

# Powikłania kardiologiczne w leczeniu antybiotykami antracyklinowymi

Autorzy: Monika Błądek, Justyna Bogdan, Benedykt Baljon SKN Immunologii; Opiekun pracy: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Tabarkiewicz

## Wprowadzenie

Antybiotyki antracyklinowe stosowane są w terapii chorób onkologicznych od lat 60. XX wieku. Zajmują one wysoką pozycję w leczeniu najczęściej występujących nowotworów takich jak: rak piersi, rak jajnika, rak płuc czy białaczki.

## Działanie kardiotoksyczne

Działanie kardiotoksyczne antracyklin jest powodowane wieloma mechanizmami:

- Wiązaniem się z błonami komórkowymi i interakcją w mechanizmy komórkowe
- Hiperkalcemią
- Nitrowaniem miofibryli i w konsekwencji zaburzeń kurczliwości
- Tworzeniem wolnych rodników
- Zaburzeniem działania mitochondriów, bioenergetyki i ścieżek sygnałowych, co prowadzi do dysfunkcji komórki

Jedną z najpoważniejszych konsekwencji działania wolnych rodników jest zaburzenie metabolizmu żelaza. Poprzez zwiększenie stężenia toksycznej frakcji wolnego żelaza indukowana jest apoptoza kardiomiocytów, co przyczynia się do rozwoju kardiomiopatii.

W wyniku stosowania antybiotyków antracyklinowych zagrożenie powstaniem zastoinowej niewydolności serca wynosi do 16% a zagrożenie powstania przebiegającej bezobjawowo kardiomiopatii do 57%

Najbardziej kardiotoksyczne antracykliny to:

- Doksorubicyna
- Daunorubicyna
- Epirubicyna
- Idarubicyna

## Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych:

- Ryzyko wzrasta wraz z dawką antybiotyku
- Młody wiek
- Płeć żeńska
- Napromieniowanie klatki piersiowej
- Obecność innych czynników ryzyka

Badania pokazują, że większe ryzyko powikłań kardiologicznych u płci żeńskiej szczególnie u pacjentów przed okresem dojrzewania lub po menopauzie może wynikać faktu braku ochronnego działania hormonów płciowych przeciwko zniszczeniom powodowanym przez stosowanie tych antybiotyków.

Do czynników ryzyka należą również: kumulacja dawki, BMI powyżej 30kg/m<sup>2</sup>, wcześniejsza radioterapia i kardiotoksyczne terapie przeciwnowotworowe oraz czynniki genetyczne, demograficzne i styl życia.

## Kardiomiopatia poantracyklinowa

Kardiomiopatia poantracyklinowa jest trwałym nieodwracalnym uszkodzeniem serca powstałym na skutek działania antybiotyków antracyklinowych. Może mieć charakter ostry, podostry lub przewlekły.

Ostry przebieg charakteryzuje się pojawieniem się objawów ostrego uszkodzenia serca w ciągu 24 godzin od podania leku niezależnie od podanej dawki. Wystąpić mogą: arytmie, niespecyficzne zmiany w zapisie EKG, obrzęk płuc, hipotensja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego, niedokrwienie, niewydolność serca.

Skutki uboczne powodowane są zarówno przez sam lek jak i poprzez spowodowany działaniem leku wzrost stężenia katecholamin i histaminy

Przewlekły charakter przejawia się uszkodzeniem serca po 12 miesiącach od ostatniego kursu chemoterapii i ściśle zależy od dawki leku. Rozwija się kardiomiopatia rozstrzeniowa objawiająca się zaburzeniami funkcji skurczowo-rozkurczowej i zaburzeniami rytmu

## Kardiotoksyczność na przykładzie doksorubicyny

Doksorubicyna jest jedną z najczęściej stosowanych antracyklin w leczeniu kostniakomięsaków. Kardiotoksyczność indukowana tą substancją może być wyniszczająca i często śmiertelna w skutkach mimo sukcesu w leczeniu nowotworu. Ostre uszkodzenie serca w młodym wieku powoduje że serce w przyszłości jest bardziej podatne na czynniki stresowe, co powoduje zwiększone ryzyko niedokrwienia i predysponuje do kardiomiopatii. Kardiotoksyczny efekt może rozwinąć się nawet po upływie znaczącej ilości czasu od zakończenia leczenia onkologicznego.

Jak już wspomniano wcześniej kardiotoksyczność antracyklin zależy od zastosowanej dawki. Badania pokazują że u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę większą niż 500mg/m<sup>2</sup> po 10 latach obserwacji odnotowano o 63% rozpowszechnienie dysfunkcji lewej komory, w przeciwieństwie do 18% u tych, którzy otrzymali mniej niż 500 mg/m<sup>2</sup>

## Podsumowanie:

Antybiotyki antracyklinowe niewątpliwie stanowią pomocne narzędzie w walce z nowotworami, jednak skutki uboczne wynikające z ich stosowania są znaczące powodując, że pacjent onkologiczny wymaga również opieki kardiologicznej. Mając na uwadze ten fakt należy stosować je w sposób ostrożny, tak aby możliwie zminimalizować niekorzystny wpływ na organizm, na przykład poprzez stosowanie jak najmniejszej dawki antybiotyku w ściśle określonych wskazaniach. Zastosowanie leczenia uwzględniającego czynniki ryzyka umożliwi terapię z ograniczeniem niepożądanych skutków ubocznych, co pozwoli na lepsze rokowanie pacjentów.

## Bibliografia:

Choroby Serca i Naczyń 2009, tom 6, nr 2, 73–81 Joanna Dudziak, Marek Słomczyński, Lech Torliński

Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:3-12. doi: 10.1200/EDBK\_100015. PMID: 30231396.

Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. Adv Exp Med Biol. 2020;1257:181-192. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0\_15. PMID: 32483740.