

Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity

Prevenencia a liečba kardiotoxicity spôsobenej antracyklínmi

Sokol J¹, Nehaj F^{2,3}, Chudej J¹, Lisá L¹, Lineková L¹, Staško J¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisa L, Linekova L, Stasko J. **Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):311–319

Abstract. Anthracycline chemotherapeutic agents are widely used in the treatment of hematological and solid tumors, working principally through DNA intercalation and topoisomerase II inhibition. Unfortunately, their use is limited by a cumulative dose-dependent cardiotoxicity. Despite more than five decades of research, the biological mechanisms underlying anthracycline cardiotoxicity are not completely understood. The mechanisms through which cardiotoxicity occurs are complex and diverse, ultimately leading to increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and subsequent cellular apoptosis. In this review, we explore the potential mechanisms of anthracycline-associated cardiotoxicity, identifying high-risk cohorts and approaches to cardiovascular monitoring. Fig. 3, Tab. 3, Ref. 44, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: anthracyclines – pathomechanism – prevention – therapy

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisá L, Lineková L, Staško J. **Prevenencia a liečba kardiotoxicity spôsobenej antracyklínmi.** Cardiology Lett. 2022;31(5–6):311–319

Abstrakt. Antracyklíny sú široko používané chemoterapeutiká v liečbe hematologických ochorení a solídnych nádorov. Pôsobia najmä prostredníctvom interkalácie DNA a inhibície topoizomerázy II. Žiaľ, ich použitie je obmedzené kumulatívnou kardiotoxicitou, teda v závislosti od dávky. Napriek viac ako piatim desaťročiam výskumu nie sú biologické mechanizmy antracyklínovej kardiotoxicity úplne pochopené. Mechanizmy, prostredníctvom ktorých dochádza ku kardiotoxicite, sú zložité a rôznorodé – zvýšený oxidačný stres, mitochondriálna dysfunkcia a následná bunková apoptóza. V tomto prehľadovom článku popisujeme potenciálne mechanizmy kardiotoxicity súvisiacej s antracyklínmi, identifikujeme vysokorizikové kohorty pacientov, ako aj prístupy ku kardiovaskulárnemu monitorovaniu. Obr. 3, Tab. 3, Lit. 44, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: antracyklíny – patomechanizmus – prevencia – terapia

Z ¹Kliniky hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, ²Oddelenia arytmiológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava a ³Kliniky kardiológie a angiológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 16. októbra 2022; prijaté dňa 9. novembra 2022

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. František Nehaj, PhD., Oddelenie arytmiológie a kardiostimulácie, NÚSCH, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: frantisek.nehaj@nusch.sk

Objav prvého antracyklínu – daunorubicínu, ktorý prirodzene produkuje druh aktinobaktérií *Streptomyces peucetius*, v 50. rokoch minulého storočia znamenal veľký prelom v onkológii. Klinické skúšky daunorubicínu v 60. rokoch minulého storočia ukázali pozoruhodnú účinnosť v liečbe akútnych leukémií (1). Hľadanie ďalších antracyklínov viedlo v roku 1969 k objavu doxorubicínu (prekursora daunorubicínu) (2). Následne boli vyrobené stovky analógov daunorubicínu a doxorubicínu. Dnes medzi klinicky najvýznamnejšie antracyklínové zlúčeniny patrí: doxorubicín, daunorubicín, idarubicín, epirubicín, mitoxantrón a pixantrón (**obrázok 1**). Vzhľadom na chemickú štruktúru je základom všetkých antracyklínov antrachinónové jadro, ktoré je zodpovedné aj za ich výrazné sfarbenie. Antracyklínová terapia zostáva základným kameňom pri liečbe rôznych druhov rakoviny, vrátane lymfómov, sarkómov a rakoviny prsníka.

Hoci antracyklíny zvyšujú dlhodobé prežívanie pacientov s rakovinou, prichádza to za cenu významných kardiovaskulárnych komplikácií. Už v roku 1971 sa zistila súvislosť medzi dávkou antracyklínmi a kardiovaskulárnymi vedľajšími účinkami (3). Na rozdiel od nádorových buniek sú kardiomyocyty terminálne diferencované a osobitne citlivé na dlhodobé účinky tohto typu liečiva. Dodnes preto zostávajú antracyklínové zlúčeniny hlav-

nou príčinou kardiomyopatie a kardiotoxicity vyvolanej chemoterapiou (4).

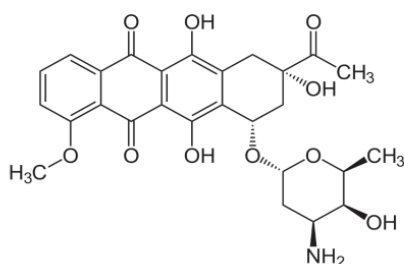
Mechanizmus antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity

Účinky antracyklínov na srdcové myocyty sa vo všeobecnosti rozdeľujú na dva typy. Typ 1 zahŕňa nekrózu buniek alebo vyvoláva ich apoptózu. Ide o ireverzibilný proces. Účinky typu 2 zahŕňajú bunkovú dysfunkciu a môžu byť reverzibilné (**obrázok 2**) (5).

Bolo navrhnutých množstvo teórií, z ktorých väčšina vychádza z oxidačného stresu sprostredkovaného tvorbou reaktívnych foriem kyslíka (ROS). Svoju úlohu tu má aj mitochondriálna toxicita. Všetky teórie vychádzajú z výskumov realizovaných na doxorubicíne.

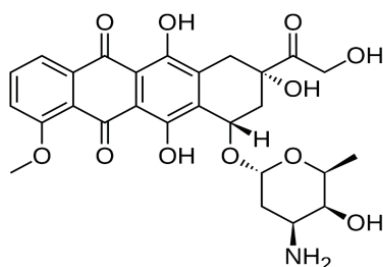
Teória 1 – Zvýšená tvorba reaktívnych foriem kyslíka (ROS)

Doxorubicín sa in vivo metabolizuje cez mitochondriálny dýchací reťazec, kde podlieha jedno- alebo dvojelektrónovej redukcii (t. j. pomocou NADH dehydrogenázy, xantínoxidázy alebo syntázy oxidu dusnatého). Jednoelektrónová redukcia NADH dehydrogenázou vedie



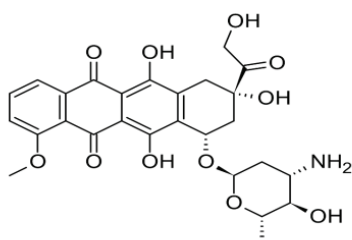
DAUNORUBICÍN

bočný reťazec zakončený metylovou skupinou



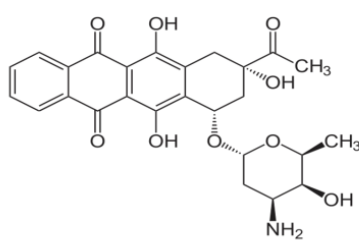
DOXORUBICÍN

bočný reťazec zakončený alkoholom



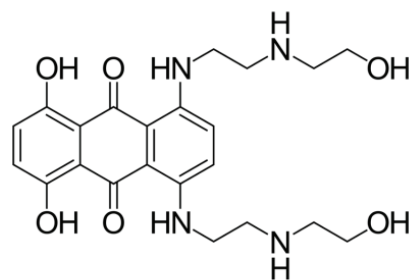
EPIRUBICÍN

analóg doxorubicínu – konfiguračná zmena –OH skupiny



IDARUBICÍN

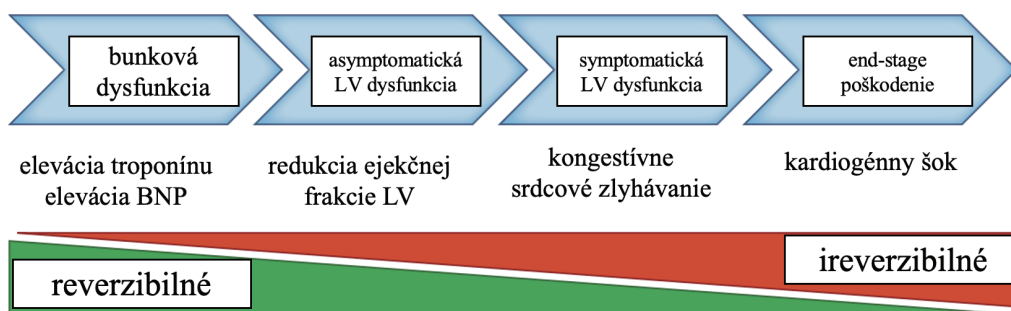
analóg daunorubicínu – chýba –CH₃ skupina



MITOXANTRÓN

syntetický derivát antrachinónu

Obrázok 1 Klinicky najvýznamnejšie antracyklínové zlúčeniny



Obrázok 2 Spektrum antracyklínovej kardiotoxicity

Srdcová dysfunkcia postupuje z asymptomatického stavu, v ktorom je poškodenie srdca stále reverzibilné a zvládnuteľné, do ireverzibilného stavu (srdcové zlyhanie), v ktorom je už liečba neúčinná. BNP – mozgový natriuretický peptid; LV – ľavá komora

k vzniku doxorubicín-semichinónového radikálu, ktorý následne reaguje s molekulárnym kyslíkom pri vzniku superoxidového radikálu (6). Keďže kardiomyocyty sú vysoko závislé od oxidačného metabolizmu a majú väčší počet mitochondrií v porovnaní s inými telesnými tkanivami, je pravdepodobné, že to vedie k selektívnemu poškodeniu týchto buniek.

In vivo štúdie na modeloch transgénnych myší liečených doxorubicínom ďalej ukázali zvýšenú expresiu syntázy oxidu dusnatého (NOS) a superoxiddismutázy mangánu (Mn-SOD), t. j. mitochondriálnych enzýmov, ktoré znižujú záťaž ROS a vedú k útlmu apoptózy kardiomyocytov. Naopak, zníženie expresie NOS vedie k zníženiu funkcie ľavej komory, ako aj k oslabeniu pozitívnej inotropnej odpovede na syntetické catecholamíny (7).

Teória 2 – Látky redukujúce železo

Doxorubicín tiež vytvára komplexy s celulárnym železom, čo vedie ku vzniku komplexov doxorubicín-železo. Tieto komplexy katalyzujú reakciu, pri ktorej ióny Fe^{2+} premieňajú bunkový peroxid vodíka na hydroxylové a hydroperoxylové radikály. Tým sa zvyšuje poškodenie bunky a spúšťajú sa procesy apoptózy (8).

Teória 3 – Mitochondriálna disrupcia

Väčšina mechanizmov antracyklínovej toxicity vedie k spoločnému výsledku, a to k bunkovej apoptóze. Ukázalo sa, že liečba doxorubicínom:

- aktivuje v kardiomyocytoch bunkové kaspázy
- zvyší sa mitochondriálna permeabilita
- uvolňujú sa mitochondriálne enzýmy do cytosólu

Tieto tri procesy narušujúce štruktúru mitochondrií spustia bunkovú apoptózu. Doxorubicín sa navyše viaže aj na mitochondriálny fosfolipid kardiolipín. Jeho nadviazaním sa zvyšuje uvoľňovanie cytochrómu C (9, 10).

Teória 4 – Dysregulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Na uplatnenie teórie o dysregulácii RAAS máme len nepresvedčivé dôkazy. Podľa tejto teórie doxorubicín zvyšuje syntézu angiotenzínu II (11).

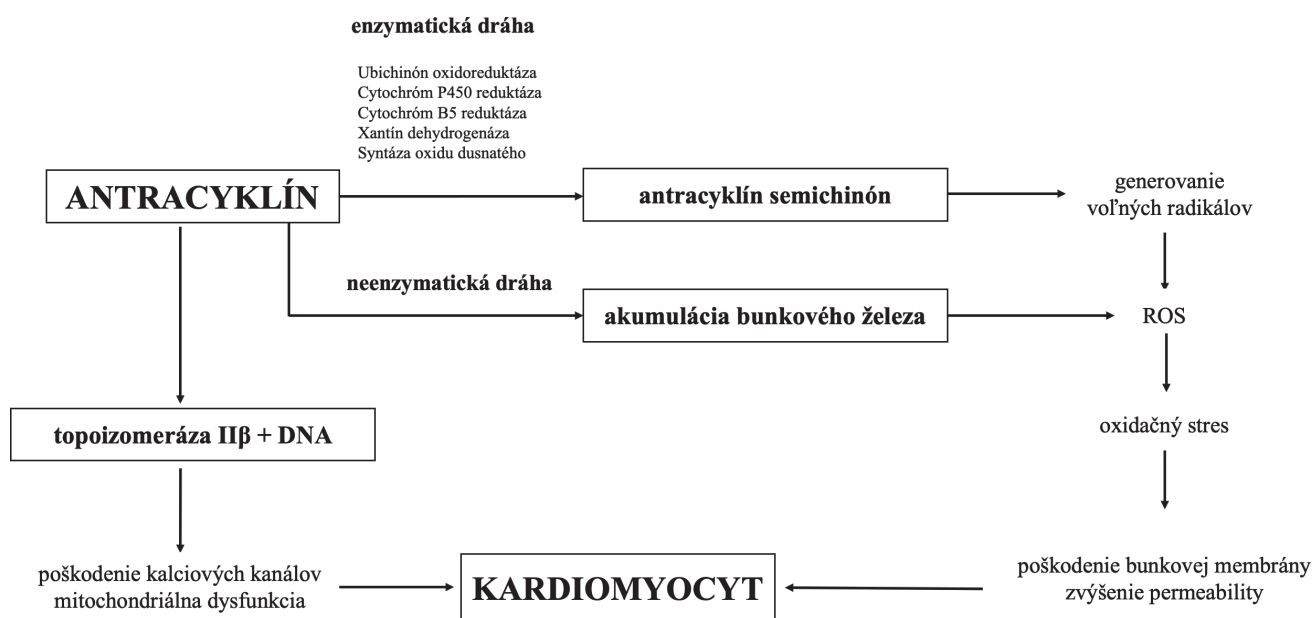
Teória 5 – Sekundárne metabolity alkoholu

Dvojelektrónová redukcia doxorubicínu pomocou NADH dehydrogenázy vedie k tvorbe sekundárnych metabolitov alkoholu. K týmto metabolitom patrí doxorubicinol, epirubicinol, daunorubicinol. K tejto premene dochádza v kardiomyocytoch. Tieto sekundárne metabolity alkoholu sa v kardiomyocytoch hromadia. Navyše sa až tak rýchlo neodstraňujú ako antracyklíny. Výsledným efektom je, že sekundárne alkoholové metabolity sú viac kardiotoxické ako ich materské antracyklínové liečivo alebo ROS. Tieto metabolity inaktivujú vápnikové kanály a prerušujú homeostázu železa v bunke (12). Manažment nežiaducich účinkov je veľmi obmedzený, avšak niektoré látky ako dexrazoxán predstavujú jedinečnú možnosť farmakologickej liečby (13).

Teória 6 – Komplexy antracyklín-DNA-topoizoméráza II

Protirakovinová aktivita doxorubicínu súvisí s tvorbou komplexov antracyklín-topoizoméráza II-DNA a následnou inhibíciou topoizomérázy II. Výsledným efektom je zastavenie procesu replikácie DNA a spustenie apoptózy.

Topoizoméráza II α je prítomná iba v proliferujúcich a nádorových bunkách. Vysoké hladiny expresie topoizomérázy II α v rakovinových bunkách môžu korelovať s účinnosťou antracyklínov ako chemoterapeutika. Naopak, topoizoméráza II β je prítomná vo všetkých bunkách. Topoizoméráza II β je tak exprimovaná v srdcovom tkanive na rozdiel od topoizomérázy II α . Vznik špecifického komplexu antracyklín-topoizoméráza II β môžu viesť k nekróze kardiomyocytov.



Obrázok 3 Patomechanizmy poškodenia kardiomyocytu antracyklínmi
DNA – deoxyribonukleová kyselina; ROS – reaktívne formy kyslíka

Zhrnutie patomechanizmov, ktoré vedú k poškodeniu kardiomyocytu antracyklínmi, je zhrnuté na **obrázku 3**.

Typy antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity

Kardiotoxicitu indukovanú antracyklínmi rozdeľujeme podľa času nástupu klinických príznakov na akútnu, subchronickú, skorú chronickú a oneskorenú chronickú (**tabuľka 1**) (5).

Rizikové faktory kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi

Rizikové faktory kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi môžeme rozdeliť na faktory, ktoré sú spojené s pacientom a faktory, ktoré súvisia s liečbou (**tabuľka 2**) (5).

Najvýznamnejším rizikovým faktorom je **celková kumulatívna dávka antracyklínov**. Jasná korelácia medzi výskytom kardiotoxicity a celkovou podávanou dávkou antracyklínov sa pozorovala už v 70. rokoch. V **tabuľke 3** sú zhrnuté v súčasnosti odporúčané kumulatívne dávky najčastejšie používaných antracyklínov (14).

Používané **infúzne režimy** môžu tiež ovplyvniť riziko rozvoja kardiotoxicity. Rozdelené dávky antracyklínov a kontinuálna infúzia sú vo všeobecnosti lepšie tolerované ako bolusové podanie. Tento záver platí len pre dospelú populáciu pacientov. U detí toto neplatí. Je to pravdepodobne preto, že vyvíjajúce sa detské srdce je osobitne citlivé na kardiotoxické lieky (15).

Antracyklíny sa často podávajú v **kombinácii s inými protinádorovými liečivami**. Táto kombinácia môže ešte viac akcelerovať kardiotoxické účinky. Uvedieme dva príklady. Antracyklíny sa bežne používajú spolu s trastuzumabom (monoklonálna protilátka proti HER2 receptoru)

Tabuľka 1 Typy kardiotoxicity počas nástupu klinických príznakov

Typ kardiotoxicity	Čas do výskytu	Príznaky, prejavy
akútna	počas alebo krátko po podaní liečiva	vazodilatácia, hypotenzia, poruchy rytmu
subchronická	1 – 3 dni po podaní lieku	perikarditída, myokarditída
skorá chronická	menej ako 1 rok po ukončení liečby antracyklínmi	dilatačná kardiomyopatia, restriktčná kardiomyopatia, dysfunkcia ľavej komory, kongestívne srdcové zlyhávanie
oneskorená chronická	viac ako 1 rok po ukončení liečby antracyklínmi	dilatačná kardiomyopatia, restriktčná kardiomyopatia, kongestívne srdcové zlyhávanie

Tabuľka 2 Rizikové faktory kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi

Faktory súvisiace s liečbou	Faktory súvisiace s pacientom
pre-existujúci rizikový faktor (hypertenzia, diabetes mellitus, srdcové zlyhávanie, hypertyreóza, koronárna choroba)	kumulatívna dávka
vyšší vek	infúzny režim
ženské pohlavie	použitá kombinácia protinádorovej liečby (antracyklíny, trastuzumab, cyklofosfamid, rádioterapia v oblasti mediastína...)
genetický polymorfizmus	

na adjuvantnú terapiu rakoviny prsníka. V súčasnosti sa vie, že táto kombinácia je spojená s exacerbovanou kardiotoxicitou. Ak by sa tieto lieky použili samostatne, riziko kardiotoxicity by bolo nižšie (16). Riziko chronického srdcového zlyhania a chlopňových porúch je významne zvýšené v prípade použitia kombinácie antracyklínu a rádioterapie v oblasti mediastína. Táto liečebná stratégia sa bežne využíva v terapii klasického Hodgkinovho lymfómu (17).

Vek je dôležitým rizikovým faktorom pre kardiotoxicitu indukovanú antracyklínmi. To, že sa výskyt kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi neustále zvyšuje s vekom, sa pozoruje od 70. rokov 20. storočia (18). Napríklad jedna štúdia ukázala, že riziko rozvoja srdcovej dysfunkcie je 2,25-krát vyššie u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (19).

Spolu s pokročilým vekom zvyšujú riziko rozvoja kardiotoxicity aj **preexistujúce rizikové faktory** (napríklad hypertenzia, diabetes mellitus, obezita, hypertyreóza a obštrukčná choroba pľúc). Tieto faktory zvyšujú riziko

rozvoja kardiotoxicity až trojnásobne (20). Podobne preexistujúce ochorenie koronárnych artérií bolo spojené s vyšším rizikom rozvoja srdcovej dysfunkcie súvisiacej s liečbou antracyklínmi. Identifikácia pacientov s preexistujúcimi kardiovaskulárnymi komplikáciami pred začatím liečby rakoviny má zásadný význam. Títo pacienti predstavujú osobitnú výzvu a vyžadujú zvýšený dohľad. V tomto prípade je potrebná individualizácia starostlivosti o pacienta (5).

Pravdepodobným rizikovým faktorom je aj pohlavie. Pediatricke pacientky sú náchylnejšie na rozvoj kardiotoxicity vyvolanej doxorubicínom (21). Zdá sa však, že dospelé ženy sú už viac chránené (22). Avšak na presvedčivé dôkazy sú potrebné ďalšie štúdie.

Napokon, **genetické faktory** tiež predisponujú ku kardiotoxicite. Niekoľko genetických variantov prispieva ku kardiotoxicite, vrátane polymorfizmov v génoch zapojených do farmakodynamiky antracyklínov, ako je karbonylreduktáza 3 (CBR3) (23). Karbonylreduktázy katalyzujú redukciu antracyklínov na kardiotoxické alkoholové metabolity. Okrem polymorfizmov v génoch

Tabuľka 3 Odporúčaný konverzný faktor, monitorovanie a kumulatívna dávka antracyklínov

Liek	Predpokladaný faktor konverzie vzhľadom na doxorubicín	Odporúčaný prah monitorovania	Maximálna kumulatívna dávka	Komentár
Daunorubicín	0,5 – 0,83	450 mg/m ²	550 mg/m ² alebo 20 mg/kg	redukovať kumulatívnu dávku na 400 – 450 mg/m ² , ak je iný rizikový faktor
Doxorubicín	1 (referenčný)	300 mg/m ²	450 – 500 mg/m ²	redukovať kumulatívnu dávku na 400 – 450 mg/m ² , ak je iný rizikový faktor
Lipozomálny doxorubicín	nie sú dostupné údaje	400 mg/m ² (v prípade predchádzajúcej liečby antracyklínmi) 700 mg/m ² (bez predchádzajúcej liečby antracyklínmi)	nie sú dostupné údaje	zhodnoťte funkciu ľavej komory
Epirubicín	0,5 – 0,67	600 mg/m ²	900 mg/m ²	kumulatívna dávka u starších ľudí je > 500 mg/m ²
Idarubicín	2 – 5	150 mg/m ²	i.v. = 160 mg/m ² p.o. = 400 mg/m ²	nie sú dostupné údaje
Mitoxantrón	2,2 – 4	140 mg/m ²	140 mg/m ²	redukovať kumulatívnu dávku na 100 mg/m ² , ak je iný rizikový faktor

p.o. – per orálne; i.v. – intravenózne

zapojených do metabolizmu antracyklínov môžu ku kardiotoxícite antracyklínov prispievať aj zriedkavé varianty génov, ktoré už v súčasnosti spájame so zvýšeným rizikom rozvoja kardiomyopatie. Ide napríklad o varianty génov, ktoré skracujú proteín titín (štruktúrny proteín, ktorý je súčasťou kontraktilného aparátu) (24).

Prevenčia

Kardioprotektívne stratégie na prevenciu toxicity indukovanej antracyklínmi v súčasnosti zahŕňajú:

- a) použitie kardioprotektívnych liekov
- b) redukciu/ kompenzáciu kardiologických rizikových faktorov

Inhibítory angiotenzínu a β -blokátory (karvedilol) sa používajú na primárnu alebo sekundárnu prevenciu kardiotoxicity vyvolanej antracyklínmi.

V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii **PRADA** (**P**Revention of **c**Ardiac **D**ysfunction during **A**djuvant breast cancer therapy) sa porovnávalo použitie blokátora receptora pre angiotenzín II (kandesartan) a β -blokátora (metoprolol) u dospelých žien s rakovinou prsníka, ktorým bola podávaná chemoterapia FEC (fluorouracil, epirubicín a cyklofosamid). U pacientok, ktorým sa podával kandesartan došlo k signifikantne menšiemu poklesu ejekčnej frakcie ľavej komory v porovnaní so skupinou, ktorej sa podával metoprolol (25).

Neselektívny β - a α 1-blokátor karvedilol redukuje kardiotoxické účinky antracyklínov. V najväčšej prospektívnej randomizovanej klinickej štúdii s karvedilolom – **CECCY** (**C**arvedilol **E**ffect in preventing **C**hemotherapy-induced **C**ardiotoxicity) bolo preukázané, že liečba karvedilolom počas šiestich mesiacov redukuje kardiotoxické účinky antracyklínov v porovnaní s placebom (26). Nie je však jasné ako karvedilol sprostredkováva svoje kardioprotektívne účinky. Najväčší kardioprotektívny prínos sa pozoruje u pacientov užívajúcich kombináciu karvedilolu s inhibítorom angiotenzínu. V randomizovanej štúdii **OVERCOME** (**p**reventi**O**n of left **V**entricular dysfunction with **E**nalapril and **c**a**R**vedilol in patients submitted to intensive **C**hem**O**therapy for the treatment of **M**alignant **h**Emopathies) jedna skupina pacientov (intervenčné rameno) užívala enalapril (inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín) spolu s karvedilolom. Druhá skupina (kontrolné rameno) užívala placebo. V závere štúdia konštatuje, že šesťmesačná liečba enalaprilom a karvedilolom umožňuje zachovať ejekčnú frakciu ľavej komory u pacientov s onkohematologickou malignitou, ktorí boli liečení intenzívnou chemoterapiou. Okrem toho intervenčná skupina mala v porovnaní s kontrol-

nou skupinou signifikantne zníženú mieru úmrtí alebo srdcového zlyhania (27).

Predmetom záujmu v primárnej prevencii kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi sú aj statíny. V štúdiách na zvieratách lovastatín znížil fibrózu myokardu po liečbe antracyklínmi (28). V retrospektívnej kohortovej štúdii s 201 ženami s rakovinou prsníka, ktoré boli liečené antracyklínmi, viedla liečba statínmi k zníženiu rizika rozvoja srdcového zlyhania (29).

Vzhľadom na lineárny vzťah medzi maximálnymi hladinami antracyklínov a kardiotoxicitou vedie pomalšie podávanie antracyklínov kontinuálnou infúziou k zníženiu rizika rozvoja kardiotoxicity v porovnaní s bolusovým podávaním (30).

Lipozomálne antracyklíny (napríklad lipozomálny doxorubicín) sú molekuly liečiva, ktoré sú uzamknuté v lipozomálnom obale. Obal umožňuje ľahšie preniknutie molekuly antracyklínu cez kapiláry nádoru. Zároveň sa však znižuje prienik liečiva cez pevné spojenia srdcových buniek, čím sa zníži kardiotoxický účinok (5).

Riziko kardiotoxicity sa odlišuje v závislosti od typu nádorového ochorenia, liečby, dávkovania, a sprievodných ochorení pacienta. Súčasťou prevencie je úprava modifikovateľných (zákaz fajčenia, obmedzenie konzumácie alkoholu, primeraná fyzická aktivita) a nemodifikovateľných rizikových faktorov. Dôležitou súčasťou je intenzívna optimalizácia preexistujúcich ochorení, ako je arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia podľa príslušných odporúčaní o prevencii kardiovaskulárnych ochorení (31) a identifikácia liekov z chronickej medicíny, ktoré môžu interferovať s terapiou nádorového ochorenia (32).

Neurohormonálne terapie počas antracyklínovej chemoterapie – blokátory RAAS, β -blokátory a antagonisty mineralokortikoidných receptorov majú významný benefit v prevencii poklesu ejekčnej frakcie ľavej komory, avšak žiadny signifikantný rozdiel vo výskyte srdcového zlyhania (33). Súčasťou primárnej prevencie počas podávania antracyklínovej terapie je dĺžka a dávkovanie liečby (34). Podávanie kardioprotektívnych liečiv ako dexrazoxán sa ukázali ako efektívne u pacientov, ktorí už dostali minimálnu kumulatívnu dávku antracyklínu (napríklad 300 mg/m² doxorubicínu) a u pacientov s preexistujúcou diagnózou srdcového zlyhania alebo s nízkou normálnou alebo zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory. V sekundárnej prevencii je základnou stratégiou u pacientov liečených kardiotoxickou protinádorovou liečbou pravidelné klinické vyšetrenie so zameraním sa na kardiovaskulárne ochorenia, vrátane elektrokardiogramu, echokardiografie a srdcové biomarkery (35).

Monitoring

Zobrazovacie metódy srdca, ako echokardiografické vyšetrenie a magnetická rezonancia srdca sú súčasťou odporúčaní odborných spoločností na účel včasnej diagnostiky a liečby kardiovaskulárnych ochorení. Včasné rozpoznanie poklesu ejekčnej frakcie ľavej komory umožňuje inicializáciu kardioprotektívnej liečby, čím sa zníži riziko prerušenia liečby a predĺži sa čas prežívania pacientov. Odporúča sa prehodnotiť funkciu ľavej komory na konci terapie antracyklínmi, aj keď nebola dosiahnutá kumulatívna dávka. Po ukončení terapie antracyklínmi je vhodné doplniť echokardiografické vyšetrenie s GLS (global longitudinal strain) a následne vyšetrenie opakovať po šiestich mesiacoch. Odporúčaný prah je pokles GLS o $> 15\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou (36). U pacientov, ktorí dosiahli 300 mg/m^2 doxorubicínu alebo ekvivalentné množstvo iného antracyklínu (v časovom období až do piatich rokov od ukončenia terapie), sa odporúča zväziť individuálne opakované echokardiografické vyšetrenie.

U pacientov s rizikom srdcových arytmií je potrebné pravidelné elektrokardiografické vyšetrenie. Počas terapie antracyklínmi sa odporúča na skrining a diagnostiku kardiovaskulárnych ochorení realizovať odber srdcových biomarkerov, ako sú nátriuretické peptidy a troponíny (37). Kombináciou klinického stavu, srdcových biomarkerov a echokardiografického vyšetrenia je možné včas identifikovať symptomatických aj asymptomatických pacientov s rozvíjajúcim sa kardiovaskulárnym ochorením (35).

Liečba

Napriek klinicky významnej kardiotoxícite antracyklínov je manažment tohto nežiaduceho účinku veľmi obmedzený. Dexrazoxán predstavuje jedinou farmakologickú možnosť schválenú Európskou liekovou agentúrou (EMA). Dexrazoxán, analóg EDTA (kyseliny etyléndiamíntetraoctovej), je hydrolyzovaný v bunkách srdcového svalu na ICRF-198. Dexrazoxán (ICRF-187) aj ICRF-198 sú schopné tvoriť cheláty s iónmi kovov. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že zachytávanie a následná hydrolýza dexrazoxánu v myokarde chráni pred kardiotoxicitou indukovanou antracyklínmi vychytávaním práve kovových iónov (4). Jeho súčasné podávanie s doxorubicínom zabraňuje poklesu pokojovej ejekčnej frakcie ľavej komory a znižuje výskyt srdcového zlyhávania (37 – 41). Okrem toho je liečba dexrazoxánom spojená so znížením klinickej aj subklinickej kardiotoxicity (13). Klinická kardiotoxicita je definovaná ako symptomatické

kongestívne srdcové zlyhávanie a subklinická kardiotoxicita ako asymptomatické zmeny echokardiografických parametrov (42). V roku 2011 však EMA kontraindikovala podávanie dexrazoxánu ako kardioprotektívneho liečiva počas antracyklínovej terapie u detí z dôvodu zvýšeného rizika rozvoja akútnej lymfoblastickej leukémie alebo myelodysplastického syndrómu. Dexrazoxán je v súčasnosti EMA indikovaný v rámci prevencie chronickej kumulatívnej kardiotoxicity spôsobenej použitím doxorubicínu alebo epirubicínu u dospelých pacientov s pokročilým a/alebo metastázujúcim nádorovým ochorením prsníka po predchádzajúcom podaní kumulatívnej dávky 300 mg/m^2 doxorubicínu alebo predchádzajúcom podaní kumulovanej dávky 540 mg/m^2 epirubicínu, keď je potrebná ďalšia liečba antracyklínmi.

Manažment srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou je rozpracovaný v mnohých štandardných farmakologických odporúčaníach, vrátane β -blokátorov, inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (iACE) a antagonistov aldosterónu. ESC navrhuje kombinovanú terapiu iACE s β -blokátorom pre pacientov so srdcovým zlyhaním alebo asymptomatickou srdcovou dysfunkciou počas alebo po chemoterapii (43, 44).

Záver

Antracyklíny sú stále dôležité lieky v terapii mnohých rôznych typov rakoviny. Kardiotoxicita súvisiaca s antracyklínmi je hlavným limitujúcim faktorom ich podávania. Napriek pokrokom v liečbe nádorových ochorení je pravdepodobné, že antracyklíny zostanú štandardnou liečebnou modalitou u mnohých typov rakoviny. V súčasnosti rastie potreba rozvoja rôznych stratégií, ktoré pomôžu identifikovať a zvládnuť kardiotoxické účinky indukované antracyklínmi. Presné posúdenie základných charakteristík a rizikových faktorov umožňuje individuálny prístup k modifikácii a individuálne posúdenie rizika každého pacienta. Prvoradá je teda primárna a sekundárna prevencia, vrátane farmakoterapeutických odporúčaní a odporúčaní na úpravu životného štýlu. Treba si aj uvedomiť, že ide o problém multidisciplinárny. Je teda potrebná včasná spolupráca medzi špecializovanými tímami lekárov. Medziodborová spolupráca medzi kardiológmi, onkológmi a onkohematológmi umožňuje identifikáciu najrizikovejších pacientov, včasnú liečbu rizikových faktorov a farmakologickú, respektíve nefarmakologickú intervenciu.

Podakovanie: Táto práca bola podporená grantom KEGA 056UK-4/2022 a VEGA 1/0250/22.

Konflikt záujmov: Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20:333-353.
2. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceitii* var. *caesius*. *Biotechnol. Bioeng.* 1968;11:1101-1110.
3. Middleman E, Luce J, Frei E 3rd. Clinical trials with adriamycin. *Cancer*. 1971;28:844-850.
4. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancertherapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012;126:2749-2763.
5. Sawicki KT, Sala V, Prever L, et al. Preventing and Treating anthracycline cardiotoxicity: New Insight. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2021;61:22.1-22.24.
6. Davies KJ, Doroshow JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydro-genase. *J Biol Chem*. 1986;261:3060-3067.
7. Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, et al. The protective roles of nitric oxide and superoxide dismutase in Adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res*. 2006;69:186-197.
8. Stansfeld A, Radia U, Goggin C, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2022; Epub ahead of print.
9. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al. Structure of the Adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem*. 1990;35:247-257.
10. Aryal B, Rao VA, Mukhopadhyay P. Deficiency in cardiolipin reduces doxorubicin-induced oxidative stress and mitochondrial damage in human B-lymphocytes. *PLoS One*. 2016; 11:0158376.
11. Zheng M, Kang YM, Liu W, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 reduces hypothalamic excitation in rats with Adriamycin-induced heart failure. *PLoS One*. 2012;7:48771.
12. Mordente A, Minotti G, Martorana GE, et al. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2003;66:989-998.
13. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839-8846.
14. Cancer Drug Manual Drug Index. [online]. [cit. 2022-10-09]. Dostupné na: < <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual>>.
15. Hilfiker-Kleiner D, Ardehali H, Fischmeister R, et al. Late onset heart failure after childhood chemotherapy. *Eur. Heart J*. 2019;40:798-800.
16. Morris PG, Hudis CA. Trastuzumab-related cardiotoxicity following anthracycline-based adjuvant chemotherapy: How worried should we be? 2010; *J. Clin. Oncol.* 28:3407-3410.
17. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, DeBruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109:1878-1886.
18. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979;91:710-717.
19. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869-2879.
20. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. 2008. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 100:1058-1067.
21. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:950-961.
22. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood*. 2010;116:2237-2240.
23. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol*. 2012;30:1415-1421.
24. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140:31-41.
25. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 $\times$ 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J*. 2016;37:1671-1680.
26. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, deBarros Wanderley-MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71:2281-2290.
27. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;61:2355-2362.
28. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A, et al. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis*. 2011;2:e190.
29. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60:2384-2390.
30. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev*. 2004;56:185-229.
31. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3237.

32. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e811-e838.
33. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021; 16:477-86.
34. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer*. 1990;65:870-873.
35. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*. 2022;ehac244.
36. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1007-1018.
37. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:350-361.
38. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol*. 2013;112:1980-1984.
39. Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann. Oncol*. 2013;17:614-622.
40. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J. Clin. Oncol*. 1997;15:1333-1340.
41. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 1997;15:1318-1332.
42. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, et al. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst*. 2016;108(4):djv357.
43. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19:9-42.
44. Faktorová X, Luknár M, Zelinková Z, Horniaková L, Mikušková E, Šašov M, et al. Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer. *Vnitřní lékařství*. 2022;68:22-E26.