácivé komplikace 6x častější
- trombolýza častěji komplikovaná krvácením

# Plicní hypertenze

# Plicní hypertenze

## Patofyziologie a klinický obraz

- celkově vzácná, častěji po **dasatinibu** (méně cyklofosamid a alkylační látky)
- 8 - 40 měsíců po ukončení terapie
- je často reverzibilní - vymizí po přerušení léčby nebo náhradou za nilotinib

## Terapie:

- obdoba terapie iPAH

# Plicní hypertenze – základní strategie

<b>Základní vyšetření</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stanovit rizikové faktory a podmínky pro vznik PAH<sup>a</sup></li><li>• Určit funkční třídu NYHA/WHO</li><li>• Zvážit test šestiminutovou chůzí</li><li>• Zvážit stanovení NT-proBNP</li><li>• Zhodnotit přítomnost plicní hypertenze (echokardiograficky)</li></ul>
<b>Strategie vyhledávání</b>	<p><b>Asymptomatický nemocný</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Určit funkční třídu NYHA/WHO každé tři měsíce</li><li>• Echokardiograficky určit tlaky v plicnici každé tři měsíce</li><li>• Zvážit pravostrannou katetrizaci</li><li>• Zvážit další vyšetření pro PAH<sup>a</sup></li></ul> <p><b>Symptomatický nemocný</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Určit funkční třídu NYHA/WHO</li><li>• Provést test šestiminutovou chůzí</li><li>• Stanovit NT-proBNP</li><li>• Určit přítomnost plicní hypertenze (echokardiograficky)</li><li>• Zvážit pravostrannou katetrizaci v referenčním centru</li><li>• Zvážit přerušování léčby<sup>b</sup></li></ul>

# Onemocnění periferních tepen

- terapie nilotinibem, ponatinibem či inhibitory BCR-ABL kinázy až 30% postižení tepen dolních končetin
- časně či s odstupem (měsíce či léta)

## Cévní mozková příhoda

- ↑ riziko po iradiaci mediastina, krku a hlavy

## Diagnostika a léčba

- v případě rizikové terapie - vyšetření přítomnosti PAD (určení rizikových faktorů, fyzikální vyšetření, určení indexu kotník-paže)
- u symptomatických pacientů - zvážit protidestičkovou léčbu
- revaskularizace
- po radioterapii hlavy, krku a pro lymfom - screening poškození cerebrovaskulárních cév duplexním ultrazvukem každých pět let

# Onemocnění perikardu

## Akutní perikarditida (iradiace, chemoterapie)

- dg. echokardiografie, CT vyšetření, punkce/fenestrace perikardu
- protizánětlivé léky, kolchicin

## Chronická perikarditida

- latence 6 měsíců až 15
- let dojít k rozvoji chronické perikarditidy a výpotku (často asymptomatických)
- mohou vymizet nebo progresse do stadia konstrikce

# Strategie snížení chemoterapií navozené kardiotoxicity

Chemoterapeutika	Kardiologický postup
Všechna chemoterapeutika	Kontrola a ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů
	Léčba kardiálních přidružených onemocnění (ICHS, srdeční selhání, onemocnění periferních tepen, hypertenze)
	Kontrola EKG, intervalu QT a „torsade de pointes“ - Sledovat a kontrolovat léky ovlivňující interval QT - Řešit elektrolytové změny a výkyvy
	Minimalizace ozáření srdce
Antracykliny a analoga	Limitace kumulativní dávky (mg/m <sup>2</sup> ): - Daunorubicin < 800 - Doxorubicin < 360 - Epirubicin < 720 - Mitoxantron < 160 - Idarubicin < 150
	Změna způsobu podání (liposomální doxorubicin) nebo kontinuální infuze
	Dexrazoxan jako alternativa
	ACEI nebo ARB
	Beta-blokátory
	Statiny
	Aerobní cvičení
Trastuzumab	ACEI
	Beta-blokátory





***Děkuji za pozornost...***

# Medikamentózní prevence kardiotoxicity

- **dexrazoxan**
  - chelatační vlastnosti
  - inhibuje topoizomerázu II (nevede k poškození DNA)

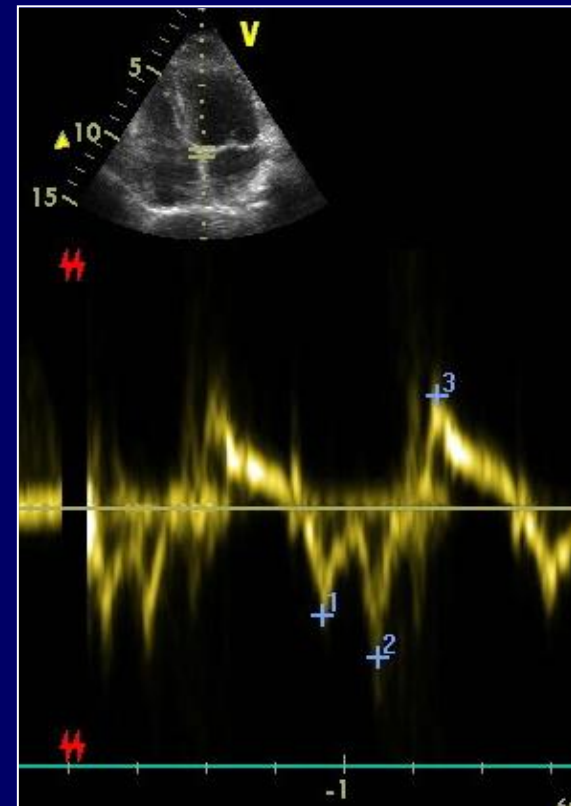
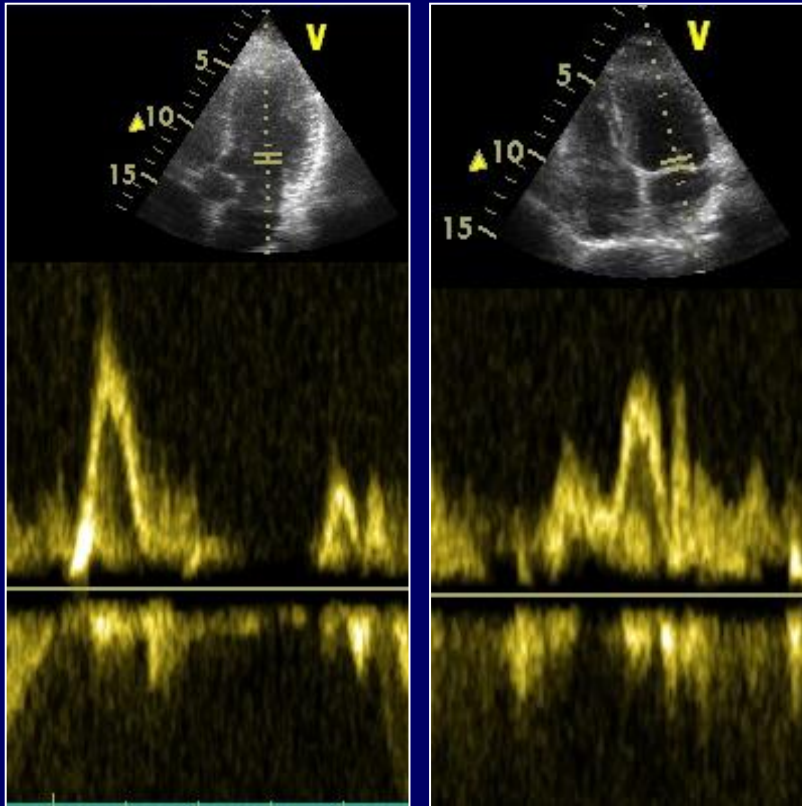
EMA 2011: kontraindikace u dětí a dospívajících - ↑ výskyt AML a MDS, indikace u dospělých s pokročilým onemocněním a vysokou dávkou antracyklinů)

- ostatní medikace: ACEi, betablokátory

# Možnosti echokardiografie v dg kardiotoxicity

## Vyšetření diastolické funkce komor

- transmitrální nebo tkáňově dopplerovské vyšetření (mitrál. či trikuspidálního annulu)



# Jsou kardiomarkery schopné predikovat kardiotoxicitu?

- 251 pacientů léčených trastuzumabem
- stanoveny hladiny TnI

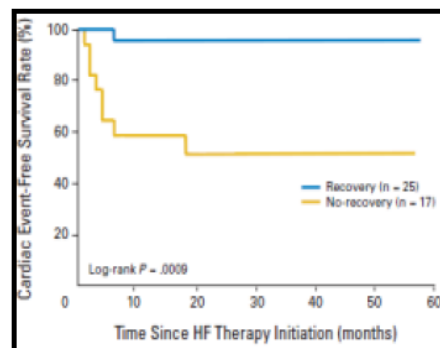
cTnI is an independent predictor of TIC

	TIC+	TIC-
TnI +	62%	5%

p<0,001

**TnI + ↑ x 23 risk of TIC**  
(HR, 22.9; 95% CI, 11.6 to 45.5; P <.001)

N= 251



	Rev. LVD
TnI +	35%
TnI -	100%

p<0,001

**TnI + ↑ x 3 risk of non rev. LVD**  
(HR, 2.88; 95% CI, 1.78 to 4.65; P <.001).

# Role natriuretických peptidů - porovnání EF a BNP

## BNP Predicts Chemotherapy-Related Cardiotoxicity and Death: Comparison with Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography

Dorthe Skovgaard<sup>1,2\*</sup>, Philip Hasbak<sup>2</sup>, Andreas Kjaer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cluster for Molecular Imaging, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, <sup>2</sup> Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet and University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Death	BNP>100 pg/ml	BNP>30 pg/ml	EF<50%	EF<45%
Sensitivitet	13 (10–15)	48 (43–52)	11 (08–14)	05 (03–06)
Specificitet	94 (90–97)	69 (63–75)	89 (85–93)	97 (94–99)
PPV	76 (58–88)	68 (61–75)	59 (43–74)	69 (39–90)
NPV	44 (42–46)	49 (44–53)	42 (40–44)	42 (41–43)
<i>p</i> value	0.032	0.002	0.87	0.569

# Strategie detekce dysfunkce LK (antracykliny, HER-2 terapie, inhibitory VEGF)

## Před zahájením léčby

- stratifikace rizika
- echokardiografie

## Echokardiografie v průběhu léčby

- low-risc: po dosažení 200mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu (nebo ekvivalentu) nebo 4 cyklech HER2 terapie
- high-risc: častěji (role kardiomarkerů)

## Po ukončení léčby

- po dosažení 300mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo ti, u kterých vznikla dysfunkce: za 1 a 5 let po ukončení terapie

# Iniciální stratifikace rizika

Současné onemocnění	Demografické a ostatní faktory
<ul style="list-style-type: none"><li>• srdeční selhání (HFrEF, HFpEF)</li><li>• asymptomatická dysfunkce LK (LVEF &lt; 50%, ↑ NP)</li><li>• ICHS</li><li>• chlopenní vada</li><li>• arteriální hypertenze s hypertrofií LK</li><li>• kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační, restriktivní)</li><li>• sarkoidóza srdce</li><li>• významné arytmie (FiS, VT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• věk (pod 18 let a nad 50 let pro trastuzumab, nad 65 let pro antracykliny)</li><li>• pozitivní rodinná anamnéza</li><li>• arteriální hypertenze</li><li>• diabetes mellitus</li><li>• hypercholesterolemie</li></ul>
Předchozí onemocnění	Ostatní rizikové faktory
<ul style="list-style-type: none"><li>• předchozí terapie antracykliny</li><li>• iradiace</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kouření</li><li>• alkohol</li><li>• obezita</li><li>• sedavý způsob života</li></ul>

# Postup při poklesu LVEF

**při poklesu EF LK ( $\downarrow$  LVEF  $>10\%$  na hodnoty pod 50%)**

- medikace ACEi/ARB a betablokátory - prevence dalšího poklesu LVEF a terapie HF
- indikace medikace ACEi/ARB a betablokátory bez ohledu na symptomy (tj. symptomatický i asymptomatický pokles LVEF)



# Kardiotoxicita psychofarmak

## Klozapin (2.generace antipsychotik)

- abnormity ekg ( $\uparrow$  QTc), echokardiogramu až 60%
- $\uparrow$  hladiny troponinů a CK (30%)

### Projevy:

- tachykardie, dušnost, srdeční selhání
- myokarditida a perikarditida (IgE zprostředkovaný mechanismus)

Terapie: ACEi, diuretika, betablokátory, při eosinofilii kortikoidy

## Arytmie a psychofarmaka

- $\uparrow$  QTc, komorové arytmie - torsades de pointes
- antidepresíva (např. amitriptylin, amoxapin, klomipramin, imipramin, nortriptylin a protriptylin)
- antipsychotika (chlorpromazin, haloperidol, sertindol, klozapin, risperidon, ziprasidon či amisulprid)
- sedativa (droperidol)
- vznik usnadňuje minerálová dysbalance