

Antracyklinová kardiomyopatie – průřez problematikou se zaměřením na možnosti kardioprotekce

Luboš Kraus, Pavel Lovas*, Darina Krausová

Interní oddělení, Nemocnice s poliklinikou Nový Jičín, *Radioterapie a. s., Nový Jičín, Česká republika

Kraus L, Lovas P*, Krausová D (Interní oddělení, Nemocnice s poliklinikou Nový Jičín, *Radioterapie a. s., Nový Jičín, Česká republika). **Antracyklinová kardiomyopatie – průřez problematikou se zaměřením na možnosti kardioprotekce.** *Cor Vasa* 2008;50(9):332–337.

Antracykliny patří mezi nejaktivnější cytotoxická agens v léčbě širokého spektra solidních i hematologických tumorů. Jedním z nežádoucích účinků spojených s delším podáváním antracyklinů je indukce kardiomyopatie s následným kongestivním srdečním selháním, obvykle refrakterním k běžné léčbě. Problém antracyklinové kardiotoxicity doposud není vyřešen a současné úsilí směřuje k prevenci antracyklinové kardiotoxicity a novým léčebným strategiím. Cílem tohoto přehledového článku je informovat o antracyklinové kardiotoxicitě – o mechanismech vzniku, rizikových faktorech, její diagnostice a současných možnostech kardioprotekce v prevenci antracyklinové kardiomyopatie.

Klíčová slova: Antracykliny – Kardiotoxicita – Kardiomyopatie – Kardioprotekce

Kraus L, Lovas P*, Krausová D (Department of Internal Medicine, Nový Jičín Hospital with Policlinic, *Radiotherapy Inc., Nový Jičín, Czech Republic). **Anthracycline-induced cardiomyopathy – an overview of the issue with special emphasis on cardioprotection.** *Cor Vasa* 2008;50(9):332–337.

Anthracyclines belong to the most active cytotoxic agents for the treatment of a wide variety of solid tumors and hematological malignancies. An undesirable effect associated with chronic administration of anthracyclines is the induction of cardiomyopathy leading to congestive heart failure, usually refractory to common treatments. The issue of anthracycline-induced cardiotoxicity has not been solved to date and current efforts are focused on prevention and new therapeutic strategies. The aim of this overview is to discuss the issue of anthracycline-induced cardiotoxicity in terms of its pathophysiology, risk factors, diagnosis, and current options of cardioprotection in preventing anthracycline-induced cardiomyopathy.

Key words: Anthracyclines – Cardiotoxicity – Cardiomyopathy – Cardioprotection

Adresa: MUDr. Luboš Kraus, Interní oddělení, NsP Nový Jičín, K Nemocnici 76, 741 01 Nový Jičín, Česká republika, e-mail: l.kraus@centrum.cz

ÚVOD

Antracykliny (ATC) patří mezi nejčastěji používaná chemoterapeutika v onkologii, a to jak v léčbě hematologických malignit (léčba Hodgkinova a non-Hodgkinova lymfomu), tak v léčbě solidních tumorů dětského věku, karcinomů i sarkomů v dospělosti (především karcinomu prsu a endometriálního karcinomu).

Hlavním představitelem antracyklinových antibiotik je *doxorubicin* (DOX), z dalších antracyklinů byly naděje vkládány do *epirubicinu*; ostatní preparáty (jako *daunorubicin*, *idarubicin*, *pirarubicin*, *mitoxantron*) nenabývaly velkého praktického významu.

ATC patří mezi léky s úzkým terapeutickým indexem, limitující je především jejich hematologická a kardiální toxicita. Často, zejména u dětských pacientů, se podávají s kurativním záměrem, takže není výjimkou v praxi potkávat pacienty, u kterých se v čase vyvinuly komplikace související s podáváním ATC.

KARDIOTOXICITA

Jedním z hlavních limitujících faktorů omezujících širší klinické využití ATC je nežádoucí účinek vysky-

Seznam zkratk

ANP – atrial natriuretic peptid
ATC – antracykliny
ATC-kardiomyopatie – antracyklinová kardiomyopatie
BNP – brain natriuretic peptid
Ca – karcinom
CHF – congestive heart failure
CHT – chemoterapie
DOX – doxorubicin
EF – ejekční frakce
EPO – erythropoetin
Fe – železo
KD – kumulativní dávka
LK – levá komora
EF LK – ejekční frakce levé komory
FS LK – frakční zkrácení levé komory
NT-proBNP – N-terminální BNP
O ₂ · – volné kyslíkové radikály
Sch B – schizandrin B
TDE – tkáňová dopplerovská echokardiografie
TNFα – tumor necrosis factor α
TTE – transthorakální echokardiografie

tující se v průběhu léčby nebo po skončení léčby ATC – kardiotoxická.

Prvním typem je časná kardiotoxická, která se dále rozděluje na akutní a subakutní formu. Prezentuje se nejčastěji arytmiemi, syndromem perimyokarditidy nebo náhlou smrtí v důsledku maligní arytmie nebo fatálního infarktu myokardu. Objevuje se v průběhu aplikace ATC nebo několik hodin, resp. dní, po podání ATC.

Dalším typem je pozdní – *chronická* nebo *pozdní kardiotoxická*. Chronická kardiotoxická je diagnostikována týdny až měsíce po léčbě ATC nebo v případě pozdní kardiotoxické rok a více po ukončení terapie ATC. Prezentuje se kardiomyopatií (ATC-kardiomyopatie) vyúsťující do kongestivního srdečního selhávání.

Přestože je kardiotoxická indukovaná antracykliny známa léta, doposud není jasný přesný mechanismus tohoto procesu.

Nejčastěji se vysvětluje *vznikem volných kyslíkových radikálů* (O₂·), které vyúsťují do zvýšeného oxidačního stresu, který způsobuje poškození kardiomyocytů. Charakteristickými znaky ATC-kardiomyopatie je ztráta myofibril a vakuolizace cytoplazmy. Kyslíkové radikály vznikají při redukci chinonového kruhu ATC na semichi-

nonový radikál nebo vytvářením komplexu ATC-železo, kdy ionty železa uplatňují svou schopnost přijímat a uvolňovat elektrony. K procesu destrukce kardiomyocytu přispívá i *pokles endogenních antioxidantů*. Kardiomyocyty jsou poměrně chudé na antioxidační enzymy (superoxiddismutázu, glutathion reduktázu), a proto se toxický účinek O₂· projeví právě v myokardu.

Zvýšená pozornost se v současnosti věnuje i úloze dalších *enzymatických systémů* za účelem lepšího pochopení mechanismů poškození kardiomyocytů při léčbě ATC. Byla popsána klíčová role enzymu „nitric oxide synthase 3“ v mediaci vývoje dysfunkce levé komory po podání doxorubicinu.⁽¹⁾

Předpokládá se i existence *genetických variant* v transportu doxorubicinu a metabolismu O₂·, které modulují individuální riziko ke vzniku ATC-kardiomyopatie.⁽²⁾

Jako o spouštěcích faktorech pozdní kardiotoxické se spekuluje o různých *virových infekcích*, v literatuře se objevuje i případ recidivující infekce *Mycoplasma pneumoniae* jako původce ATC-kardiomyopatie.⁽³⁾

Předpověď vzniku a manifestace kardiálních nežádoucích účinků interkalačních cytostatik (jako jsou antracykliny) nelze spolehlivě stanovit a problém ATC-kardiomyopatie spočívá v tom, že ve stadiu manifestního srdečního selhání je obvykle refrakterní k léčbě. Proto je v současnosti snaha o identifikaci jedinců se zvýšeným rizikem k vývoji ATC-kardiomyopatie na jedné straně a preventivních postupů k zamezení jejího vzniku na straně druhé.

Existuje řada faktorů (*tabulka I*), které zvyšují riziko kardiotoxické; jedním z nejzávažnějších faktorů je dosažená kumulativní dávka pro doxorubicin > 550 mg/m².

Platí ale, že kardiotoxická se může vyvinout i u pacienta, který nemá žádný z rizikových faktorů, a také při podání nižší než kumulativní dávky.

Kardiotoxická, vyjádřená stupněm systolické dysfunkce, je definovaná podle kritérií CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v *tabulce II*.

Kritéria pro stanovení diagnózy jsou tedy:

- Anamnéza podání antracyklinů
- Objevení se známek srdečního selhání nebo absolutní pokles ejekční frakce (EF) levé komory (LK):
 - > 20% v pásmu fyziologických hodnot
 - > 10% při poklesu pod hodnotu 50%
 - > 5% pod dolní limit normy (50%)

Tabulka I

Rizikové faktory kardiotoxické antracyklinů (obecně)

Dosažená kumulativní dávka pro doxorubicin (> 550 mg/m²)

Věk v době podávání (< 3 roky a > 65 let)

Pohlaví (ženské)

Radioterapie v oblasti mediastinu, levostranné hrudní stěny a prsu

Současná jiná kardiotoxická terapie (trastuzumab, lapatinib) a kombinace dalších cytostatik

Způsob podání doxorubicinu (bolusově)

Jiná onemocnění srdce (hypertenze, chlopenní vady, ischemická choroba srdeční)

Tabulka II
Dysfunkce LK podle kritérií CTCAE (www.ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3)

Nežádoucí účinek	Stupeň poškození (grade)				
	1 (lehké)	2 (střední)	3 (závažné)	4 (život ohrožující)	5
Levá komora	Asymptomatická	Asymptomatická	Symptomatické srdeční selhání reagující na léčbu	Refrakterní srdeční selhání/nebo špatně kontrolované srdeční selhání EF < 20 %	Smrt
Systolická dysfunkce	Klidová EF < 60–50 %, FS < 30–24 %	Klidová EF < 50–40 %, FS < 24–15 %	EF < 40–20 %, FS < 15 %		

EF – ejekční frakce, FS – frakční zkrácení

DIAGNOSTIKA ANTRACYKLINOVÉ KARDIOMYOPATIE

Výskyt klinicky manifestního srdečního selhání po léčbě ATC se odhaduje na 1–5 %, asymptomatické snížení funkce LK se odhaduje na 5–20 %.⁽⁴⁾ Vzhledem k nepříznivé prognóze pacientů s již vyvinutým srdečním selháním je důležitá spolupráce onkologa a kardiologa v péči o pacienta léčeného ATC.

V praxi mohou nastat tyto klinické situace.

- Pacient odeslán onkologem *před zahájením* léčby ATC – většinou se jedná o provedení echokardiografického transthorakálního (TTE) vyšetření, které slouží jako vstupní vyšetření, podle kterého jsme schopni srovnávat příští TTE kontroly.
- Pacient *v průběhu* léčby ATC – většinou kardiolog řeší komplikace (jako arytmie nebo syndrom perimyokarditidy) konvenčními postupy, součástí je samozřejmě diskuse o modifikaci léčebného režimu s onkologem) a sleduje pacienta ve stanovených časových intervalech v průběhu léčby.
- Pacient *po léčbě* ATC – pacient v pravidelné kardiologické dispenzarizaci nebo pacient se symptomy srdečního selhávání a s anamnézou podávání ATC v minulosti (i několik let či desítek let po léčbě ATC) bez pravidelného sledování – nutné myslet na pozdní ATC-kardiomyopatii. Ve většině případů se bude jednat o diagnózu *per exclusionem*, po vyloučení jiných příčin srdečního selhání.

K diagnostice ATC-kardiomyopatie lze využít všech dostupných vyšetřovacích metod v kardiologii, počínaje anamnézou a konče specializovanými vyšetřovacími metodami. Z praktického hlediska je třeba zdůraznit některé laboratorní parametry a echokardiografii. Endomyokardiální biopsie je metoda, která dokáže nejlépe posoudit přítomnost a stupeň poškození myokardu.

Velká pozornost se soustředila na využití laboratorních parametrů umožňujících odhad kardiálního poškození.

Srdeční troponiny T a I jsou citlivé ukazatele k detekci poškození myocytu. Jejich pozitivita po podání ATC může identifikovat nemocné náchylné k vývoji kardiomyopatie a v malých studiích se k tomuto účelu často používají. Troponin T se rovněž může používat ke stanovení efektivity kardioprotekce dexrazoxanem.⁽⁵⁾

Natriuretické peptidy (ANP – atrial natriuretic peptide, BNP – brain natriuretic peptide, NT-proBNP – N-terminální proBNP) také vykazují zvýšení koncentrací u skupiny nemocných léčených ATC. Koncentrace NT-proBNP byly signifikantně vyšší u pacientů, kteří měli po léčbě ATC srdeční dysfunkci.

V současnosti není stanovení troponinu nebo natriuretických peptidů rutinní metodou ke screeningu ATC-kardiomyopatie po léčbě antracykliny; může však sloužit u rizikových jedinců (podstupujících např. vysoké dávky chemoterapie, doxorubicin > 550 mg/m²) k časně identifikaci poškození kardiomyocytů.^(6,7)

V diagnostice kardiomyopatie patří TTE k nejvyžívanějším metodám v současnosti. Stanovujeme parametry funkce LK jak konvenčním TTE vyšetřením (EF LK, FS LK – frakční zkrácení), dP/dt, ESV (end-systolic volume), EDV (enddiastolic volume), tak tkáňovou dopplerovskou echokardiografií (TDE – lze stanovit „peak endocardial systolic velocity“, „strain“, „strain rate“, parametry diastolické funkce). TDE detekuje dysfunkci LK ještě před alterací parametrů vyšetřovaných konvenční TTE a předpokládá se, že TDE je schopna zachytit už časně jemné změny při srdeční dysfunkci indukované antracykliny.⁽⁸⁾ obrázky 2 a 3.

Endomyokardiální biopsie je považována za zlatý standard v diagnostice ATC-kardiomyopatie. Nevýhodou procedury je invazivita; z toho důvodu není rutinní metodou v této indikaci (podle doporučení: European Society of Cardiology level of evidence IIa, class of recommendation C).⁽⁹⁾

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ KARDIOTOXICITY

Problémem kumulativní toxicity interkalačních cytostatik je její manifestace až ve stadiu kongestivního srdečního selhání, které je progresivní a již těžce ovlivnitelné konvenční terapií.⁽¹⁰⁾ Riziko vzniku nežádoucích účinků lze snížit postupy uvedenými v tabulce III.



Obr. 2 TTE/PLAX, kardiomyopatie s lehkou dilatací levé komory



Obr. 3 TTE/A4C-CFM, sekundární mitrální regurgitace

Tabulka III

Přehled opatření v prevenci kardiotoxicity antracyklinů

1. Snížení kumulativní dávky antracyklinů
2. Způsob aplikace antracyklinů
3. Vývoj nových méně kardiotoxických cytostatik
4. Kombinace antracyklinů s jinými modalitami antitumorózní léčby
5. Podávání kardioprotektivních látek

Jde například o:

Snížení kumulativní dávky antracyklinů – není optimální řešení z hlediska vlastní léčby nádoru. Snížením rizika vzniku kardiotoxicity můžeme zvýšit riziko progresu či relapsu nádorového onemocnění.

Způsob aplikace antracyklinů – infuzní podání antracyklinů vykazuje nižší výskyt časného poškození myokardu proti bolusovému podání a nesnižuje protinádorový účinek léčby.^(11,12)

Vývoj nových antracyklinů – v posledních dvou dekádách bylo syntetizováno několik analogů antracyklinových antibiotik (tzv. ATC II. a III. generace, karminomycin, detorubicin, ezorubicin, marcellomycin, quellamycin, rodozubicin), avšak ani jeden neprokázal výhodu proti doxorubicinu.⁽¹³⁾ V současnosti je v klinickém vývoji několik antracyklinů s cílem zvýšit jejich účinnost (vývojem molekul s novou strukturou, vývojem prolékových forem s novými vlastnostmi nebo aktivací léku „ze strany tumoru“ za účelem snížení jejich kardiotoxicity).⁽¹⁴⁾

Do této skupiny preventivních mechanismů možno zařadit i vývoj **liposomálních antracyklinů**. Vazbou léku na liposomy se zvyšuje jejich terapeutický index a zlepšuje jejich bezpečnostní profil. V současnosti existují dvě liposomální formy – pegylovaný a non-pegylovaný liposomální doxorubicin.⁽¹⁵⁾

Kombinace antracyklinů s jinými modalitami protinádorové léčby, a tím snížení jejich celkové dávky, jsou kombinované chemoterapeutické režimy s cílem zvýšit protinádorovou účinnost a snížit toxicitu (léčebná schémata obsahující cytostatika různých chemických skupin s rozdílným mechanismem účinku a odlišným profilem toxicity).^(16,17) Jinou možností je aplikace konvenční chemoterapie a biologické léčby.

KARDIOPROTEKTIVNÍ LÁTKY

Ve snaze zabránit kardiotoxicitě antracyklinů byla zkoušena celá řada látek.

Dexrazoxan (ICRF-187) je nejvýznamnější a ve studiích nejvíce testovaná látka. Mechanismus jeho účinku spočívá v redukci volného železa (Fe) v myocytech. Vytvářením Fe zablokuje dexrazoxan reakce katalyzované Fe, které vedou ke vzniku volných radikálů. Preventivní účinek dexrazoxanu na poškození srdce v průběhu podávání doxorubicinu bez kompromitace jeho protinádorového účinku je ověřen v klinických randomizovaných studiích.^(9,18) Dexrazoxan může vyvolat ve vysokých dávkách myelotoxické účinky. V současnosti je na trhu pod názvem Cardioxane a Zinecard. **Cardioxane** – podává se v krátké infuzi asi 30 minut před podáním doxorubicinu v poměru Cardioxane : doxorubicin 20 : 1, podává se spolu s první dávkou DOX a poté při každém opakování DOX. **Zinecard** – v indikaci kardioprotekce u žen, léčených pro metastatický karcinom prsu, které dostaly vysokou kumulativní dávku DOX.

Mezi další látky, u kterých se potvrdil kardioprotektivní účinek proti ATC-kardiomyopatii a jejichž použití v klinické praxi je reálné, patří:

Koenzym Q10 – kardioprotektivní účinek v průběhu terapie antracykliny ověřený v randomizované kontrolované studii.⁽¹⁹⁾

ACE inhibice – Cardinale a spol. zkoušeli enalapril v prevenci zhoršení funkce LK u pacientů s vysokým rizikem, léčených „highdose“ chemoterapií [CHT] (DOX > 550 mg/m²). Identifikovali rizikové pacienty na podkladě pozitivní TnI po CHT a ty pak rozdělili do dvou skupin – 1. skupina léčená inhibitory ACE, 2. skupina kontrolní. Jako výsledný ukazatel si určili snížení EF LK pod normu (50%). Ve skupině pacientů léčených enalaprem 20 mg/den po dobu jednoho roku po CHT nebyl zaznamenán pokles EF LK < 50 %, naproti tomu ve skupině bez inhibitorů ACE byl pokles EF LK pod normu u 43% pacientů. Není přesně znám účinek inhibitorů ACE, ale předpokládá se, že redukuje systolický komorový „wall stress“, zlepšují komorovou geometrii, zabraňují růstovému účinku angiotensinu II na myocyty, redukuje apoptózu kardiomyocytů.⁽⁶⁾

Carvedilol – testován v další malé studii, která prokázala ve skupině pacientů léčených carvedilolem 12,5 mg/den (léčba zahájena před podáním CHT a pokračována šest měsíců po CHT) redukcí srdečního poškození (měřením echo-parametrů – EF LK, „velocity“ E, A, E/A ratio, isovolumický relaxační čas). Průměrná EF LK na konci sledování ve skupině s betablokátozem byla podobná výchozí EF (70,5 vs. 69,7), v kontrolní skupině byla EF signifikantně snížena (68,9 vs. 52,3, $p < 0,001$).⁽²⁰⁾ Diskutuje se o antioxidačním účinku carvedilolu a jeho metabolitů, inhibici apoptotických podnětů. Zároveň byl vysloven předpoklad o „nadřazenosti“ carvedilolu ve srovnání s ostatními betablokátozem (carvedilol je lepší než propranolol v prevenci mitochondriální dysfunkce,⁽²¹⁾ carvedilol zabraňoval kontraktilní dysfunkci, způsobené volnými hydroxylovými radikály, ale metoprolol ne,⁽²²⁾ carvedilol inhibuje apoptózu provokovanou ATC, atenolol nikoli⁽²³⁾).

Hlavní nedostatek obou dvou studií jak s inhibitory ACE, tak s betablokátozem byl v malém počtu pacientů.

K dalšími látkám s případným kardioprotektivním potenciálem zkoumaných v poslední době, především na myším nebo potkaním modelu, patří:

Bosentan – blokátor endotelinových receptorů. Studie s myším modelem vycházela z předpokladu, že endotelin 1 hraje klíčovou roli v patogenezi doxorubicinové kardiotoxicity a jeho inhibice poskytne léčebný prospěch pacientům, u kterých se plánuje podání doxorubicinu. Předlčení bosentanem (100 mg/kg váhy p. o.) nápadně inhibovalo kardiotoxicitu doxorubicinu měřenou indexem kontraktility, ale i snížením koncentrace TNF α , lipidové peroxidace.⁽²⁴⁾

Iloprost – syntetický analog prostacyklinu PGI $_2$. Podávání iloprostu v potkaním modelu zmírňovalo poškození kardiomyocytu doxorubicinem. Po poškození kardiomyocytů podáním DOX byly po aplikaci iloprostu detekovány nižší koncentrace troponinu T, laktátdehydrogenázy a apoptóza kardiomyocytů.⁽²⁵⁾ Stejně výsledky byly dosaženy v myším modelu s iloprostem, kdy bylo prokázáno zmírnění srdečního poškození indukovaného doxorubicinem (výsledné parametry měřené echokardiograficky a hemodynamicky) bez ovlivnění protinádorového účinku doxorubicinu.⁽²⁶⁾

Flavonoidy – složky některých druhů ovoce a zeleniny, jež mají různorodé biochemické vlastnosti, mj. i antioxidační. V protekci proti antracyklinové kardiotoxicitě se využívá jejich vlastnosti vychytávat Fe. Studie se semi-syntetickým flavonoidem, 7-monohydroxyethylrutosidem (monoHER), postoupila do fáze II a potvrzuje, že dávka 1,5 mg/m 2 i. v., *in vitro* i *in vivo*, poskytuje protekci proti antracyklinové kardiotoxicitě. MonoHER vykazuje i protizánětlivé vlastnosti.⁽²⁷⁾

Schizandrin B – duální inhibitor (P-glykoproteinů a „multidrug resistance-associated protein 1“). V myším modelu předlčení schizandrinem B (Sch B) před podáním doxorubicinu signifikantně zmenšovalo podíl kardiotoxicity doxorubicinu ve všech měřených parametrech (kardiální markery v séru, strukturální poškození LK a funkční parametry LK, mortalita, aktivace matrix metaloproteinázy). Předpokládá se podpůrný účinek Sch B na aktivitu superoxiddismutázy a klíčových enzymů (glutathion peroxidázy, glutathion reduktázy a glutathion transferázy) zodpovědných za glutathion redukční cyklus, který neutralizuje oxidační stres provokovaný doxorubicinem.⁽²⁸⁾

Inhibice kanabinoidních receptorů (CB $_1$) – endokanabinoidy zprostředkovávají za různých stavů kardiodepresivní účinky prostřednictvím CB $_1$ receptorů. Původní předpoklad spočíval v tom, že doxorubicinová kardiotoxicita je aspoň částečně zprostředkována aktivací endokanabinoidního systému. Ve studii s myším modelem se po podání DOX signifikantně snížila funkce srdeční (měřená TTE, dopplerovským vyšetřením a TDE), a naopak zvýšila myokardiální koncentrace endokanabinoidů. Po léčbě CB $_1$ antagonistou ribonabantem se zmírnila srdeční dysfunkce a redukovala se doxorubicinem indukovaná apoptóza (měřením cytometrickým a fluorescenční mikroskopií).⁽²⁹⁾

Erythropoietin (EPO) – Saher Hamed a spol. informovali, že léčba EPO byla účinná ve zmírnění srdečního poškození indukovaného DOX. Vycházeli ze studie, která prokazuje toxický účinek DOX na endotel, a tím apoptózu srdeční vaskulatury vyúsťující do zvýšené ischemizace kardiomyocytů a formování O $_2$.⁽³⁰⁾ EPO má potenciálně proangiogenní vlastnosti tím, že

usnadňuje mobilizaci endoteliálních prekursorů a tímto mechanismem se vysvětluje jeho kardioprotektivní účinek u poškození srdce doxorubicinem.⁽³¹⁾

K látkám zkoušeným v kardioprotekci ATC-kardiomyopatie patří také: tokoferol (vitamin E), vitamin C, vitamin A, N-acetylcystein, probucol, L-carnitin, deferoxamin, adenosin, antihistaminika, ibuprofen, metylprednison, zinek, tetracyklinová antibiotika, oxerutin a další. Ani jedna z nich nenašla v praxi širší použití.

V poslední době se velká pozornost věnuje studii systému neuregulin-1/erbB, protože se prokázal protektivní vliv neuregulinu-1 na komorové myocyty před apoptózou indukovanou ATC.⁽³²⁾

ZÁVĚR

Antracykliny patří mezi často používaná chemoterapeutika v onkologii a jejich širší využití je limitováno i jejich potenciální kardiotoxicitou. Pro maximální užitek z těchto léků je nutné identifikovat pacienty s vysokým rizikem pro vznik kardiotoxicity a volit strategie, aby se minimalizovaly jejich toxické účinky. K těm určitě patří nepřekračování kumulativní dávky, prodloužené infuzní podávání ATC a použití liposomálních forem ATC. U indikované skupiny pacientů pak použití kardioprotektivních látek, zejména dexrazoxanu.

Ve způsobu léčby pacienta, užívajícího ATC, je důležitá spolupráce klinického onkologa s kardiologem. Vzhledem k léčebnému podávání ATC u dětských malignit se tito pacienti dožívají dospělého věku, ale i možných pozdních komplikací souvisejících s podáváním ATC. Rozhodujícím vyšetřením pro stanovení včasné diagnózy je echokardiografie. TTE sledování vychází z regionálních zvyklostí a celkového rizika pacienta. Zdá se rozumné, že každý pacient podstupující léčbu ATC, by měl absolvovat TTE vyšetření před podáním ATC. V případě pacienta s normální EF LK a bez rizikových faktorů je vhodné zkontrolovat TTE vyšetření po dosažení dávky 200 mg/m 2 , dále po dosažení kumulativní dávky nebo po skončení terapie ATC za jeden rok, za tři roky po léčbě a následně v pětiletých intervalech, nebo při objevení se symptomů srdečního selhání. U nemocných s rizikovými faktory doplnit kontrolní TTE vyšetření po dosažení dávky 200 mg/m 2 a dále před každým dalším cyklem. V případě kardiomyopatie „bez zjevné příčiny“ je třeba, u pacienta léčeného v minulosti ATC, myslet na možnost pozdní toxicity onkologické léčby.

Dojde-li k vývoji ATC-kardiomyopatie, kardiolog přistupuje k léčbě srdečního selhání, ke které patří prevence před kardiotoxickými látkami (včetně diskuse o modifikaci probíhající protinádorové terapie), změna životního stylu, kontrola přidružených onemocnění srdce (hypertenze), medikamentózní terapie a případná transplantace srdce.

LITERATURA

1. Neilan TG, Blake SL, Ichinose F, et al. Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin. *Circulation* 2007;116:506–14.
2. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112:3754–62.

3. Valencia V, Martineza JG, Sogorba F, et al. Late anthracyclines cardiotoxicity associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*. A case report. *International J Cardiol* 2005;99:351–3.
4. Granger CB. Prediction and prevention of chemotherapy-induced cardiomyopathy. Can it be done? *Circulation* 2006;114:2432–3.
5. Bryant J, Picot J, Levitt G, et al. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2007;11:26–7.
6. Cardinale D, Kolombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
7. Germanakisa I, Kalmantib M, Parthenakis F. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Intern J Cardiol* 2006;108:212–5.
8. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz (tm), et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006;27:1868–75.
9. A Scientific statement from AHS, ACA, and ESC... The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2007;28:3076–93.
10. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of Adriamycin carditoxicity. *Cancer* 1973;32:302–14.
11. Escherich G, Göbel U, Jorch N, et al. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour versus 24-hour infusions: a randomized comparison in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2007;219:134–8.
12. Bryant J, Picot J, Barter L, et al. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2007;96:226–30.
13. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19:670–86.
14. Sessa C, Valota O, Geroni C. Ongoing phase I and II studies of novel anthracyclines. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:75–9.
15. Lorusso V, Manzione L, Silvestris N. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:70–3.
16. Schlumberger M, Brugieres L, Gicquel C, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1991;67:2997–3000.
17. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. Intravenous cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of serine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;51:383–9.
18. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline Chemotherapy. *Drugs* 2005;65:1005–24.
19. Conklin KA. Coenzyme Q10 for Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005;4:110–30.
20. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258–62.
21. Oliveira PJ, Rolo AP, Sardao VA, et al. Advantages in the use of carvedilol versus propranolol for the protection of cardiac mitochondrial function. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1291–8.
22. Flesch M, Maack C, Cremers B, et al. Effect of beta-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1999;100:346–53.
23. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:837–46.
24. Bien S, Riad A, Ritter ChA, et al. The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cancer Res* 2007;67:10428–35.
25. Dowd NP, Scully M, Anderley SR, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 2001;108:585–90.
26. Neilan TG, Jassal DS, Scully MF, et al. Iloprost attenuates doxorubicin-induced cardiac injury in a murine model without compromising tumor suppression. *Eur Heart J* 2006;27:1251–6.
27. Guido ABC, Haenen RM, Bruynzeel Anna ME, et al. Protection by flavonoids against anthracycline cardiotoxicity: from chemistry to clinical trials. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:154–9.
28. Ling L, Qiangrong P, Weidong H, et al. Schisandrin B prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing glutathione redox cycling. *Clinical Cancer Research* 2007;13:6753–60.
29. Mukhopadhyay P, Ba'tkai S, Rajesh M, et al. Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:528–36.
30. Wu S, Ko YS, Teng MS, et al. Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1595–607.
31. Hamed S, Barshack I, Luboshits G, et al. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1876–83.
32. Fukazawa R, Miller TA, Kuramochi Y, et al. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:1473–9.
33. Elbl L, Hrstková H, Chaloupka V, a spol. Poškození srdce protinádorovou léčbou. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2002.
34. Horan PG, McMullin MF, McKeown PP. Anthracycline cardiotoxicity. *Eur Heart J* 2006;27:1137–8.
35. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900–5.
36. Rosenthal DS, Braunwald E. Cardiac effects of radiation therapy and chemotherapy. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:1746–51.
37. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000;22:263–302.
38. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152–62.
39. Edward TH, Yeh MD, Ann T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122–31.
40. Delgado RM, Nawar MA, Zewail AM, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor treatment improves left ventricular function and mortality in murine model of doxorubicin-induced heart failure. *Circulation* 2004;109:1428–33.
41. Barry E, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert opinion on Pharmacotherapy* 2007;8:1039–58.
42. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, et al. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:114–21.
43. Cortés-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:56–60.

Došlo do redakce 22. 5. 2008

Přijato k otištění po úpravách 26. 6. 2008