

Farmakologické a nefarmakologické možnosti zníženia rizika kardiotoxicity antracyklínov a trastuzumabu

MUDr. Zuzana Országhová Jr.¹, MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.², prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.³

¹II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

²Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava

³Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK, Bratislava

Prevenca a redukcia kardiotoxicity indukovanej antracyklínovou chemoterapiou a trastuzumabom je stále aktuálny a neustále vyvíjajúci sa problém. V onkologickej praxi je dobre známe, že v rámci primárnej prevencie je do určitej miery možné znížiť kardiotoxický potenciál napríklad použitím menej kardiotoxických antracyklínových analógov, lipozomálnych antracyklínov, neantracyklínového režimu. Avšak perspektívnou výskumnou oblasťou kardiokonkológie v ostatných rokoch je efektivita kardioprotektívnych látok, napr. inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, blokátorov AT-1 receptorov pre angiotenzín II, betablokátorov, statínov a iných látok podávaných u rizikových pacientov súčasne s protinádorovou liečbou a niektorých aj po jej ukončení. Ich postaveniu v prevencii kardiotoxicity sa venujú aj aktuálne americké a európske odporúčania. V ostatných rokoch sa výskum zameriava aj na benefit nefarmakologických spôsobov redukcie rizika kardiotoxicity, a to najmä na fyzickú aktivitu.

Kľúčové slová: antracyklíny, trastuzumab, kardiotoxicita, prevencia, fyzická aktivita

Pharmacological and non-pharmacological possibilities of anthracycline and trastuzumab cardiotoxicity risk reduction

Prevention and reduction of anthracycline- and trastuzumab- induced cardiotoxicity is an evolving problem. It is well known that primary prevention of cardiotoxicity can be achieved to some extent by using less cardiotoxic anthracycline analogues, liposomal anthracyclines, non-anthracycline regimens and other approaches. Evidence increasingly shows that the early initiation of cardioprotective agents, such as inhibitors of angiotensin-converting enzyme, blockers of AT1 receptors for angiotensin II (sartans), betablockers and some other drugs during and/or after cancer therapy can be effective in prevention and reduction cardiotoxic complications. Considering the using of these therapeutics in prevention and reduction of clinical cardiotoxicity is also included in the newest ESMO guidelines. Some studies have also suggested that even physical activity can contribute to reduce risk of cardiotoxicity.

Key words: anthracyclines, trastuzumab, cardiotoxicity, prevention, physical activity

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(4):262-267

Úvod

Pojem kardiotoxicity sa historicky v onkologickej literatúre spájal takmer výlučne s kardiomyopatiou so srdcovým zlyhávaním s poklesom ejekčnej frakcie ľavej komory po liečbe kumulatívnymi dávkami doxorubicínu vyššími ako 400 mg/m². V ostatnej dekáde však bolo preukázané, že u niektorých pacientov sa kardiotoxicita klinicky prejavuje už pri dávkach antracyklínov 250 mg/m². Antracyklíny vyvolávajú poškodenie srdca aj po nižších kumulatívnych dávkach, a to osobitne u pacientov s pridruženými komorbiditami, rizikovými faktormi a genetickou predispozíciou na kardiotoxicitu. Antracyklíny môžu okrem kardiomyopatie a SZ vyvolať aj kardiálnu dysfunkciu a ojedinele aj arytmiu, ischémiu myokardu, myokarditídu a perikarditídu. Aj keď väčšina klinických štúdií zameraných na antracyklínovú kardiotoxicitu selektuje pacientov podľa ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), v súvislosti so SZ je potreb-

né uviesť, že jeho diagnostika založená na meraní EFLK sa v súčasnosti považuje za nedostatočnú. SZ zahŕňa širokú skupinu pacientov, a to od pacientov s normálnou EF (EF ≥ 50 %), so SZ so zachovanou EF až k tým s redukovanou EF (< 40 %), pričom prevalencia SZ so zachovanou EFLK je vysoká a prognóza je rovnako nepriaznivá ako pri srdcovom zlyhávaní s redukovanou EFLK.

V súčasnosti je známe, že kardiovaskulárne (KV) poškodenie sa objavuje v súvislosti s veľkým počtom farmák používaných v rámci systémovej liečby nádorov. Týka sa aj platinových derivátov (hypertenzia, vazospazmus malých a veľkých ciev, ischémiu myokardu), alkylačných cytostatík (myokarditída, perikarditída, kardiálna dysfunkcia, zlyhávanie srdca), antimetabolitov (ischémia myokardu, arytmie, zlyhávanie srdca), antimikrotubulárnych látok (arytmie, trombóza, ischémiu myokardu), taxánov (arytmie) a antifolátov (ischémia myo-

kardu, arytmie). KV poškodenie môže vzniknúť aj v dôsledku rádioterapie zasahujúcej oblasť srdca (ischémia myokardu, chlopňové chyby, perikarditída, myokarditída, arytmie). V ostatných rokoch však pribúdajú poznatky týkajúce sa KV komplikácií cielenej liečby, a to najmä v súvislosti s anti-HER2 protilátkami (dysfunkcia ľavej komory a srdcové zlyhávanie), antiangiogénou liečbou s anti-VEGF aktivitou (hypertenzia, arteriálny a venózný tromboembolizmus, kardiomyopatia), PI3K inhibítormi (kardiometabolická toxicita vrátane hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, hyperglykémie), inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (atriálna fibrilácia, komorové arytmie), multikinázovými inhibítormi používanými v liečbe leukémií s prítomnosťou tzv. Philadelphia chromozómu (pľúcna hypertenzia, poškodenie koronárnych, cerebrálnych a periférnych ciev, predĺženie QTc in-

tervalu), imunomodulačnými látkami (tromboembolizmus) a proteazómovými inhibítormi (kardiomyopatia, hypertenzia, tromboembolizmus, arytmie). Okrem toho sa v súčasnosti objavuje čoraz viac dôkazov o kardiotoxicite inhibítorov kontrolných bodov imunitnej reakcie. U pacientov liečených týmito látkami môže dôjsť k poškodeniu myokardu a vodivého systému srdca (k myokarditíde, perikarditíde, k predsieňovým a komorovým arytmiám, kompletnej AV blokáde, infarktu myokardu, dysfunkcii ľavej komory, dilatáčnej kardiomyopatii, Tako-tsubo syndrómu, vaskulitíde, kardiogénemu šoku a náhlej smrti). Predkladaný článok sa venuje hlavne prevencii kardiálneho poškodenia spôsobeného antracyklínmi a trastuzumabom, pretože tieto možnosti boli v ostatných rokoch najdetailnejšie preštudované a tieto farmaká sú stále dôležitou súčasťou onkologickej liečby.

Primárne úsilie v rámci prevencie sa zameriava na klinické sledovanie pacienta pred liečbou, počas liečby aj po ukončení potenciálne kardiotoxikkej liečby. Pacient by mal byť aj po ukončenej antracyklínovej liečbe klinicky vyšetrený každý rok, pričom je potrebné zameriavať sa v anamnéze najmä na dýchavicu, bolesť na hrudníku, únavu, palpítácie, potenie, slabosť, opuchy končatín, kašeľ zhoršujúci sa v ľahu (a ak bol liečený vo veku mladšom ako 25 rokov, aj na vomitus a nauzeu). Zároveň by mal byť každoročne kontrolovaný jeho krvný tlak a pravidelne v závislosti od kumulatívnej dávky doxorubicínu (alebo ekvivalentnej dávky iných antracyklínov) a prítomnosti rizikových faktorov by mal byť vyšetrený aj echokardiograficky (alebo s využitím iných zobrazovacích metód). K správnej diagnostike kardiotoxicity prispieva aj zhoršenie deformačného parametra – globálneho longitudinálneho strainu pri echokardiografickom vyšetrení a zvýšené hladiny vysokosenzitivných troponínov a natriuretických peptidov. V prevencii kardiotoxicity je potrebné sa zamerať aj na modifikáciu KV rizikových faktorov a prípadne aj na používanie menej kardiotoxických protinádorových farmák. Pozornosť sa venuje aj ďalším postupom, ktoré sa v klinickej praxi uplatňujú najmä v súvislosti s antracyklínovou a antiHER2 liečbou, a to podá-

vaniu kardioprotektívnych látok, väzbou antracyklínov na lipozómy, modifikáciou rýchlosti podávania, úprave dávok a predlžovaniu intervalu medzi podávaním látok s potencujúcou sa kardiotoxicitou. Dôležitú úlohu v prevencii KV poškodenia má aj včasná identifikácia a liečba KV komplikácií (napríklad redukcia afterloadu, liečba hypertenzie). Za účinnú prevenciu kardiotoxicity viacerí experti považujú aj zdravý životný štýl s fyzickou aktivitou (najmä aeróbne cvičenie s primeranou záťažou).

Podávanie kardioprotektívnych látok v primárnej prevencii kardiotoxicity

K najefektívnejším kardioprotektívnym látkam sa zaraďujú inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, blokátory AT-1 receptorov pre angiotenzín II (sartany), betablokátory, dexrazoxan. Nové štúdie sa týkajú aj možného benefitu statínov a antagonistov mineralokortikoidných receptorov (spironolaktónu) v kardioprotekcii kardiotoxicity.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a sartany

Narastajúci počet štúdií v ostatných rokoch preukázal, že ACEI (inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu) a ARB (blokátory AT-1 receptorov pre angiotenzín II) predstavujú prínos v prevencii kardiálneho poškodenia spôsobeného chemoterapiou (1). Už v roku 2006 v štúdiu publikovanej autormi Cardinale et al. (2) v súbore 114 pacientov so zvýšeným troponínom I po vysokodávkovvej liečbe antracyklínmi bolo preukázané, že v skupine pacientov liečených enalaprilom jeden mesiac až jeden rok po ukončení chemoterapie žiaden pacient nemal absolútny pokles EFLK o viac ako 10 % v porovnaní so 43 % pacientov so zníženou EF v skupine s placebom. Okrem toho výskyt srdcového zlyhávania v skupine s enalaprilom bol 0 %, v skupine s placebom 12 %.

Metaanalýza z roku 2013 preukázala zníženie rizika kardiálnych príhod pomocou dexrazoxanu, ale aj betablokátorov, inhibítorov konvertázy angiotenzínu II (ACEI) a statínov u pacientov liečených antracyklínmi a trastuzumabom (3).

V roku 2016 bola publikovaná štúdia PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy), ktorá porovnávala kardioprotektívne vlastnosti candesartanu a metoprololu u 120 pacientok s včasným karcinómom prsníka (BC) liečeným adjuvantnou chemoterapiou. Pacientky boli na základe liečby rozdelené do štyroch skupín, a to: candesartan + metoprolol, candesartan + placebo, metoprolol + placebo alebo placebo + placebo. Sledovaným kardiologickým parametrom bola zmena EFLK (hodnotená magnetickou rezonanciou srdca) od začiatku do konca chemoterapie. V skupine s candesartanom sa preukázala významná redukcia poklesu EFLK v porovnaní s metoprololom alebo placebom (4).

Priame porovnanie medzi primárnou prevenciou a užívaním ACEI enalaprilu u pacientov so zvýšenou hladinou troponínu bolo uskutočnené v prospektívnej skupinovej štúdiu ICOS-ONE s 2625 pacientmi. Pacienti boli náhodne zaradení do jedného z dvoch ramien: podávanie enalaprilu súbežne s chemoterapiou obsahujúcou antracyklíny verus podávanie enalaprilu po detekcii zvýšenej hladiny troponínu počas chemoterapie alebo po nej. Hladiny troponínu sa testovali pred každým cyklom chemoterapie a po ňom. EKG a echokardiogram boli vykonané na začiatku liečby a po 1, 3, 6 a 12 mesiacoch sledovania. Medzi týmito dvoma postupmi neboli pozorované žiadne rozdiely a vzhľadom na prínos enalaprilu v prevencii ľavokomorovej dysfunkcie sa zdá výhodnejšie začatie liečby až po detekcii zvýšenej hladiny troponínov (5).

Randomizovaná štúdia MANTICORE 101–Breast zameraná na prevenciu kardiotoxicity po liečbe trastuzumabom, náhodne zaradila pacientky s včasným HER2-pozitívnym BC do skupín, ktorým bol podávaný perindopril, bisoprolol alebo placebo počas trvania adjuvantnej liečby trastuzumabom. Perindopril aj bisoprolol boli u pacientok dobre tolerované a chránili pred poklesom EFLK, ale nezabránili remodelácii ľavej komory spôsobenej trastuzumabom (6).

Betablokátory

Betablokátory sú ďalšou skupinou liečiv, ktorá inhibuje kardiálne poškodenie vyvolané chemoterapiou.

Predovšetkým carvedilol, neselektívny betablokátor s antioxidantnou aktivitou, ktorý sa považuje za dôležitý pri liečbe pacientov so srdcovým zlyháváním a ľavokomorovou dysfunkciou srdca, sa preukázal ako účinná kardioprotektívna látka počas liečby doxorubicínom. Štúdie, ktoré skúmajú monoterapiu carvedilolom, boli prevažne menšie. Autori Kalay et al. (2006) publikovali štúdiu s 50 pacientmi liečenými antracyklínmi, ktorým sa podával carvedilol alebo placebo. Po 6-mesačnom sledovaní nastali žiadne zmeny v EFLK v skupine s carvedilolom, zatiaľ čo v kontrolnej skupine sa pozoroval absolútny pokles EFLK o 16 % (7). U dospelých žien s nemetastatickým BC, ktorým sa podával carvedilol alebo placebo so začiatkom jeden týždeň pred chemoterapiou doxorubicínom a skončením jeden týždeň po poslednom cykle sa ukázalo, že skupina užívajúca carvedilol nevykazovala žiadnu zmenu vo funkcii ľavej komory, zatiaľ čo u pacientok užívajúcich placebo sa preukázalo významné zhoršenie (8). Carvedilol tiež preukázal prínos u detí s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) vo veku 6 – 12 rokov liečených doxorubicínom (9).

Keďže sa ukázalo, že enalapril aj carvedilol predchádzajú kardiotoxicite indukovanej chemoterapiou, viaceré štúdie testovali preventívny účinok ich kombinácie. Randomizovaná kontrolovaná štúdia OVERCOME sledovala účinok kombinácie enalaprilu s carvedilolom v prevencii dysfunkcie srdca spôsobenej chemoterapiou u pacientov s hematologickými malignitami. Deväťdesiat pacientov s normálnou EFLK a novodiagnostikovanou hematologickou malignitou bolo randomizovaných do skupiny užívajúcej enalapril + carvedilol alebo do kontrolnej skupiny. Po 6 mesiacoch sa EFLK v intervenčnej skupine nezmenila, ale v kontrolnej skupine došlo k významnému poklesu. Účinok bol výraznejší u pacientov s akútnou leukémiou s intenzívnejšou antracyklínovou liečbou. V porovnaní s kontrolami mali pacienti v intervenčnej skupine nižší výskyt kardiálnych príhod. Kombinovaná liečba enalaprilom a carvedilolom teda môže zabrániť ľavokomorovej dysfunkcii u pacientov

s hematologickými malignitami liečenými intenzívnou chemoterapiou (10).

Nebivolol, selektívny β 1-antagonista s vazodilatačnými vlastnosťami, preukázal zvýšenie kontraktility ľavej komory v animálnych štúdiách a kardioprotekciu so zachovaním EFLK v porovnaní s placebom u pacientok s BC liečených doxorubicínom (11).

Antagonisty aldosterónu

V nedávnej štúdií, ktorá sledovala 83 pacientok s BC liečených antracyklínmi rozdelených do skupiny užívajúcej spironolaktón alebo placebo, počas najmenej 24 týždňov liečby vrátane troch týždňov po dokončení chemoterapie, spironolaktón zabránil poklesu EF, zmiernil vzostup cTnI a NT-proBNP a zachoval systolickú aj diastolickú funkciu LK (12).

Statíny

Statíny majú okrem znižovania hladiny LDL aj antioxidantné, protizápalové a iné priaznivé účinky. V klinickej štúdií so 40 pacientmi s normálnou EFLK, ktorí boli liečení antracyklínmi, sa EFLK u pacientov liečených atorvastatínom nezmenila v porovnaní s 8 % absolútnym poklesom EFLK u kontrol (13). V retrospektívnej štúdií bolo 67 žien s BC liečených statínmi porovnaných so 134 kontrolami a priemerne po 2,5 roku sledovania bol výskyt srdcového zlyhania nižší u žien liečených statínmi (14).

Dexrazoxan

Dexrazoxan je účinná kardioprotektívna látka, ktorá sa používa na prevenciu kardiotoxicity doxorubicínu pri rôznych typoch malignít u detí a dospelých. Za primárny mechanizmus kardioprotekcie tohto derivátu etyléndiamintetraoctovej kyseliny (EDTA) sa dlho považovala intracelulárna chelácia železa, ktorá bráni väzbe antracyklínu s iónmi železa a následnej tvorbe ROS. Pri iných chelátoroch železa však neboli pozorované kardioprotektívne účinky. Štúdia publikovaná autormi Lyu et al. (2007) preukázala, že hlavným kardioprotektívnym mechanizmom dexrazoxanu je zmena konfigurácie Top2 β v kardiomyocytoch, čím bráni tvorbe komplexu Top2-antracyklín-DNA. Odhalenie tohto mechanizmu zároveň vyvolalo obavy, že

dexrazoxan môže znižovať protinádorovú účinnosť doxorubicínu a zohrávať úlohu pri nádorovej proliferácii, keďže sa viaže aj na Top2 α (15).

Cochranova metaanalýza publikovaná v roku 2011, ktorá zahŕňala 10 štúdií s viac ako 1 600 pacientmi, potvrdila význam dexrazoxanu v prevencii srdcového zlyhávania spôsobeného antracyklínmi bez rozdielu v protinádorovej účinnosti, prežívaní pacientov a výskyte sekundárnych malignít. U pacientov s dexrazoxanom bolo riziko vzniku srdcového zlyhávania približne 30 % v porovnaní s pacientmi bez dexrazoxanu (16).

Viaceré štúdie preukázali účinnosť dexrazoxanu v primárnej prevencii antracyklínom indukovanej kardiotoxicity aj u detských onkologických pacientov. V štúdií, v ktorej bolo zahrnutých viac ako 200 detí s vysokorizikovou ALL, bolo preukázané, že dexrazoxan poskytoval dlhodobú kardioprotekciu bez ohrozenia protinádorovej účinnosti u detí liečených doxorubicínom. Okrem toho bolo zistené, že dexrazoxan mal lepšie dlhodobé kardioprotektívne účinky u dievčat ako u chlapcov (17). V rokoch 2007 a 2009 boli publikované klinické štúdie, v ktorých boli zistené prípady akútnej myeloblastovej leukémie a myelodysplastického syndrómu u detí, ktoré dostávali dexrazoxan (18, 19). V dôsledku obáv zo zvýšenia výskytu sekundárnych malignít (SM) u detských onkologických pacientov European Medicines Agency (EMA) schválila použitie dexrazoxanu iba u dospelých pacientok s pokročilým alebo metastázujúcim BC, ktoré už dostali kumulatívnu dávku doxorubicínu > 300 mg/m² alebo epirubicínu > 540 mg/m² a u ktorých bola plánovaná ďalšia liečba antracyklínmi. Taktiež odporučili užívanie dexrazoxanu a doxorubicínu v pomere 10 : 1 (20, 21). Je potrebné zdôrazniť, že v iných novších štúdiách s väčšími súbormi detských onkologických pacientov, naopak, dexrazoxan nebol asociovaný so zvýšeným výskytom SM (22, 23). Nedávna metaanalýza potvrdila, že podávanie dexrazoxanu súviselo so štatisticky významným znížením rizika klinickej aj subklinickej kardiotoxicity u detí a že nárast SM bol na hranici štatistickej významnosti (24).

Sekundárna prevencia kardiotoxicity

Pacienti, u ktorých bola detegovaná kardiotoxicita počas chemoterapie alebo po nej, by mali byť liečení podľa odporúčaní American College of Cardiology/American Heart Association Task Force z roku 2016 (25). Pre lepšie zhodnotenie efektivity kardiologickej liečby podávanej pacientom s asymptomatickou kardiálnou dysfunkciou (diagnostikovanou pomocou kardiomarkrov a zobrazovacích metód) je potrebná úzka spolupráca onkológov a kardiológov (26).

V prospektívnej štúdii s 2 625 pacientmi liečenými antracyklínmi i pravidelne kardiologicky sledovanými pred liečbou, počas liečby (v 3-mesačných intervaloch) a po ukončení liečby (v polročných intervaloch) počas 4-ročného obdobia, bola zistená 9 % prevalencia kardiotoxicity, pričom až 98 % prípadov kardiotoxicity sa vyskytlo počas prvého roka po ukončení liečby. Po zistení kardiotoxicity bola začatá liečba inhibítorom ACE (enalaprilom) a betablokátorom (carvedilolom alebo bisoprolom), avšak iba v 11 % prípadov sa dosiahla úplná úprava echokardiografických ukazovateľov (27).

V ďalšej observačnej štúdii bola preukázaná úprava redukcie EFLK pri liečbe srdcového zlyhávania u 77 % z 247 pacientov s rozvinutou kardiotoxicitou, po liečbe antracyklínmi, trastuzumabom a inhibítormi tyrozínkináz. U 68 % z nich úprava EFLK nastala do 6 mesiacov od začiatku liečby srdcového zlyhávania (28).

Nefarmakologická prevencia kardiotoxicity

Odporúčania spoločnosti European Society of Cardiology, American Society of Clinical Oncology a National Comprehensive Cancer Network sa zhodujú v tom, že by sa onkologickým pacientom mal dôrazne odporúčať zdravý životný štýl (zdravá výživa, vylúčenie fajčenia a príjmu alkoholu, pravidelné cvičenie a kontrola hmotnosti). Zdravý životný štýl by mal byť aj súčasťou dlhodobej následnej starostlivosti o pacientov, ktorí absolvovali onkologickú liečbu (29 – 31).

Predovšetkým aeróbne cvičenie sa považuje za sľubnú nefarmakologickú stratégiu na prevenciu a/alebo liečbu kardiotoxicity indukovanej chemoterapiou. Preukázalo sa, že aeróbne cvičenie pred, počas a/alebo po chemoterapii, chráni srdce pred poškodením (32).

Predklinické štúdie naznačili, že aeróbne cvičenie má dôležitú ochrannú úlohu pre srdce vďaka tomu, že blokuje viaceré dráhy kardiotoxicity indukovanej antracyklínmi. V animálnych modeloch priaznivé účinky cvičenia zahŕňali udržanie systolickej a diastolickej funkcie ľavej komory modulovaním srdcovej frekvencie a kontraktility. Bolo dokázané, že tieto kardioprotektívne účinky sú sprostredkované niekoľkými mechanizmami: zvýšením antioxidantnej kapacity kardiomyocytov a znížením oxidačného stresu so zníženým uvoľňovaním reaktívnych kyslíkových radikálov, znížením proapoptotickej signalizácie, zmenou energetického metabolizmu a zlepšením zaobchádzania s vápnikom v kardiomyocytoch a zvýšením klírensu antracyklínov zo srdcového tkaniva (33, 34, 35).

Počet klinických štúdií so zameraním na úlohu aeróbného cvičenia u pacientov liečených kardiotoxickou liečbou je nízky. Väčšinou išlo o menšie randomizované klinické štúdie hodnotiace účinky cvičenia u žien s BC liečených antracyklínmi.

Kanadská multicentrická randomizovaná štúdia START sledovala 242 pacientok s BC, ktoré boli rozdelené do troch skupín: kontrolná skupina pacientok s bežným spôsobom života (n = 82) a pacientky podstupujúce pod dohľadom aeróbne (n = 78) alebo odporové (n = 82) cvičenie počas chemoterapie. Po takmer 8-ročnom sledovaní bolo prežívanie bez ochorenia (DFS), 82,7 % v cvičebných skupinách v porovnaní so 75,6 % v kontrolnej skupine a o niečo výraznejšie účinky sa pozorovali aj v celkovom prežívaní. Analýzy podskupín naznačili aj potenciálne výraznejšie účinky cvičenia na DFS u žien s nadváhou/obezitou, s BC v štádiu II/III a s nádormi pozitívnymi na estrogénové receptory a HER2 (36).

V ďalšej štúdii bola sledovaná bezpečnosť a účinnosť aeróbného tréningu strednej až vysokej intenzity u pacientok s BC, ktoré dostávali neoadjuvant-

nú chemoterapiu. Dvadsať pacientok s operabilným BC v štádiu IIB až IIIC bolo náhodne rozdelených do dvoch skupín: prvá polovica dostávala doxorubicín + cyklofosamid samostatne a druhá polovica v kombinácii s aeróbnym tréningom počas 12 týždňov. Táto štúdia zistila, že aeróbny tréning strednej až vysokej intenzity vykonávaný pod odborným dohľadom, viedol k zlepšeniu kardiopulmonálnych funkcií a k pozitívnym hodnoteniam zo strany pacientok počas terapie (37). Autori Vincent et al. (38) skúmali účinky 12-týždňového domáceho cvičebného programu chôdze u 39 pacientok s BC (prevažne v štádiu II), ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu. Tento program pacientky považovali za uskutočniteľný a bol spojený so signifikantným zlepšením $VO_2\max$ bez výrazného vplyvu na únavu pacientok.

V súčasnosti neexistuje konsenzus v odporúčaníach pre fyzickú aktivitu u pacientov po absolvovaní onkologickej liečby, u ktorých je vysoké riziko KV neskorých následkov, keďže v tejto oblasti nie je zatiaľ dostatok dôkazov z klinických intervenčných štúdií (39). Nezodpovedané otázky sa týkajú optimálneho načasovania a trvania aeróbného cvičenia a tiež spôsobu alebo intenzity cvičenia.

Podľa odporúčaní American College of Sports Medicine z roku 2010 by mal byť cvičebný program individualizovaný na základe aeróbnej zdatnosti pacienta, jeho komorbidít a reakcie na liečbu (40).

Na základe odporúčaní American Cancer Society (ACS) pre výživu a fyzickú aktivitu u odličených onkologických pacientov by malo byť rozhodnutie o tom, kedy iniciovať a ako udržiavať fyzickú aktivitu prispôbenú stavu pacienta a jeho osobným preferenciám. Pacientom, ktorí prekonali nádorové ochorenie, sa všeobecne odporúča cvičiť najmenej 150 minút týždenne a pod dohľadom odborníkov zahrnúť aj silové cvičenia najmenej dva dni v týždni (41).

V roku 2019 publikovala spoločnosť Exercise and Sports Science Australia (ESSA) odporúčania, ktoré pre pacientov liečených kardiotoxickou protinádorovou liečbou navrhujú multimodálny cvičebný program zahŕňajúci aeróbne aj odporo-

vé cvičenie pod dohľadom odborníkov. Odporúča sa, aby cvičenie bolo aspoň miernej intenzity. U viacerých pacientov (napr. s nízkou úrovňou zdatnosti alebo s pokročilým štádiom ochorenia) môže byť potrebné, aby začiatková fyzická aktivita zahŕňala viac krátkych cvičení (s trvaním 5 – 10 minút) s celkovým časom cvičenia najmenej 20 minút v daný deň. Keď sa stav pacienta zlepšuje, odporúča sa prechádzať k dlhším cvičeniam trvajúcim najmenej 20 minút vo väčšine dní v týždni.

Adherencia pacientov k fyzicky aktívnemu životnému štýlu však nebýva vysoká. Napríklad u pacientok sledovaných 2 – 10 rokov po liečbe BC sa udávala v rozmedzí 15 – 68 % (42). Táto adhe-rencia k cvičeniu sa môže zlepšiť implementáciou techník, ako sú stanovenie cieľov, sebakontrola, individualizované vzdelávanie, spätná väzba na cvičenie a sociálna podpora (43).

Okrem zdravého stravovania a pravidelnej fyzickej aktivity ASCO spolu so Spoločnosťou integratívnej onkológie (Society for Integrative Oncology, SIO) odporúča pre pacientky počas a po liečbe BC aj muzikoterapiu, meditáciu a programy na manažment stresu (44).

Farmakologická a nefarmakologická prevencia kardiotoxicity podľa najnovších odporúčaní European Society of Medical Oncology (ESMO) z roku 2020 (45):

Pre primárnu farmakologickú prevenciu kardiotoxicity sú nasledovné odporúčania:

- U pacientov s normálnou EFLK a KV rizikovými faktormi, u ktorých je plánovaná liečba kardiotoxickými farmakami (a predovšetkým u tých, ktorí sú liečení viacerými kardiotoxickými látkami), by sa malo zvážiť súčasné profylaktické používanie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátorov AT-1 receptorov pre angiotenzín II (ARB) (ak netolerujú ACEI) a/alebo vybraných betablokátorov (BB) na zníženie rizika kardiotoxicity.
- U pacientov s abnormálnou EFLK < 50 %, ale \geq 40 % sa odporúča terapia ACEI, ARB a/alebo BB pred začiatkom potenciálne kardiotoxikkej liečby.

- U pacientov s EFLK < 40 % sa liečba antracyklínmi neodporúča, ak existujú iné možnosti onkologickej liečby s porovnateľnou účinnosťou.

- Dexrazoxan bol schválený ako kardioprotektívna látka primárnej prevencie vo vyššie uvedených špecifikovaných skupinách pacientov liečených antracyklínmi v dávke > 300 mg/m².

- U pacientov s preexistujúcim KV ochorením, ktorí vyžadujú liečbu antracyklínmi, treba zvážiť súčasné podávanie dexrazoxanu od začiatku protinádorovej liečby bez ohľadu na typ malignity.
- Pacienti s dokázanou hyperlipidémiou môžu výrazne benefitovať z hypolipidemickej liečby počas užívania kardiotoxikkej chemoterapie.

U asymptomatických pacientov, ktorí sú liečení antracyklínmi alebo inými kardiotoxickými látkami a u ktorých sa preukáže pokles EFLK o \geq 10 % oproti pôvodnej hodnote, zhoršenie parametra deformácie – priemerného globálneho longitudinálneho strainu (GLS) alebo elevácia kardiálnych troponínov, je odporúčané:

- konzultovať kardiológa (najlepšie špecialistu z oblasti kardiokológie),
- zvážiť terapiu kardioprotektívnymi farmakami (ACEI, ARB a/alebo BB) a taktiež zvážiť terapiu statínmi u pacientov s koronárnou chorobou,
- vyšetriť hladinu kardiomarkerov a kardiologicky vyšetriť pacienta po každom cykle antracyklínovej chemoterapie,
- opakovat' echokardiografické vyšetrenie a sledovať zmeny EF/GLS každé tri mesiace (alebo po objavení sa KV symptómov),
- zvážiť možnosť neantracyklínových režimov, príp. použitie dexrazoxanu a/alebo lipozomálnych antracyklínov.

Pacienti, u ktorých vznikla kardiálna dysfunkcia, prípadne až zlyhávanie srdca v dôsledku liečby antracyklínmi, trastuzumabom alebo inými protinádorovými farmakami, by mali byť liečení ACEI, ARB a/alebo BB a zostať v dlhodobej kardiologickej starostlivosti s pravidelnými kardiologickými kontrolami (napr. raz ročne v prípade asymptomatickej dysfunkcie), a to bez ohľadu na zlepšenie hodnôt EFLK alebo symptómov. Rozhodnutie o ukončení liečby by

sa malo urobiť iba po určitom období stability, bez aktuálneho KV rizika a ďalšej onkologickej liečby.

Podľa týchto odporúčaní by mali byť pacienti počas aj po ukončení onkologickej liečby poučení o zásadách fyzicky aktívneho zdravého životného štýlu (45).

Záver

Odhady ukazujú, že problematika kardiotoxicity protinádorovej liečby bude v budúcnosti narastať. Účinná kardioprotekcia KV však môže významne minimalizovať kardiovaskulárne komplikácie a následky. Skorá detekcia kardiotoxicity na subklinickej úrovni, včasné rozpoznanie príznakov KV ochorenia a správne načasovanie kardiologickej liečby môže významne zlepšiť život onkologických pacientov. K hlavným výzvam modernej kardiokológie patrí integrácia detekcie subklinickej kardiotoxicity do klinickej praxe.

V súčasnosti k jej odhaleniu prispievajú zvýšené hladiny kardiomarkerov a zhoršenie globálneho longitudinálneho strainu pri echokardiografickom vyšetrení. Takmer polovica pacientov s kardiálnou dysfunkciou má zachovanú normálnu EFLK.

Viacerí renomovaní experti považujú za vhodné zvážiť začatie kardioprotektívnej liečby už po detekcii subklinickej kardiálnej dysfunkcie alebo ischémie, a to v úzkej súčinnosti s kardiológmi. V prípade nedostatočnej pozornosti subklinickej kardiálnej dysfunkcie môže dôjsť k progresii do srdcového zlyhávania. Zlyhávanie je dnes jednou z najvýznamnejších príčin úmrtnosti a závažnej morbidita. Pre lepšie poznanie efektivity kardiologickej liečby (pomocou inhibítorov ACE, sartanov, betablokátorov, statínov) a prípadne iných farmák v prevencii kardiomyopatie a zlyhávania srdca u onkologických pacientov liečených antracyklínmi, prípadne aj inou kardiotoxickou liečbou sú však potrebné ďalšie randomizované štúdie. Ak už progresiou kardiálnej dysfunkcie vznikne klinicky manifestné zlyhávanie srdca, prognóza pacientov je vážna. Až 50 % pacientov zomiera v priebehu päť rokov.

V prevencii kardiotoxicity prinášajú sľubné výsledky aj štúdie s cvičebnými programami pod dohľadom od-

borníkov, ktoré zahŕňajú aeróbne aj odporové cvičenie. Doteraz však nemáme presvedčivé dôkazy o účinnosti týchto programov na dostatočne veľkých súboroch onkologických pacientov počas liečby aj po jej ukončení.

Literatúra

1. Vejpongsa P, Yeh E. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-945.
2. Cardinale D, Colombo A, Sandri M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-2481.
3. Kalam K, Marwick T. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-2909.
4. Gulati G, Heck S, Ree A, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-1680.
5. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137.
6. Pituskin E, Mackey J, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-877.
7. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-2262.
8. Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, et al. Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial. *Cardiology*. 2016;134(1):47-53.
9. El-Shitany N, Tolba O, El-Shanshory M, El-Hawary E. Protective Effect of Carvedilol on Adriamycin-Induced Left Ventricular Dysfunction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Cardiac Failure*. 2012;18(8):607-613.
10. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-2362.
11. Kaya M, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2306-2310.
12. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure*. 2015;17(1):81-89.
13. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-989.
14. Seicean S, Seicean A, Plana J, et al. Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384-2390.
15. Lyu Y, Kerrigan J, Lin C, et al. Topoisomerase II Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-8846.
16. Van Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(6):CD003917.
17. Lipschultz S, Scully R, Lipsitz S, 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):950-961.
18. Tebbi C, London W, Friedman D, et al. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):493-500.
19. Salzer W, Devidas M, Carroll W, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2009;24(2):355-370.
20. Zinecard (dexrazoxane for injection) [online]. Silver Spring: Food and Drug Administration (FDA). Updated: June, 2012. [Accessed 15 Sep. 2019]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020212s013lbl.pdf
21. Dexrazoxane (Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg) [online]. London: European Medicines Agency (EMA). Updated: January 16, 2012. [Accessed 15 Sep. 2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-dexrazoxane-containing-medicines-powder-solution-infusion-500-mg_en.pdf
22. Chow E, Asselin B, Schwartz C, et al. Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2639-2645.
23. Asselin B, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):854-862.
24. Shaikh F, Dupuis L, Alexander S, et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nat Cancer Inst*. 2015;108(4):d3v357.
25. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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. *Circulation*. 2016;134(13).
26. Swiger K, Singh J, Lenihan D. Cardiomyopathic Toxicity From Chemotherapy: Is There an Opportunity for Preemptive Intervention? *Curr Treat Opt Cardiovasc Med*. 2017;19(3).
27. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-1988.
28. Thakur A, Witteles R. Cancer Therapy-Induced Left Ventricular Dysfunction: Interventions and Prognosis. *J Cardiac Fail*. 2014;20(3):155-158.
29. Zamorano J, 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. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
30. Armenian S, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
31. Denlinger C, Sanft T, Baker K, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J NCCN*. 2018;16(10):1216-1247.
32. Jones L, Liu Q, Armstrong G, et al. Exercise and Risk of Major Cardiovascular Events in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3643-3650.
33. Scott J, Khakoo A, Mackey J, et al. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer. *Circulation*. 2011;124(5):642-650.
34. Chen J, Wu P, Middlekauff H, Nguyen K. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. *Am J Physiol-Heart and Circ Physiol*. 2017;312(2):H213-H222.
35. Cavarretta E, Mastroiaco G, Lupieri A, et al. The Positive Effects of Exercise in Chemotherapy-Related Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;:103-129.
36. Courneya K, Segal R, McKenzie D, et al. Effects of Exercise during Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Outcomes. *Med & Science Sports & Exercise*. 2014;46(9):1744-1751.
37. Hornsby W, Douglas P, West M, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial. *Acta Oncologica*. 2014;53(1):65-74.
38. Vincent F, Labourey JL, Leobon S, et al. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur J Phys and Rehab Med*. 2013;49(3):319-29.
39. Smith S, Carver J. Exercise intensity in cancer survivors: a matter of the heart. *Cardio-Oncology*. 2017;3(1).
40. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Medicine & Science Sports & Exercise*. 2010;42(7):1409-1426.
41. Rock C, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer J for Clinicians*. 2012;62(4):242-274.
42. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines in cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(4):242-274.
43. Hayes S, Newton R, Spence R, Galvão D. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Science and Med Sport*. 2019;22(11):1175-1199.
44. Lyman G, Greenlee H, Bohle K, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2647-2655.
45. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals Oncol*. 2020;31(2):171-190.

Prof. MUDr. Beata Mladosevičová, CSc.
 Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
 beata.mladosevicova@fmed.uniba.sk