

# Prevenencia kardiotoxicity antracyklínovej liečby ako nová potenciálna indikácia pre statíny?

## Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity as a new potential indication for statins?

Beata Mladosičová

Oddelenie klinickej patofyziológie, Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava

✉ prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc. | beata.mladosičova@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 22. 12. 2025

Prijaté po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 5. 1. 2026

### Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia indukované antracyklínovými cytostatikami patria medzi najzávažnejšie dlhodobé/neskoré komplikácie onkologickej liečby. Nie je tak zriedkavosťou, že pri liečbe týmito kľúčovými cytostatikami je z hľadiska potenciálnej kardiotoxicity nevyhnutné stále hľadať nové možnosti kardioprotekcie založené na aktuálnych poznatkoch týkajúcich sa patogenézy antracyklínovej kardiotoxicity, a to osobitne u rizikových pacientov. Zdá sa, že statíny majú vzhľadom na svoje pleiotropné účinky v kardi-onkológii oveľa širšie uplatnenie, ako sa pôvodne predpokladalo. Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika onkologických pacientov liečených antracyklínovými cytostatikami a úzka spolupráca medzi onkológmi, kardiológmi a odborníkmi na kardiometabolické ochorenia získava pri objasňovaní úlohy statínov v kardioprotekcii novú dôležitosť.

**Kľúčové slová:** antracyklínová kardiotoxicita – kardioprotekcia – kardiovaskulárne riziko – onkologickí pacienti – statíny

### Abstract

Cardiovascular diseases induced by anthracycline cytostatics are among the most serious long-term/late complications of cancer treatment. It is not uncommon that, in terms of potential cardiotoxicity, it is necessary to constantly reveal new options for cardioprotection based on recent findings regarding the pathogenesis of anthracycline cardiotoxicity, especially in high-risk patients. Given their pleiotropic effects, statins appear to have a much broader role in cardio-oncology than originally anticipated. The stratification of cardiovascular risk in cancer patients treated with anthracycline cytostatics and close cooperation between oncologists, cardiologists, and specialists in cardiometabolic diseases are gaining new importance in clarifying the role of statins in cardioprotection.

**Keywords:** anthracycline-induced cardiotoxicity – cancer patients – cardioprotection – cardiovascular risk – statins

### Úvod

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia (KVO) u onkologických pacientov pred začatím onkologickej liečby, počas nej aj po jej ukončení predstavujú významný narastajúci problém. Niektoré z KV-komplikácií zhoršujú kvalitu života pacientov, skracujú dĺžku ich prežívania a ojedinele aj anulujú úspešnú onkologickú liečbu. Väčšina z nich však je preventabilná pri zachovaní efektivity protinádorovej liečby.

Spektrum KV-problémov u onkologických pacientov sa neustále rozširuje. Ku KV-toxicite protinádorovej liečby sa v súčasnosti zaraďuje:

- kardiálna dysfunkcia
- zlyhávanie srdca
- koronárna choroba
- arytmie
- systémová artériová hypertenzia
- periférne artériové ochorenie
- cievna mozgová príhoda
- chlopňové chyby
- pľúcna hypertenzia – postihnutie perikardu
- tromboembólia

Viacere štúdie potvrdili, že onkologickí pacienti majú signifikantne vyššie riziko KV-morbidity a mortality ako bežná populácia. U onkologických pacientov je riziko úmrtia na KVO 2- až 6-násobne vyššie [1]. Nedávno boli v publikované výsledky americkej štúdie, v ktorej bolo zaradených viac ako 12 000 onkologických pacientov sledovaných niekoľko desaťročí. V tejto štúdií bolo preukázané, že títo pacienti mali o 52 % vyššie riziko zlyhávania srdca a o 22 % vyššie riziko cievej mozgovej príhody (CMP) v porovnaní s pacientami bez onkologickej diagnózy [2].

V ďalšej štúdií bolo u onkologických pacientov potvrdené takmer 7-násobne vyššie riziko arteriálnej trombózy s porovnaním s bežnou populáciou [3].

Narastá aj počet onkologických liekov s potenciálnou kardiotoxicitou. V súčasnosti poznáme približne 50 potenciálne kardiotoxických liekov, ktoré sa používajú v rámci systémovej liečby nádorov.

Patria sem najmä cytostatiká – antracyklíny (hlavne doxorubicín, daunorubicín a epirubicín), platinové deriváty, anti-metabolity, alkylačné cytostatiká, antifoláty a taxány.

V ostatných dekádach dochádza ku kombinácii alebo nahradeniu klasickej chemoterapie modernou cieľenou (targetovou, biologickou) liečbou solídnych nádorov aj hematologických ochorení. Pôvodný predpoklad, že cieľená liečba bude v porovnaní s klasickou protinádorovou liečbou bezpečnejšou alternatívou, sa nepotvrdil. Aj s nástupom cieľenej protinádorovej liečby sa objavujú neočakávané KV-komplikácie postihujúce aj srdce a cievy. Táto liečba, ktorá pozostáva z monoklonálnych protilátok a kinázových inhibítorov, priniesla prelomové výsledky liečby pôvodne nevyliciteľných nádorových ochorení. Príkladom je monoklonálna protilátka imatinib v liečbe chronickej myelocytovovej leukémie, rituximab v terapii niektorých maligných lymfómov. Početná skupina inhibítorov tyrozínkináz (TKI) zmenila metastatické karcinómy a niektoré leukémie na ochorenia s mnohoročným celkovým prežívaním. Zistilo sa, že cieľená liečba môže zasiahnuť do signálnych dráh súvisiacich nielen s rastom nádorových buniek, ale aj s rastom a s prežívaním kardiomyocytov, progenitorových a endotelových buniek. S cieľenou liečbou súvisí predovšetkým vasculárna toxicita [4].

Novou modalitou onkologickej liečby sú inhibítory imunitných kontrolných bodov, napríklad inhibítory PD-1, PD-L1 a CTLA-4.

Tieto lieky bývajú asociované s rôznymi KV-komplikáciami, pričom najzávažnejšou je fulminantná myokarditída [5].

Pozoruhodný úspech v rámci imunoterapie prináša aj CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy). Táto nová liečebná modalita využíva geneticky modifikované autológne T-lymfocyty. Prináša však aj riziko signifikantnej KV-toxicity, a to najmä kardiálnej dysfunkcie/zlyhávania srdca, akútneho koronárneho syndrómu, arytmií a CMP.

V dôsledku neskorej kardiotoxicity antracyklínov (a tiež platinových derivátov, rádioterapie na oblasť srdca), s vekom pribúdajúcich záťažových situácií, rizikových faktorov a ko-

morbidity KV-riziko u mnohých pacientov s odstupom rokov po onkologickej diagnóze narastá, a to osobitne u tých, ktorí boli liečení v detstvom a mladom veku do 35 rokov. KV-mortalita má stúpajúci trend najmä u pacientov liečených pre karcinóm prsníka, Hodgkinov lymfóm, genitourinárne malignity, melanóm, karcinóm štítnej žľazy [6,7].

Renomované európske aj americké kardiologické a onkologické spoločnosti vydali viacero odborných stanovísk a odporúčaní zameraných na KVO u onkologických pacientov [8–12]. Hľadanie prieniku medzi nimi nebýva vždy jednoduché.

V súčasnosti sú významným prínosom pre manažment onkologických pacientov rizikových pre kardiotoxicitu onkologickej liečby dve odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology – ESC) v úzkej spolupráci s ďalšími odbornými spoločnosťami, a to odporúčania pre kardiokológiu z roku 2022 a aktualizácia ESC/EAS (European Atherosclerosis Society) odporúčaní pre manažment dyslipidémii z roku 2025.

## Antracyklínová kardiotoxicita

Antracyklínové cytostatiká sú vysoko efektívnou súčasťou chemoterapeutických protokolov viacerých malignít v detstvom a dospelom veku. K ich hlavným indikáciám patria leukémie a lymfómy, karcinóm prsníka, ovarií, žalúdka, sarkómy kostí a mäkkých tkanív. Ich použitie však býva limitované KV-komplikáciami, ktoré môže limitovať použitie onkologickej liečby a zhoršovať prognózu pacientov.

Kardiotoxicita vyvolaná antracyklínmi sa najčastejšie diagnostikuje ako subklinická potenciálne progredujúca kardiálna dysfunkcia ľavej komory a zlyhávania srdca [10,13].

Antracyklínová kardiotoxicita patrí k tzv. 1. typu kardiotoxicity, ktorá je závislá od kumulatívnej dávky a máva ireverzibilný charakter, ak nie je včas rozpoznaná (na rozdiel od 2. typu kardiotoxicity, ktorá nie je závislá od dávky, väčšinou je reverzibilná a najčastejšie je spojená s biologickou liečbou).

Bezpečná kumulatívna dávka antracyklínov však neexistuje.

Podľa renomovanej spoločnosti American Society of Clinical Oncology (ASCO) za rizikových pre vývoj kardiálnej dysfunkcie/zlyhávania srdca po liečbe antracyklínmi by mali byť považovaní pacienti, ktorých liečba zahŕňa

- vysoké dávky antracyklínov (doxorubicín  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> alebo epirubicín  $\geq 600$  mg/m<sup>2</sup>)
- vysoké dávky rádioterapie (> 30 Gy) zasahujúce oblasť srdca
- nižšie dávky antracyklínov (doxorubicín < 250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicín < 600 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s nízkymi dávkami rádioterapie (< 30 Gy) v oblasti zasahujúcej srdce.

Rizikovými bývajú aj pacienti po liečbe nižšími dávkami antracyklínov alebo trastuzumabu, ak majú:

- viaceré rizikové KV-faktory ( $\geq 2$  rizikové faktory), zahŕňajúce dyslipidémiu, fajčenie, hypertenziu, diabetes, obezitu, a to po čas aj po ukončení terapie

- vyšší vek ( $\geq 60$  rokov) počas onkologickej liečby
- poškodenú funkciu srdca (hranične nízka ejekčná frakcia ľavej komory 50–55 %)
- anamnézu infarktu myokardu alebo chlopňové chyby v čase pred a počas terapie

Riziková môže byť aj liečba nižšími dávkami antracyklínov s následnou cieleňou liečbou trastuzumabom (antiHER2 protilátkou v sekvenčnej terapii) [9].

Podľa viacerých autorov so zvýšeným rizikom KVO u onkologických pacientov liečených antracyklínmi súvisí aj detský vek (najmä menej ako 5 rokov) v čase diagnózy, nedostatok pohybovej aktivity/sedavý životný štýl, nezdravá strava/zvýšený kalorický príjem, zvýšená konzumácia alkoholu, zmeny v zložení črevného mikrobiómu, genetické faktory a ďalšie [8,14,15].

### Patofyziologické mechanizmy antracyklínovej kardiotoxicity

Antracyklíny boli zavedené do liečby onkologických pacientov už pred 6 dekadami. Dodnes však stále pribúdajú nové poznatky o patofyziológii ich kardiotoxicity.

Cytostatický efekt antracyklínov spočíva v inhibícii nukleových kyselín (DNA, RNA) a inhibícii štiepenia DNA topoizomerázou 2 (Top2). Antracyklíny spôsobujú poškodenie jednotlivých bunkových štruktúr a membrán, ireverzibilný zánik kardiomyocytov a poškodenie iných buniek v srdci, s možným následkom kardiálnej dysfunkcie, zlyhania srdca alebo ischémie.

V priebehu rokov sa formulovalo viacero teórií opisujúcich patomechanizmus antracyklínovej kardiotoxicity. Je zrejmé, že pôsobenie antracyklínov je multifaktoriálne a pomerne zložitú. Cytostatický efekt antracyklínov spočíva v inhibícii replikácie nukleových kyselín a inhibícii štiepenia DNA topoizomerázou 2 alfa.

Za najdôležitejší mechanizmus kardiotoxicity sa dlho považovala tvorba voľných kyslíkových radikálov (Reactive Oxygen Species – ROS) a oxidačný stres. Tvorba ROS prebieha viacerými cestami. Antracyklíny vstupujú do bunky a chinónová časť ich molekuly podlieha redoxným reakciám. Pritom sa tvoria voľné radikály enzýmovou cestou prostredníctvom dýchacieho reťazca v mitochondriách a neenzýmovou cestou, ktorá zahŕňa priamu interakciu medzi antracyklínmi a vnútrobunkovými iónmi železa. ROS spôsobujú poškodenie mitochondrií, iných organel aj bunkovej membrány a peroxidáciu lipidov, čo vedie k nedostatočnej produkcii energie a zvýšeniu priepustnosti bunkovej membrány. Následne dochádza k preťaženiu kardiomyocytov vápnikom s aktiváciou proteáz, fosfolipáz a endonukleáz. Okrem toho sú kardiomyocyty obzvlášť citlivé na pôsobenie ROS, pretože obsahujú menšie množstvo antioxidantných enzýmov (superoxid dismutáza, kataláza). V ostatných rokoch sa považuje za kritický mechanizmus antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity inhibícia topoizomerázy 2 beta. DNA topoizomeráza je enzým, ktorý rozpletá molekulu DNA, čím

odstraňuje nežiaduce napätie v nej a je veľmi dôležitá pre normálne delenie buniek. Topoizomeráza 2 existuje vo forme 2 izoenzýmov Top2alfa a Top2beta. Top2alfa je nadmerne exprimovaná v proliferujúcich bunkách, predovšetkým nádorových. Je nevyhnutná pre oddelenie chromosómov a jej expresia sa mení počas bunkového cyklu s maximom vo fáze G2/M. Naopak, Top2beta sa produkuje najmä v neproliferujúcich bunkách ako sú kardiomyocyty a jej expresia ostáva konštantná počas celého bunkového cyklu. Doxorubicín uplatňuje svoj cytotoxický účinok interkaláciou DNA. Viaže sa na DNA a Top2 izoenzým. Po naviazaní na Top2alfa, komplex inhibuje replikáciu DNA, zastavuje bunkový cyklus a indukuje apoptózu v proliferujúcich nádorových bunkách. Inak je to pri väzbe na Top2beta, čo vedie v kardiomyocytoch k abnormalitám v tumor supresorovom géne *p53* a beta-adrenergnej signalizácii, k poškodeniu hospodárenia s vápnikom, mitochondriálnej dysfunkcii a tvorbe ROS. Iné mechanizmy, ktoré postihujú Top2–DNA komplex, môžu tiež hrať úlohu v cytotoxicite antracyklínov. GTP-áza Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) je esenciálny regulátor poškodenia DNA po inhibícii topoizomerázy 2 antracyklínmi. Rac1 je tiež podjednotkou NADPH-oxidázy a je nevyhnutná pre jej aktiváciu a tvorbu ROS v animálnom modeli doxorubicínom-indukovanej kardiotoxicity, špecifická delécia Rac1 v kardiomyocytoch viedla k redukcii tvorby ROS, zníženiu apoptózy a zlepšeniu funkcie myokardu. Antracyklíny môžu postihovať aj progenitorové bunky v srdci, čo vedie k porušenej odpovedi na negatívny stresor a opravu poškodení. Medzi ďalšie možné mechanizmy kardiotoxicity zaraďujeme nárast autofagickej aktivity v kardiomyocytoch, aktiváciu ubikvitín-proteazómového komplexu, úlohu alkoholových metabolitov antracyklínov, zníženie expresie mRNA pre  $Ca^{2+}$  adenosíntrifosfatázu sarkoplazmatického retikula, uvoľňovanie TNFalfa a IL1, ovplyvnenie cytoskeletálneho proteínu dystrofínu, disrupciu proteínu titínu v sarkomérach a iné [4].

### Klinické formy antracyklínovej kardiotoxicity

Antracyklínová kardiotoxicita sa klasifikuje ako akútna, subakútna a neskorá.

Akútna kardiotoxicita vzniká počas 24 hodín od podania antracyklínu, máva väčšinou prechodný charakter. Prejavuje sa ako arytmie, zmeny EKG, redukcia kontraktility myokardu.

Subakútna (chronická) kardiotoxicita sa objavuje počas 1. roka po ukončení antracyklínovej liečby, môže potenciálne progredovať. Manifestuje sa ako myoperikarditída, arytmie, dilatačná alebo reštrikčná kardiomyopatia a zlyhanie srdca.

Neskorá kardiotoxicita sa prejavuje viac ako 1 rok po ukončení liečby, a to ako kardiálna dysfunkcia (často subklinická, avšak potenciálne progredujúca) dilatačná alebo reštrikčná kardiomyopatia, zlyhávanie srdca alebo komorové arytmie. Neskorá antracyklínová kardiotoxicita sa vyskytuje po asymptomatickej latentnej perióde s odstupom viac ako 1 rok po ukončení kardiotoxickej liečby. Zisťuje sa aj s od-

stupom 10–30 rokov (prípadne aj viac) po prvej antracyklínovej expozícii [16]. Príčinou oneskorenia symptomatickej kardiotoxicity sú kompenzačné mechanizmy myokardu, ktoré sa však môžu vyčerpať a prípadné ďalšie záťažové situácie (ako napríklad intenzívna fyzická námaha, infekcie, operácie, akcelerovaný somatický rast, starnutie) po ukončení liečby môžu prispieť k ďalším stratám kardiomyocytov a k prechodu subklinickej kardiotoxicity do klinickej.

Neskorá antracyklínmi vyvolaná kardiotoxicita býva závažnejšia ako akútna.

## Prevencia antracyklínovej kardiotoxicity so zameraním na statíny

**Pred začatím antracyklínovej liečby** je potrebné sa zameriavať na modifikáciu reverzibilných rizikových faktorov (najmä hypertenzie a dyslipidémie) a liečbu KV-komorbídít.

Pri znižovaní KV-toxicity antracyklínov sa v praxi uplatňuje:

- podávanie nižších dávok antracyklínov, liposomálnych antracyklínov
- podávanie menej kardiotoxických antracyklínov, podávanie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEi), blokátorov AT<sub>1</sub>-receptorov pre angiotenzín II (ARB), beta-blokátorov (BB) a statínov, prípadne podávanie dexrazoxanu [13]

Dexrazoxan zostáva jediným liekom schváleným FDA a EMA na prevenciu kardiotoxicity súvisiacej s antracyklínmi. Klinické štúdie konzistentne preukazujú účinnosť dexrazoxanu pri znižovaní rizika zlyhávania srdca u pacientov liečených antracyklínom [10].

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. Hlavným kardioprotektívnym mechanizmom dexrazoxanu je zmena konfigurácie Top2β v kardiomyocytoch na formu uzavretej svorky prostredníctvom naviazania sa na jej ATP väzobné miesto, čím bráni antracyklínom vo väzbe na Top2β a tvorbe komplexu Top2 antracyklín-DNA.

**Počas antracyklínovej terapie** – Podľa konsenzuálnych odporúčaní medzinárodnej spoločnosti European Society of Medical Oncology (ESMO) je u asymptomatického pacienta s normálnou hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) vhodné pred zahájením potenciálne kardiotoxikkej liečby zvážiť prídanie kardioprotektívnej liečby (ACEi/ARB, a/alebo BB), ak ju už pacient neužíva a opakovať vyšetrenie EFLK/GLS (Global Longitudinal Strain) každé 3 mesiace. V prípade asymptomatických pacientov liečených antracyklínmi s poklesom EFLK o  $\geq 10\%$ , avšak bez poklesu  $< 50\%$ , alebo s poklesom EFLK  $< 50\%$ , ale  $\geq 40\%$  je odporúčané zvážiť zahájenie kardioprotektívnej liečby (ACEi/ARB, a/alebo BB), ak je prítomná konkomitantná ischemická choroba srdca, zvážiť liečbu statínmi a kontrolovať EFLK každých 3–6 týždňov až do vzostupu EFLK na  $\geq 50\%$ .

Na zváženie je vyšetrenie kardiálnych biomarkerov a fyzikálne vyšetrenie so zameraním na možné kardiálne poškodenie pred každou dávkou antracyklínov. Vyšetrenie EFLK je odporúčané pred každým druhým cyklom chemoterapie na báze antracyklínov. V liečbe antracyklínmi je možné pokračovať ak je EFLK  $\geq 50\%$  so významným poklesom GLS ( $> 15\%$ ), alebo zvýšením kardiálnych biomarkerov nad normálne hodnoty. U takýchto pacientov je odporúčané zvážiť prídanie ACEi/ARB, a/alebo betablokátorov. V prípade pacientov so strednou, alebo ťažkou symptomatickou, alebo asymptomatickou kardiálnou dysfunkciou, ktorí vyžadujú pokračujúcu liečbu na báze antracyklínov sa odporúča zvážiť neantracyklínový režim, alebo liposomálnu formuláciu antracyklínu, prípadne použitie dexrazoxanu.

Aj počas onkologickej liečby (aj po jej ukončení) sa zdôrazňuje zdravý životný štýl s primeranou pohybovou aktivitou [17].

**Po ukončení antracyklínovej liečby** – V prípade asymptomatických pacientov, ktorí boli liečení kardiotoxickou liečbou a majú normálnu kardiálnu funkciu, je podľa ESMO konsenzu odporúčané zvážiť kontrolu EFLK s cieľom včasného záchytu možného poklesu asymptomatickej ľavokomorovej dysfunkcie a vyšetrenie kardiálnych biomarkerov po 6–12 mesiacoch a po 2 rokoch od ukončenia liečby [4]. Podľa aktuálne platných odporúčaní ESC je vhodné u všetkých pacientov po potenciálne kardiotoxikkej onkologickej liečbe ročné zhodnotenie KV-rizika a v prípade nových symptómov odoslanie pacienta ku kardiológovi. V prípade stredného KV-rizika je odporúčané transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) každých 5 rokov a u pacientov s vysokým rizikom je TTE odporúčané každé 2 roky v prípade dospelých pacientov, ktorí absolvovali onkologickú liečbu v detskom a adolescentnom veku a u pacientov s vysokým rizikom po onkologickej liečbe v dospelosti TTE v 1., 3. a 5. roku po liečbe a následne každých 5 rokov [11]. Pacienti s rozvojom ľavokomorovej dysfunkcie, alebo kardiálneho zlyhania následkom onkologickej liečby by mali zostať v sledovaní a liečbe kardiológa natrvalo. Pacienti po absolvovaní rádioterapie na oblasť hrudníka by mali absolvovať pravidelné vyšetrenia s cieľom včasného záchytu postihnutia koronárnych ciev a ischemie, ako aj postihnutia chlopní, aj v prípade že sú asymptomatickí, a to 5 rokov od ukončenia liečby a následne každých 3–5 rokov. Pacientom, ktorí podstupujú onkologickú liečbu a prežívajú po onkologickej liečbe je odporúčaná pravidelná pohybová aktivita, zdravá strava a udržiavanie ideálnej telesnej hmotnosti.

Perspektívnou výskumnou oblasťou kardiokológie v ostatných rokoch je efektívnosť statínov v kardioprotekcii antracyklínovej kardiotoxicity aj u pacientov bez dyslipidémie.

Statíny by mohli pomáhať predchádzať kardiotoxicite vyvolanej antracyklínmi prostredníctvom pleiotropných účinkov, ku ktorým patria:

- antioxidačné vlastnosti
- protizápalové účinky
- zlepšenie endotelovej funkcie

- antitrombotický efekt
- stabilizácia aterosklerotických plátov a antiproliferačné pôsobenie
- imunomodulačné účinky

Statíny inhibujú malé Ras-homologické (Rho) GTP-ázy, čím znižujú inhibíciu topoizomerázy 2 a tvorbu ROS [19]. Zvyšujú tiež hladiny superoxidodismutázy 2 (SOD2), čím je možné zabrániť oxidačnému poškodeniu a inhibujú apoptózu sprostredkovanú kaspázou-3 v kardiomyocytoch.

Protizápalové účinky statínov znižujú profibrotické a prozápalové cytokíny, ako sú TNF $\alpha$  a IL6.

Antracyklíny akcelerujú vaskulárnu dysfunkciu (endotelovú dysfunkciu a tuhosť elastických artérií), čím tiež podporujú KV-toxicitu [20]. Statíny zlepšujú endotelovú dysfunkciu prostredníctvom oxidu dusnatého a redukcie zápalu. Tým sa zachováva integrita vaskulárneho systému a znižuje sa riziko následných KV-komplikácií.

V ostatnej dekáde boli publikované 4 randomizované štúdie, ktoré hodnotili kardioprotektívnu úlohu statínov u onkologických pacientov liečených terapiou obsahujúcou antracyklíny.

Štúdia STOP-CA bola multicentrická (z 9 centier USA a Kanady), dvojito zaslepená, randomizovaná kontrolovaná štúdia, v ktorej sa porovnával atorvastatín v dávke 40 mg denne s placebom u 300 pacientov s lymfómom liečeným antracyklínovým režimom (150 pacientov v skupine s atorvastatínom a 150 pacientov v ramene s placebom). Primárny endpoint, definovaný ako podiel pacientov s  $\geq 10\%$  absolútnym poklesom EFLK z hodnoty pred antracyklínovou liečbou na finálnu hodnotu EFLK  $< 55\%$  počas 12 mesiacov. Tento pokles sa vyskytoval častejšie v skupine s placebom v porovnaní so skupinou s atorvastatínom (22 % vs 9 %, resp.  $P = 0,002$ ). Počas 24 mesiacov sa zistili 3 % prípadov so zlyhávaním srdca v skupine s atorvastatínom a 6 % v skupine s placebom ( $P = 0,26$ ). Atorvastatín redukoval incidenciu kardiálnej dysfunkcie, avšak neznižil počet prípadov so zlyhávaním srdca [21].

Ďalšia randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia u 89 pacientiek s karcinómom prsníka sa zaoberala účinkom rosuvastatínu na prevenciu kardiotoxicity vyvolanej antracyklínovou chemoterapiou. Po 6 mesiacoch sledovania bola redukcia EFLK zistená v kontrolnej skupine s placebom, avšak nie v skupine s rosuvastatínom ( $P = 0,012$ ) [22].

V rámci programu National Cancer Institute Community Oncology Research Program sa v 31 centrách v USA uskutočnila dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 24-mesačná randomizovaná štúdia s dávkou 40 mg atorvastatínu denne podávaného pacientkam s karcinómom prsníka alebo lymfómom liečeným antracyklínovou liečbou ( $n = 249$ ). Pred liečbou a potom s časovým odstupom 6 a 24 mesiacov po začatí podávania doxorubicínu boli sledované pomocou magnetickej rezonancie srdca parametre ľavej komory a EFLK ako aj kognitívne funkcie a sérové markery zápalu. Výsledkom štúdie bol nesignifikantný rozdiel

v EFLK po 24 mesiacoch medzi skupinou s placebom a skupinou liečenou atorvastatínom ( $P = 0,93$ ). V oboch ramenách štúdie podobné percento pacientiek zaznamenalo redukciju EF o 10 % [23].

V kanadskej multicentrickej randomizovanej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovannej štúdií bolo zahrnutých 112 pacientiek s karcinómom prsníka so zvýšeným rizikom antracyklínovou chemoterapiou indukovaného KVO (podľa usmernení ASCO náhodne zaradení do skupiny s atorvastatínom 40 mg ( $N = 54$ ) alebo placebom raz denne ( $N = 58$ ). Magnetická rezonancia srdca bola vykonaná pred podaním antracyklínov a do 4 týždňov po ich podaní. Biomarkery v krvi sa merali v každom cykle. Primárnym výsledkom bola EF po podaní antracyklínov, upravená podľa východiskovej hodnoty. Kardiálna dysfunkcia bola definovaná ako pokles EF o  $> 10\%$  na  $< 53\%$ . Sekundárne endpointy zahŕňali remodeláciu ľavej komory, zmeny tkaniva myokardu (zápal, fibróza), vysoko senzitivný troponín I a natriuretický peptid BNP.

Hodnoty EFLK po antracyklíne sa nelíšili medzi skupinou s atorvastatínom a skupinou s placebom ( $P = 0,34$ ). Ani v ďalších sledovaných charakteristikách neboli zaznamenané žiadne významné rozdiely medzi oboma ramenami. Tiež incidenciu kardiálnej dysfunkcie bola podobná (4 % vs 4 %,  $P \geq 0,99$ ) [24].

Nekonzistentnosť výsledkov uvedených štúdií zaoberajúcich sa úlohou statínov v kardioprotekcii po podávaní antracyklínovej kuratívnej liečby je možné vysvetliť rozdielmi v populáciách pacientov, rozdielmi v KV-riziku pacientov, vo veľkosti súborov a tiež dĺžkou sledovania.

Aj keď nedávno publikované štúdie priniesli nejednoznačné výsledky, v roku 2023 bolo v American Journal of Cardiology publikované systematické review a metaanalýza ktorá okrem 4 uvedených randomizovaných štúdií zahrnila aj dávnejšiu štúdiu autorov Acar Z et al z roku 2011 s malým počtom pacientov [25]. V tejto metaanalýze na celkovom počte 808 pacientov (z toho 401 so statínom a 407 s placebom) bolo preukázané, že u pacientov podstupujúcich antracyklínovú chemoterapiu boli statíny asociované so štatisticky významne nižším rizikom vzniku kardiálnej dysfunkcie a zároveň, že statíny boli spojené so signifikantne nižším poklesom priemernej EFLK u pacientov liečených antracyklínmi [26].

## Záver

Kardiotoxicita antracyklínov si naďalej vyžaduje pozornosť zameranú na nové možnosti jej prevencie, keďže tieto cytostatiká zostávajú dôležitou súčasťou chemoterapie u veľkého počtu onkologických pacientov pri viacerých onkologických diagnózach.

Redukcia antracyklínovej kardiotoxicity má vychádzať aj zo zlepšujúceho sa poznania molekulovej patofyziológie KV-komplikácií navodených antracyklínmi. Napriek pribúdajúcim poznatkom o patogenéze kardiotoxicity antracyklínov je stále potrebné hľadať odpovede na mnohé nezodpovedané otázky prostredníctvom správne dizajnovaného základ-

ného a translačného výskumu a randomizovaných klinických štúdií na väčších súboroch pacientov s ich dlhším sledovaním.

Hoci dôkazy podporujúce použitie statínov ako kardioprotektívnej liečby kardiotoxicity vyvolanej antracyklínmi nie sú jednoznačné, pozitívne výsledky najväčšej zo štúdií (STOP-CA) a metaanalýzy sú povzbudivé.

Viaceri experti navrhujú, že statíny by sa mohli zväziť u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom rozvoja kardiálnej dysfunkcie indukovanej antracyklínovou chemoterapiou a že platné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti týkajúce sa kardiokonkrológie z roku 2022 by sa mali aktualizovať aj na základe výsledkov najnovších randomizovaných klinických štúdií s použitím statínov v prevencii antracyklínovej kardiotoxicity.

## Literatúra

- Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019; 40(48): 3889–3897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>>.
- Florido R, Daya NR, Ndumele CE et al. Cardiovascular Disease Risk Among Cancer Survivors: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(1): 22–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.042>>.
- Grilz E, Posch F, Nopp S et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs persons without cancer—a nationwide analysis. *Eur Heart J* 2021; 42(23): 2299–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab171>>.
- Mladosičová B (ed). *Kardiokonkrológie*. 2. ed. Grada Publishing: Praha 2014. ISBN 978–80–247–4838–2.
- Ball S, Ghosh RK, Wongsangsakol S et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Card* 2019; 74(13): 1714–1727. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.079>>.
- Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R 64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/bcr2901>>.
- Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019; 40(48): 3898–3900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz781>>.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al. [International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group]. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): e123–36. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)>.
- Armenian SH, 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>>.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. [ESC Scientific Document Group]. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4229–4361. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>>.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 171–190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>>.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE et al. [ESC/EAS Scientific Document Group]. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025; 46(42): 4359–4378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>>. Erratum in: *Eur Heart J* 2025; ehaf1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf1036>>.
- Camilli M, Cipolla CM, Dent S et al. Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2024; 6(5): 655–677. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.016>>.
- Reinbolt RE, Patel R, Pan X et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2173–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3008-y>>.
- Al-Otaibi TK, Weitzman B, Tahir UA et al. Genetics of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 867873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.867873>>.
- Faktorová X, Luknár M, Zelinková Z et al. Závažné zlyhávanie srdca a arytmia po protinádorovej liečbe podávanej v detstve. [Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer]. *Vnitr Lek* 2022; 68(E-1): 22–26.
- Spadafora L, Di Muro FM, Intonti C et al. Lifestyle and Pharmacological Interventions to Prevent Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Cancer Patients. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025; 12(6): 212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcdd12060212>>.
- Rečková M. Kardiotoxicita systémovej onkologickej liečby z pohľadu onkológa. *Kardiol Prax* 2022; 20(4): 207–211.
- Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis* 2017; 8(1): e2564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2016.418>>.
- Clayton ZS, Hutton DA, Mahoney SA et al. Anthracycline chemotherapy-mediated vascular dysfunction as a model of accelerated vascular aging. *Aging Cancer* 2021; 2(1–2): 45–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/aac2.12033>>.
- Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(6): 528–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.11887>>.
- Nabati M, Janbabai G, Esmailian J et al. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019; 24(3): 233–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1074248418821721>>.
- Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid* 2022; 1(9): 10.1056/evidoa2200097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2200097>>.
- Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9(6): 515–525. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad031>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025>>.
- Agarwal S, Guha A, Krishan S et al. Statins for Primary Prevention of Anthracycline Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol* 2023; 206: 63–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.08.123>>.