

Obsah

1 Úvod (B. Mladosiievičová)	1
2 Srdce ako multielulárny a multisignálny systém (B. Mladosiievičová) . .	3
3 Definícia kardiotoxicity (B. Mladosiievičová)	9
4 Antracyklínová kardiotoxicita (B. Mladosiievičová)	15
4.1 Klinický obraz antracyklínovej kardiotoxicity	15
4.2 Incidencia antracyklínovej kardiotoxicity	21
4.2.1 Kumulatívna dávka antracyklínov	21
4.2.2 Rizikové faktory antracyklínovej kardiotoxicity	24
Antracyklíny a trastuzumab	24
Antracyklínová kardiotoxicita a rádioterapia na hrudník . .	25
4.3 Patogenéza antracyklínovej kardiotoxicity	27
4.3.1 Antracyklínová kardiotoxicita na úrovni kardiomyocytov	27
Hypotéza oxidačného stresu	27
Abnormálna autofágia a antracyklínová kardiotoxicita . . .	29
Aktivácia ubikvitín-proteazómového komplexu a antracyklí- nová kardiotoxicita	29
Úloha metabolitov antracyklínov v kardiotoxicite	30
Ďalšie subcelulárne mechanizmy antracyklínovej kardiotoxicity	30
4.3.2 Vznik kardiálnej dysfunkcie a ischémie po liečbe antracyklínmi	32
4.4 Prevencia antracyklínovej kardiotoxicity	34
4.4.1 Podávanie kardioprotektívnych látok	34
4.4.2 Väzba na lipozómy	36
4.4.3 Modifikácia rýchlosti podávania	37
4.4.4 Úprava dávkovacích schém	37
4.4.5 Neantracyklínové režimy	37
4.4.6 Redukcia dodatočného zaťaženia srdca (afterloadu)	37
4.4.7 Aeróbne cvičenie	38
4.5 Kardiotoxicita antracyklínov podávaných v detskom veku	39
4.6 Genetické perspektívy predikcie kardiotoxicity protinádorovej liečby	42
5 Kardiotoxicita iných klasických protinádorových farmák (B. Mladosiievičová)	47
5.1 Alkylačné látky	47
5.2 Platinové deriváty	48
Cisplatina, karboplatina, oxaliplatina	48
5.3 Fluoropyrimidíny	50

Fluorouracil	50
Kapecitabín	51
5.4 Taxány	52
5.5 Vinka alkaloidy	53
6 Kardiotoxicita cielenej liečby	
(B. Mladosičová, M. Rečková, S. Cingelová, S. Špánik)	55
Úvod	55
6.1 Trastuzumab	62
Patogenéza kardiotoxicity trastuzumabu	62
Klinický obraz kardiotoxicity trastuzumabu	64
Incidenca kardiotoxicity trastuzumabu	65
Stratégia manažmentu kardiálnych udalostí pri liečbe trastuzumabom	66
6.2 Kardiotoxicita ďalších monoklonových protilátok	70
6.2.1 Bevacizumab	70
6.2.2 Rituximab	72
6.2.3 Alemtuzumab	72
6.2.4 Cetuximab a panitumumab	73
6.2.5 Catumaxomab a ipilimumab	73
6.3 Tyrozínkinázové inhibítory	74
6.3.1 Mechanizmus kardiotoxicity vybraných tyrozínkinázových inhibítorov	74
6.3.2 Klinický obraz, incidencia, prevencia, liečba kardiotoxicity tyrozínkinázových inhibítorov	75
6.3.3 Multikinázové inhibítory: sunitinib, sorafenib, pazopanib	77
Sunitinib	77
Sorafenib	79
Pazopanib	79
6.3.4 ABL-inhibítory: imatinib, dasatinib, nilotinib	80
Imatinib	80
Dasatinib	81
Nilotinib	81
6.3.5 Všeobecné odporúčania pre použitie TKI vzhľadom na kardiálnu toxicitu	81
6.4 Inhibitor proteazómového komplexu	85
6.5 Inhibítory kinázy mTOR	85
7 Kardiovaskulárne komplikácie indukované tamoxifenom a aromatázovými inhibítormi (B. Mladosičová)	87
8 Kardiovaskulárne komplikácie indukované cytokínmi (M. Bucová)	89
Cytokíny	89
8.1 IFN- α a jeho kardiotoxický účinok	90
8.2 IFN- γ a jeho kardiotoxický účinok	90

8.3 IL-2 a jeho kardiotoxický účinok	91
8.4 Stimulácia protinádorovej imunity – najnovšie tendencie	93
9 Rádioterapia na oblasť srdca (B. Mladosičová, Ľ. Jurga)	95
9.1 Radiačné poškodenie	95
9.2 Rádioterapia na oblasť hrudníka a poškodenie srdca	99
9.2.1 Následky rádioterapie na hrudník u pacientov liečených pre Hodgkinov lymfóm	102
9.2.2 Následky rádioterapie na hrudník u pacientok liečených pre karcinóm prsníka	103
10 Kardiovaskulárne komplikácie po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (Ľ. Roziaková)	107
10.1 Včasná kardiotoxicita	107
10.2 Neskoré kardiovaskulárne následky TKB	109
11 Venózný tromboembolizmus u onkologických pacientov (V. Štvrtinová)	113
11.1 Venózný tromboembolizmus v onkológii	114
11.2 Všeobecné rizikové faktory pre vznik VTE	114
11.3 Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov	116
11.4 Klinická patofyziológia VTE	117
11.5 Patofyziológia VTE v onkológii	119
11.6 Princípy diagnostiky VTE	120
11.7 Tromboprofylaxia	121
12 Cievne mozgové príhody u onkologických pacientov (B. Mladosičová)	127
12.1 Patomechanizmy cerebrálnej ischemie u onkologických pacientov	127
12.1.1 Endotelová dysfunkcia	127
12.1.2 Poruchy hemostázy	128
12.1.3 Vazospazmus	128
12.1.4 Cerebrálna ischemia v dôsledku kraniálnej rádioterapie	129
12.2 Patomechanizmy cerebrálnej hemorágie u onkologických pacientov	130
13 Diagnostické možnosti kardiotoxicity protinádorovej liečby (E. Gonçalvesová, I. Šimková, Ľ. Roziaková, L. Bachárová, B. Mladosičová)	133
13.1 Diagnostika kardiálnej dysfunkcie/zlyhávania srdca na základe klinických symptómov	133
13.2 Echokardiografia – nové možnosti a limitácie	135
13.3 Ďalšie zobrazovacie metódy v diagnostike kardiotoxicity protinádoro- vej chemoterapie	140
13.3.1 Rádionuklidové metódy	141
13.3.2 Magnetická rezonancia (MRI)	143
13.3.3 CT kardioangiografia	143
13.4 Endomyokardiálna biopsia	144
13.5 QT/QTc-interval	147

Praktický význam	147
Problémy merania	147
Korigovaný QT-interval: QTc-interval	147
13.6 Biochemické kardiomarkery	151
13.6.1 Natriuretické peptidy	152
13.6.2 Kardiálne troponíny	156
14 Odporúčania pre monitorovanie kardiálnej funkcie po klasickej chemoterapii a cielej liečbe (B. Mladosičová)	163
15 Monitorovanie kardiálnej funkcie po rádioterapii na oblasť hrudníka (B. Mladosičová)	169
16 Liečba najzávažnejších kardiovaskulárnych ochorení u onkologických pacientov (J. Rajec, M. Grešíková, B. Mladosičová)	171
16.1 Liečba systolickej dysfunkcie a kardiálneho zlyhávania po protinádorovej liečbe	171
16.2 Liečba artériovej hypertenzie u onkologických pacientov	173
16.3 Liečba arytmií	175
16.4 Liečba ischemickej choroby srdca a infarktu myokardu u onkologických pacientov	177
16.5 Vybrané problémy manažovania koronárnej choroby srdca u onkologických pacientov	179
Protidoštičková (antiagregačná) a antikoagulačná liečba u pacienta s AKS	179
Zmeny počtu trombocytov a nádorová choroba	181
Trombocytopenia a AKS u onkologického pacienta	182
Antitrombotická liečba u pacientov s AKS a nádorovou chorobou	182
17 Rôzne ďalšie kardiovaskulárne problémy onkologických pacientov (M. Svoboda, E. Goncalvesová, L. Jurga, M. Valentová, S. von Haehling, L. Geczová, B. Mladosičová)	185
17.1 Poškodenie perikardu	186
17.1.1 Etiológia a patogenéza	186
Zhubné nádory	186
Ostatné príčiny	187
17.1.2 Diagnostika	189
Klinické prejavy	189
Zobrazovacie metódy	189
Echokardiografia	189
Elektrokardiografia	190
Srdcová tamponáda	191
Cytológia	192
17.1.3 Liečba perikardiálneho výpotku	192

Perkutánná drenáž výpotku	192
Prevenca rekurencie perikardiálneho výpotku	193
Liečba rekurentného perikardiálneho výpotku	194
Neinvazívne modality liečby perikardiálneho výpotku	195
17.1.4 Prognóza	195
17.2 Primárne kardiálne tumory	196
17.3 Stresom indukovaná kardiomyopatia	199
Patogenéza	200
Klinický obraz a diagnostika	200
Liečba a prognóza	201
17.4 Vaskulárna toxicita	202
Venookluzívna choroba	203
Trombotická mikroangiopatia	204
17.5 Kachexia a srdcové zlyhávanie	206
17.5.1 Definícia kachexie	206
17.5.2 Určenie diagnózy kachexie	206
17.5.3 Patofyziológia nádorovej kachexie	207
17.5.4 Prevalencia kachexie u onkologických pacientov	208
Prevalencia v závislosti od štádia ochorenia	208
Prevalencia v závislosti od typu nádoru	209
17.5.5 Účinok kachexie na srdce	209
Zmeny myokardu na molekulovej úrovni	211
Morfologické zmeny myokardu	211
Funkčné zmeny myokardu	211
17.5.6 Liečba kachexie	212
17.6 Anémia a chronické srdcové zlyhávanie	213
17.6.1 Vznik chronického zlyhávania srdca pri anémii	214
17.6.2 Vznik anémie pri chronickom zlyhavaní srdca	214
18 Úskalia protinádorovej liečby v staršom veku (M. Wagnerová)	219
Hodnotenie geriatrických onkologických pacientov	220
Farmakologická liečba	221
Kolorektálne karcinómy	223
Karcinóm prsníka	223
19 Predklinické modely kardiotoxicity (Ľ. Paulis)	227
19.1 In vivo modely kardiotoxicity	227
19.2 In vitro modely kardiotoxicity	230
Použité skratky	233
Zoznam tabuliek	240
Zoznam obrázkov	241
Index	243