



# Kardiovaskulárna toxicita antineoplastickej liečby

**MUDr. Soňa Huľová, PhD.**

Národný onkologický ústav, Bratislava

Riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb je u onkologických preživších štatisticky významne zvýšené aj roky po ukončení protinádorovej liečby. Dôvodom sú nežiaduce účinky rôznych modalít protinádorovej liečby, ktoré sa zvyčajne kombinujú (chemoterapia, cieľená liečba, imunoterapia, rádioterapia hrudníka), tradičné rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb (fajčenie, dyslipidémia, obezita, diabetes, hypertenzia) a skúmajú sa aj nové molekulárne či genetické markery. Najviac ohrozenou skupinou sú pacienti s hematologickými malignitami, s nádormi v oblasti hrudníka a deti a mladí dospelí pacienti dlhodobo prežívajúci po onkologickej liečbe. Často býva diagnostikovaná artériová hypertenzia, tromboembolická choroba, srdcové dysrytmie, koronárna choroba srdca a cor pulmonale, menej často myokarditída či perikarditída. Konečným následkom srdcovocievnych ochorení býva rozvoj život ohrozujúceho srdcového zlyhávania.

**Kľúčové slová:** kardiovaskulárna toxicita, protinádorová liečba, antracyklíny

## Cardiovascular toxicity of antineoplastic treatment

The risk of developing cardiovascular disease is statistically significantly increased among cancer survivors even years after completion of anticancer therapy. This elevated risk results from adverse effects of various anticancer treatment modalities, which are often used in combination (chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and thoracic radiotherapy), as well as from traditional cardiovascular risk factors, including smoking, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus, and hypertension. In addition, novel molecular and genetic biomarkers are currently being investigated. The populations at highest risk include patients with hematologic malignancies, those with thoracic tumors, and childhood and young adult cancer survivors with long-term survival after oncologic treatment. Commonly diagnosed cardiovascular conditions include arterial hypertension, thromboembolic disease, cardiac arrhythmias, coronary artery disease, and cor pulmonale, while myocarditis and pericarditis occur less frequently. The final consequence of cardiovascular disease may be the development of life-threatening heart failure.

**Key words:** cardiovascular toxicity, anticancer treatment, anthracyclines

Via pract., 2026;23(1):24-30

## ÚVOD

Liečebné inovácie v onkológii signifikantne zlepšujú celkové prežívanie, ale zároveň sa zvyšuje orgánová toxicita, a tým aj morbidita a mortalita populácie onkologických preživších. K najčastejším nežiaducim účinkom antineoplastickej liečby patrí poškodenie kardiovaskulárneho systému – artériová hypertenzia, srdcové dysrytmie, koronárna choroba srdca, tromboembolická choroba a cor pulmonale, menej často myokarditída či perikarditída. Ich vznik býva spojený s chemoterapiou, molekulárne cieľnou liečbou, imunoterapiou aj rádioterapiou. Konečným následkom môže byť rozvoj chronického srdcového zlyhávania (1). Onkologickí preživší majú výrazne zvýšené riziko rozvoja kardiovaskulárnych (KVS) chorôb v porovnaní s nenádorovou populáciou, najmä päť a viac rokov po skončení liečby (2, 3). Podľa metaanalýzy 160 kohortových štúdií publikovanej v roku 2025 majú onkologickí preživší o 47 % vyššie riziko výskytu kardiovaskulárnych chorôb ako populácia bez nádorových chorôb (bez protinádorovej liečby) (4). Riziko vzniku KVS nežiaducich účinkov zvyšujú známe faktory, ako preexistujúca choroba srdca a ciev, fajčenie, dyslipidémia, obezita, diabetes, hypertenzia, ale aj viaceré novodobé biomarkery, ako sú somatické mutácie krvných buniek (5).

Kontrola rizikových faktorov a špecializovaný dohľad nad zdravým životným štýlom môžu zlepšiť prognózu pacienta z pohľadu nádorovej choroby aj KVS morbidity. Z dostupných údajov je však zrejmé, že zmenu životného štýlu konzultuje s lekárom menej ako polovica pacientov (6).

Onkologickým preživším, najmä po ukončení liečby so známymi kardiotoxickými účinkami, sa odporúča hodnotenie KVS rizika počas celého obdobia sledovania, zahŕňať by malo:

1. preexistujúce a novovzniknuté KVS choroby,
2. rizikové faktory – hypertenzia, dyslipidémia, obezita, fajčenie, diabetes mellitus,
3. súhrn protinádorovej liečby (dávky rádioterapie, kumulatívne dávky kardiotoxických liečiv),
4. stravovacie a pohybové návyky, abúzy substancií.

Pacienti s vysokým rizikom KVS chorôb sú referovaní ku kardiológovi. Všetci preživší by mali byť onkológom a všeobecným lekárom poučení a motivovaní k zmene modifikovateľných rizikových faktorov. Podpora KVS zdravia pre onkologických preživších zahŕňa: hodnotenie existujúcich KVS patológií a rizík, adekvátnu liečbu diabetu, hypertenzie, hyperlipidémie (nefarmakologická a farmakologická), ukončenie fajčenia, optimalizáciu telesnej hmotnosti, pravidelnú fyzickú aktivitu prispôbenú veku a klinickému stavu. Snahou onkológov v posledných rokoch je dosiahnutie optimálneho liečebného efektu s čo najnižšími dávkami kardiotoxických liečob, starostlivé zaznamenávanie kumulatívnych dávok kardiotoxických preparátov a pravidelný monitoring pacienta v spojení s dohľadom nad jeho životosprávou (7, 8).

## KARDIOONKOLÓGIA

Kardiovaskulárna toxicita spôsobená protinádorovou liečbou bola definovaná pracovnou skupinou špecialistov



z kardiológie, hematológie a onkológie združených v Medzinárodnej kardiolo-onkologickej spoločnosti (International Cardio-Oncology Society, IC-OS).

Kardiovaskulárna toxicita protinádorovej liečby sa podľa IC-OS delí do piatich hlavných kategórií (obrázok 1):

1. srdcová dysfunkcia – kardiomyopatia/srdcové zlyhanie (SZ),
2. myokarditída,
3. vaskulárna toxicita,
4. hypertenzia,
5. arytmie a predĺženie QTc.

Asymptomatickú zmenu štruktúry srdca alebo symptomatické srdcové zlyhanie, ktoré vznikli následkom onkologickej liečby, zastrešuje pojem **kardiálna dysfunkcia asociovaná s protinádorovou liečbou** (cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD). Najznámejšie lieky s kardiotoxickými účinkami v onkológii sú zhrnuté v tabuľke 1 (10, 11, 12).

Pri známych kardiotoxických liečivách sa pred prvým podaním v praxi realizuje skrining preexistujúcich rizikových faktorov a chorobných stavov, ako aj meranie východiskovej (baseline) hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), ktorá sa následne v priebehu liečby a po jej ukončení periodicky kontroluje, pričom sa porovnáva dynamika patologických zmien. Ak východiskové hodnotenie realizované nebolo, vlastná kardiovaskulárna toxicita onkologickej liečby sa posudzuje len ťažko (13).

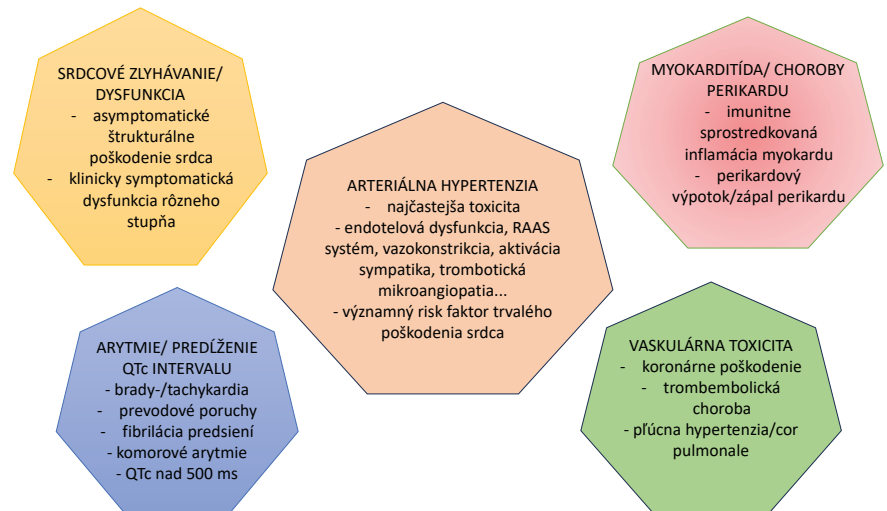
Onkológovia v praxi hodnotia závažnosť poškodenia najmä podľa CTCAE kritérií (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Rôzne klasifikačné systémy porovnáva tabuľka 2.

## DIAGNÓZA

Symptomatická CTRCD je charakterizovaná symptómami a klinickými známami objemového preťaženia a/alebo neadekvátnej perfúzie srdca, ktoré sú spôsobené štrukturálnymi a/alebo funkčnými abnormalitami v súlade s AHA/ACC (American Heart Association/The American College of Cardiology) štádiom C/D srdcového zlyhávania (tabuľka 3).

Laboratórne poškodenie myokardu signalizuje troponín. Sledujeme tiež sérové natriuretické peptidy (B-typ, BNP), N-terminálny pro-BNP (NT-proBNP),

**Obrázok 1.** Najbežnejšie prejavy kardiotoxicity onkologickej liečby (modifikované z 9)



**Tabuľka 1.** Prehľad protinádorových liekov, ktorých priama príčinná súvislosť s CTRCD bola opísaná v klinických štúdiách (9)

Skupina	Liečivo	Odporúčania monitoringu kardiálnej funkcie
antracyklíny	doxorubicín, daunorubicín, epirubicín, idarubicín, mitoxantron	určenie baseline (východzej) ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), kontrola po dosiahnutí vyššej kumulatívnej dávky
HER2 cielená liečba	trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib, tucatinib	baseline EFLK, kontrola počas liečby
MEK/BRAF inhibítory	trametinib, cobimetinib, binimetinib	baseline EFLK, kontrola počas liečby
proteazómové inhibítory	bortezomib, carfilzomib,	monitoring symptómov srdcového zlyhávania, ischemických alebo trombembolických príhod
multikinázové inhibítory	sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, ponatinib, vandetanib	monitoring symptómov srdcového zlyhávania, ischemických, trombembolických príhod a hypertenzie
EGFR inhibítory	osimertinib	baseline EFLK, kontrola počas liečby
imunoterapia – checkpoint inhibítory	nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab	monitoring symptómov imunitne podmienených nežiaducich účinkov, z ktorých myokarditída môže javiť známky srdcového zlyhávania

**Tabuľka 2.** Rozdielne definície kardiotoxicity po onkologickej liečbe podľa odborných spoločností

	CUT OFF PRE EJEKČNÚ FRAKCIU	ZMENA EJEKČNEJ FRAKcie - ABSOLÚTNA REDUKCIA
ESC	<50%	>10% POKLES Z VÝCHODZEJ HODNOTY
EACVI/ ASE	<53%	>10% POKLES Z VÝCHODZEJ HODNOTY
ESMO/ CREC	<55%	SYMPTOMATICKÝ POKLES O 5 A VIAC %, RESP. ASYMPTOMATICKÝ POKLES O 10 A VIAC % POD 55%
ASCO	<55%	-
CTCAE	<50%	GR.2 - EF 40-50% (10-19% POKLES Z VÝCHODZEJ HODNOTY) GR.3 - EF 20-39% (>20% POKLES Z VÝCHODZEJ HODNOTY) GR.4 - EF POD 20%
FDA	-	POKLES O 20% ALE STÁLE V NORME, RESP. POKLES O 10 A VIAC % POD NORMOU

ESC – European Society of Cardiology, EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging, ASE – American Society of Echocardiography, ESMO – European Society of Medical Oncology, CREC – Cardiac Review and Evaluation Committee, ASCO – American Society of Clinical Oncology, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, FDA – US Food and Drug Administration, EF – ejekčná frakcia



**Tabuľka 3.** Znamky a symptómy srdcového zlyhávania (adaptované z ESC a ACC/AHA HF)

	Kongescia	Nedostatočná perfúzia
<b>Symptómy</b>	dyspnoe, ortopne, paroxysmálna nočná dýchavica, nočný kašeľ, edémy nôh, bendopnoe, nadúvanie, skorá sýtosť	netolerancia námahy, únava, problém s koncentráciou
<b>Známka</b>	distenzia jugulárnych žíl, hepatojugulárny reflux, laterálne dislokovaný apikálny impulz, početný S3, hlasný P2, chrapot, periférne edémy, hepatomegália, ascites	tachykardia, nízky pulzný tlak, chladné akra, oligúria

ktorých negativita pomôže vylúčiť srdcové zlyhanie v akútnych prípadoch (14, 15), treba však mať na pamäti, že ich hodnoty stúpajú s vekom a pri renálnom poškodení a klesať môžu vplyvom obezity (BMI nad 30). Ideálne je porovnať ich dynamiku pred liečbou, počas nej a po jej ukončení. Samotná biochemická abnormalita nie je dôvodom na prerušenie protinádorovej liečby (16). Diagnostický proces vyžaduje zväčša echokardiografiu, ktorá zhodnotí veľkosť oddielov srdca, systolickú a diastolickú funkciu, chlopňový aparát a tzv. „global longitudinal strain“ (GLS), t.j. meranie deformácie myokardu. Relatívna redukcia GLS o viac ako 15 % počas onkologickej liečby potvrdzuje poškodenie funkcie srdca vplyvom liečby (17).

Menej typickými prejavmi srdcového zlyhávania sú: strata apetítu, zmätenosť (najmä u starších osôb), depresia, závraty, palpitácie, synkopy, kolísanie hmotnosti (18, 19).

#### ■ Štádiá kardiomyopatie/srdcového zlyhania

- Štádium A
  - žiadna štrukturálna porucha
  - rádioterapia hrudníka, kardiotoxická chemoterapia v anamnéze
  - hypertenzia, koronárna choroba srdca, diabetes mellitus
  - anamnéza reumatickej horúčky, nadužívania alkoholu, rodinný výskyt kardiomyopatie
- Štádium B
  - štrukturálne zmeny srdca bez klinických prejavov srdcového zlyhania
  - hypertrofia alebo dilatácia ľavej komory, hypokontraktilita, prekonaný infarkt myokardu, asymptomatická chlopňová chyba
- Štádium C
  - známky a symptómy srdcového zlyhania s potvrdenými štrukturálnymi zmenami srdca
- Štádium D
  - pokročilé štrukturálne zmeny
  - symptómy aj v pokoji napriek farmakoterapii a špecializovaným intervenciám

V štádiu A sa odporúča spolupráca s lekárom primárneho kontaktu. Každý pacient vystavený antracyklínom má automaticky jeden rizikový faktor k SZ, vyžaduje sa skríning ostatných rizikových faktorov a ich manažment (zdravý životný štýl, fyzická aktivita), v prípade príznakov SZ včasné odoslania ku kardiológovi (20).

Štádiá B, C, D patria do rúk kardiológa; čím skôr sa začne liečba SZ, tým vyššia je jej úspešnosť (21).

#### ■ KARDIOTOXICKÉ ONKOLOGICKÉ LIEKY

Prehľad protinádorových liekov, ktorých priama príčinná súvislosť s CTRCD bola opísaná v klinických štúdiách, je zhrnutý v tabuľke 1.

Najznámejším kardiotoxickým agensom v onkologickej liečbe sú *antracyklíny*, ktoré majú široké terapeutické spektrum, a preto sa bežne používajú. Táto skupina protinádorových antibiotík (doxorubicín, daunorubicín, epirubicín, idarubicín, pixantron) môže vyvolať kardiotoxické účinky v akejkoľvek fáze liečby, dokonca už po prvom podaní, je preto dôležité poznať riziko a pacienta včasne diagnostikovať a liečiť. Akútna kardiotoxicita sa v literatúre opisuje u 0,4 % až 41 % liečených pacientov, prejavuje sa poruchami repolarizácie, zníženým napätím komplexu QRS, sínusovou tachykardiou a predĺžením intervalu QT a zvyčajne spontánne ustupuje. Subakútna kardiotoxicita je zriedkavá, vyskytuje sa niekoľko dní až týždňov po liečbe antracyklínmi a prejavuje sa ako syndróm perikarditídy a myokarditídy. Chronická kardiotoxicita, ktorá sa vyskytuje u 0,4 % až 23 % liečených pacientov, je výsledkom opakovaného vystavenia antracyklínom, čo vedie k ťažkej kongestívnej srdcovej nedostatočnosti týždne až mesiace po chemoterapii, ktorá postihuje predovšetkým ľavú komoru. Kardiotoxicita s neskorým nástupom, diagnostikovaná roky po chemoterapii, postihuje deti aj dospelých, a to aj pri nízkych dávkach doxorubicínu (< 480 mg/m<sup>2</sup>), a prejavuje sa ako kongestívne srdcové zlyhávania, arytmie a poruchy vedenia vzruchov (21, 22, 23, 24, 25, 26).

Poškodenie srdca je dávkovo závislé: kumulatívna dávka doxorubicínu nad 250 mg/m<sup>2</sup> je asociovaná s rozvojom srdcového zlyhávania celkovo u 2 – 5 % pacientov až do 30 rokov po skončení liečby. Riziko sa zvyšuje prítomnosťou ďalších rizikových faktorov (preexistujúce KVS poruchy, rádioterapia na oblasť hrudníka, hypertenzia, genetické faktory) a kombinácia s inými kardiotoxickými preparátmi (antiHER-2 liečba). Poškodenie srdca na subcelulárnej úrovni sa začína už po prvej aplikácii antracyklínu (21, 22).

Kumulatívnou dávkou doxorubicínu sa incidencia srdcového zlyhávania zvyšuje nasledovne:

- 400 mg/m<sup>2</sup> doxorubicínu vedie k SZ v 4,7 % prípadov,
- 550 mg/m<sup>2</sup> v 26 % prípadov,
- 700 mg/m<sup>2</sup> až u 48 % liečených pacientov (26).

Aktuálne sa pozornosť vedcov zameriava na identifikáciu nových biomarkerov kardiotoxicity (napr. cirkulujúca mikro-RNA), epigenetické regulátory, ako aj genetické faktory predisponujúce na rozvoj doxorubicínom indukovanej kardiotoxicity (aktuálne je známych 26 asociovaných génov a 180 genetických variantov). Tieto by sa mohli v budúcnosti stať terčom kardioprotektívnych liečiv, určených na prevenciu či redukciu nežiaducich účinkov liečby antracyklínmi (23, 24).

Prebiehajú viaceré klinické skúšania s potenciálnymi kardioprotektívnymi liekmi. Ivabradín účinnosť v tejto indikácii nepreukázal (25), in vivo aj in vitro sa sľubne javia afzelin, karvedilol a GSK2795039 (26). Jediným evidence-based kardioprotektorom je dexrazoxan, schválený FDA (Food and Drug Administration) a indikovaný na použitie u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli vystavení dávke doxorubicínu nad 300 mg/m<sup>2</sup> a mohli by profitovať z pokračovania antracyklínovej liečby (27).



## MYOKARDITÍDA

Zápal srdcového svalu vzniká následkom priamej toxicity liečby alebo ako imunitne podmienený stav (28). Na riziko rozvoja myokarditídy treba myslieť pri liečbe chemoterapiou, najmä doxorubicínom, fluorouracilom či cyklofosfamidom, počas rádioterapie na oblasť hrudníka alebo pri imunoterapii – aplikácii checkpoint inhibítorov (29, 30).

Na hodnotenie závažnosti myokarditídy sa v praxi používajú kritériá CTCAE (verzia 5).

- **Grade 1:** asymptomatická
- **Grade 2:** mierne až stredne ťažké symptómy (vznikajúce pri stredne intenzívnej aktivite)
- **Grade 3:** symptómy v pokoji alebo už pri minimálnej námahe; indikovaná intervencia
- **Grade 4:** život ohrozujúce následky; indikovaná urgentná intervencia (kontinuálna intravenózna liečba mechanická hemodynamická podpora).
- **Grade 5:** smrť (31)

Diagnóza myokarditídy podľa konsenzu IC-OS z roku 2021 je histopatologická – pri náleze multifokálnych infiltrátov zápalových buniek a strate kardiomyocytov z myokardu, alebo klinická – elevácia troponínu a prítomnosť diagnostických kritérií, za predpokladu, že sa vylúči akútny koronárny syndróm. Veľkým diagnostickým kritériom je typický nález na magnetickej rezonancii (modifikované Lake Louise kritériá). Medzi malé kritériá sa radia:

- klinický syndróm myokarditídy (únava, slabosť, myalgie, bolesť na hrudníku, dýchavica, ortopnoe, edémy nôh, palpitácie, závraty, príp. diplopia, ptóza, až kardiogénny šok),
- ventrikulárna arytmia a/alebo nová prevodová porucha,
- pokles systolickej funkcie a/alebo abnormality motility srdca,
- výskyt iných imunitne podmienených nežiaducich reakcií (myozitída, myopatia, myasténia gravis),
- sugestívne MRI kritériá, nie typicky/nie všetky (32, 33, 34, 35, 36).

Pre imunitne sprostredkovanú myokarditídu je zásadná rýchla diagnostika a včasné začatie imunopresívnej liečby. Ak sa zápal nedarí dostať pod kontrolu napriek vysokým dávkam kortikosteroidov, t.j. perzistuje elevácia troponínu a zhoršujú sa klinické prejavy, hovoríme o tzv. steroid-refraktérnej myokarditíde. Zotavovanie sa z myokarditídy je hodnotené buď ako kompletne, pri absencii príznakov, alebo prebiehajúce, pri zjavnom klinickom a biochemickom zlepšovaní pacienta (37, 38, 39).

## VASKULÁRNA TOXICITA

Podľa CTCAE medzi vaskulárne toxické účinky protinádorovej liečby patria: artériové poškodenie/trombembolizmus, cerebrovaskulárna ischémia, periférna ischémia, infarkt myokardu, tranzitórny ischemický atak, vaskulitída, venózne poškodenie/trombembolizmus, abnormálna vazoreaktivita, ateroskleróza. Klinicky sa prejavujú ako porážka, koronárny syndróm (infarkt myokardu, angína), Raynaudov fenomén či periférna artériová choroba (40, 41, 42, 43, 44). Známe nežiaduce vaskulárne účinky protinádorových liečiv sú zhrnuté v tabuľke 4.

## HYPERTENZIA

Novovzniknutý vzostup systolického a/alebo diastolického tlaku po začatí protinádorovej liečby, bez iných spolupôsobiacich faktorov, sa považuje za nežiaduci účinok liečby. Stupne závažnosti sú hodnotené podľa existujúcich schém spoločností ACC (American College of Cardiology)/AHA (American Heart Association), ESC (European Society of Cardiology) a ISH (International Society of Hypertension); žiadna z nich však špecificky nečlení hypertenziu u onkologických pacientov.

V klinickej praxi najčastejšie používame CTCAE klasifikáciu (45):

- **stupeň 1** 120 – 139 mmHg/80 – 89 mmHg (systolický/diastolický krvný tlak),
- **stupeň 2** 140 – 159 mmHg/90 – 99 mmHg,
- **stupeň 3** 160 – 179 mmHg/≥ 100 mmHg,
- **stupeň 4** ≥ 180 mmHg/ ≥ 120 mmHg – hypertenzná kríza, prechodný/trvalý neurodeficit.

U onkologických pacientov hypertenziu najčastejšie spôsobujú antiangiogénne preparáty (už v priebehu niekoľkých dní), mTOR inhibítory, TKI (tyrozínkinázové inhibítory), BRAF/MEK inhibítory či proteazómový inhibítor carfilzomib (46, 47).

## ARYTMOGÉNNE ÚČINKY PROTINÁDOROVEJ LIEČBY

Antineoplastická liečba môže navodiť všetky známe druhy arytmií: sínusová bradykardia/tachykardia, predsieňová tachykardia/flutter/fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia, komorová tachykardia (vrátane polymorfnej formy torsades de pointes)/fibrilácia/ arytmia, AV blokády I., II. a III. stupňa, prevodové poruchy či syndróm chorého sínusu (sick sinus syndrome, SSS). Špeciálny význam sa prikladá predĺženiu QTc (corrected QT interval, v preklade korigovaný QT interval), ktorý reprezentuje rýchlosť repolarizácie myokardu, z dôvodu rizika náhleho zastavenia srdcovej činnosti. Predĺženie QTc býva spôsobené protinádorovou aj podpornou liečbou (antiemetiká), ale aj inými medikamentami, ktoré už pacient môže mať ako súčasť chronickej medikácie pridružených chorôb (napr. antibiotiká, psychiatrické farmaká).

Riziko malígnej arytmie sa v odbornej literatúre opisuje od 1 % do 5 % pri tyrozínkinázových inhibítoroch a zvyšuje sa najmä u pacientov s QTc dlhším ako 500 ms (49). V praxi je potrebné u týchto pacientov sledovať elektrolytovú rovnováhu (draslík K<sup>+</sup>, vápnik Ca<sup>2+</sup>, magnézium Mg<sup>2+</sup>), tyreostatus a preveriť potenciálne liekové interakcie. Pri pretrvávaní predĺženého QTc je nutné zvážiť zmenu terapie.

CTCAE kritériá definujú stupne predĺženia QTc pre účely klinických štúdií nasledovne:

- **stupeň 1** QTc 450 – 480 ms (milisekúnd),
- **stupeň 2** QTc 481 – 500 ms,
- **stupeň 3** QTc ≥ 501 ms alebo viac ako 60 ms zmena oproti východiskovej hodnote (50).

V neonkologickej populácii je horný limit normálneho trvania QT intervalu u mužov 470 ms a u žien 480 ms. Cut-off pre normálny QTc bol určený nad 450 ms u mužov a nad 470 ms u žien. Závažnému riziku malígnych arytmií sú pritom vystavení pacienti s QTc viac ako 500 ms, resp. s predĺžením in-



**Tabuľka 4.** Vaskulárna toxicita protinádorovej liečby (modifikované z 48)

	Positie	Hypertenzia	Angína	Infarkt myokardu	CMP	PAD	HVT/PE
<b>Antimetaboly</b>							
5-Fluorouracil	karcióm kolorektu, pažeráka, žalúdka, hepatobiliárneho traktu, pankreasu	-	ND	ND	ND		
Kapicitabín	detto + ováriá, sby, peritoneum	+	++	++	+		+
Gemcitabín	pľúca, genitourinárny trakt, hlava a krk, lymfóma, mezotelióm	-	+	+			
<b>Antimikrotubulové</b>							
Paclitaxel	prsník, pľúca, hlava a krk, genitourinárne tumory	+	+	+			+
<b>Abcytačné látky</b>							
Cisplatina	pľúca, genitourinárny trakt, hlava, krk, lymfóma, mezotelióm	-	++	++	+	+	
Cyklofosfanid	leukémia, lymfómy, prsník	-	+	+			
<b>Antibiotiká</b>							
Bleomycín	testikulárne, germinatívne ováriálne nádory, Hodgkinov lymfóm	-	+	+	+		
<b>Vitka alkaloidy</b>							
Vinkristín	ALL, lymfómy, Ewingov sarkóm	ND	ND	ND			
<b>mTOR inhibitory</b>							
Everolimus	prsník, oblička, NET	+++	++	+			++
Temsirolimus	oblička (RCC)	++	+++				++
<b>Proteazómové inhibitory</b>							
Bortezomib	hematologické malignity	+		ND	ND		ND
Carfilizomib	hematologické malignity	+++	+++	+++			
<b>Monoklonálne protilátky</b>							
Anti-VEGF/KDR							
Bevacizumab	glioblastóm, pľúca, kolorektum	+++	++	++	++		+++
Ramucicimab	pľúca, žalúdok, kolorektum	+++		++	++		
Anti-CD20							
Rituximab	hematologické malignity	+++	+	+			
<b>anti-VEGF</b>							
Aflibercept	kolón a rektum	+++		++	++		++
<b>Kinázové inhibitory</b>							
<b>VEGF</b>							
Axitinib	oblička, štítna žľaza	+++	+	++	+		++
Sorafenib	oblička, pečeň, štítna žľaza, angiosarkóm, GIST	+++	+	++	+		+
Sunitinib	GIST, pankreatické NET, oblička, štítna žľaza, mliečokanivové sarkómy	+++	+++	+	+		++
Pazopanib	oblička, štítna žľaza, sarkómy mliečkových tkanív	+++	+++	++	+		++
Regorafenib	kolorektum, pečeň, GIST	+++	+	+			++
Kabozantinib	oblička, štítna žľaza, pečeň	+++		++	++		++
Vandetanib	štítna žľaza	+++			+		++
Levatinib	oblička, štítna žľaza, pečeň	+++		++			++
<b>Bcr-Abi</b>							
Nilotinib	ALL, CLL, GIST	+	++	+	++	+++	ND
Ponatinib	ALL, CLL	+++	+++	+++	++	++	++
Dasatinib	ALL, CLL, GIST	-	++				<1%
<b>AK</b>							
Alektinib	nemalobunkový TU pľúc	-					+
Krizotinib	nemalobunkový TU pľúc	-					++
<b>EGFR</b>							
Erlotinib	nemalobunkový TU pľúc, pankreas	-	+++	++	++		+++
Dacomitinib	nemalobunkový TU pľúc		++				(+gemcitabín)
<b>B-raf</b>							
Dabrafenib	nemalobunkový TU pľúc, melanóm, štítna žľaza	+++					+
<b>c-Met</b>							
Krizotinib	nemalobunkový TU pľúc	-					++
Kabozantinib	pečeň, oblička, štítna žľaza	+++		+	+		++
<b>MEK</b>							
Trametinib	melanóm, pľúca, štítna žľaza	+++					++ (+ BRAF inhibítor)
Binimetinib	Melanóm	++					++ (+ BRAF inhibítor)
<b>Zmiešané</b>							
Interferón alfa 2B	hematologické malignity, melanóm, Kaposiho sarkóm	++	+++	++	++	++	++
Thalidomid	hematologické malignity	-					+++
Lenalidomid	hematologické malignity, myelodysplastický syndróm	++	++	++	++		+++

CMP – cievná mozgová príhoda, PAD – peripheral arterial disease/periférna arteriálna choroba, HVT – hlboká žilová trombóza, PE – pľúcna embólia, ND – no data/nie sú dostupné údaje

tervalu o 60 ms oproti východiskovej hodnote (51). Ak počas terapie nádoru dôjde k závažnému predĺženiu QTc intervalu, mal by onkológ zvážiť zmenu liečby.

**ZÁVER**

Populácia onkologických preživších – jedincov s diagnózou zhubného nádorového ochorenia – kontinuálne rastie. Celosvetovo sa aktuálne odhaduje na 100 miliónov ľudí.

Protinádorová liečba obohatená o mnohé inovatívne metódy zlepšuje prežívanie v onkológii, ale vyberá si nemalú daň v podobe nežiaducich účinkov, ktoré môžu pretrvávajúť dlhodobo po skončení liečby, znižovať kvalitu života preživších a zhoršovať ich prognózu. Kardiovaskulárne nežiaduce účinky patria k najzávažnejším následkom a významne zvyšujú mortalitu.

Preto je snahou onkológov vyvažovať kardiovaskulárne riziko s benefitom antineoplastickej liečby, používať čo najnižšiu potrebnú dávku kardiotoxických liečiv s dosiahnutím optimálneho terapeutického efektu na nádor a periodicky hodnotiť stav pacienta. Lekári primárneho kontaktu majú nezastupiteľnú úlohu v monitorovaní rizikových faktorov a symptomatiky u onkologických preživších, pričasnej diagnostike a koordinácii cesty pacienta v liečbe a aj vo vedení pacientov k správnej životospráve. Do popredia vystupuje tiež potreba propagácie a motivácie aktívneho zapojenia pacientov do udržiavania vlastného zdravia, k poznaniu rizík liečby ačasnej návštevy lekára v prípade, ak spozorujú vznik nových chorobných príznakov. Efektívna komunikácia ako interdisciplinárna, tak aj medzi lekárom a pacientom nám pomôže zlepšiť prognózu a kvalitu života jedincov po onkologickej liečbe.

*Konflikt záujmov: Autorka neдекларuje potenciálny konflikt záujmov.*

**MUDr. Soňa Huľová, PhD.**  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
sonahulova@gmail.com



## Literatúra

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31443926>>.
3. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40:3889-3897. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31761945>>.
4. Li Q, et al. Risk of cardiovascular disease among cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2025 Jun 5;84:103274. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103274. PMID: 40524799; PMCID: PMC12169785.
5. Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? *J Cancer Surviv.* 2013;7:253-261. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417882>>.
6. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-e1012. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955352>>.
7. U.S. Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022;327:1577-1584.
8. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e997-e1012.
9. Herrmann J, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674. PMID: 34904661; PMCID: PMC8803367.
10. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:474-502.
11. Agunbiade TA, Zaghlool RY, Barac A. Heart failure in relation to tumor-targeted therapies and immunotherapies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15:250-257.
12. Agunbiade TA, Zaghlool RY, Barac A. Heart failure in relation to anthracyclines and other chemotherapies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15:243-249.
13. Herrmann J, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal.* 2022;43: 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-803.
15. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al.; on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-731.
16. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1966-1983.
17. Sparano, J, Sahni, G. The ESC Cardio-Oncology Guidelines: A Roadmap for Clinical Practice and Generating Needed Evidence. *J Am Coll Cardiol Cardio-Onc.* 2023 Feb;5(1):141-144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.010>.
18. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37:1946-1955.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
20. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med.* 2016;375:1457-1467. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27732808>>.
21. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213-220. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117401>>.
22. Mladosičová B, a kol. *Kardioonkologie.* 2. vyd. Grada Publishing; 2014: s. 29.
23. Boenn HM, et al. Circulating MicroRNA as Biomarkers of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology.* 2024;6(2):183-199. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.009>.
24. Fonoudi H, et al. Functional Validation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity-Related Genes. *JACC CardioOncology.* 2024;6(1):38-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.008>.
25. Rizk SI, et al. Ivabradine to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity (ipac): a randomized clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2024;83(13 Supplement):2567. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(24\)04557-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)04557-1).
26. Chandy M, Conklin DJ. Recent advances in the cardiotoxicity of anti-cancer drugs: Navigating the landscape of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2024;482:116791. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116791>.
27. ZINECARD (dexrazoxane). U.S. Food and Drug Administration website. Revised April 2014. Available from: <<https://nctr-crs.fda.gov/fdlabel/ui/search>>. Accessed 1st Aug, 2024.
28. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Zamora Aunon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41:1720-1729.
29. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:474-502.
30. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-1728.
31. US Department of Health and Human Services. „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“. 2017.
32. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation.* 2019;140:80-91.
33. Zlotoff DA, Hassan MZO, Zafar A, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002007.
34. Higgins AY, Arbune A, Soufer A, et al. Left ventricular myocardial strain and tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging in immune checkpoint inhibitor associated cardiotoxicity. *PLoS One.* 2021;16:e0246764.
35. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, et al. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol.* 2021;322:177-182.
36. Ganatra S, Parikh R, Neilan TG. Cardiotoxicity of immune therapy. *Cardiol Clin.* 2019;37:385-397.
37. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation.* 2019;140:80-91.
38. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41:1733-1743.
39. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *Circulation.* 2020;141:2031-2034.
40. US Department of Health and Human Services. „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“. 2017.
41. Willeit P, Tschiederer L, Allara E, et al.; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation.* 2020;142:621-642.



42. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J.* 2019;40:1426-1435.
43. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39:763-816.
44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.
45. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0 (MedDRA 28.0). U.S. Department of Health and Human Services; 2025. Available at: <<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf>>.
46. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334-1357.
47. van den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5:37-46.
48. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:503-522.
49. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, et al. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer.* 2020;147:3160-3167.
50. Alomar M, Fradley MG. Electrophysiology translational considerations in cardio-oncology: QT and beyond. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13:390-401.
51. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20:55.