

PREVENCIJA I PRAĆENJE KARDIOTOKSIČNOSTI ANTRACIKLINA U DJECE

VESNA HERCEG-ČAVRAK, BRANKO MARINOVIĆ, ŽELJKO CVETKO*

Antraciklini su antibiotici s antineoplastičkim učinkom koji se koriste u liječenju različitih malignih bolesti u djece. Njihovu upotrebu ograničava izrazita kardiotsičnost koja dovodi do nastanka kardiomiopatije i srčane insuficijencije. Iako je tolerancija lijeka individualna, uočena je povećana toksičnost kod viših doza, u mlađe djece i starijih odraslih, kod ženske djece te kod pacijenata koji su liječeni radioterapijom u području srca. Kako ograničavanje ukupne kumulativne doze ne rješava problem kardiotsičnosti u svrhu prevencije pokušane su različite metode: promjena načina primjene lijeka, primjena liposomalnih antraciklinskih pripravaka, primjena kardioprotektivnih lijekova (deksrazoksan), primjena analoga antraciklina s manjom kardiotsičnošću. Navedeni pripravci još nisu u rutinskoj upotrebi u djece. Svakog pacijenta koji se liječi ili je završio liječenje antraciklinima treba kardiološki pratiti. Metode praćenja su elektrokardiografija i ehokardiografija, dok su radioizotopna angiografija i endomiokardijalna biopsija metode koje nisu u svakodnevnoj upotrebi. Prikazan je protokol praćenja pacijenata tijekom kemoterapije i nakon završenog liječenja te smjernice kojih se držimo u procjeni srčane funkcije. Kao što pokazuju rezultati našeg praćenja srčane funkcije 39 pacijenata i 31 zdravog djeteta, važna je detekcija supkliničkih odstupanja koja su u naših pacijenata nađena u 43,6%.

Deskriptori: ANTRACIKLINI; KARDIOTOKSIČNOST; DIJETE

Djeca oboljela od maligne bolesti izložena su toksičnom učinku citostatske i radijacijske terapije na različite organe. Kao i drugi organski sustavi, tako je i kardiovaskularni sustav izložen neželjenom učinku ovakvog liječenja. Toksični učinci na srce i krvne žile mogu biti od supkliničkih pa sve do teških, po život opasnih (1-5). Oni se mogu javiti neposredno uz samo liječenje ili kasnije, više godina nakon završenog liječenja. Pacijenti, dugotrajno preživjeli nakon liječenja maligne bolesti u djetinjstvu, danas predstavljaju sve veću grupu osoba rizičnih za preranu srčanu bolest (2). Citostatiki koji su prepoznati kao najčešći uzročnici oštećenja srca su ciklofosfamid i antraciklini.

Antraciklini su antibiotici s izrazitim antineoplastičkim učinkom (1-9). Prvi lijekovi iz te skupine su daunorubicin

(Daunomycin) i doxorubicin (Adriamycin). Uz uobičajene neželjene učinke kao što su depresija koštane srži, proljev, povraćanje, stomatitis i alopecija, kod njih je uočena specifična toksičnost za srce. Mehanizam antineoplastičkog djelovanja antraciklina je interakcija s DNA, vezanje za stanične membrane i stvaranje slobodnih radikala. Tumori koji najbolje reagiraju na antracikline primijenjene samostalno ili u kombinaciji s dugim antineoplastičkim lijekovima su karcinom jednjaka i dojke, osteosarkomi, sarkomi mekih tkiva, Kaposijev sarkom, te Hodgkin i non-Hodgkin limfomi. Antraciklinski spojevi se koriste kao važna komponenta različitih kemoterapijskih protokola u liječenju malignih bolesti u dječjoj dobi (1-9). Međutim, vrlo brzo nakon što su uvedeni u kliničku praksu u liječenju malignih bolesti u odraslih i u djece, zapažena je kardiotsičnost koja je ograničila njihovu upotrebu (1-9).

Brojna ispitivanja su pokazala da kao posljedica toksičkog djelovanja antraciklina na srce nastaje oštećenje miokarda u smislu toksičkog miokarditisa i/ili miokardiopatije (10). Te promjene u

miokardu mogu rezultirati različitim posljedicama - od diskretnih, supkliničkih promjena, pa do srčane insuficijencije. Stanično oštećenje izazvano antraciklinima rezultat je biokemijskih promjena.

Jedan od najbolje opisanih mehanizama kardiotsičnosti doksorubicina je nastanak slobodnih radikala vezanjem doksorubicina i oksidoreduktaza u mitohondrijima, citoplazmi i sarkoplazmatskom retikulumu. Drugi način nastajanja slobodnih radikala je vezanje doksorubicina, željeza i DNA u terciarni kompleks, koji katalizira prijenos elektrona s glutationa na kisik i omogućuje nastajanje hidroksil radikala (9, 15). Kliničke manifestacije toksičnog učinka antraciklina na srce mogu biti od vrlo blagih ili supkliničkih pa sve do teških, životno ugrožavajućih (25). Toksični učinak antraciklina se može uočiti tijekom terapije, neposredno nakon terapije, odnosno unutar 6 mjeseci od završenog liječenja pa govorimo o ranoj kardiotsičnosti koja može biti akutna i subakutna.

Obično se radi o tranzitornom povećanju srčane frekvencije, promjenama u elektrokardiogramu (niska voltaža QRS-

* Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klinika za pedijatriju
Odjel za kardiologiju

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Vesna Herceg-Čavrak
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10 000 Zagreb, Klaićeva 16
e-mail: vesna.herceg@kdb.hr

kompleksa, promjene ST- spojnice, nizak T- val), pojavi aritmija (supraventrikularnih i ventrikularnih), pojavi perikarditis - miokarditis sindroma ili akutno nastaloj srčanoj insuficijenciji (3). Akutno nastala srčana insuficijencija tijekom liječenja ili neposredno nakon liječenja nije česta i javlja se u oko 1-3% pacijenata, rijetko završava smrću, a najčešće dolazi do oporavka srčane funkcije (1, 2, 28). U 19% pacijenata tijekom terapije nalazimo ehografski vidljive promjene sistoličke funkcije (frakcija skraćenja manja od 30%) a bez simptoma srčane slabosti (1). Pacijenti koji su tijekom liječenja razvili srčanu insuficijenciju češće razvijaju kasnu srčanu insuficijenciju s lošim ishodom (2).

Antraciklini mogu uzrokovati kroničnu kardiotoksičnost koja se manifestira znacima kardiomiopatije koja perzistira i nakon završetka terapije (2, 3, 30). Ovo oštećenje nastaje tijekom prve godine nakon završetka terapije, kroničnog je karaktera s progresivnim pogoršanjem srčane funkcije. Ovo je najčešći oblik kardiotoksičnosti i klinički je najznačajniji. U velikoj studiji Von Hoffa i sur. iz 1979. godine uočeno je da je smrtnost u ovih pacijenata i do 20%, ali kasnije je uočeno da se srčana funkcija poboljšava u 59% pacijenata uz adekvatnu terapiju (3, 31).

Rana kardiotoksičnost antraciklina dobro je poznata i opisana, no zadnjih godina u centru pažnje je tzv. kasna kardiotoksičnost. Naime, primijećeno je da se srčana disfunkcija (sve do srčane insuficijencije) javlja ponekad u pacijenata koji su liječenje antraciklinima uspješno završili pred više od godinu dana, nerijetko pred više godina (1-3, 5, 8, 12, 19, 24, 27). Za definiciju kasne kardiotoksičnosti, između završene kemoterapije i pojave srčane disfunkcije mora proći najmanje godinu dana, tijekom koje je pacijent potpuno bez simptoma od strane srca, a srčana funkcija je normalna. Nakon tog perioda latencije javljaju se znaci srčane disfunkcije koji mogu biti klinički (manifestni) ili supklinički (asimptomatski).

RIZIČNI FAKTORI I INCIDENCIJA

Srčana insuficijencija se javlja u 1-20% pacijenata tijekom ili nakon prim-

jene antraciklina, a izrazito je ovisna o ukupnoj kumulativnoj dozi.

Kasna kardiotoksičnost se u preživjelih više godina nakon maligne bolesti javlja u 5-10% pacijenata (5). Međutim, supklinički znaci srčanog oštećenja (sistoličke i dijastoličke funkcije) koje uočavamo ehokardiografskim praćenjem takvih pacijenata su prisutni u daleko većem postotku 21-65%, a u uvjetima dobutaminskog stresa čak i u 85% pacijenata (5, 8, 18).

Brojni su čimbenici koji utječu na to da li će kod pacijenta liječenog antraciklinima doći do pojave kardiotoksičnosti ili ne. Ukupna kumulativna doza je vrlo važna, i u velikom broju studija postoji povezanost između incidencije kardiotoksičnosti antraciklina i ukupne doze lijeka (3, 4, 7-9, 12, 17). Iako je tolerancija lijeka individualna i nema sigurnih doza, ipak se ne preporučuje se doza iznad 450 mg/m², jer se smatra da se kardiotoksičnost značajno povećava iznad te doze (20). Smatra se da je rizik kardiotoksičnosti značajan ukoliko je ukupna doza lijeka >550 mg/m², te ako je pojedinačna doza > 50 mg/m² pro dozi (30). U pacijenata kod kojih je primijenjena doza bila viša od 550 mg/m² opisana je smrtnost u 20% slučajeva (2).

Primijećeno je da je kardiotoksičnost jače izražena u mlađe djece i osoba starijih od 70 godina, ali ima studija koje ne nalaze povezanost dobi s kardiotoksičnim efektom (8, 19, 20, 24, 26, 27). Neke studije navode da su osobe ženskog spola osjetljivije na antracikline nego muške, što se manifestira kao značajno jača srčana disfunkcija koja je izraženija što je ukupna doza veća (2, 24). Zračenje medijastinuma ili prsišta u području srca je prepoznato kao rizični faktor koji pojačava kardiotoksičnost antraciklina, djelujući prije aditivno nego sinergistički (20).

PATOLOGIJA I MEHANIZAM NASTANKA OŠTEĆENJA

Mehanizam nastanka kasne kardiotoksičnosti nije sasvim jasan, no moguće je da tijekom kemoterapije dolazi do oštećenja određenog broja miocita što rezultira kliničkim ili supkliničkim znacima miokardnog oštećenja. Promjene u miokardu koji je bio izložen antraciklinima su vrlo složene i zahvaćaju subce-

lularne organele uključujući mitohondrije, jezgru, jezgricu, sarkoplazmatski retikulum, lizosome i miofibrile (9, 11). Dva su najčešća tipa oštećenja miocita - gubitak miofibrila unutar miocita i/ili vakuolarna degeneracija. Vakuolarna degeneracija nastaje kao posljedica edema i dilatacije sarkoplazmatskog retikuluma. Ponekad nalazimo samo gubitak miofibrila bez vakuolizacije, a ponekad su te dvije promjene istovremeno prisutne. Jedan od najbolje opisanih mehanizama kardiotoksičnosti doksorubicina je nastanak slobodnih radikala vezanjem doksorubicina i oksidoreduktaza u mitohondrijima, citoplazmi i sarkoplazmatskom retikulumu. Doksorubicin uzrokuje nastanak vrlo toksičnih hidrosilnih radikala koji reaguju s lipidima, proteinima i nukleinskim kiselinama, što rezultira njihovim oštećenjem. Na taj način bivaju oštećeni stanični enzimi, drugi proteini i DNA. Peroksidacija lipida može dovesti do promjena u strukturi stanice, promjena transportnih svojstava membrane i promjena aktivnosti membranskih enzima (9).

Većina tkiva ima nekoliko mehanizama za zaštitu od slobodnih radikala. Miokard je vrlo osjetljiv na toksičke učinke slobodnih radikala, jer sadrži manje količine zaštitnih enzima kao što su superoksid dizmutaza i katalaza.

DETEKCIJA KARDIOTOKSIČNOSTI

Otkrivanje oštećenja miokarda u fazi srčane insuficijencije je zakašnjelo. Potrebne su nam metode koje otkrivaju oštećenje srca u ranoj fazi prije nastanka simptoma. EKG je najčešće korištena i najdostupnija pretraga ali od ograničene koristi. Najčešće promjene u EKG- u su niska voltaža QRS- kompleksa, ST i T abnormalnosti, nizak ili negativan T- val kao znaci akutne kardiotoksičnosti, te produženje QTc intervala kao mogući znak kasnog supkliničkog oštećenja srca (36, 37). Osobit je naglasak na produženje QTc intervala koji bi mogao biti pretskazateljem povećanog rizika za srčanu insuficijenciju.

Ehokardiografija je dostupna, nein-vazivna, bezbolna metoda koja nije štetna i može se ponavljati. U brojnim studijama pokušalo se ustanoviti koji su to pokazatelji ultrazvučnog prikaza koji najbolje odražavaju oštećenje funkcije

sreca nakon liječenja antraciklinima. Važan parametar za ocjenu srčane funkcije je kontraktilitet lijeve klijetke.

Standardno korišteni pokazatelji sistoličke funkcije su ejekcijska frakcija (EF) i frakcija skraćivanja (FS). Međutim, ovi su parametri ovisni, osim o kontraktilitetu, o volumnom i tlačnom opterećenju te se mijenjaju u uvjetima povišene temperature, anemije, intravenske infuzije tekućine i dr. Osjetljiviji pokazatelj sistoličke funkcije je srednja brzina cirkumferentnog skraćivanja vlakana lijeve klijetke korigirana za frekvenciju (VCFc) (engl. velocity of circumferential fiber shortening) koja, osim o kontraktilitetu, ovisi o tlačnom opterećenju. Bolju informaciju o kontraktilnosti miokarda daje nam cirkumferentni ili meridijanski telesistolički stres na stijenk (engl. circumferential, meridional end-systolic wall stress) (ESWS) koji u sebi uključuje dimenzije LV (telesistoličku dimenziju LV, debljinu stijenke LV u telesistoli) i vrijednosti krvnog tlaka. On je osjetljiv pokazatelj srčane disfunkcije ali kompliciran za mjerenje te se u praksi mogu koristiti srednji arterijski tlak i tlak u vrhu sistole za računanje stresa na stijenk u sredini sistole (MSWS) i na vrhu sistole (PSWS). Ocjena dijastoličke funkcije moguća je primjenom doplera, određivanjem omjera između vršne brzine ranog dijastoličkog punjenja (E) i vršne brzine kasnog dijastoličkog punjenja (A) E/A, zatim izovolumetrijskog vremena relaksacije (IVRT), akceleracijskog i deceleracijskog vremena protoka kroz mitralno ušće. Određivanje ejekcijske frakcije (EF) kao pokazatelja sistoličke funkcije lijeve klijetke je moguće i radioizotopnom metodom. Prednost ove metode pred ehokardiografskim određivanjem EF je njezina nezavisnost od geometrije lijeve klijetke (14). Najveći nedostatak ove metode je primjena radioizotopa i određena doza zračenja za cijelo tijelo, osobito kod pacijenata kod kojih je prethodno primijenjena kemoterapija (14).

Endomiokardijalna biopsija: U različitim studijama uočeno je da oko 50% pacijenata liječenih antraciklinima ima histološke promjene miokarda (20). Međutim, nije uočena linearna korelacija težine patoloških promjena, funkcionalnih odstupanja i prisutnih simptoma srčane disfunkcije (9, 14). Čini se ipak da

se histološke promjene uočavaju znatno ranije nego funkcionalno ili kliničko odstupanje (9).

PREVENCIJA KARDIOTOKSIČNOSTI

Više strategija je razrađeno u svrhu prevencije kardiotoksičnosti antraciklina. Međutim, osnovni uvjet za svaku od njih je da ne smije smanjiti antineoplastički učinak lijeka.

Prilagodba doze doksorubicina svakom pacijentu

Bilo je prijedloga da se ukupne doze antraciklina ograniče na što je moguće niže vrijednosti koje su još učinkovite u liječenju neoplazmi. Međutim, značajne razlike u osjetljivosti svakog pojedinog pacijenta na antracikline ometaju donošenje fiksnih uputa o primjeni najnižih doza. Naime, takvim bismo pristupom uskratili potencijalnu korist od maksimalnog antineoplastičkog efekta onim pacijentima koji dobro toleriraju više doze (9). To zahtijeva pažljivi monitoring i titriranje ukupne kumulativne doze lijeka. Međutim, na žalost, nema specifičnih biokemijskih markera koji bi odredili individualnu osjetljivost za antraciklinsku kardiotoksičnost.

Primjena doksorubicina u više manjih doza

Uočeno je da se kardiomiopatija kao posljedica primjene doksorubicina javlja u manjem postotku ukoliko je ukupna kumulativna doza podijeljena u više manjih doza odnosno nakon primjene kontinuirane infuzije (tijekom 24-48 sati) (9,14). Neki autori ne nalaze prednosti kontinuirane infuzije pred brzom a uočen je nešto veći postotak mukozitisa uz kontinuiranu infuziju. Zbog neugodnih posljedica u smislu nekroze tkiva kod paravenozne aplikacije ovaj način primjene nije u širokoj upotrebi. Moguće objašnjenje za manji kardiotoksični učinak su niže vršne doze lijeka primjenom manjih doza odnosno dužom infuzijom.

Modifikacija doksorubicinskog pripravka

U cilju smanjenja kardiotoksičnosti razvijeni su kompleksni doksorubicina s

različitim supstancama kao što su liposomi, DNA, dekstran i albumini. Svrha takvih pripravaka je da sporo otpuštaju doksorubicin i da preveniraju visoke razine lijeka u krvi.

U studiji Jaina i sur. iz 1999. godine koja je ispitivala novi liposomalni pripravak doksorubicina D-99 uočena je značajno manja kardiotoksičnost i toksičnost za probavni trakt uz održanu antitumorsku aktivnost (9). Studije koje su ispitivale doksorubicin-DNA kompleks i doksorubicin-dekstran kompleks dale su dvojbene rezultate na životinjama, pa pripravci nisu ispitivani na ljudima.

Kardioprotektivni lijekovi

Ispitivani su brojni lijekovi u različitim eksperimentalnim modelima koji bi mogli potencijalno imati učinak na smanjenje kardiotoksičnosti doksorubicina mijenjajući njegova biokemijska svojstva ukoliko se primjenjuju zajedno s njim.

Lista takvih lijekova je duga, navedeni su samo neki: adenozin, antihistaminski lijekovi (H1 i H2 blokatori), beta blokatori, inozin, metilprednizolon, soli bizmuta, tetraciklini, ibuprofen, dekstran i drugi. Niti jedan od tih lijekova nije pokazao naročiti efekat u smanjenju kardiotoksičnosti. Bolje rezultate su pokazali blokatori kalcijevih kanala, amifostin i L-karnitin (9).

Danas se razvijaju dvije skupine lijekova za koje je dokazano da smanjuju kardiotoksičnost doksorubicina (9).

Prva grupa su tzv. "hvatači slobodnih radikala" i njihova se primjena čini korisnom (9). To su: superoksid dismutaza, katalaza, koenzim Q10, visoke doze E vitamina, N-acetilcistein i selen. Također, dobri rezultati su objavljeni i nakon primjene probukola.

Druga grupa lijekova koja je zadnjih godina u središtu interesa su derivati dioksopiperazina strukture slične etilendiamintetraoctenoj kiselini (EDTA). Nakon ulaska u stanicu oni vežu jonizirano željezo, čime onemogućuju vezanje doksorubicina sa željezom i preveniraju stvaranje slobodnih radikala. Poznati lijek iz ove skupine je deksrazoksan (ICRF-187, Zinacard) odobren od Agencije za hranu i lijekove (Food and Drug

Tablica 1.
Praćenje kardiotoksičnosti antraciklina

Table 1
Monitoring for anthracycline cardiotoxicity

Praćenje kardiotoksičnosti antraciklina											
Ime i prezime:					Dijagnoza:						
Datum rođenja:					Radioterapija:						
Datum dijagnoze:											
Protokol:											
DATUM	Uk. doza (mg/m ²)	BSA (m ²)		FS (%)	LVIDd (cm)	LVPWd (cm)	E (ms-1)	A (ms-1)	E/A	Komentari	

Kardiotoksični agensi: Svi ANTRACIKLINSKI pripravci - Adriamycin (Doxorubicin, Daunorubicin), Rubidomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantrone, visoke doze Ciklofosfamida, radioterapija u području srca

Administration, FDA) kao lijek za prevenciju kardiotoksičnog učinka doksorubicina u žena s karcinomom dojke koje su primile 300 mg/m² doksorubicina. Upotreba deksrazoksana omogućuje primjenu većih kumulativnih doza doksorubicina.

U nekim studijama je incidencija srčane insuficijencije bila 3% u grupi koja je primala doksorubicin s deksrazoksanom, za razliku od 22% u kontrolnoj skupini gdje su pacijenti dobivali samo doksorubicin (9). Primijenjen u više studija u pacijentica, oboljelih od karcinoma dojke, koje su imale jedan ili više rizika od strane srca, omogućio je liječenje doksorubicinom u dozi 450-900 mg/m² bez pojave kliničkih ili laboratorijskih znakova kardiotoksičnosti.

Smanjenje kardiotoksičnog učinka doksorubicina je dokazano, ali nije sasvim sigurno da li deksrazoksan ipak umanjuje njegov antineoplastički efekat, osobito ako se primjena započne rano u tijeku terapije (9). Osim toga djeluje mijelosupresivno, te ga neki autori odbacuju. U djece još nije dokazana njegova sigurnost i učinkovitost.

Razvoj manje toksičnih analoga doksorubicina

Čine se značajni napori da se razvije analog doksorubicina koji bi imao viši terapijsko/toksički omjer. Unatoč obećavajućim rezultatima na životinjskim modelima, do sada nije pronađen niti jedan analog koji ne bi bio kardiotoksičan uz isti antineoplastički učinak. Epirubicin, ezorubicin, aklarubicin i karmimomicin se ne razlikuju mnogo po kardiotoksičnosti od doksorubicina.

PRAĆENJE PACIJENATA U TIJEKU I NAKON ZAVRŠENOG LIJEČENJA ANTRACIKLINIMA

Iako mišljenja o načinu praćenja pacijenata i modifikaciji doze nisu u potpunosti usuglašena, nužno je ipak prikloniti se određenom protokolu. Preporuke Odbora za kardiologiju Grupe za dječju onkologiju (CCSG) iz 1992. godine su bazirane na praćenju parametara e- jekcijske faze (FS, EF) ehokardiografski i radioizotopnom angiokardiografijom (RIA) (34).

Međutim, prihvaćena je ocjena da se RIA ne može rutinski izvoditi iz tehničkih razloga, odnosno da je preskupa za takvu primjenu, te je preporučeno da

tada ehokardiografsko praćenje bude kontinuirano i redovito, a RIA samo metoda za potvrdu patoloških nalaza. Značajnim pogoršanjem srčane funkcije smatra se pad FS za više od 10% u odnosu na prethodni pregled ili FS ≤ 29%, u RIA metodi pad LVEF više od 10% u odnosu na prethodni nalaz ili LVEF ≤ 55%.

Svaki pacijent mora prije početka liječenja antraciklinima imati bazični EKG, ehokardiogram i, ako je moguće, RIA. Ehokardiografski pregled treba biti učinjen prije svakog novog ciklusa kemoterapije do 400 mg/m², a nakon te doze treba učiniti i RIA prije svakog ciklusa. Ukoliko je istovremeno primijenjeno i zračenje medijastinuma, tada RIA treba učiniti prije svakog ciklusa već nakon 300 mg/m². Idealno vrijeme za sam ehokardiografski pregled je uvijek tri tjedna nakon terapije, odnosno prije nove terapije, kako bi se izbjeglo stanje hiperkontraktiliteta koje prati akutnu primjenu antraciklina. Nakon završenog liječenja kardiološko praćenje takve djece uključuje ehokardiogram nakon 3-6 mjeseci, te 12 mjeseci od završetka liječenja. RIA treba učiniti 12 mjeseci nakon završenog liječenja. Kasnije praćenje uključuje EKG i ehokardi-

ogram svake 2-3 godine, a RIA i 24 sati EKG monitoring svakih 5 godina.

NAŠA ISKUSTVA

Svi pacijenti koji dobivaju ili su dobivali antracikline a liječe se na Onkološkom odjelu Klinike za dječje bolesti "Zagreb" se redovito elektrokardiografski i ehokardiografski prate. Prije početka kemoterapije učini se klinički, EKG i ehokardiografski pregled kako bi se dobio uvid u strukturnu građu srca te odredile početne vrijednosti parametara koji će kasnije biti redovito praćeni.

Svim pacijentima prije početka svakog kemoterapijskog ciklusa načini se EKG. Pacijenti koji su dobili ukupnu kumulativnu dozu do 300 mg/m² pregledavaju se ehokardiografski prije svakog drugog kemoterapijskog ciklusa, a oni čija je ukupna doza veća od 300 mg/m² prije svakog ciklusa.

Što se tiče protokola praćenja priklonili smo se preporukama Bu' Lock i sur. odnosno iz preporuka CCSG isključili smo RIA kao metodu redovitog praćenja (34). Na Tablici 1 (modificiranoj prema Bu' Lock) prikazani su parametri koje redovito pratimo kod svakog pacijenta. Radioizotopna angiokardiografija nije metoda kojom se redovito i rutinski služimo u praćenju tih pacijenata već samo iznimno, prilagođeno pojedinoj situaciji i pacijentu.

Nakon završenog liječenja antraciklinima ehokardiografski pregledavamo dijete mjesec dana nakon završetka kemoterapije a na daljnje preglede naručujemo pacijente u ovisnosti o vrijednosti FS. Naime, uočeno je da se kasna kardiotsičnost češće javlja u pacijenata koji su imali niže vrijednosti FS na kraju liječenja. Ako je FS < 30% a dijete nema nikakve simptome srčane slabosti taj nalaz smatramo patološkim te ako je potrebno započinjemo adekvatnu terapiju, a dijete naručujemo na kontrolu prema potrebi. Ako je FS 30-34%, a pacijent je primio dozu >300 mg/m² smatramo pacijenta rizičnim za razvoj kasne kardiotsičnosti i kontroliramo ga dva puta godišnje. Ako je FS normalna, smatramo da je pacijent niskog rizika i naručujemo ga na kontrolni pregled jednom godišnje.

Parametri koje koristimo u praćenju su: dijastolička dimenzija lijeve klijetke (LVIDd), debljina stražnje stijenke lijeve klijetke u dijastoli (LVPWd), frakcija skraćanja (FS) te dijastolički parametrisvršna brzina ranog dijastoličkog punjenja (E) i vršna brzina kasnog dijastoličkog punjenja (A) te njihov omjer. Procjena kontraktiliteta miokarda temelji se uglavnom na FS i na njezinim vrijednostima dok stres na stijenku u sredini sistole (MSWS) i stres na stijenku u vrhu sistole (PSWS) i SVI (stress velocity indeks) ne koristimo rutinski pri praćenju pacijenata tijekom kemoterapije već za procjenu kasne kardiotsičnosti. Naime u pacijenata koji su završili kemoterapiju pred više godina a nemaju simptome oštećenja miokarda tražimo supkliničke znakove oštećenja miokarda i tada procjenjujemo da li se radi o tlačnom opterećenju ili o stvarnom sniženju kontraktiliteta.

Ukoliko tijekom kemoterapije nađemo da je vrijednost FS manja za 10% ili više u odnosu na prethodni pregled ili je vrijednost FS manja od 29% tada preporučimo da se ciklus kemoterapije odgodi za 2 tjedna kada pretragu ponavljamo. Ukoliko se nalaz ne popravlja tada dolazi u obzir izostavljanje antraciklina iz terapije.

Tražeei kasne posljedice terapije antraciklinima pregledano je 39 djece i mladih u dobi od 1,5 do 25,9 godina liječenih zbog solidnog tumora doksorubicinom u sklopu različitih kemoterapijskih protokola, godinu i više (prosječno 3,93 godine) nakon završenog liječenja a bez simptoma u smislu bolesti srca. Namjera je bila utvrditi postoje li klinička ili supklinička odstupanja u kardiološkom statusu tih pacijenata. Rezultati su uspoređeni s vrijednostima dobivenim pregledom grupe od 31 zdravog ispitanika slične dobi, spola i tjelesne površine. U ehokardiografskom nalazu tih dviju grupa ispitanika nisu se razlikovale dijastoličke dimenzije lijeve klijetke dok su se vrijednosti lijeve klijetke u sistoli značajno razlikovale- dimenzije interventrikulskog septuma su bile manje a širina lijeve klijetke veća. Svi parametri sistoličke funkcije su se razlikovali u odnosu na zdravu djecu, dok u dijastoličkim parametrima nije bilo razlike. Supklinička srčana disfunkcija nađena je čak u 43,6% pacijenata prethodno lije-

čenih antraciklinima što, obzirom na potencijalno loš ishod takvih pacijenata, svakako zahtijeva redovito kardiološko praćenje.

LITERATURA

1. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. Arch Dis Child 1996; 75: 416-22.
2. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. Semin Oncol 1998; 25 (supl 10): 72-85.
3. Shan K, Lincoff M, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med 1996; 125: 47-58.
4. Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. Arch Dis Child 1994; 71: 457-62.
5. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. Prog Pediatr Cardiol 1998; 8: 121-38.
6. Sung RYT, Huang GY, Shing MK, Oppenheimer SJ, Li CK, Li CK, Lau J, Yuen MP. Echocardiographic evaluation of cardiac function in pediatric oncology patients treated with or without anthracycline. Int J Cardiol 1997; 60: 239-48.
7. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. N Engl J Med 1981; 305: 139-53.
8. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayade AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin in childhood lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1991; 324: 808-15.
9. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. J Nucl Cardiol 2000; 1: 53-62.
10. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Book Company; 1987; 998-1004.
11. Billingham ME, Masek M. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents and adults. U: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, ur. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss; 1993; 16-24.
12. Dunn J. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. J Ped Oncol Nurs 1994; 4: 152-60.
13. Danesi R, del Tacca M, Bernardini C, Penco S. Exogenous doxorubicinol induces cardiotoxic effects in rats. Eur J Clin Oncol 1987; 23: 907-13.
14. Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: Evaluation and current therapy. U: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, ur. Cardiac toxicity after treatment for

- childhood cancer. New York: Wiley- Liss; 1993; 73-85.
15. Herman EH, Ferrans VJ. Pathophysiology of antracycline cardiotoxicity. U: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, ur. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss; 1993; 25-34.
 16. Goorin A, Borow K, Goldman A et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity - Its natural history in children. Cancer 1981; 47: 2810-16.
 17. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973; 32: 302-14.
 18. De Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D i sur. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. Pediatr Res 1996; 39: 504-12.
 19. Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan I. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: Issues of early survival versus late cardiotoxicity. J Clin Oncol 1997; 15: 61-8.
 20. Isner JM, Ferrans VJ, Cohem SR, Witkind BG, Gottdiener JS, Beck JR, Roberts WC. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Am J Cardiol 1983; 51: 1167-74.
 21. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. Am Heart J 1981; 102: 709-18.
 22. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stocdale FE, Carter SK, Kohler M, Brown BW, Billingham ME. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered schedule: Assessment by endomyocardial biopsy. Ann Intern Med 1983; 99: 745-9.
 23. 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. Ann Intern Med 1982; 96: 133-9.
 24. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, 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. N Engl J Med 1995; 332: 1738-43.
 25. Garson A Jr, Bricker JT, Mc Namara DG. The science and practice of pediatric cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990; 2339.
 26. Pihkala J, Happonen JM, Virtanen K, Sovijarvi A, Siimes MA, Pesonen E i sur. Cardiopulmonary evaluation of exercise tolerance after chest irradiation and anticancer chemotherapy in children and adolescents. Pediatrics 1995; 95: 722-6.
 27. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. J Am Med Assoc 1991; 266: 1672-7.
 28. Von Hoff DD, Rosencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. Am J Med 1976; 62: 200-8.
 29. Malpas JS, Scot RB. Daunomycin in acute myelocytic leukaemia. Lancet 1969; 1: 469.
 30. Kirscher JP, Epstein S, Cuthbertson DD et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The pediatric oncology group experience. J Clin Oncol 1997; 15: 1544-52.
 31. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rosencweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710-7.
 32. Boucek RJ. Mechanisms for anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical and laboratory correlations. Prog Pediatr Cardiol 1998; 8: 59-70.
 33. Snider AR, Serwer GA. Echocardiography in pediatric heart disease. 2nd ed. St Luis: Mosby-Year Book; 1997; 133-234.
 34. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Shafer EM, Benson L, Williams R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: Report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Pediatrics 1992; 89: 942-9.
 35. Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. Pediatrics 1994; 93: 433-7.
 36. Jakacki RI, Larsen RL, Barber G, Heyman S, Fridman M, Silber JH. Comparison of cardiac function tests after anthracycline therapy in childhood. Cancer 1993; 72: 2739-45.
 37. Larsen RL, Lakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. Am J Cardiol 1992; 70: 73-7.

Summary

ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY IN CHILDREN - MONITORING AND PREVENTION

V. Herceg-Čavrak, B. Marinović, Ž. Cvetko

Anthracyclines are antibiotics with antineoplastic effects that are used for the treatment various malignances in children. Their usefulness has been limited by cardiotoxicity causing cardiomyopathy and heart failure. In spite of variability of individual tolerance, clinical toxicity is stronger in higher cumulative doses, in younger children and older adults, in female and in the patients receiving radiotherapy of the mediastinum. The dose limitation is inadequate in elimination for cardiotoxic effects of anthracyclines. Attempts to ameliorate anthracycline cardiotoxicity have been directed toward: schedule modification of administration, concurrently administering cardioprotectants (dexrazoxane), application of liposomal anthracycline preparations, and application less cardiotoxic analogues. These preparations are not in routinely use in children yet. Every patient receiving, or finished chemotherapy with anthracyclines have to be followed by cardiologist. Methods for following are electrocardiography, echocardiography, while radioisotopic angiography and endomyocardial biopsy are not in everyday use. We presented a schedule for monitoring patients during therapy and after it, and directions we practice in evaluation of cardiac function. Results of our investigation of cardiac function 39 patients and 31 healthy children, present that the most important is continuous monitoring for subclinical cardiotoxic effects found in 43,6% of our patients.

Descriptors: ANTHRACYCLINE; CARDIOTOXICITY; CHILD