

lisinopril a karvedilol zabránily kardiotoxicitě ve skupině s trastuzumabem a sériovým užíváním antracyklinů, přínos lisinoprilu nebo karvedilolu ve skupině s trastuzumabem nebyl pozorován (13).

## Lipidy

V rámci léčby lipidů je třeba se řídit současnými doporučeními ACC/AHA pro osoby s klinickým aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s jeho zvýšeným rizikem. Doporučení však nezohledňují dopady kardiovaskulárních rizikových faktorů v prostředí kardiotoxické medikace, proto se toto riziko posuzuje individuálně. Existují údaje, které naznačují, že léčba statiny může být prospěšná pro prevenci kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu a nasazenými antracykliny. Nedávno byla ukončena prospektivní randomizovaná studie, která zhodnotila protektivní efekt atorvastatinu během léčby antracyklinů u pacientek s karcinomem prsu (14). Metaanalýza z roku 2021 popisuje stejný závěr (15).

## Životní styl

Americká onkologická společnost doporučuje pacientům s rakovinou 150 min cvičení střední intenzity nebo 75 min cvičení silné intenzity týdně. Velká prospektivní observační studie žen s nemetastazujícím karcinomem prsu popsala, že dodržení cvičení doporučeného v pokynech ( $\geq 9$  MET-h/týden) bylo spojeno s upraveným 23% snížením rizika kardiovaskulárních příhod, a to i u starších pacientek a pacientek s již existujícími rizikovými faktory. Expertní společnosti doporučují rozvoj multimodálních kardiionkologických rehabilitačních programů a poskytnout strukturovaný přístup k cvičení a životnímu stylu (16).

## Management rizika kardiotoxicity

Původní pokyny doporučovaly zastavit podávání trastuzumabu, pokud LVEF klesne o  $\geq 10\%$  pod výchozí hodnotu a pod dolní hranici normy (LLN) nebo pokud LVEF klesne o  $\geq 16\%$  oproti výchozí hodnotě. Retrospektivní observační analýza pacientů s trastuzumabem a asymptomatickým poklesem LVEF na  $< 50\%$  (medián LVEF 43%) nezjistila žádný rozdíl v konečné LVEF (medián sledování 633 dní) mezi skupinami s pokračujícím nebo přerušeným trastuzumabem.

Studie SCHOLAR, nedávná prospektivní studie fáze I s 20 pacienty s mírnou TZK (asymptomatický pokles LVEF mezi 40% a LLN nebo  $\geq 15\%$  oproti výchozí hodnotě) léčených ACE-I a/nebo BB zjistila, že 90% účastníků bylo schopno dokončit všechny plánované dávky trastuzumabu bez rozvoje kardiální toxicity (definované jako kardiovaskulární smrt, LVEF  $< 40\%$  s jakýmkoliv příznaky srdečního selhání nebo LVEF  $< 35\%$ ). Studie SAFE-HEaRt, prospektivní studie 31 pacientů s LVEF mezi 40 a 49% užívajících terapii cílenou na HER2 a kardioprotektivní léky (BB, ACE-I, ARB), zjistila, že 90% pacientů dokončilo plánovanou terapii bez rozvoje kardiální příhody (kardiovaskulární příhoda, infarkt myokardu, arytmie, srdeční smrt) nebo asymptomatického zhoršení srdeční funkce (pokles LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na  $\leq 35\%$ ). K lepšímu pochopení rizika pokračování v podávání trastuzumabu v případě asymptomatické mírné kardiotoxicity související s trastuzumabem jsou zapotřebí další randomizované studie (17, 18).

U asymptomatických pacientů užívajících trastuzumab s poklesem LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo s poklesem  $\geq 40\%$ , ale  $< 50\%$ , ESMO doporučuje zahájit podávání kardioprotektivních léků a doporučuje uvážit další terapii s trastuzumabem. Při vysazení trastuzumabu by mělo být za 3–6 týdnů provedeno vyhodnocení LVEF a opětovně podán trastuzumab, pokud se LVEF vrátí na  $> 50\%$  (19, 20).

Na kardiotoxicitě chemoterapeutik se podílí i poškození DNA a ferroptóza. Vzhledem k zavedení léčby inhibitory SGLT2 v klinické kardiologii se studie snažila vyhodnotit vliv empagliflozinu na TZK. Dospělým myším C57BL/6 byl po dobu 6 týdnů podáván T2M (10 mg/kg/týden, i. p.) nebo fyziologický roztok a hodnocený empagliflozin (10 mg/kg, i. p.). *In vivo* data odhalila, že by mohl být vhodným kandidátem na léčbu a prevenci TZK (21).

## Kardiotoxicita jiných terapií zaměřených na HER2

Další nevyřešenou otázkou je, zda lze u pacientů s rizikem TZK bezpečně podávat i jiná terapeutika se stejným mechanismem účinku. Zatím bylo schváleno 5 biosimilars trastuzumabu, které vykazují podobnou míru

kardiotoxicity jako referenční originální přípravek. Dostupná klinická data ukazují, že další schválené terapie karcinomu prsu zaměřené na HER2 včetně pertuzumabu, trastuzumab emtansinu, lapatinibu a neratinibu způsobují menší kardiotoxicitu než trastuzumab a mohou být bezpečnější u pacientů s kardiovaskulárními riziky (22, 23).

Na základě dat ze studie SAFE-HEaRt, rozsáhlých observačních studií a konsenzuálních doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii je vhodné zvážit před zahájením léčby trastuzumabem u pacientů s vysokým rizikem podání BB a/nebo ACEI. Včasné odeslání ke specialistovi je vhodné u pacientů, u nichž dojde k asymptomatickému poklesu LVEF, a nezbytné u pacientů se symptomatickým srdečním selháním. Nové pokyny ESMO doporučují pokračovat v podávání trastuzumabu a zahájit podávání ACEI/ARB/BB, pokud u pacienta dojde k asymptomatickému poklesu LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na LVEF 40–50%. Pokud je nutné léčbu trastuzumabem ukončit, je třeba LVEF znovu vyšetřit za 3–6 týdnů a v případě, že EF přesáhne 50%, může dojít k opětovnému podání trastuzumabu (4, 24).

Zdá se, že novější terapie monoklonální protilátky proti HER2 (pertuzumab, margetuximab), konjugáty (ado-trastuzumab, fam-trastuzumab) a perorální inhibitory tyrozinkinázy (lapatinib, neratinib, tucatinib) nemají tak vysoké riziko kardiotoxicity jako trastuzumab (25).

## Závěrem

Díky rostoucímu počtu důkazů o prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientek užívajících anti-HER2 terapii mohou lékaři účinněji zavádět strategie snižování těchto rizik. Před zahájením anti-HER2 terapie by mělo být u pacientek s karcinomem prsu provedeno individuální základní hodnocení kardiovaskulárního rizika. Management asymptomatické kardiotoxicity související s anti-HER2 se rychle vyvíjí a vyžaduje úzkou spolupráci kardiologů, onkologů, lékařů primární péče, farmaceutů, dietologů a fyzioterapeutů. Kardiotoxicita vyvolaná trastuzumabem je nežádoucí účinek léčby, který může vést ke změnám srdeční funkce a městnavému srdečnímu selhání. Je důležité pravidelně sledovat srdeční funkce