

Antikancerski lekovi i ventrikularne aritmije

(rad napisan na osnovu: Salem E-J i saradnika, koji je objavljen u European Heart Journal u junu 2021)

Pripremili: ¹Slobodan Obradović, ²Dejan Kojić

¹Klinika za kardiologiju, VMA Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, ²Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje

Uvod

Tokom poslednjih 10-15 godina dolazi do uvođenja velikog broja novih lekova u lečenju onkoloških bolesnika. Neki od tih lekova mogu imati ozbiljna neželjena dejstva na kardiovaskularni sistem, izazvati srčanu slabost, miokarditis, pericarditis, pogoršati arterijsku hipertenziju, izazvati akutni infarkt miokarda, a neki od njih mogu dovesti do malignih poremećaja srčanog ritma. Trenutno postoji podela antikancerskih lekova na 5 velikih grupa, klasični citotoksični lekovi, hormonalna terapija, imunoterapija, kinazni inhibitori i lekovi koji se ne mogu svrstati ni u jednu od ovih podgrupa – razni lekovi. Analizom baze podataka Svetske zdravstvene organizacije VigiBase analizirani su podaci vezani za neželjene efekte lekova u smislu produženja QT intervala, izazivanja ventrikularnih poremećaja ritma i iznenadne smrti kod 663 antikancerska leka. Registrovana je 2301 prijava neželjenih efekata 40 antikancerskih lekova vezanih za produženje QT intervala od čega je čak 13,8% imalo fatalni ishod. Broj prijavljenih ventrikularnih poremećaja ritma na antikancerske lekove je višestruko porastao, sa 0.9% na 14% u period 80-te do 2014-2018. Procenat se odnosi na ukupne lekove koji mogu izazvati ventrikularne aritmije. Od lekova koji danas najviše izazivaju ventrikularne aritmije na prvom mestu su kinazni inhibitori 41%, na drugom mestu su klasični citotoksični lekovi 24% a na trećem razni lekovi 20%. Hormonska i imunoterapija retko izaziva ventrikularne aritmije.

Antikancerski lekovi i ventrikularni poremećaji ritma

Merenje QT intervala u studijama sa lekovima je obavezno i smatra se surogatom za potencijal leka da izazove maligne poremećaje ritma. Ukupno je prijavljeno da 40 antikancerskih lekova produžava QT interval od čega za 27 su prijavljeni i ventrikularni poremećaji ritma i iznenadna smrt. Kod 9 antikancerskih lekova su prijavljene ventrikularne aritmije bez produženja QT intervala. Ovih ukupno 49 lekova je podeljeno u 3 grupe: nizak rizik – lekovi koji samo produžavaju QT a bez prijavljenih ventrikularnih aritmija i iznenadnih smrti (13 lekova), umereni rizik – lekovi kod kojih su prijavljeni i ventrikularni poremećaji ritma (13 lekova), i lekovi kod kojih je prijavljena i iznenadna smrt (23 leka). Lekovi koji su imali relativno najveći broj prijavljenih torsada su arsenik-trioksid, vandetanib i vori-

nostat. Lekovi koji su najviše bili povezani sa ventrikularnim aritmijama su amsakrin, arsenik-trioksid i daunorubicin. Najveći absolutni broj prijava za produženje QT intervala i torsadu je imao nilotinib, a za ventrikularne aritmije capecitabine. Inflamatorni, citotoksični i razni antikancerski lekovi obično u drugoj nedelji od uvođenja izazivaju ventrikularne poremećaje ritma, dok kinazni inhibitori to rade nakon mesec dana, a hormonski lekovi nakon nekoliko meseci od uvođenja.

Zaključak

Ventrikularne aritmije, polimorfna ventrikularna tahikardija i iznenadna srčana smrt se sve više prijavljuju kao potencijalni neželjeni efekat antikancerskih lekova. Kardiolozi bi morali biti upoznati sa mogućnošću da brojni antikancerski lekovi, a naročito kinazni inhibitori mogu izazvati maligne poremećaje srčanog ritma i biti uzrok sinkope ili srčanog zastoja.

Antikancerski lekovi koji produžuju QT interval i sa visokim rizikom za izazivanje ventrikularnih poremećaja ritma i iznenadne smrti:

VA ili TdP (torsada – polimorfna ventrikularna tahikardija) i iznenadna smrt

Amsacrine CT Anthracycline i derivati Topoisomerase II
Daunorubicin CT Anthracycline i derivati Topoisomerase II
Idarubicin CT Anthracycline i derivati Topoisomerase II
Mitoxantrone CT Anthracycline i derivati Topoisomerase II
Clofarabine CT Antimetabolite Purine analog
Cytarabine CT Antimetabolite Cytidine analog
Decitabine CT Antimetabolite Hypomethylating agent/cytidine analog
Bicalutamide HT Antiandrogen Androgen receptor
Toremifene HT SERM Estrogen receptor
Enzastaurin KI Kinase inhibitor PKC β , AuroraA/B, Chk1/2, URACa, i PI3Ka
Nilotinib KI Kinase inhibitor BCR-ABL, PDGFR, KIT, CSF-1R, i DDR1
Sunitinib KI Kinase inhibitor VEGFR1/2/3, PDGFR α /b, KIT, FLT3, CSF-1R, i RET
Arsenic trioxide Misc Other small molecule PML/RAR-alpha
Carfilzomib Misc Other small molecule Proteasome inhibitor
Romidepsin Misc Epigenetic inhibitor Histone deacetylase

Vorinostat Misc Epigenetic inhibitor Histone deacetylase
 Gemtuzumab ozogamicin Misc Antibody drug conjugate CD33

Antikancerski lekovi koji ne produžavaju QT interval ali su registrovane ventrikularne aritmije i iznenadna srčana smrt kod njihove primene:

Capecitabine CT Antimetabolite Uracil analog
 Fluorouracil CT Antimetabolite Uracil analog
 Pegaspargase CT Other protein-based therapies L-Asparagine

Aldesleukin IT Cytokine Interleukin-2
 Axicabtagene ciloleucel IT CAR T cell CD19
 Ibrutinib KI Kinase inhibitor BTK
 Nelarabine CT Antimetabolite Guanosine analog
 Interferon alfacon-1 IT Cytokine Interferon
 Mogamulizumab Misc Chemokine receptor inhibitor CCR4

Literatura

Salem E-J, Nguyen LS, Moslehi JJ, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. Eur Heart J 2021; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>