

Antracykliny – kardiotoxicita a kardioprotekce – se zaměřením na mechanismus účinku

Veronika Puchnerová, Zuzana Nováková, Zdeněk Wilhelm

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Antracykliny můžeme charakterizovat jako velice významná protinádorová antibiotika s širokým spektrem využití při léčbě solidních nádorů a hematologických onemocnění. Ačkoliv jsou antracykliny účinnými cytostatiky, jsme při léčbě omezeni jejich kardiotoxickými účinky. V tomto přehledovém článku se zabýváme mechanismem účinku léčiva, vznikem kardiotoxicity a jejími klinickými projevy. Dále se budeme věnovat kardioprotekci, s jejíž pomocí se snažíme eliminovat poškození srdečního svalu následkem léčby.

Klíčová slova: antracykliny, kardiotoxicita, doxorubicin, kardioprotekce, dexrazoxan.

Anthracyclines and cardioprotection – focusing on the mechanism of function

We can characterize anthracyclines as very important anti-tumour antibiotics with wide range of use in therapy of solid tumours and haematological diseases. Although anthracyclines are efficient in treatment of cancer, their use is quite limited by their cardiotoxic effects. In this review we are focusing on the mechanism of function of the drug, the origin of cardiotoxicity and its clinical manifestation. Then we will be talking about cardioprotection which could eliminate the damage of the heart muscle by the treatment.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, doxorubicin, cardioprotection, dexrazoxane.

Úvod

Antracykliny jsou podskupinou protinádorových antibiotik, která se získávají z bakterií rodu *Streptomyces*. Používají se k léčbě různých solidních nádorů i hematologických malignit. Principem účinku je inhibice enzymu topoizomerázy, která způsobí zástavu replikace a dělení buněk. Podávají se pouze intravenózně a jsou metabolizovány játry, vylučovány žlučí a částečně močí (1). Mezi nejznámější antracykliny patří např. doxorubicin (Adriamycin®, Rubex®), jenž byl izolován ve druhé polovině 20. století z bakterií *Streptomyces peucetius*, nebo daunorubicin (Cerubidine®). Hlavní nevýhodou antracyklinových antibiotik je jejich značná kardiotoxicita.

Kardiotoxicita antracyklinů

Antracyklinová antibiotika působí nepříznivě na srdeční sval. Síla účinku závisí na kumulativní dávce podaného léku, jež se liší u jednotlivých lé-

čiv a též u jednotlivých pacientů. U doxorubicinu je kumulativní dávka způsobující srdeční selhání v 5 % případů cca 400–450 mg/m² (2). Pro epirubicin – semisyntetický epimer doxorubicinu, je tato dávka o něco vyšší, protože je v ekvivalentních dávkách oproti doxorubicinu méně toxický. Proto je možné provést asi o třetinu více cyklů léčby epirubicinem než doxorubicinem (3).

Mechanismus kardiotoxicity

Antracykliny působí na buňky organismu několika mechanismy. Za jeden z hlavních je považována indukce vzniku volných radikálů a peroxidace lipidů tvořících buněčné membrány. Část molekuly antracyklinu (např. doxorubicinu, viz obrázek 1) chemicky odpovídá chinonu, který je cytozolickými enzymy redukován na semichinon. Semichinon se následně stává donorem elektronu pro kyslík, z něž vznikne velmi reaktivní superoxidový anion, který může způ-

sobit subcelulární poškození přímo nebo může být dále konvertován na peroxid vodíku nebo hydroxylový anion, což jsou též vysoce reaktivní sloučeniny kyslíku (4). Kromě enzymového mechanismu dochází ke tvorbě kyslíkových radikálů také formováním komplexů antracyklinu se železem. Radikály jsou vysoce toxické a reagují jak s lipidy, tak s proteiny a nukleovými kyselinami. Konsekvencemi jsou lipoperoxidace a poškození DNA. Kardiomyocyty mají nízkou hladinu enzymů, které zabezpečují ochranu před volnými radikály, jako je glutathion-peroxidáza a kataláza, což je činí náchylnějšími k poškození (4).

V mitochondriální membráně kardiomyocytů se nachází větší množství kardiolipinu (druh fosfolipidu v plazmatické membráně), který má vysokou afinitu k antracyklinům. Díky tomu mohou antracykliny pasivně vstoupit do buňky a hromadit se v intracelulární tekutině, kde je pak koncentrace léčiva mnohonásobně vyšší než v extracelulárních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Veronika Puchnerová, veronika.puchnerova@seznam.cz
Fyziologický ústav, LF MU, Brno, Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(2): 102–105

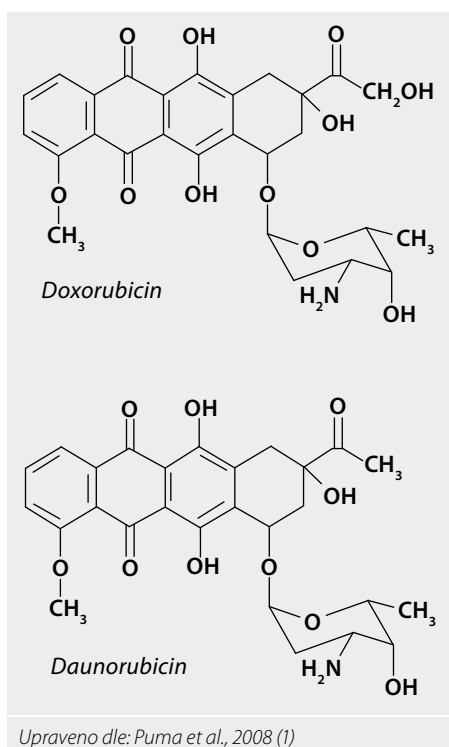
Článek přijat redakcí: 28. 4. 2015

Článek přijat po přepracování: 2. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2015

Tab. 1. Rizikové faktory vzniku antracyklinové kardiotoxicity (4, 5, 8)

Rizikové faktory pro vznik antracyklinové kardiotoxicity	
věk	nízký (≤ 18) nebo naopak pokročilý věk (≥ 65) v době diagnózy
pohlaví	ženské
celková kumulativní dávka léčiva	vyšší než 500 mg/m ²
délka infuze	u dětí se neliší bolus a kontinuální infuze, u dospělých kontinuální infuze snižuje riziko
délka sledování	riziko roste s delší dobou od zahájení léčby
genetické predispozice	hemochromatóza, Downův syndrom, afroamerický původ
komorbidity	obezita, diabetes, onemocnění ledvin, endokrinopatie, infekce
již existující rizikové faktory	hypertenze, ischemická choroba srdeční, kardiotoxická léčba v minulosti
další terapie	radiační terapie (ozařování mediastinu) s kumulativní dávkou > 30 Gy, terapie dalšími protinádorovými léčivy (např. trastuzumab, cyklofosfamid, vinkristin, bleomycin)

Obr. 1. Vzorce doxorubicinu a daunorubicinu

tektutinách (5). Předpokládá se, že v mitochondriích způsobí inhibici dýchacího řetězce (a tím snížení produkce ATP) a interagují s mitochondriální DNA.

Z posledních výzkumů vyplývá, že vliv na poškození kardiomyocytů má inhibice topoizomerázy 2 (Top2), enzymu zodpovědného za odstranění superstáčení DNA při jejím rozplétání v průběhu dělení buněk. Existují dva typy topoizomerázy 2 – Top2α a Top2β. Topoizomeráza 2α se vyskytuje u nádorových buněk, topoizomeráza 2β naopak u buněk zdravých. Nádorové buňky jsou likvidovány vazbou antracyklinu na Top2α, čímž dojde k apoptóze. U zdravých buněk se antracyklin též váže na Top2β, ale jejich zánik probíhá jiným způsobem – volnými radikály, poškozením DNA a mitochondrií, jak bylo uvedeno výše (6).

Klinické projevy kardiotoxicity

Klinické projevy kardiotoxicity (abnormality na obraze EKG, arytmie, mírná hypotenze, myokarditida, infarkt myokardu nebo chronické srdeční selhání) jsou obecně velmi variabilní a mění se v závislosti na čase počítaném od podání první dávky.

Příznaky akutní kardiotoxicity se objevují obvykle do týdne od podání léčiva. Jsou to převážně krátce trvající reverzibilní změny manifestující se změnami na elektrokardiografickém záznamu, sinusovou tachykardií nebo myoperikarditidou. Incidence akutní kardiotoxicity je méně než 1 % (7), nezávisí na velikosti dávky a nijak neovlivňuje vznik pozdní kardiotoxicity (6). Existují možnosti detekce akutní kardiotoxicity zaměřené na stanovení srdečních biomarkerů z krve (srdeční troponiny a natriuretické peptidy).

Subakutní kardiotoxicita se projevuje do jednoho roku od zahájení léčby u 1,6–3 % pacientů (6). Mezi hlavní projevy patří snížená ejekční frakce levé komory nebo srdeční selhávání.

Po více než roce od zahájení léčby se objevuje pozdní kardiotoxicita. Funkce srdečního svalu se zhoršuje, ale může díky kompenzačním mechanismům zůstat dlouho asymptomatická. Poškození se projevuje změnou v čerpací funkci srdce v podobě systolické dysfunkce, diastolické dysfunkce nebo kombinace obou (6). Pozdní chronická progresivní kardiomyopatie je závažnější než akutní kardiotoxicita, bylo by tedy vhodné rozpoznat poškození srdečního svalu co nejdříve, ještě než se porucha klinicky projeví.

Rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity

Závažnost a rozsah poškození srdečního svalu se u pacientů individuálně liší. Z toho lze

vyvodit, že existují určité rizikové faktory, pomocí nichž můžeme identifikovat vysoce rizikové pacienty. Nejdůležitější rizikové faktory jsou shrnuté v tabulce 1.

Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů je vysoká kumulativní dávka antracyklinů. Dávka doxorubicinu vyšší než 550 mg/m² zvyšuje riziko vzniku kardiotoxicity až pětikrát (7). Kumulativní dávka 300 mg/m² je signifikantním rizikovým faktorem pro zhoršenou funkci srdce 8 let po léčbě (8). Při dávkování musí být brána v úvahu jak kardiotoxicita, tak onkologická účinnost, která je nejvyšší při dávkách, které způsobují jen mírné zvýšení rizika poškození kardiovaskulárního systému (9).

Rizikovým faktorem je dále nízký nebo naopak vysoký věk v době diagnózy a ženské pohlaví při stejné vysoké dávce. Příčina vyšší citlivosti ženského pohlaví k antracyklinům není zatím spolehlivě vysvětlena, ale mohla by mít souvislost s procentem tělesného tuku (10). Další terapie jako ozařování mediastinu nebo léčba trastuzumabem, cyklofosfamid, bleomycinem a dalšími mohou zvyšovat náchylnost k poškození (11).

Již existující choroby kardiovaskulárního systému (hypertenze, ICHS, dřívější kardiotoxická léčba) a komorbidity (diabetes, obezita, renální dysfunkce, infekce a další) mají samozřejmě velký vliv na vznik kardiotoxicity. Z genetických faktorů můžeme blíže zmínit hereditární hemochromatózu, což je onemocnění, při němž se v parenchymálních orgánech hromadí nadměrné množství železa. Molekuly antracyklinu reagují s molekulami volného železa za vzniku reaktivních kyslíkových radikálů (viz výše), a proto jsou osoby s hemochromatózou náchylnější ke vzniku kardiotoxicity (7).

Kardioprotekce

Ve snaze zabránit vzniku pozdní kardiotoxicity byly vyvinuty postupy, které by měly zabránit poškození srdečního svalu a zároveň zachovat účinnost onkologické léčby.

Kontinuální a bolusová infuze

U dospělých byla snížena akutní kardiotoxicita podáním kontinuální místo bolusové infuze, čímž se snížila nejvyšší koncentrace léčiva v krvi (12). Kardioprotektivní účinek kontinuální infuze se ale nepodařilo ověřit u dětí. V USA byla pod vedením dr. Lipshultze z University of Miami provedena randomizovaná studie porovnávající kontinuální

(více než 48 hodin) a bolusovou infuzi u dětských pacientů. Bylo prokázáno, že kontinuální infuze u dětí kardioprotektivní účinek nemá (13).

Lipozomální antracykliny

Lipozomální antracykliny jsou molekuly léčíva uzavřené v lipozomálním obalu, který zajišťuje delší poločas léku v krvi a pomalejší clearance. Dále umožňuje proniknutí molekuly antracyklinu skrze propustnější kapiláry nádoru, kde léčivo zůstává v intersticiální tekutině, a naopak snižuje průnik molekul léku skrze pevné spoje srdečních buněk, čímž se snižuje kardiotoxický účinek (14). Kardioprotektivní účinek byl potvrzen biopsiemi srdečního svalu u pacientů, kterým byly podávány lipozomální nebo konvenční antracykliny (15).

Dexrazoxane

Dexrazoxane je látka, jež byla nově syntetizována v padesátých letech nezávisle na sobě ve Švýcarsku a ve Spojených státech (16). Dlouho byla používána pro technické účely, její kardioprotektivní účinky byly pozorovány až roku 1947, kdy se infuzí razoxanu v izolovaném psím srdci zabránilo vzniku antracyklinové kardiotoxicity (17). Dexrazoxane funguje na principu chelace železa v buňkách, což zabraňuje formování komplexů molekul antracyklinu a železa, které jsou zodpovědné za vznik reaktivních kyslíkových radikálů, jež způsobují poškození buňky. Tím je snižována toxicita antracyklinů.

Indikací pro léčbu dexrazoxanem je prevence chronického srdečního selhání u dospělých pacientů, kteří již podstoupili léčbu určitým množstvím antracyklinu, 300 mg/m² u doxorubicinu a 540 mg/m² u epirubicinu. Dexrazoxane je také používán pro léčbu poškození způsobených extravazací antracyklinů (neúmyslné vystavení kůže a podkožní tkáně účinkům tohoto léčiva) (18).

V současné době se již dexrazoxane pro léčbu pediatrických pacientů nepoužívá z důvodu možného vzniku akutní lymfoblastické leukemie nebo myelodysplastického syndromu (19).

Výživové suplementy

V rámci prevence kardiovaskulárního poškození byly prováděny studie, které se zabývaly účinkem vitaminů a dalších výživových doplňků. Vitamin A je známý pro své antioxidační účinky, které se využívají pro snížení kardiotoxických účinků antracyklinů (20). Dalším z vitaminů s potenciálním kardioprotektivním účinkem je vitamin C (kyselina askorbová). Bylo prokázáno, že u myši a morčat, jimž byl podáván doxorubicin, oddaluje vitamin C vznik kardiotoxicity, přičemž neovlivňuje účinnost cytostatika (21). Vitamin E (tokoferol) působí v lidském těle jako lipofilní antioxidant, který zabraňuje poškození plazmatické membrány volnými radikály (22). V animálních studiích bylo zjištěno, že tokoferol redukuje kardiotoxicitu vysokých dávek doxorubicinu (23, 24).

Selen (stopový prvek) je součástí mnoha enzymů, které mají mimo jiné antioxidační vlastnosti a redukuje peroxidaci lipidů. Ve studiích na zvířatech suplementace selenem zvýšila aktivitu srdeční mitochondriální glutathionperoxidázy, což vedlo ke snížení kardiotoxického efektu na srdeční sval (25). Další látkou s poziti-

vním efektem na myokard je L-karnitin, jenž transportuje mastné kyseliny do mitochondrií a usnadňuje jejich oxidativní metabolismus. Dlouhodobá suplementace karnitinem by mohla vést ke snížení výskytu akutní i pozdní antracyklinové kardiotoxicity a zachování dostatečného srdečního výdeje (26).

Závěr

Antracykliny jsou důležitá léčiva v oblasti protinádorové terapie, která významně snížila mortalitu onkologických pacientů. Jejich využití je omezeno toxickými účinky zejména na srdeční sval. Před začátkem terapie je vhodné vzít v úvahu rizikové faktory jako věk, komorbidity, radiační terapii a další. Pacienti by měli být po léčbě dlouhodobě sledováni bez ohledu na to, jestli jsou u nich přítomny příznaky poškození. V současné době se výzkum soustředí na kardioprotektivní strategie, např. na nanonosiče pro molekuly antracyklinů, jako jsou lipozomy, fullereny (prostorové molekuly tvořené atomy uhlíku) nebo apoferritin (bílkovinná molekula sloužící k intracelulárnímu uskladnění železitých iontů), které by kardiotoxicitu výrazně snížily (27). V každém případě by měla být samozřejmostí spolupráce onkologa a kardiologa – kompromis mezi maximalizováním onkologické účinnosti a minimalizováním kardiotoxického efektu.

Tento článek vznikl na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Kardiovaskulární systém od buňky k lůžku pacienta“ číslo MUNI/A/1326/2014 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2015.

LITERATURA

1. Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Atinno G, Mastrangelo S, De Rosa G, Riccardi R. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signa Vitae* 2008; 3(1): 30–34.
2. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of free trials. *Cancer* 2003; 11: 2869–2879.
3. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(15): 1058–1067.
4. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94: 525–533.
5. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular Effects in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines. *Cardiology Research and Practice* 2011; Article ID 134679.
6. Mladosičová B, et al. *Kardioonkologie: 2., přepracované a doplněné vydání*. Grada 2014.
7. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 4: 1544–1552.
8. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, Sallan SE, Olsen JH, Hertz H, Jacobsen JR, Lipshultz SE. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(2): 545–550.
9. Lipshultz SE, Sanders SP, Colan SD, Goorin AM, Sallan SE, Krischer JP. Monitoring for Anthracycline Cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994; 93(3): 433–437.
10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan S E, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD. Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1738–1744.
11. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Informa Healthcare* 2007; 8: 1039–1058.
12. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction

- of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96(2): 133–139.
13. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Miller TL, Neuberger DS, Dahlberg SE, Colan SD, Silverman LB, Cushman LL, Henkel JM, Sallan SE. Late cardiac status in long-term survivors of childhood high-risk ALL 8 years after continuous or bolus infusion of doxorubicin: The DFCI Childhood ALL 91–01 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15): 9513.
14. Sieswerda E, Kremer LC, Caron HN, Van Dalen EC. The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: A systematic review. *European Journal of Cancer* 2011; 47(13): 2000–2008.
15. Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, Wildgust M. Cardiac Safety of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil®/Caelyx®) Demonstrated by Endomyocardial Biopsy in Patients with Advanced Malignancies. *Informa Healthcare* 2004; 22(5): 663–669.
16. Langer SW. Dexrazoxane for treatment of chemotherapy-related side effects. *Cancer Management and Research* 2014; 6: 357–363.
17. Herman EH, Mhatre RM, Chadwick DP. Modification of some of the toxic effects of daunomycin (NSC-82,151) by pre-

treatment with the antineoplastic agent ICRF 159 (NSC-129,943). *Toxicology and Applied Pharmacology* 2014; 27(3): 517–526.

18. FDA Statement on Dexrazoxane. U.S. Food and Drug Administration 2011. Dostupné online: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>.

19. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Spoto R, Chauvenet A, Schwartz CL. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(5): 493–500.

20. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramirez-Tortosa MC. Antioxidant nutrients and doxorubicin toxicity. *Toxicology* 2012; 180: 79–95.

21. Shimp K, Nagatsu T, Yamada K, Sato T, Niimi H, Shamoto M, Takeuchi T, Umezawa H, Fujita K. Ascorbic acid and doxorubicin toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 54: 1298–1301.

22. Traber MG, Packer L. Vitamin E: beyond antioxidant function. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 62: 1201–1206.

23. Meyers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977; 197: 165–167.

24. Wang YM, Madanat FF, Kimball JC, Gleiser CA, Ali MK, Kafuman MW, van Eys J. Effect of vitamin E against adriamycin-induced toxicity in rabbits. *Cancer Research* 1980; 40: 1022–1027.

25. Boucher F, Coudray C, Tirard V, Barandier C, Tresallet N, Favier A, de Leiris J. Oral selenium supplementation in rats reduces cardiac toxicity of doxorubicin during ischemia and reperfusion. *Nutrition* 1995; 11: 708–711.

26. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British Journal of Haematology* 2005; 131: 561–578.

27. Gumulec J, Fojtu M, Raudenska M, Sztalmachova M, Skotakova A, Vlachova J, Skalickova S, Nejdil L, Kopel P, Knopfova L, Adam V, Kizek R, Stiborova M, Babula P, Masarik M. Modulation of Induced Cytotoxicity of Doxorubicin by Using Apoferritin and Liposomal Cages. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15(12): 22960–22977.