



Prevention and attenuation of cardiovascular complications in patients with anthracycline chemotherapy

Rita Norvilaite¹, Akvile Kablyte¹, Dr. Gediminas Raila²

¹Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus str. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania

²Family medicine clinic, Hospital of Lithuanian university of Health sciences, Eiveniu str. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

ABSTRACT

Anthracycline (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin) chemotherapy is one of the most common type of solid tumors and haematological malignancies treatment more than three decades. Heart muscle damage, left ventricular dysfunction and congestive heart failure are the most life threatening side effects of anthracyclines cardiotoxicity. The purpose of this article is to review monitoring and prevention possibilities of cardiovascular complications in patients with anthracycline chemotherapy.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, prevention.

Onkologinėmis ligomis sergančių ir antraciklinus vartojančių pacientų gydymo sukeltų širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų prevencija

Rita Norvilaite¹, Akvile Kablyte¹, Dr. Gediminas Raila²

¹Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus str. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania

²Family medicine clinic, Hospital of Lithuanian university of Health sciences, Eiveniu str. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

SANTRAUKA

Antraciklinai (doksorubicinas, epirubicinas, daunorubicinas, idarubicinas) jau daugiau kaip trisdešimt metų yra vieni iš dažniausiai vartojamų chemoterapinių preparatų solidinių bei hematologinių navikų gydymui. Svarbiausias pastarųjų medikamentų sukeliamas šalutinis poveikis yra širdies raumens pažeidimas, sąlygojantis kairiojo skilvelio (KS) disfunkciją ir širdies nepakankamumą. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti antraciklinius vaistus vartojančių pacientų stebėseną bei prevencijos galimybes siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų.

Reikšminiai žodžiai: kardiotoksiškumas, antraciklinai, chemoterapija, prevencija.

ĮVADAS

Chemoterapija yra vienas iš pagrindinių gydymo metodų pacientams, sergantiems piktybinėmis onkologinėmis ligomis [1]. Ankstyva vėžio diagnostika, tikslingas ir laiku pradėtas gydymas mažina vėžiu sergančių pacientų mirtingumo bei padidina išgyvenamumo rodiklius [2]. Tačiau pastebėta, jog ilgėjant onkologinėmis ligomis sergančių pacientų gyvenimo trukmei, didėja širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimas. Daugelis chemoterapinių preparatų, tokių kaip antraciklinai, trastuzumabas, ciklofosfamidai, 5-fluorouracilas, angiogenezės inhibitoriai bei tirozinokinazės inhibitoriai, yra kardiotoksiški bei gali sąlygoti kairiojo skilvelio disfunkciją, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, aritmijas, vožtuvų ligas, perikardo pažeidimą,

tromboembolines komplikacijas, plaučių fibrozę ir plautinę hipertenziją [1].

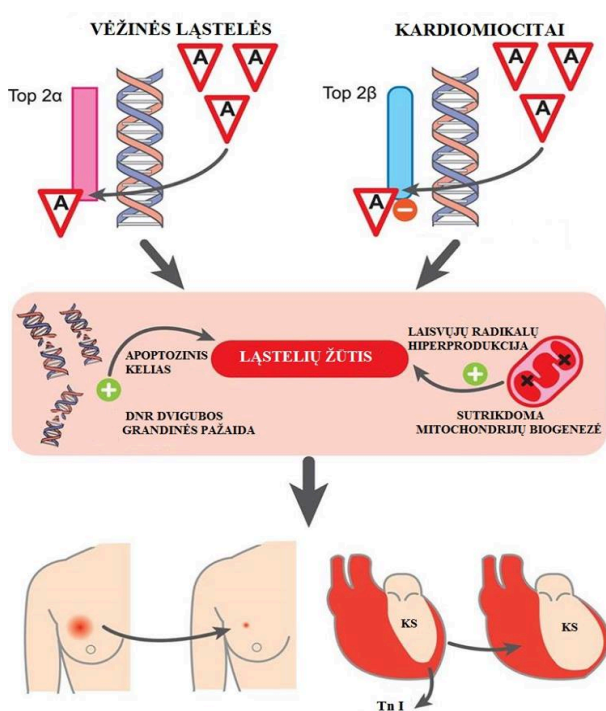
Antraciklinai (doksorubicinas, daunorubicinas, epirubicinas, idarubicinas) jau daugiau kaip trisdešimt metų yra vieni iš dažniausiai vartojamų chemoterapinių preparatų solidinių bei hematologinių navikų gydymui. Reikšmingas ir pavojingas pastarųjų medikamentų sukeliamas šalutinis poveikis - širdies raumens pažeidimas, sąlygojantis kairiojo skilvelio (KS) disfunkciją ir širdies nepakankamumą. Todėl pacientams sergantiems onkologinėmis ligomis ir vartojantiems antraciklinius vaistus yra ypač svarbi stebėseną bei savalaikę širdies ir kraujagyslių sistemos ligų prevencija [3].

KARDIOTOKSINIS ANTRACIKLINŲ POVEIKIS

Antraciklinai - citostatinių chemoterapinių preparatų grupė, kurie yra išgaunami iš streptomicino bakterijų *Streptomyces peucetius* ir dėl savo efektyvaus poveikio naudojami daugelyje piktybinių navikų gydymo protokolų [4]. Pastarųjų medikamentų vartojimas sąlygoja toksinę sisteminę endotelio disfunkciją dėl sukeliama oksidacinio streso. Šis procesas svarbus stabdant naviko augimą bei proliferaciją, kadangi navikinio proceso vystymuisi reikalingas tinkamas endotelio funkcionavimas. Doksorubicinas bei kiti antraciklinų grupės medikamentai sukelia topoizomerazės II alfa (Top 2 α) slopinimą, kuris sąlygoja cheminius bei oksidacinius DNR pažeidimus, sutrikdo tolimesnę DNR ir RNR sintezę ir sukelia apoptozę vėžinėse ląstelėse [5]. Šie chemoterapiniai preparatai aktyviai veikia ir širdies ląsteles. Dėl sukeliama oksidacinio streso endotelio ląstelėse didėja laisvųjų radikalų susidarymas. Kadangi širdyje antioksidacinių fermentų

kiekis yra mažas, miokardas ypač jautrus laisvųjų radikalų poveikiui. Pastarieji jungiasi su topoizomeraze II beta (Top 2 β) ir sukelia dvigubos grandinės DNR pažeidimą. Širdies raumens ląstelių mitochondrijos taip pat jautrios laisvųjų radikalų poveikiui, sutrikdoma jų biogeneze. Geležies kaupimasis mitochondrijose, dėl jų sutrikusios funkcijos, sąlygoja dar didesnę laisvųjų radikalų susidarymą bei didesnę kardiomiocitų pažeidimą. Kitas miokardo ląstelių pažeidimo mechanizmas, esant laisvųjų radikalų pertekliui, vykstanti lipidų membranų peroksidacija. Jos metu ląstelėse formuojasi vakuolės, susidaro negrįžtami pokyčiai ir kardiomiocitai pakeičiami fibroziniais audiniais [6]. Taigi, su antraciklinų vartojimu susijęs laisvųjų radikalų padidėjimas sukelia širdies raumens ląstelių žūtį, kuri sąlygoja KS disfunkciją, kardiomiopatijos ir širdies nepakankamumo išsivystymą. Serumo didelio jautrumo troponino koncentracijos (TnI ir TnT) padidėjimas yra pagrindinis kardiomiocitų pažeidimo biožymuo [7].

1 paveikslas. Antraciklinų (A) poveikis vėžinėms ląstelėms ir kardiomiocitams [6].



Kardiotoksinisantraciklinų poveikis gali būti ūminis, ankstyvas ar vėlyvas. Ūminis poveikis gali pasireikšti supraventrikulinėmis aritmijomis, praeinančia KS disfunkcija ir elektrokardiografiniais (EKG) pokyčiais. Palyginti su kitomis, vaisto sukeliomomis komplikacijomis, šis poveikis yra retas, pasireiškia mažiau nei 1 proc. pacientų. Ankstyvasis kardiotoksinis poveikis gali pasireikšti per pirmuosius gydymo metus, o vėlyvasis - dažniausiai išryškėja per keletą metų po gydymo (mediana- 7 metai). Tiek ankstyvas, tiek vėlyvas chemoterapinių preparatų sukeltas poveikis pasireiškia KS išmetimo frakcijos (IF) sumažėjimu, KS sistolinės funkcijos sutrikimu bei besivystančiu širdies nepakankamumu.

Onkologines ligas gydant antracikliniais medikamentais, kardiotoksinis poveikis kiekvienam pacientui individualus skirtingas ir bei gali pasireikšti jau po

pirmos vaisto dozės [8]. Atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, vartojusiems doksorubiciną, kurio suminė dozė buvo 400 - 550 mg/m², širdies nepakankamumas pasireiškė 4-7 proc., o vartojusiems 551 - 700 mg/m² net 30 proc. atvejų [9,10].

PREDISPONUOJANTYS VEIKSNIAI

Genetiniai veiksniai nulemia kiekvieno paciento individualų kardiomocitų jautrumą antraciklinams [8]. Didesnę kardiotoksiškumo riziką gali sąlygoti ir kiti veiksniai, tokie kaip suminė vaisto dozė, infuzijos režimas, kartu vartojami kiti chemoterapiniai preparatai, spindulinė terapija, amžius > 65 metai ar bet kuri kita būklė didinanti širdies raumens jautrumą, įskaitant esamą širdies ligą, arterinę hipertenziją [11]. Ypač didelė kardiotoksiškumo rizika yra vaikams dėl besivystančių širdies struktūrų, miokardo [12] (1 lentelė).

1 lentelė. Antraciklinų sukeliama širdies pažeidą predisponuojantys rizikos veiksniai [8].

RIZIKOS VEIKSNIAI
<ul style="list-style-type: none"> • Suminė dozė • Moteriškoji lytis • Amžius: • > 65 m. • Vaikai (< 18 m.) • Inkstų nepakankamumas • Spindulinė terapija į tarpuplautį • Anksčiau skirta chemoterapija • Alkilinantys ar antimikrotubuliniai preparatai • Imunoterapija bei taikinių terapija • Predisponuojančios būklės • Širdies ligos, susijusios su padidėjusia sienelių įtampa • Arterinė hipertenzija • Genetiniai veiksniai

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS STEBĖSENA GYDANT ANTRACIKLINAIS

Remiantis naujausiomis Europos kardiologų draugijos gairėmis, prieš skiriant chemoterapinį gydymą antraciklinais, rekomenduojamas širdies funkcijos vertinimas prieš chemoterapiją ir po jos [8]. Pagrindinis echokardiografinis rodiklis, siekiant nustatyti kardiotoksiškumo pasireiškimą, yra KS IF [3]. Jeigu pacientui identifikuojama reikšminga KS sistolinė disfunkcija arba vožtuvų patologija, reikalinga pradėti širdies nepakankamumo gydymą ir apsvarstyti alternatyvaus onkologinio gydymo galimybes [8].

Prieš pradedant chemoterapinį gydymą taip pat rekomenduojama atlikti didelio jautrumo troponino (Tn I

arba Tn T) ar B tipo natriuretino peptido tyrimą. Šie laboratoriniai biožymenys gali padidėti net ankstyvos kardiomiocitų pažeidimo metu. Kiekvieno chemoterapijos ciklo metu patartina pakartotinai įvertinti didelio jautrumo troponino I tyrimą. B tipo natriuretino peptidas yra patikimas dekompenсуoto širdies nepakankamumo žymuo [3].

Dėl didelio instrumentinio tyrimo tikslumo, vertinant KS skilvelių tūrį ir IF, pastaruoju metu kardiotoksiškumo vertinimui vis dažniau naudojamas magnetinio rezonanso tyrimas (MRT). MRT tyrimo metu galima diagnozuoti miokardo pažeidimo sukeltą miokardo uždegimą, edemą, o vėlesnėse stadijose - fibrozę. Šis tyrimas yra santykinai brangus, ilga atlikimo trukmė, todėl klinikinėje praktikoje naudojamas retai [13] (2 lentelė).

2 lentelė. Antraciklinių medikamentų sąlygota kardiotoksiškumo stebėseną [8].

METODAS	KRITERIJAI
Echokardiografija <ul style="list-style-type: none"> • 3D įvertinta KS IF • 2D Simpson metodu • Apskaičiuota KS IF 	<ul style="list-style-type: none"> • KSIF sumažėjimas 10 proc. iki vertės, mažesnės už apatinę normos ribą
Branduolinė širdies daugiasluoksnė radionuklidinė angiografija	<ul style="list-style-type: none"> • > 10 proc. KS IF sumažėjimas (bendra vertė < 50 proc.) rodo kardiotoksinį poveikį
Širdies magnetinis rezonansas	<ul style="list-style-type: none"> • Dažniausiai naudojamas, kai kiti tyrimai yra neinformatyvūs ar patvirtinti KS disfunkciją, kai KS IF yra ribinė
Širdies biožymenys: <ul style="list-style-type: none"> • Troponinas I • Didelio jautrumo troponinas I • B tipo natriurezinis peptidas (BNP) • NT - proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Padidėjimas padeda atrinkti pacientus, vartojusius antraciklinus, kuriems gali būti efektyvūs angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi) • Reikalingas detalesnis ištyrimas dėl rutininio BNP ir NT - proBNP stebėjimo didelės rizikos pacientams

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ

Pacientams, kuriems numatyta skirti chemoterapinį gydymą antracikliniais ir yra didelė kardiotoksiškumo rizika (buvusi širdies ir kraujagyslių liga, sunkiai koreguojami rizikos veiksniai, prieš tai skirti antracikliniai preparatai) ar planuojama skirti didelę > 250 - 300 mg/m² doksorubicino ar kito analogo dozė, reikalinga nedelsiant skirti griežtą rizikos veiksnių kontrolę (subalansuoti mitybą, mesti rūkyti, reguliuoti kūno svorį) bei kardioprotekcinis medikamentus, tokius kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFi), angiotenzino receptorių blokatorius (ARB), beta adrenoblokatorius [8].

Skiriant kardiotoksinį gydymą antracikliniais vaistais, širdies raumens apsaugai naudojamos prevencijos strategijos skirstomos į pirminę ir antrinę [14]. Pirminė prevencija taikoma tuomet, kai kardiomiocitai dar nėra pažeisti, bet norima išvengti jų pažeidimo gydymo eigoje. Vienas iš būdų užkirsti kelią pažeidimams - sumines, vienkartinės didelės vaisto koncentracijos antraciklinų

KOMPLIKACIJŲ PREVENCIJA

injekcijas keisti į nepertraukiamas infuzijas, trunkančias 48-96 valandas. Kitas būdas yra naudoti miokardą tausojančias medžiagas, tokias kaip liposominisdoksorubicinas ar kardioprotekcinis deksrazoksanas [13]. Tačiau liposominisdoksorubicinas yra galimas tik prie kai kurių vėžio tipų, o deksrazoksanas yra patvirtintas tik moterims sergančioms krūties vėžiu su metastazėmis, kurios jau yra gavusios dideles doksorubicino dozes (bent 300 mg/m²) ir kurioms reikia papildomo antinavikinio gydymo tolimesnei naviko kontrolei [14].

Antrinei prevencijai priklauso ankstyvas kardiomiocitų pažeidimo nustatymas ir KS disfunkcijos gydymas. Net esant asimptominei širdies raumens pažeidimui rekomenduojama taikyti ilgalaikį gydymą AKFi, ARB ar beta adrenoblokatorių medikamentais [13]. Nustatyta, jog baigus gydymą antracikliais preparatais ir toliau bent 6 mėnesius vartojant kardioprotekcinis medikamentus didėja KS funkcijos atsigavimo tikimybė [8].

3 lentelė. Chemoterapijos sukkelto kardiotoksinio poveikio mažinimo strategijos [8].

Antraciklinai bei jų analogai	Mažinti sumines dozes (mg/m ²):
	<ul style="list-style-type: none"> • Daunorubicinas < 800 • Doksorubicinas < 360 • Epirubicinas < 720 • Mitoksantronas < 160 • Idarubicinas < 150
	Keisti skyrimo būdus (liposominisdoksorubicinas) arba tęstinės infuzijos
	Deksrazoksanas kaip alternatyva
	AKFi ir ARB
	Beta adrenoblokatoriai
	Statinai
	Aerobiniai fiziniai pratimai
	Identifikuoti ir šalinti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius
	Gydyti gretutines ligas
Mažinti širdies apšvitą	

APIBENDRINIMAS

Antracikliniai preparatai užima svarbią vietą krūties, hematologinių piktybinių navikų bei sarkomų gydyme. Nepaisant šių medikamentų efektyvumo stabdant vėžinių ląstelių dalijimąsi ir proliferaciją, jie turi stiprų toksinį poveikį širdies raumens ląstelėms. Tinkama onkologinėmis ligomis sergančių pacientų, vartojančių antraciklinus,

stebėseną ir prevencijos priemonių taikymas yra ypač svarbūs siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Liu X, Zhu Y, Lin X, Fang L, Yan X. Mitral regurgitation after anthracycline-based chemotherapy in an adult patient with breast cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(49):e9004.
2. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med*. 2017 Sep;5(17):348. doi: 10.21037/atm.2017.06.35. Review. Retraction in: *Ann Transl Med*. 2017 Sep;5(18):382.
3. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2017 Dec 7. pii: heartjnl-2017-312103.
4. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F, Rossi F, Berrino L, Naviglio S, Urbanek K. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1521020.
5. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol*. 2017 Dec;39(4):308-311.
6. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2017 Dec 7. pii: heartjnl-2017-312103.
7. Lipshultz SE, Herman EH. Anthracycline Cardiotoxicity: The Importance of Horizontally Integrating Pre-Clinical and Clinical Research. *Cardiovasc Res*. 2017 Dec 19.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Fernandez TL, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. [2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1193-1233.
9. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerty KL, Somerfield MR, Vaughn DJ; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3991-4008.
10. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtneess B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with the equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol*. 2003 Mar-Apr;10(2):132-9.
11. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014 Sep;89(9):1287-306.
12. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, Border WL, Feijen EA, Green DM, Meacham LR, Meeske KA, Mulrooney DA, Ness

KK, Oeffinger KC, Sklar CA, Stovall M, vanderPal HJ, Weathers RE, Robison LL, Yasui Y. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 10;33(5):394-402.

13. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med.* 2016 Jul;31(4):625-33.
14. 1: Kim SM, Kwak CH, Lee B, Kim SB, Sir JJ, Cho WH, Choi SK. A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med.* 2012 Sep;27(3):342-5.