

Léky zhoršující srdeční selhání

J. Vítovec

**XXV. Výroční sjezd ČKS:
PS Kardiovaskulární farmakoterapie
Novinky v kardiovaskulární farmakoterapii
ve spolupráci s Českou asociací srdečního selhání
9.5.2017**

Léky mohou způsobit či zhoršit
srdeční selhání přímým
poškozením myokardu: negativním
inotropickým, lusitropickým nebo
chronotropním účinkem; dále
zhoršením hypertenze; zvýšením
nálože sodíku; lékovými interakcemi
s léky na srdeční selhání.

Definice hodnotících kritérií

Rozsah postižení či zhoršení srdečního selhání

Velké: život ohrožující či vedoucí k hospitalizaci či návštěvy ER

Střední: vyšetření na ambulanci, změna NYHA, srdeční funkce nebo zhoršení KV onemocnění (např., hypertenze, dyslipidemie a metab. sy) nebo nutná změna medikace pro zhoršené symptomy.

Malé: Přechodná či dočasná úprava léčby pro změnu symptomů.

Definice hodnotících kritérií

Začátek účinku vzniku postižení či zhoršení srdečního selhání

Bezprostřední: NÚ během jednoho týdne od podání.

Střední: NÚ během týdnů až měsíců od podání.

Pozdní: NÚ během více než jednoho roku od podání.

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Analgesics					
COX, nonselective inhibitors (NSAIDs)		x	Major	B	Prostaglandin inhibition leading to sodium and water retention, increased systemic vascular resistance, and blunted response to diuretics
COX, selective inhibitors (COX-2 inhibitors)		x	Major	B	

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Anesthesia medications					
Inhalation or volatile anesthetics					
Desflurane		x	Major	B	Myocardial depression, peripheral vasodilation, attenuated sympathetic activity
Enflurane		x	Major	B	
Halothane		x	Major	B	
Isoflurane		x	Major	B	
Sevoflurane		x	Major	B	
Intravenous anesthetics					
Dexmedetomidine		x	Moderate	B	α_2 -Adrenergic agonist
Etomidate		x	Moderate	B	Suppression of adrenal function
Ketamine		x	Major	B	Negative inotrope
Propofol		x	Moderate	B	Negative inotrope, vasodilation

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Diabetes mellitus medications					
Biguanide					
Metformin		x	Major	C	Increased anaerobic metabolism and elevated lactic acidosis
Thiazolidinediones		x	Major	A	Possible calcium channel blockade
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors					
Saxagliptin		x	Major	B	Unknown
Sitagliptin		x	Major	B	

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Antiarrhythmic medications					
Class I antiarrhythmics					
Flecainide		x	Major	B	Negative inotrope, proarrhythmic effects
Disopyramide		x	Major	B	
Class III antiarrhythmics					
Sotalol		x	Major	B	Proarrhythmic properties, β -blockade
Other antiarrhythmics					
Dronedarone		x	Major	A	Negative inotrope

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Antihypertensive medications					
α_1 -Blockers					
Doxazosin		x	Moderate	B	β_1 -Receptor stimulation with increases in renin and aldosterone
Calcium channel blockers					
Diltiazem		x	Major	B	Negative inotrope
Verapamil		x	Major	B	
Nifedipine		x	Moderate	C	
Centrally acting α -adrenergic medications					
Moxonidine		x	Major	B	Possible sympathetic withdrawal
Peripheral vasodilators					
Minoxidil		x	Moderate	C	Unknown

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Anti-infective medications					
Azole antifungal medications					
Itraconazole		x	Major	C	Negative inotrope
Other antifungal medications					
Amphotericin B	x		Major and moderate	C	Unknown

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Anticancer medications					
Anthracyclines					
Doxorubicin	X	X	Major	A	Prolonged oxidative stress caused by secondary alcohol metabolite
Daunorubicin	X	X		A	
Epirubicin	X	X		A	
Idarubicin	X	X		A	
Mitoxantrone	X	X		A	

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Anticancer medications, continued					
Alkylating agents					
Cyclophosphamide	x	x	Major and moderate	B	Oxidative stress
Ifosfamide	x	x		B	
Mitomycin	x	x	Moderate	C	Reduction to semiquinone radical; oxidative stress
Antimetabolites					
5-FU	x	x	Major and moderate	B	Unknown, possibly coronary vasospasm
Capecitabine	x	x		C	

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Targeted therapies					
Bevacizumab	x	x	Major and moderate	A	VEGFA
Imatinib	x	x	Moderate	B	Abl, PDGFR, c-kit
Interferon	x	x	Major and moderate	C	Unknown
Interleukin-2	x		Major	C	Cytotoxic damage to the myocardium
Lapatinib	x	x	Major and moderate	A	ErbB2

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Pertuzumab	x	x	Major and moderate	C	ErbB2, antibody-dependent cytotoxicity
Sorafenib		x	Minor	B	VEGFR, PDGFR
Sunitinib	x	x	Major	B	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit, AMP-kinase
Trastuzumab	x	x	Major and moderate	A	ErbB2, antibody-dependent cytotoxicity

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Taxanes					
Paclitaxel	x	x	Moderate	B	Potentiation of anthracyclines
Docetaxel	x	x		B	
Other cancer medications					
Thalidomide		x	Minor	C	Unknown
Lenalidomide	x	x	Major	C	Hypersensitivity myocarditis
Hematologic medications					
Anagrelide	x		Major	A	Possible inhibition of PD IV
Cilostazol		x	Major	A	Inhibition of PD III resulting in arrhythmias

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Neurological and psychiatric medications					
Stimulants	x		Major (with overdose) and minor	B	Peripheral α - and β -agonist activity
Antiepileptics					
Carbamazepine		x	Major	C	Negative inotrope and chronotrope; depresses phase 2 repolarization; suppress sinus nodal automaticity and AV conduction
Pregabalin		x	Moderate to minor	C	L-type calcium channel blockade

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Antidepressants					
Tricyclic antidepressants		x	Moderate	C	Negative inotrope, proarrhythmic properties
Citalopram		x	Major	A	Dose-dependent QT prolongation
Antiparkinson medications					
Bromocriptine	x		Major	B	Excess serotonin activity leading to valvular damage
Pergolide	x		Major	A	
Pramipexole	x		Major	A	Unknown
Antipsychotics					
Clozapine	x		Major	C	IgE-mediated hypersensitivity reaction, calcium channel blockade

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Antimigraine medications					
Ergotamine	x		Major	C	Excess serotonin activity leading to valvular damage
Methysergide	x		Major	C	
Appetite suppressants	x		Major	A	Valvular damage
Bipolar medications					
Lithium	x		Major	C	Direct myofibrillar degeneration, adrenergic stimulation, calcium ion influx interference

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Ophthalmological medications					
Topical β -blockers		x	Major	C	Negative inotrope
Topical cholinergic agents		x	Minor	C	Unknown
Pulmonary medications					
Albuterol	x	x	Major to moderate	B	Decreased β -receptor responsiveness with increased exposure
Bosentan		x	Major	A	Unknown
Epoprostenol		x	Major	A	Unknown

Drug or Therapeutic Class	Association With HF		Magnitude of HF Induction or Precipitation	Level of Evidence for HF Induction or Precipitation	Possible Mechanism(s)
	Causes Direct Myocardial Toxicity	Exacerbates Underlying Myocardial Dysfunction			
Rheumatological agents					
TNF- α inhibitors	x	x	Major	A	Cytokine mediated
Antimalarials					
Chloroquine	x	x	Major	C	Intracellular inhibitor of lysosomal enzymes
Hydroxychloroquine	x	x	Major	C	
Urological agents					
α_1 -Blockers					
Doxazosin		x	Moderate	C	β_1 -Receptor stimulation with increases in renin and aldosterone
Prazosin		x	Moderate	C	
Tamsulosin		x	Moderate	C	
Terazosin		x	Moderate	C	

Etiopatogeneze kardiotoxicity nádorové léčby

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

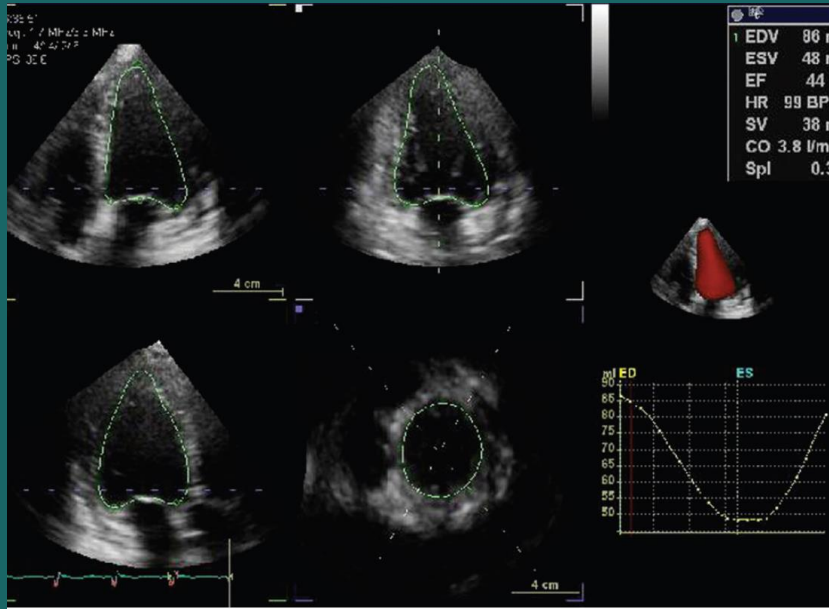
- Poškození buňky
- Není typický histologický nález
- Toxicita není závislá na podané KD
- Ustupuje 3-4 T po přerušení terapie
- Zpravidla reverzibilní poškození (nejsou úplná data)

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

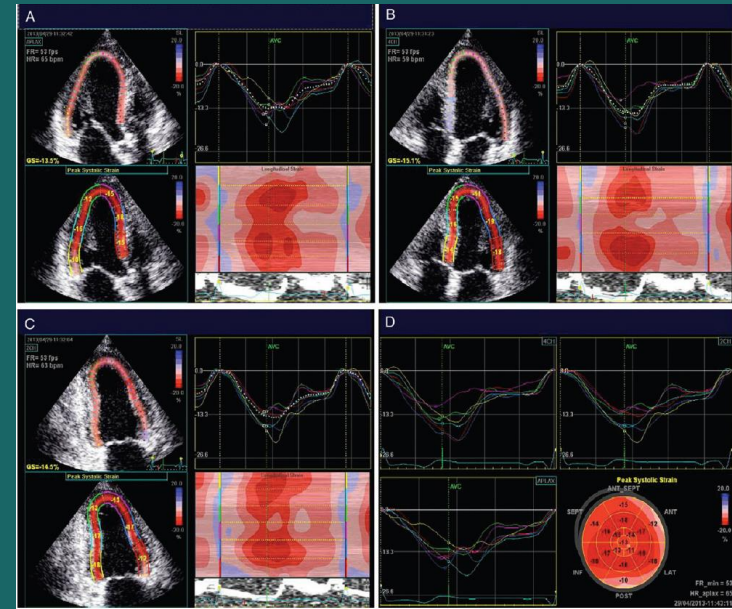
Dg a sledování kardiotoxicity

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

Echokardiografie



real-time 3DE



speckle-tracking echo

Cardiac MR



Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy

1. Pokles EFLK $> 10\%$ pod hodnotu EF 53%
2. Potvrzení tohoto poklesu opakovaným měřením v odstupu 2-3 týdnů

3. Pokles EFLK musí být dále kategorizován:

- **REVERSIBILNÍ:** změna je $< 5\%$ ve srovnání se vstupní hodnotou EF před léčbou
- **ČÁSTEČNĚ REVERSIBILNÍ:**lepší 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 zahájením terapie
- **NEDETERMINOVANÝ:** není možné provést opakovaná měření

Laboratoř a biomarkery

Základní biochemie + KO

NT-pro BNP či BNP

Troponin - cTnI

Chemoterapie

Možné kardioprotektivní postupy

Všechny léky

- ☞ určení a léčba KV rizikových faktorů
- ☞ léčba komorbidit(ICHS, ChSS, DM, HT)
- ☞ vyvarovat se léků prodlužujících QT interval
- ☞ léčba iontových poruch
- ☞ minimalizovat iradiaci srdce

Chemoterapie	Možné kardioprotektivní postupy
Antracykliny a jejich analoga	<p>Omezit kumulativní dávky (mg/m²)</p> <p>daunorubicin < 800</p> <p>doxorubicin < 360</p> <p>epirubicin < 720</p> <p>mitoxantrone < 160</p> <p>idarubicin < 150</p>
	dexrazoxan jako alternativa
	ACEi/ ARB
	betablokátory
	statiny
	cvičení
Trastuzumab	ACEi/ ARB
	betablokátory

**Ne sit medica gravior
ipso morbo!**

Jan Evangelista Purkyně 1858