

РИТЪМНО-ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ КАТО ПРОЯВА НА КАРДИОТОКСИЧНОСТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА РАК

V. Гицов, К. Господинов, С. Тишева, К. Разложка

Медицински университет – Плевен, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS AS A MANIFESTATION OF CARDIOTOXICITY IN CANCER TREATMENT

V. Gitsov, K. Gospodinov, S. Tisheva, K. Razlozhka

Medical University – Pleven, UMHAT „D-r Georgi Stranski” – Pleven

Резюме. Кардиоонкологията е ново направление в медицината, обединяващо двете клинични дисциплини кардиология и онкология. С усъвършенстване на противораковите терапии преживяемостта на пациентите се увеличава, което е предпоставка за проява на сърдечно-съдови заболявания, в това число и на ритъмно-проводни нарушения. От друга страна, самите медикаменти, използвани за лечението на рак, са свързани с увреждане на сърдечно-съдовата система. Целта на настоящата публикация е да се направи кратък обзор на ритъмно-проводните нарушения, възникващи в резултат от лечението с антиракови лекарства, да се представят медикаментите с най-висок риск от кардиотоксичност и механизмите и факторите, предразполагащи към нея.

Ключови думи: ритъмно-проводни нарушения, антиракова терапия, кардиотоксичност, карцином, рискови фактори

Адрес за кореспонденция: д-р Василен Гицов, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, бул. „Георги Кочев“ 8 А, 5800 Плевен, тел.: 064/886-256, e-mail: dr.gitsov@abv.bg

Abstract. Cardio-oncology is a new field in medicine, uniting the two clinical disciplines of cardiology and oncology. With the improvement of anticancer therapies, patient survival has increased, creating conditions for the development of cardiovascular diseases, including rhythm and conduction disorders. Furthermore, the medications used for cancer treatment are themselves associated with cardiovascular system damage. The aim of this publication is to provide a brief overview of rhythm and conduction disorders resulting from treatment with anticancer drugs, to present the medications with the highest cardiotoxicity risk, and the mechanisms and factors that predispose to it.

Key words: rhythm and conduction disorders, anticancer therapy, cardiotoxicity, cancer, risk factors

Address for correspondence: Vasilen Gitsov, MD, Cardiology Clinic, University Hospital “Dr. Georgi Stranski”, 8A “Georgi Kochev” Blvd., BG – 5800 Plevен, tel.: +359 64 886 256, e-mail: dr.gitsov@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

За кардиотоксичност се приема всяка увреда на сърдечно-съдовата система, дължаща се на прием на медикаменти, експозиция на токсини или други увреждащи агенти. В кардиоонкологията се приема, че тази увреда се дължи на прием на антиракови медикаменти, имунотерапия или лъчелечение.

За пръв път проявата на кардиотоксичност е забелязана през 70-те години на XX век при лечението

INTRODUCTION

Cardiotoxicity is defined as any damage to the cardiovascular system due to medication intake, exposure to toxins, or other harmful agents. In cardio-oncology, it is accepted that this damage results from anti-cancer medications, immunotherapy, or radiotherapy.

The manifestation of cardiotoxicity was first observed in the 1970s during treatment with anthracy-

с антрациклини [1]. С въвеждането на терапията с транстузумаб при рак на гърдата, кардиотоксичността отново е на фокус. От този момент насам кардиоонкологията придобива все по-голям отзвук. През 2022 г. Европейското дружество по кардиология публикува първите препоръки в кардиоонкологията, в които кардиотоксичност се дефинира като кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, миокардит, съдова увреда, артериална хипертония, сърдечна аритмия и/или удължен QT-интервал. Важно е да се уточни, че се използва коригираният QT-интервал по формулата на Fridericia – QTcF (причината за това е, че тази формула е по-точна в условията на тахили или брадикардия). Клапните и перикардните увреждания не се различават от тези в общата популация [2]. Ритъмните и проводните нарушения в хода на лечението на карциномите (CTIA – cancer treatment induced arrhythmia) условно могат да се разделят на два вида. При единия се касае за директно влияние на медикамента и дисрегулация на молекулно ниво [3]. Това се наблюдава при употребата на ибрутиниб (тирозин-киназен инхибитор на Брутон), използван за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). Другият вид аритмии са вторични, възникващи в хода на ендокардна, миокардна или перикардна увреда в резултат от исхемия, възпаление или радиация. Така например при лечението с антрациклини могат да се наблюдават камерна тахикардия, предсърдно мъждене, удължаване на QT-интервала, синусова брадикардия и AV блок [3].

Водещите нарушения, свързани с противоракова терапия, са предсърдно мъждене (ПМ), медикаментозно индуцирано удължение на QT-интервала (diLQT) и камерна аритмия (КА), включително torsade de pointes (TdP) [1].

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Рисковите фактори, предразполагащи към развитието на ритъмно-проводни нарушения (РПН) в хода на противоракова терапия, са свързани основно с вида на лечението. По-голяма честота на аритмиите се регистрира прилъчелечение и при химиотерапия с антрациклини, имунологична терапия и някои таргетни терапии [4]. Има и припокриване с рисковите фактори при общата популация, като основни проаритмогени са артериална хипертония (АХ), диабет, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), сърдечна недостатъчност и напреднала възраст (> 60 г.) [4].

Артериалната хипертония е най-честото придружаващо заболяване. Известно е, че АХ увеличава риска от кардиотоксичност поради таргетната увреда на органи – **сърце, бъбреци, кръвоносни съдове**. [5] АХ води до гломерулосклероза, а пациентите с ХБЗ имат в пъти по-висок риск от развитие на ари-

clines [1]. With the introduction of trastuzumab therapy for breast cancer, cardiotoxicity came into focus once again. From that point onwards, cardio-oncology has gained increasing recognition. In 2022, the European Society of Cardiology published the first guidelines on cardio-oncology, in which cardiotoxicity is defined as cardiomyopathy, heart failure, myocarditis, vascular damage, arterial hypertension, cardiac arrhythmia, and/or prolonged QT interval. It is important to note that the corrected QT interval using Fridericia's formula – QTcF is used (the reason being that this formula is more accurate under conditions of tachycardia or bradycardia). Valvular and pericardial injuries do not differ from those in the general population [2]. Rhythm and conduction disorders during cancer treatment (CTIA – cancer treatment induced arrhythmia) can be conditionally divided into two types. The first involves direct drug effects and dysregulation at the molecular level [3]. This is observed with the use of ibrutinib (a Bruton tyrosine kinase inhibitor) used for treating chronic lymphocytic leukemia (CLL). The second type of arrhythmias are secondary, occurring during endocardial, myocardial, or pericardial damage resulting from ischaemia, inflammation, or radiation. For example, treatment with anthracyclines may cause ventricular tachycardia, atrial fibrillation, QT interval prolongation, sinus bradycardia, and AV block [3].

The leading disorders associated with anti-cancer therapy are atrial fibrillation (AF), drug-induced QT interval prolongation (diLQT), and ventricular arrhythmia (VA), including Torsade de pointes (TdP) [1].

RISK FACTORS

Risk factors predisposing to the development of rhythm and conduction disorders during cancer therapy are primarily associated with the type of treatment. A higher incidence of arrhythmias is observed with radiation therapy and chemotherapy using anthracyclines, immunological therapy, and certain targeted therapies [4]. There is also overlap with risk factors in the general population, with the main proarrhythmogenic factors being arterial hypertension, diabetes, chronic kidney disease (CKD), heart failure, and advanced age (> 60 years) [4].

Arterial hypertension (AH) is the most common comorbidity. It is known that AH increases the risk of cardiotoxicity due to targeted organ damage affecting the **heart, kidneys, and blood vessels** [5]. AH leads to glomerulosclerosis, and patients with CKD have a significantly higher risk of developing arrhythmias

тмии в хода на противораково лечение [4]. АХ води и до директно засягане на сърдечната тъкан чрез развитието на хипертрофия, фиброза и ремоделиране, които са предпоставка за кардиотоксична изява. Приет е двуконентен модел като обяснение на връзката между АХ и кардиотоксичността. АХ може да е първият компонент, а експозицията на химиотерапия – вторият, или алтернативен вариант – пациентът преминава през химио- или лъчетерапия и в последствие развива АХ, а по-късно се изявяват и РПН [4].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РИТЪМНИТЕ И ПРОВОДНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ТИПА НА ПРИЛАГАНИЯ АГЕНТ

Антрациклини

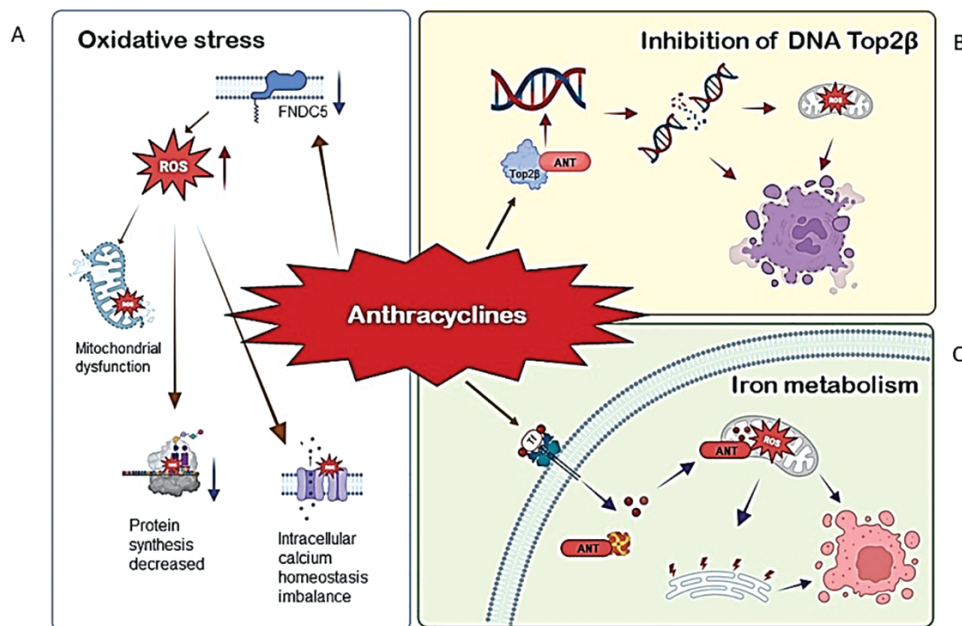
Антрациклините са група медикаменти, блокиращи репликацията и синтеза на ДНК на туморните клетки чрез увреда на топоизомеразата-2 α . Те се свързват и с топоизомеразата-2 β , експресирана в сърдечната тъкан. Това води до активиране на апоптозата и автофагирането [6]. Освен това антрациклините водят до освобождаване на свободни радикали и оксидативен стрес в миокарда, увреждат митохондриите и нарушават енергийния баланс на клетката. Дисбалансът в калциевата регулация на саркоплазматичния ретикулум, натрупването на желязо, фероптозата и преоксидирането на липиди, които настъпват, също вземат участие в токсичното им действие [6]. Тези механизми са илюстрирани на фиг. 1.

during anticancer treatment [4]. AH also directly affects cardiac tissue through the development of hypertrophy, fibrosis, and remodeling, which predispose to cardiotoxic manifestations. A two-component model has been accepted as an explanation for the relationship between AH and cardiotoxicity. AH may be the first component, with chemotherapy exposure being the second, or alternatively, the patient undergoes chemotherapy or radiotherapy and subsequently develops AH, with rhythm and conduction disorders manifesting later [4].

EPIDEMIOLOGY OF RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS IN CARCINOMA DEPENDING ON THE TYPE OF SPECIFIC AGENT

Anthracyclines

Anthracyclines are a group of medications that block DNA replication and synthesis in tumor cells by damaging Topoisomerase 2 α . They also bind to Topoisomerase 2 β , which is expressed in cardiac tissue. This leads to activation of apoptosis and autophagy [6]. In addition, anthracyclines lead to the release of free radicals and oxidative stress in the myocardium, damage the mitochondria, and disrupt the cellular energy balance. The imbalance in calcium regulation of the sarcoplasmic reticulum, iron accumulation, ferroptosis, and lipid peroxidation which also occur contribute to their toxic effects [6]. These mechanisms are illustrated in Fig. 1.



Фиг. 1. Механизъм на кардиотоксичността при антрациклини (източник [7]): **А** – антрациклините потискат експресията на FNDC5 гена, при което се увеличава продукцията на свободни кислородни радикали. Създаденият оксидативен стрес води до митохондриална дисфункция, намален синтез на ключови протеини и нарушение във вътреклетъчната калциева хомеостаза; **В** – директното свързване на антрациклините с Top2 β в ядрото на клетката води до увредата; **С** – антрациклините се свързват с Fe³⁺ и формират свободни радикали в митохондриите с последваща апоптоза на клетката. FNDC5 – ген за протеин 5, съдържащ фибронектин тип III домен; Top2 β – топоизомеразата 2 β ; Tf – трансферин

anthracyclines suppress the expression of the FNDC5 gene, which increases the production of free oxygen radicals. The resulting oxidative stress leads to mitochondrial dysfunction, reduces key protein synthesis, and disrupts intrinsic calcium homeostasis. **B** – direct binding of anthracyclines to Top2 β in the cell nucleus leads to its damage; **C** – anthracyclines bind to Fe³⁺ and form free radicals in the mitochondria with subsequent apoptosis of the cell. FNDC5 – gene for fibronectin type III domain-containing protein 5; Top2 β – topoisomerase 2 β ; Tf – transferrin

Ритъмно-проводните нарушения, в частност ПМ, може да достигне честота до 10%, като тези пациенти са с 1.58 пъти по-голям шанс за развитие на аритмия в сравнение с общата популация. ЕКГ промени са документирани при 38.6% от лекуваните с антрациклини [8]. При този тип терапия много от аритмиите са вторични на кардиомиопатията. Токсичността е дозозависима (450 mg/m^2 кумулативна доза), но се среща и при по-ниски дози и като първична проява на токсичност под формата на пристъп от ПМ, камерна аритмия или брадиаритмия. Удължаване на QT-интервала се среща при 11.5% [3].

Mazur и сътр. провеждат изследване, от което става ясно, че пациентите с левокамерна дисфункция и имплантиран електростимулатор вследствие на антрациклинова токсичност страдат от непродължителна камерна тахикардия (КТ) (73.9%), ПМ (56.6%) и продължителна КТ (30.4%), като данните не се различават от тези на пациенти с левокамерна дисфункция в общата популация [9].

Алкилиращи агенти

Алкилиращите агенти инхибират транскрипцията на ДНК чрез заместване на водородни атоми с алкилови групи, като по този начин водят до апоптоза [10]. Това засяга както бързоделещите се туморни клетки, така и кардиомиоцитите. Натрупване на акролеин (метаболит на циклофосфамида и изофосфамида) води до оксидативен стрес, възпаление и увреда на митохондриите [10].

Циклофосфамидът е медикамент, използван за лечение на рак на гърдата, рак на яйчника, левкемия, лимфом и мултиплен миелом. Мелфалан се използва за лечение на мултиплен миелом, лековерижна амилоидоза и рак на яйчника. И при двата медикамента СТИА е добре документирана, като проявите са от целия спектър на ритъмни и проводни нарушения. При мелфалан ПМ е описано в 11% от лекуваните. Що се касае до циклофосфамида – промени по ЕКГ и ритъмни нарушения се срещат при 33% от изследваните [3]. За съжаление, няма проучвания, които да диференцират различните форми на ритъмно-проводни нарушения и тяхната честота.

Антиметаболити

Действието на антиметаболитите се изразява в блокиране на ключови ензими в синтеза на ДНК и РНК и инкорпорирането им в структурата на нуклеиновите киселини поради имитация на азотните бази [11]. Това води до смърт на туморните клетки и до потискане на репликацията им. Освен че водят до оксидативен стрес, възпаление и фероптоза, антиметаболитите активират протеин киназа С (PKC) и предизвикват директна увреда на съдовия

Rhythm and conduction disorders, particularly AF, can reach a frequency of up to 10%, with these patients having a 1.58 times greater chance of developing arrhythmia compared to the general population. ECG changes were documented in 38.6% of those treated with anthracyclines [8]. With this type of therapy, many of the arrhythmias are secondary to cardiomyopathy. Toxicity is dose-dependent (450 mg/m^2 cumulative dose) but also occurs at lower doses and as a primary manifestation of toxicity in the form of an episode of AF, ventricular arrhythmia, or bradyarrhythmia. QT interval prolongation occurs in 11.5% [3].

Mazur et al. conducted a study which showed that patients with left ventricular dysfunction and an implanted pacemaker, as a consequence of anthracycline toxicity, suffered from non-sustained VT (73.9%), AF (56.6%) and sustained VT (30.4%), with the data not differing from those of patients with left ventricular dysfunction in the general population [9].

Alkylating agents

Alkylating agents inhibit DNA transcription by replacing hydrogen atoms with alkyl groups, thus leading to apoptosis [10]. This affects both rapidly dividing tumor cells and cardiomyocytes. Accumulation of acrolein (a metabolite of cyclophosphamide and ifosfamide) leads to oxidative stress, inflammation and mitochondrial damage [10].

Cyclophosphamide is a medication used to treat breast cancer, ovarian cancer, leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. Melphalan is used for the treatment of multiple myeloma, light-chain amyloidosis and ovarian cancer. For both medications, CTIA is well documented, with manifestations spanning the full spectrum of rhythm and conduction disorders. With melphalan, AF has been described in 11% of treated patients. Regarding cyclophosphamide, ECG changes and rhythm disturbances occur in 33% of studied patients [3]. Unfortunately, there are no studies that differentiate between the various forms of rhythm and conduction disorders (RCDs) and their frequency.

Antimetabolites

The action of antimetabolites is expressed through blocking key enzymes in DNA and RNA synthesis and their incorporation into nucleic acid structures by mimicking nitrogenous bases [11]. This leads to tumor cell death and suppression of their replication. In addition to causing oxidative stress, inflammation, and ferroptosis, antimetabolites activate protein kinase C (PKC) and cause direct damage to the vascular endothelium, leading to vasospasm and microthrombosis

ендотел, което води до вазоспазъм и микротромбози в коронарното кръвообращение [11]. Лечението с 5-флуороурацил (5-FU) – пиримидинов аналог, инхибитор на тимидилат синтазата, води до активиране на инфламаторни цитокини като TNF- α , интерлевкин-1 β , интерлевкин 6 и каспаза 3. Rafaie et al. откриват, че лечението с 5-FU предизвиква кардиотоксичност чрез въздействие върху PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) и IL-6/STAT (*interleukin-6/signal transducer and activator of transcription*) сигнален път, а те от своя страна са повлияни от приложението на фенофибрат [11].

5-FU е често използвано лекарство в терапията за рак на гърдата и гастроинтестиналния тракт. Поради вазоспазма, който предизвиква, се описват вторични СТИА под формата на КТ (7.4%), надкамерни аритмии (по-рядко срещани), брадикардия се наблюдава при до 12% от пациентите [3].

В проучване при 49 пациенти на лечение с гемцитабин и винорелбин 8.2% развиват ПМ [12]. Клофарабин е медикамент, който се използва за лечение на остра лимфобластна левкемия. ПМ се среща при 7.4 и 19% от пациентите според това дали е моно- или комбинирана терапия. Така Faderl et al. през 2008 г. демонстрират, че комбинацията на клофарабин с ниска доза цитарабин води до ПМ при 17% от пациентите, а камерни аритмии се срещат при около 3% от лекуваните [13].

Антимикротубулни агенти

Тази група медикаменти включва таксани и винка-алкалоиди. Тяхното действие се изразява в стабилизиране или дестабилизиране на микротубулите, необходими за репликацията на раковите клетки. Когато влиянието им засегне кардиомиоцитите, в съчетание с оксидативния стрес, възпалението и вазоконстрикция, които предизвикват, е възможна изявата на РПН [14].

Паклитакселът, представител на тази група, се използва за лечението на рак на белия дроб, на маточната шийка, на яйчника и на гърдата, а винкристинът – в терапията на левкемии, лимфоми и някои солидни тумори [3].

Това са медикаменти с добър профил по отношение СТИА. Основните нарушения са синусова брадикардия и първа степен AV блок [3]. В литературата има описани единични случаи на пароксизмално предсърдно мъждене и камерни аритмии.

Инхибитори на хистон диацетилазите

Инхибиторите на хистон диацетилазите имат епигенетичен ефект, постигнат чрез модифициране на хистоните, и по-точно стимулиране на ацетилирането им, което води до ремоделиране на хроматина и повлиява генната експресия. По този начин

in the coronary circulation.[11] Treatment with 5-Fluorouracil (5-FU) – a pyrimidine analogue and thymidylate synthase inhibitor – leads to activation of inflammatory cytokines such as TNF- α , interleukin-1 β , interleukin-6, and caspase-3. Rafaie et al. found that treatment with 5-FU induces cardiotoxicity by affecting the PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) and IL-6/STAT (*interleukin-6/signal transducer and activator of transcription*) signalling pathways, which in turn are influenced by fenofibrate administration [11].

5-FU is a commonly used drug in the treatment of breast and gastrointestinal tract cancers. Due to the vasospasm it causes, secondary CTIA is described in the form of coronary thrombosis (7.4%), supraventricular arrhythmias (less commonly encountered), and bradycardia is observed in up to 12% of patients [3].

In a study of 49 patients treated with gemcitabine and vinorelbine, 8.2% developed myocardial infarction [12]. Clofarabine is a medication used for treating acute lymphoblastic leukemia. Myocardial infarction occurs in 7.4 and 19% of patients, depending on whether monotherapy or combination therapy is used. Thus, Faderl et al. demonstrated in 2008 that the combination of clofarabine with low dose cytarabine led to myocardial infarction in 17% of patients, whilst ventricular arrhythmias occurred in approximately 3% of those treated [13].

Antimicrotubule agents

This group of medications includes taxanes and vinca alkaloids. Their action involves stabilizing or destabilizing microtubules, which are necessary for the replication of cancer cells. When their influence affects cardiomyocytes, in combination with the oxidative stress, inflammation and vasoconstriction that they cause, the manifestation of cardiotoxicity is possible [14].

Paclitaxel, a representative of this group, is used for the treatment of lung, cervical, ovarian and breast cancer, whilst vincristine is used in the therapy of leukemia, lymphoma and some solid tumors [3].

These are medications with a good profile regarding cardiotoxicity. The main disturbances are sinus bradycardia and first-degree AV block [3]. The literature describes isolated cases of paroxysmal atrial fibrillation and ventricular arrhythmias.

Histone deacetylase inhibitors

Histone deacetylase inhibitors have an epigenetic effect, achieved by modifying histones, and more precisely stimulating their acetylation, which leads to chromatin remodeling and affects gene expression. This enhances the transcription of tumor suppressor

се засилва транскрипцията на тумор-супресорни гени, кодиращи белтъци като p21 и p53, които имат ключова роля за раковата супресия [43]. Епигенетичният ефект обаче засяга и сърдечните клетки чрез повлияване на експресията на гени, асоциирани със сърдечно-съдови заболявания. Хистон диацетилазите повлияват генната експресия в инфламаторните пътища и са асоциирани с оксидативен стрес, митохондриална дисфункция и нарушения в калциевата регулация [15]. Използват се за лечение на мултиплен миелом и на лимфом. От тази група, CTIA се наблюдава при панобиностат. При лечение на рак на простата с панобиностат удължен QT-интервал с 30-60 ms се среща при 31.4% от пациентите, с над 60 ms – при 5.7%, QTcF > 500 ms при 3% и > 480 ms при 8.6% [16]. При лечение с някои от другите представители от групата са описани неспецифични и незначителни ЕКГ промени.

Имуномодулиращи лекарства

В тази група влизат медикаменти за лечение на мултиплен миелом – талидомид, леналидомид и помалидомид. Те потискат експресията на проинфламаторни цитокини и ензими като TNF α , интерлевкини, каспаза 1 и NF- κ B (нуклеарен фактор капа В), потискат ангиогенезата чрез въздействие върху васкуларния ендотелен растежен фактор (VEGF) и модулират активността на възпалителни клетки като Т-клетки и NK (natural killers) [18].

При терапията с талидомид се наблюдава основно синусова брадикардия, която обикновено не налага специфично лечение и се смята, че възниква в резултат на загуба на инхибиция на TNF α върху парасимпатикуса. Тя е обратима и нормален ритъм се възстановява след прекъсване на лечението. При сравнение на талидомид с плацебо ПМ се регистрира при 11 от 234 (4.7%) пациенти срещу съответно 8 от 232 (3.4%) [17]. В клинични изпитвания при лечение с леналидомид се описва ПМ при 7% от лекуваните [18].

Платинови съединения

Механизмът на действие на тази група медикаменти се изразява чрез образуване на ковалентни връзки с ДНК и формиране на кръстосани връзки, при което се потиска синтезът и репликацията на ДНК. Увредата на нуклеиновата киселина води до активация на протеини от групата на p53, p73 и митоген-активирана протеин киназа (MAPK), които активират апоптозата, автофагията и други форми на клетъчна смърт [19]. Механизмите, по които платиновите съединения водят до кардиотоксичност, са: директна клетъчна увреда по описания механизъм, продукция на реактивни кислородни радикали, ендотелна дисфункция и съдова токсичност (чрез PKC и NF- κ B), електролитни нарушения и най-вече хипомагниеземия [20].

genes, coding for proteins such as p21 and p53, which have a key role in cancer suppression [43]. However, the epigenetic effect also affects cardiac cells by influencing the expression of genes associated with cardiovascular diseases. Histone deacetylases affect gene expression in inflammatory pathways and are associated with oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and disorders in calcium regulation [15]. They are used for treatment of multiple myeloma and lymphoma. From this group, CTIA is observed with panobinostat. In the treatment of prostate cancer with panobinostat, prolonged QT interval of 30-60 ms occurs in 31.4% of patients, over 60 ms in 5.7%, QTcF > 500 msec in 3% and > 480 ms in 8.6% [16]. Treatment with some of the other representatives from this group has been associated with non-specific and non-significant ECG changes.

Immunomodulatory drugs

This group includes medications for the treatment of multiple myeloma – thalidomide, lenalidomide and pomalidomide. They suppress the expression of proinflammatory cytokines and enzymes such as TNF α , interleukins, caspase 1 and NF- κ B (nuclear factor kappa B), suppress angiogenesis through effects on vascular endothelial growth factor (VEGF) and modulate the activity of inflammatory cells such as T-cells and NK (natural killer) [18].

During thalidomide therapy, sinus bradycardia is primarily observed, which usually does not require specific treatment and is thought to arise as a result of loss of TNF α inhibition on the parasympathetic system. It is reversible and normal rhythm is restored after discontinuation of treatment. When comparing thalidomide with placebo, AF was recorded in 11 of 234 (4.7%) patients versus 8 of 232 (3.4%) respectively [17]. In clinical trials with lenalidomide treatment, AF was described in 7% of treated patients [18].

Platinum compounds

The mechanism of action of this group of drugs involves the formation of covalent bonds with DNA and cross-linking, which inhibits DNA synthesis and replication. Nucleic acid damage leads to activation of proteins from the p53, p73, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) groups, which activate apoptosis, autophagy, and other forms of cell death [19]. The mechanisms by which platinum compounds lead to cardiotoxicity are: direct cellular damage through the mechanism described above, production of reactive oxygen radicals, endothelial dysfunction and vascular toxicity (via PKC and NF- κ B), electrolyte disturbances, and most notably hypomagnesaemia [20].

Цисплатината е лекарство с широк терапевтичен спектър, но използването му е ограничено поради изразена токсичност дори в терапевтични граници. Тя може да предизвика целия спектър от ритъмни и проводни нарушения, като тяхната честота достига до 66.7%, вкл. и под формата на безсимптомни аритмии. Синусова брадикардия може да се наблюдава още по време на инфузията на медикамента, а екстрасистолията се среща при 2/3 от пациентите [21]. Надкамерните тахикардии са рядко срещани и има описани единични клинични случаи. Хипомагниемията и хипокалиемията, предизвикани от медикамента, са една от хипотезите за ритъмните нарушения, а другата е директната му токсичност [22].

При интраперикардно приложение на цисплатината ПМ се среща при от 12 до 18.8% от пациентите, а камерна тахикардия е описана в 8% от случаите. При извършване на абдоминален или плеврален лаваж ПМ е описано да достига честота от 66% [23].

Протеазомни инхибитори

Протеазомите са отговорни за деградирането на структурно и функционално абнормни белтъци, маркирани с убиквитин, посредством убиквитин-протеазомен път (UPP). Блокиране на β -протеолитичната субединица на протеазомите води до натрупването им. Те водят до стрес в клетката, а когато белтъците вземат участие в сигналните пътища, могат да активират апоптозата [24]. Протеазомните инхибитори могат да деактивират NF- κ B и така повлияват възпалителните процеси и стабилизират p53, което води до апоптоза. В основата на кардиотоксичността им са дисрегулацията в калциевата обмяна, натрупването на абнормни белтъци в кардиомиоцитите, индуцирането на апоптоза и освобождаването на възпалителни цитокини (TNF α , IL -6) [24].

Бортезомиб, карфилзомиб и първият перорален медикамент – иксазомиб, се използват при лечението на мултиплен миелом. Бортезомиб се прилага и за лечение на мантелноклетъчен лимфом. Кардиотоксичността при карфилзомиб е основно под формата на сърдечна недостатъчност (14% от пациентите), първични ритъмни нарушения в до 7% от пациентите и вторични аритмии [25]. В проучване при 526 пациенти, лекувани с карфилзомиб, аритмия се наблюдава при 13.3% от тях, като по-голямата част вероятно са вторични и не налагат специфично лечение [26]. При терапията с бортезомиб СТИА са описани в единични клинични случаи и повечето пъти се касае за вторични аритмии.

Инхибитори на тирозин киназа (ИТК)

ИТК са блокери на специфични тирозин кинази за даден карцином. Те могат да инхибират един или няколко вида ТК и са в основата на таргетната терапия [3].

Cisplatin is a drug with a broad therapeutic spectrum, but its use is limited due to significant toxicity even within therapeutic ranges. It can cause the entire spectrum of rhythm and conduction disorders, with their frequency reaching up to 66.7%, including in the form of asymptomatic arrhythmias. Sinus bradycardia may be observed during drug infusion, and premature ventricular contractions (PVCs) occur in 2/3 of patients [21]. Supraventricular tachycardias are rare, with only isolated clinical cases described. Drug-induced hypomagnesaemia and hypokalaemia are one hypothesis for the rhythm disturbances, whilst the other is its direct toxicity [22].

With intrapericardial administration of cisplatin, atrial fibrillation occurs in 12% to 18.8% of patients, and ventricular tachycardia is described in 8% of cases. When performing abdominal or pleural lavage, atrial fibrillation has been described to reach a frequency of 66% [23].

Proteasome inhibitors

Proteasomes are responsible for the degradation of structurally and functionally abnormal proteins marked with ubiquitin via the ubiquitin-proteasome pathway (UPP). Blocking the β -proteolytic subunit of proteasomes leads to their accumulation. This leads to cellular stress, and when proteins participate in signaling pathways, they can activate apoptosis [24]. Proteasome inhibitors can deactivate NF- κ B and thus affect inflammatory processes and stabilize p53, leading to apoptosis. The basis of their cardiotoxicity lies in dysregulation of calcium metabolism, accumulation of abnormal proteins in cardiomyocytes, induction of apoptosis, and release of inflammatory cytokines (TNF α , IL-6) [24].

Bortezomib, carfilzomib and the first oral medication – ixazomib – are used in the treatment of multiple myeloma. Bortezomib is also used for the treatment of mantle cell lymphoma. Cardiotoxicity with carfilzomib is mainly in the form of heart failure (14% of patients), primary rhythm disturbances in up to 7% of patients, and secondary arrhythmias [25]. In a study of 526 patients treated with carfilzomib, arrhythmia was observed in 13.3% of them, with the majority likely being secondary and not requiring specific treatment [26]. In bortezomib therapy, CTIA has been described in isolated clinical cases, and most often involves secondary arrhythmias.

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

TKIs are blockers of specific tyrosine kinases for a given carcinoma. They can inhibit one or several types of TK and form the basis of targeted therapy [3].

Вандетаниб, използван за лечение на рак на щитовидната жлеза, е с мултицелно действие – потиска VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), EGFR (epidermal growth factor) и ТК [28]. От цялата група вандетаниб е с най-голяма честота на удължаване на QT-интервала. В проучване с 4204 пациенти удължен QTcF се наблюдава при 23.9%, а ПМ – при 1.79% [27]. Вандетаниб удължава акционния потенциал чрез инхибиция на йонния приток през изправящите калиеви канали (I_{Ks} , I_{K1}), волтаж-зависимия калиев канал KCNH2 (hERG – human ether-a-go-go-related gene), калциевите (I_{Ca}) и натриевите (I_{Na}) канали [28].

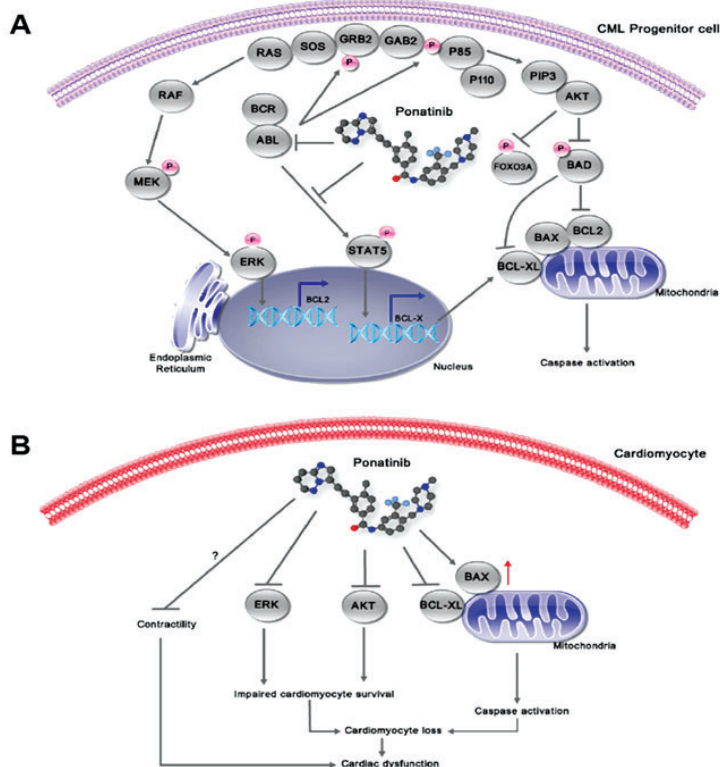
Понатиниб е трета генерация ТКІ, използван при лечението на хронична миелоидна левкемия с T315i мутация [29]. Той потиска действието на мутиралия BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) белтък, който има ключова роля в прогресията на заболяването [3]. Счита се, че кардиотоксичният ефект се дължи на ендотелна дисфункция, оксидативен стрес, тромбоцитна активация и промяна в кардиомиоцитната хомеостаза медирана от “off-target effect” върху АКТ (протеин киназа В) и ERK (extracellular signal-regulated kinase) сигнални пътища (фиг. 2) [29].

Във фаза 2 проучване на медикамента, при проследяване на 449 пациенти – 25 (5%) развиват надкамерни тахикардии, като по-голямата част от тях са предсърдно мъждене, а при 3-ма от пациентите се е наложило имплантиране на пейсмейкър поради симптомна брадиаритмия [30].

Vandetanib, used for treating thyroid cancer, has multi-target action – it suppresses VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), EGFR (epidermal growth factor receptor) and TK [28]. Of the entire group, vandetanib has the highest frequency of QT-interval prolongation. In a study of 4,204 patients, prolonged QTcF was observed in 23.9%, and TdP in 1.79% [27]. Vandetanib prolongs the action potential through inhibition of ionic influx through rectifying potassium channels (I_{Ks} , I_{K1}), the voltage-dependent potassium channel KCNH2 (hERG – human ether-a-go-go-related gene), calcium (I_{Ca}) and sodium (I_{Na}) channels [28].

Ponatinib is a third-generation TKI used in treating chronic myeloid leukemia with T315i mutation [29]. It suppresses the action of the mutated BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) protein, which plays a key role in disease progression [3]. The cardiotoxic effect is thought to be due to endothelial dysfunction, oxidative stress, platelet activation and changes in cardiomyocyte homeostasis mediated by off-target effects on AKT (protein kinase B) and ERK (extracellular signal-regulated kinase) signaling pathways (Fig. 2) [29].

In a phase 2 study of the drug, following 449 patients, 25 (5%) developed supraventricular tachycardia, most of which was atrial fibrillation, and three patients required pacemaker implantation due to symptomatic bradyarrhythmia [30].



Фиг. 2. Действие на понатиниб върху сигналните пътища при ХМЛ и кардиомиоцитите (източник [29]): **А** – при ХМЛ понатиниб потиска сигналните процеси и фосфорилирането, които зависят от BCR-ABL протеина, така механизмите за оцеляване на клетките отпадат и настъпва апоптоза на левкемичните клетки; **В** – понатиниб индуцира апоптоза в кардиомиоцита чрез алтерация на сигнални пътища като ERK и АКТ и повлиява функцията на BCL-XL и BAX – протеини, участващи в регулацията на апоптозата. **STAT5** – сигнален трансдуктор и активатор на транскрипцията 5; **BCL-XL**, **BAX** – протеини от семейството на Bcl2; **FOXO3a** (forkhead box O3a) – транскрипционен фактор, участващ в клетъчната регулация; **ERK** – екстраклетъчна сигналнорегулирана киназа; **AKT** – протеин киназа В

Fig. 2. Effect of ponatinib on signaling pathways in CML and cardiomyocytes (source [29]): **A** – in CML, ponatinib inhibits signaling processes and phosphorylation that depend on the BCR-ABL protein; thus, cell survival mechanisms are eliminated, and apoptosis of leukemia cells occurs; **B** – ponatinib induces apoptosis in cardiomyocytes by altering signaling pathways such as ERK and AKT and affects the function of BCL-XL and BAX – proteins involved in the regulation of apoptosis. **STAT5** – signal transducer and activator of transcription 5; **BCL-XL**, **BAX** – proteins of the Bcl2 family; **FOXO3a** (forkhead box O3a) – transcription factor involved in cellular regulation; **ERK** – extracellular signal-regulated kinase; **AKT** – protein kinase B

При нилотиниб, който се използва при лечение на рефрактерна хронична миелоидна левкемия с позитивна Филадельфийска хромозома, има описано удължаване на QT-интервала с > 30 ms при 26% от пациентите и с > 60 ms при 0.4 до 2.1%. QTcF > 500 ms е описан при по-малко от 1% от лекуваните [3]. Това удължаване се дължи на електролитни нарушения – хипомагнезиемия и хипокалиемия, потискане на hERG калиевите канали и дисфункция на вегетативната нервна система [31].

Кризотиниб, използван в терапията за карцином на белия дроб, действа като спира клетъчния цикъл във фаза G1-S и индуцира апоптоза в клетки, позитивни за ALK (anaplastic lymphoma kinase) мутация. Той се свързва и с други ТК като ROS1 (c-ros oncogene 1) и MET (hepatocyte growth factor receptor – HGFR), а директното му свързване с hERG канала предотвратява преминаването на калиеви йони през него и така удължава продължителността на акционния потенциал [32]. Кризотиниб води до брадикардия и до удължаване на QT-интервала. Сърдечната честота намалява средно с 25 уд./min, а пациентите с пулс < 50 уд./min са до 31% [32]. QTcF > 500 ms се среща при 1.3% от пациентите, а увеличаване с > 60 ms при 3.5% [33]. Брадикардният ефект се дължи на инхибиране на активността на HCN4 канала – основния молекулярен детерминант на If. Инхибицията и на двата вида канали е дозозависима. Освен това кризотиниб увеличава продукцията на свободни радикали и активира каспазната активност [34].

Инхибитори на киназата на Bruton (BTKi)

Ибрутиниб, използван за лечение на хронична лимфоцитна левкемия/малък лимфоцитен лимфом и макроглобулинемия на Waldenström, е медикаментът с най-голяма честота на ПМ. Тя е в диапазона 5-16%, като пациентите имат до 15 пъти по-голям шанс за развитие на аритмията в сравнение с общата популация. При мнозинството предсърдното мъждене като изява на кардиотоксичност се проявява до шестия месец от началото на терапията [35].

Ибрутинибът блокира BTK чрез ковалентно и необратимо свързване с цистеиново остатък в активния му център (C481), като по този начин инхибира неговата активност и по-нататъшната сигнална трансдукция. Това води до намалена пролиферация и активация, както и до повишена честота на апоптоза на CLL клетките. Проаритмогенният ефект на медикамента се дължи на действието му върху CSK (C-terminal Src kinase), чиято инхибиция води до увеличена NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) инфлазомна активност с последващо възпаление, фиброза и дилатация на лявото предсърдие [36]. Следващите генерации BTKi нямат въздействие върху CSK и са със значително по-малка проява на

Nilotinib, which is used in the treatment of refractory chronic myeloid leukemia with positive Philadelphia chromosome, has been described as prolonging the QT interval by > 30 ms in 26% of patients and by > 60 ms in 0.4 to 2.1%. QTcF > 500 ms is described in less than 1% of treated patients [3]. This prolongation is due to electrolyte disturbances – hypomagnesaemia and hypokalemia, suppression of hERG potassium channels and dysfunction of the autonomic nervous system [31].

Crizotinib, used in lung carcinoma therapy, acts by stopping the cell cycle in the G1-S phase and induces apoptosis in cells positive for ALK (Anaplastic lymphoma kinase) mutation. It also binds to other TKs such as ROS1(c-ros oncogene 1) and MET (hepatocyte growth factor receptor (HGFR), and its direct binding to the hERG channel prevents the passage of potassium ions through it, thus prolonging the duration of the action potential [32]. Crizotinib leads to bradycardia and QT interval prolongation. Heart rate decreases by an average of 25 beats per minute, and patients with pulse < 50 bpm account for up to 31% [32]. QTcF > 500 ms occurs in 1.3% of patients, and an increase of > 60 ms in 3.5% [33]. The bradycardic effect is due to inhibition of HCN4 channel activity, the main molecular determinant of If. The inhibition of both types of channels is dose dependent. Furthermore, crizotinib increases free radical production and activates caspase activity [34].

Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors

Ibrutinib, used for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and Waldenström's macroglobulinaemia, is the medication with the highest frequency of AF [3]. It is in the range of 5-16%, with patients having up to 15 times greater chance of developing the arrhythmia compared to the general population. In the majority of cases, atrial fibrillation as a manifestation of cardiotoxicity occurs within six months of therapy initiation [35].

Ibrutinib blocks BTK through covalent and irreversible binding to a cysteine residue in its active centre (C481), thereby inhibiting its activity and further signal transduction. This leads to reduced proliferation and activation, as well as increased frequency of apoptosis in CLL cells. The proarrhythmogenic effect of the medication is due to its action on CSK (C-terminal Src kinase), whose inhibition leads to increased NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) inflammasome activity with subsequent inflammation, fibrosis and dilatation of the left atrium [36]. The next generations of BTKi have no impact on CSK and show significantly less manifestation of CTIA (Fig. 3).

СТИА (фиг. 3). В проучване с 268 пациенти, лекувани с акалубратиниб, и 265, третирани с ибрутиниб, честотата на ПМ е значително по-малка в групата на акалубратиниб (9.4 срещу 16%) [38].

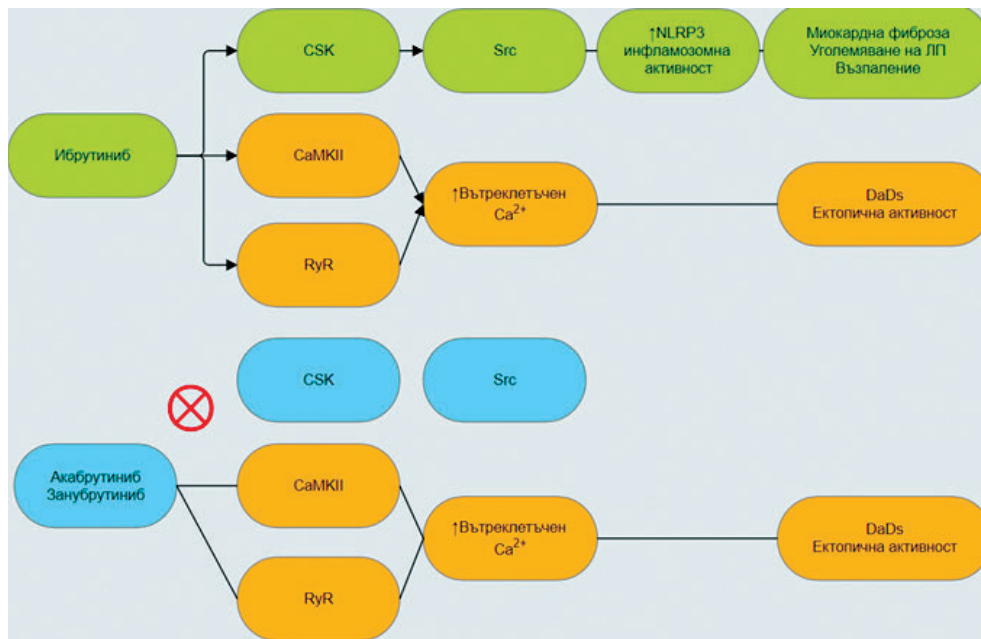
Имунни чекпойнт инхибитори (ICI)

ICI намират приложение при лечение на белодробен, кожен и бъбречен карцином, а също и при Ходжкинов лимфом. Такива са пембрулизумаб, ниволумаб и ипилимумаб, одобрени за употреба през 2011 г. Те са моноклонални антитела срещу цитотоксичния Т-лимфоцит, асоцииран протеин 4 (CTLA-4), рецептора за програмирана смърт (PD-1) и лиганд-1 на рецептора за програмирана смърт (PD-L1) [39]. Потискането им премахва инхибиторния ефект върху Т-лимфоцитите и те придобиват "killing effect" срещу туморните клетки. Освен тях обаче Т-лимфоцитите атакуват и кардиомиоцитите, в което се изразява и кардиотоксичността на ICI [8]. Също така се смята, че PD-L1 има протективна функция върху миокарда, като се свързва с Т-лимфоцитите и предотвратява възпалението там. Лечението с ICI води до загуба на този ефект. Тази група медикаменти упражняват кардиотоксичността си чрез повишена Т-клетъчна активност, директен цитотоксичен ефект, цитокиново освобождаване (IL-6, TNF α), повишена В-клетъчна активност с продуциране на антитела, активиране на компле-

In a study of 268 patients treated with acalabrutinib and 265 treated with ibrutinib, the frequency of AF was significantly lower in the acalabrutinib group (9.4 versus 16%) [38].

Immune checkpoint inhibitors (ICI)

ICIs find application in the treatment of lung, skin, and kidney carcinoma, as well as Hodgkin's lymphoma. These include pembrolizumab, nivolumab, and ipilimumab, approved for use in 2011. They are monoclonal antibodies against cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed death receptor (PD-1), and programmed death receptor ligand-1 (PD-L1) [39]. Their inhibition removes the inhibitory effect on T-lymphocytes, which then acquire a "killing effect" against tumor cells. However, T-lymphocytes also attack cardiomyocytes, which accounts for the cardiotoxicity of ICIs [8]. It is also believed that PD-L1 has a protective function on the myocardium by binding to T-lymphocytes and preventing inflammation there. Treatment with ICIs leads to the loss of this effect. This group of medications exerts its cardiotoxicity through increased T-cell activity, direct cytotoxic effects, cytokine release (IL-6, TNF α), increased B-cell activity with antibody production, complement activation, and macrophage activation. ICI-induced myocarditis is a relatively rare manifestation of cardiotoxicity but has high mortality. Rhythm and conduction disorders are



Фиг. 3. Механизъм на кардиотоксичността при ибрутиниб и новите генерации ВТКі (източник [37]): Ибрутиниб въздейства на CSK и SRC с последваща активация на NLRP3 инфлазомата и индуциране на възпаление, фиброза и ремоделиране на лявото предсърдие (зелено); акалубратиниб и занубрутиниб не въздействат върху CSK-SRC оста (синьо); всички медикаменти повлияват втρεкамерната калциева хомеостаза с последващи късни деполаризации и ектопична активност чрез въздействие на CaMKII и RyR (оранжево). **CSK** – c-terminal Src kinase; **SRC** – семейство от кинази, отговорни за клетъчната регулация, NLRP3 inflammasome – протеинов комплекс, инициращ възпаление чрез каспаза-1. **CaMKII** – калци-

ево-калмодулин-зависима протеин киназа II; **RyR** – рианодинов рецептор. **DaDs** – късни след деполаризации

Fig. 3. Mechanism of cardiotoxicity in ibrutinib and new generation BTKi (source [37]): ibrutinib affects CSK and SRC with subsequent activation of the NLRP3 inflammasome and induction of inflammation, fibrosis, and left atrial remodeling (green); Acalabrutinib and zanubrutinib do not affect the CSK-SRC axis (blue); All drugs affect intraventricular calcium homeostasis with subsequent late depolarizations and ectopic activity through effects on CaMKII and RyR (orange). **CSK** – c-terminal Src kinase; **SRC** – a family of kinases responsible for cellular regulation; NLRP3 inflammasome – a protein complex that initiates inflammation through caspase-1. **CaMKII** – calcium-calmodulin-dependent protein kinase II; **RyR** – ryanodine receptor. **DaDs** – delayed afterdepolarizations

мента и активация на макрофаги. ICI индуцираният миокардит е сравнително рядка изява на кардиотоксичност, но е с висока смъртност. Ритъмните и проводните нарушения са често срещани сателитни заболявания в хода на миокардит, но честотата на ICI-CTIA, без да има наличие на ICI-миокардит се увеличава постоянно. Най-честите нарушения са надкамерни аритмии, КА и проводни нарушения (вкл. и AV блок III степен). При проследяване на 5518 пациенти, лекувани с ICI, най-честата форма на кардиотоксичност е аритмията (9.3%). При анализ на 26 проучвания отново се вижда, че аритмията под формата на ПМ е най-честата изява на ICI кардиотоксичност – 4.6%. ипри с [39]. Въпреки наличните данни все още не са напълно изяснени механизмите за настъпването на кардиотоксичност и дългосрочните ефекти при този вид лечение. Няма достатъчно проспективни изследвания, които да покажат корелацията между ICI и CTIA.

CAR-T терапия

CAR-T терапията е вид имунотерапия, използва се за лечение на левкемии, лимфоми и мултиплен миелом. Състои се в извличане на Т-клетките от пациента и модифицирането им така, че да експресират химерни антигенни рецептори (CAR), които са насочени специфично към антигени на раковите клетки. След това тези Т-лимфоцити биват инфузирани обратно в пациента. Те разпознават и се свързват към раковите клетки, активират се и ги унищожават чрез механизмите на имунния отговор [40].

Кардиотоксичният ефект се дължи на директно увреждане на клетките на сърдечния мускул, възпаление или освобождаване на цитокини като IL-6. Първият одобрен за употреба (2017 г.) медикамент от тази група е тизагенлеклеуцел, използван за лечение на остра лимфобластна левкемия (ALL). При ретроспективен анализ на 137 пациенти при 17 от тях се наблюдава сърдечно-съдово събитие (12%) – ПМ при 5-ма пациенти (4%). 95% от 17-е докладвани събития са предшествани от завишени стойности на тропонин [40]. При анализ на 17 479 пациенти с дифузен В-едроклетъчен карцином (DLBCL) и 28 803 с (ALL), лекувани с тизагенлеклеуцел, аксиабтаген цилолеуцел или блинатумомаб (друг вид имунотерапия) Karthikeyan и сътр. стигат до извода, че CAR-T терапията е обвързана със сериозни аритмии като предсърдно мъждене, камерна тахикардия/камерно мъждене и сърдечен арест [41].

Интерлевкин-2

Интерлевкин-2 активира и стимулира диференциацията на ефекторни Т-клетки, регулаторни Т-клетки, цитотоксични Т-клетки и NK клетки. Това има за последствие имунна реакция към раковите

common satellite conditions during myocarditis, but the frequency of ICI-CTIA without the presence of ICI-myocarditis is constantly increasing. The most common disorders are supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, and conduction disorders (including third-degree AV block). In follow-up of 5,518 patients treated with ICIs, the most common form of cardiotoxicity was arrhythmia (9.3%). Analysis of 26 studies again shows that arrhythmia in the form of atrial fibrillation is the most frequent manifestation of ICI cardiotoxicity – 4.6%. In an analysis of 30 patients with ICI cardiotoxicity, atrial fibrillation was observed in 30%, ventricular tachycardia in 27%, and 17% had conduction disorders [39]. Despite available data, the mechanisms underlying cardiotoxicity onset and long-term effects of this type of treatment are not yet fully elucidated. There are insufficient prospective studies to demonstrate the correlation between ICIs and CTIA.

CAR-T therapy

CAR-T therapy is a type of immunotherapy used for treating leukemia, lymphoma and multiple myeloma. It involves extracting T-cells from the patient and modifying them to express chimeric antigen receptors (CAR), which specifically target antigens on cancer cells. These T-lymphocytes are then infused back into the patient. They recognize and bind to cancer cells, become activated and destroy them through immune response mechanisms [40].

The cardiotoxic effect is due to direct damage to heart muscle cells, inflammation or release of cytokines such as IL-6. The first approved drug from this group (2017) was tisagenlecleucel, used for treating acute lymphoblastic leukemia (ALL). In a retrospective analysis of 137 patients, 17 experienced a cardiovascular event (12%) – myocardial infarction in five patients (4%). 95% of the 17 reported events were preceded by elevated troponin levels. [40] In an analysis of 17,479 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and 28,803 with ALL, treated with tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel or blinatumomab (another type of immunotherapy), Karthikeyan et al. concluded that CAR-T therapy is associated with serious arrhythmias such as atrial fibrillation, ventricular tachycardia/ventricular fibrillation and cardiac arrest [41].

Interleukin-2

Interleukin-2 activates and stimulates the differentiation of effector T cells, regulatory T cells, cytotoxic T cells and NK (natural killer) cells. This results in an immune response against cancer cells. Activation of

клетки. Активирането на възпалителни клетки оказва директна увреда и води до освобождаване на цитокини като IL-1, IL-6, TNF α , които имат токсичен ефект върху ССС и водят до възпаление и електролитни нарушения [43].

Интерлевкин-2 е използван за лечение на метастатичен рак на бъбрека и меланом. Той може да доведе до тежки форми на кардиотоксичност, една от които е СТИА – надкамерни тахиаритмии или предсърдно мъждене и камерни аритмии. При проследяване на 92-ма пациенти, лекувани с интерлевкин-2, 19.5% развиват СТИА, като ПМ и надкамерна тахикардия (НКТ) са поравно, представени с по 8.7%, а при двама от пациентите (0.2%) е установена камерна тахикардия [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиотоксичността, в частност СТИА, е феномен, който заслужава вниманието в онкологичната и кардиологичната сфери. От изготвената справка става ясно, че голяма част от медикаментите, използвани за лечение на онкологичните заболявания, са свързани с провокация на ритъмни и проводни нарушения. Механизмите за това все още остават недоизяснени, а рисковите фактори, свързани с тяхната изява, не са точно обособени. Няма общоприети алгоритми, по които да се прецени рискът от развитие на СТИА. Към момента препоръките са от общ характер и не са достатъчни за предоставяне на необходимото специализирано поведение в борбата срещу рака и усложненията при лечението му.

Увеличаващият се брой на онкоболните и на тези, преборили онкологично заболяване, в добавка към прогресивното застаряване на населението, са предпоставка за увеличаване на честотата на ритъмните и проводните нарушения в контекста на онкологично заболяване при значителна част от пациентите, срещани в ежедневната практика. Провеждането на по-задълбочени проучвания ретроспективно и проспективно за изясняване на причините, механизмите и рисковите фактори за проявата на СТИА ще позволи оптимизиране на лечението, превенция на РПН и подобряване качеството на живот на тези пациенти.

inflammatory cells causes direct damage and leads to the release of cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α , which have a toxic effect on the cardiovascular system and lead to inflammation and electrolyte disturbances [44].

Interleukin-2 is also used for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and melanoma. It can lead to severe forms of cardiotoxicity, one of which is CTIA – supraventricular tachyarrhythmia or atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. In a follow-up study of 92 patients treated with interleukin-2, 19.5% developed CTIA, with atrial fibrillation and supraventricular tachycardia equally represented at 8.7% each, and ventricular tachycardia was identified in two patients (2.2%) [42].

CONCLUSION

Cardiotoxicity, particularly CTIA, is a phenomenon that deserves attention in the fields of oncology and cardiology. The prepared report makes it clear that a large proportion of medications used to treat oncological diseases are associated with provocation of rhythm and conduction disturbances. The mechanisms behind this remain unclear, and the risk factors related to their manifestation are not precisely identified. There are no universally accepted algorithms to assess the risk of developing CTIA. Currently, the recommendations are general and insufficient to provide the necessary specialized approach in the fight against cancer and its treatment complications.

The increasing number of cancer patients and survivors, combined with the progressive aging of the population, predisposes to a higher incidence of rhythm and conduction disorders in the context of oncological disease among a significant number of patients encountered in daily practice. Conducting more in-depth retrospective and prospective studies to clarify the causes, mechanisms, and risk factors for the manifestation of CTIA will enable the optimization of treatment, prevention of arrhythmogenic complications, and improvement of the quality of life for these patients.

Не е деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография / References:

1. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, et al. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):64-69. doi:10.15420/escr.2017:17:2
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 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) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.]. *Eur Heart J*. 2022; 43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
3. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Thera-

- pies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug; 10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
4. Xu Q Q, Han S J, Wei X H, et al. Risk factors for arrhythmias occurred in cancer patients after chemotherapy: An evidence-based systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 10 (14), e34176. doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34176
5. Tini G, Tocci G, Battistoni A, et al. Role of Arterial Hypertension and Hypertension-Mediated Organ Damage in Cardiotoxicity of Anticancer Therapies. *Curr Heart Fail Rep.* 2023; 20(1):56-62. doi:10.1007/s11897-023-00590-5
6. Xie S, Sun Y, Zhao X, et al. An update of the molecular-mechanisms underlying anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front. Pharmacol.* 2024, 15:1406247. doi: 10.3389/fphar.2024.1406247
7. Li S, Niu W, Wang C, et al. Exploring Anthracycline-Induced Cardiotoxicity from the Perspective of Protein Quality Control. *Rev Cardiovasc Med.* 2024; 25(6):213. Published 2024 Jun 13. doi:10.31083/j.rcm2506213
8. Burashnikov A. Atrial Fibrillation Induced by Anticancer Drugs and Underling Mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022 Oct 1;80(4):540-546. doi: 10.1097/FJC.0000000000001182.
9. Mazur M, Wang F, Hodge DO, et al. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 Feb;3(2):139-150. doi: 10.1016/j.jacep.2016.08.009.
10. Tetterton-Kellner J, Jensen BC, Nguyen J. Navigating cancer therapy induced cardiotoxicity: From pathophysiology to treatment innovations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2024;211:115361. doi:10.1016/j.addr.2024.115361
11. Refaie MMM, Shehata S, Bayoumi AMA, et al.. The IL-6/STAT Signaling Pathway and PPAR α Are Involved in Mediating the Dose-Dependent Cardioprotective Effects of Fenofibrate in 5-Fluorouracil-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(5):817-827. doi:10.1007/s10557-021-07214-x
12. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer.* 2001 Feb-Mar;31(2-3):277-84. doi: 10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
13. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1638-45. doi: 10.1182/blood-2007-11-124602.
14. Tejada T, El-Chami M F, Chapter 23 - Chemotherapy-Associated Arrhythmias, Editor(s): Roberta A. Gottlieb, Puja K. Mehta, Cardio-Oncology, Academic Press, 2017, Pages 321-330, doi.org/10.1016/B978-0-12-803547-4.00022-7
15. Wasim R, Mahmood T, Siddiqui M H, et al. Role of epigenetics in cardiovascular diseases: An out and out check, *Intelligent Pharmacy*, Volume 1, Issue 4, 2023, Pages 207-211, doi.org/10.1016/j.ipha.2023.09.001
16. Rathkopf DE, Picus J, Hussain A, et al. A phase 2 study of intravenous panobinostat in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Sep;72(3):537-44. doi: 10.1007/s00280-013-2224-8.
17. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2171-2177. doi:10.1200/JCO.2007.14.1853
18. Lenalidomide. FDA package insert. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021880s049lbl.pdf.
19. Sazonova E V, Kopeina G S, Imyanitov E N, et al. Platinum drugs and taxanes: can we overcome resistance?. *Cell Death Discov.* 7, 155 (2021). doi.org/10.1038/s41420-021-00554-5
20. Rachma B, Savitri M, Sutanto H, Cardiotoxicity in platinum-based chemotherapy: Mechanisms, manifestations, and management, *Cancer Pathogenesis and Therapy*, Volume 3, Issue 2, 2025, Pages 101-108 doi.org/10.1016/j.cpt.2024.04.004
21. Yavaş Ö, Aytemir K, Celik I. The prevalence of silent arrhythmia in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Turkish Journal of Cancer.* (2008). 38. 12-15.
22. Raja W, Mir MH, Dar I, et al. Cisplatin induced paroxysmal supraventricular tachycardia. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013 Oct;34(4):330-2. doi: 10.4103/0971-5851.125262.
23. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-458. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055
24. Nunes AT, Annunziata CM. Proteasome inhibitors: structure and function. *Semin Oncol.* 2017;44(6):377-380. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.01.004
25. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2020 Feb 15;126(4):808-813. doi: 10.1002/cncr.32601.
26. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-1761. doi:10.3324/haematol.2013.089334
27. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015 Jan 20;112(2):296-305. doi: 10.1038/bjc.2014.564
28. Lee HA, Hyun SA, Byun B, et al. Electrophysiological mechanisms of vandetanib-induced cardiotoxicity: Comparison of action potentials in rabbit Purkinje fibers and pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195577. Published 2018 Apr 9. doi:10.1371/journal.pone.0195577
29. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol.* 2020;316:214-221. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.077
30. Potter A, Hulsurkar M, Wu L. et al. Kinase Inhibitors and Atrial Fibrillation: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol EP.* 2023 Apr, 9 (4) 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.11.034>
31. Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6227-6237. doi:10.2147/OTT.S170138
32. Ou SH, Tang Y, Polli A, et al. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med.* 2016 Apr;5(4):617-22. doi: 10.1002/cam4.622.
33. Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, et al. Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol.* 2015;11(14):2043-8. doi: 10.2217/fon.15.47. Erratum in: *Future Oncol.* 2015 Sep;11(18):2612. doi: 10.2217/fon.15.201.
34. Zhang Z, Huang TQ, Nepliouev I, et al. Crizotinib Inhibits Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel 4 Activity. *Cardiooncology.* 2017;3:1. doi:10.1186/s40959-017-0020-z
35. Janssens A, Berneman ZN, Offner F, et al. Effectiveness and Safety of Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice: 3-Year Follow-up of the Belgian Ibrutinib Real-World Data (BiRD) Study. *Clin Hematol Int.* 2022;4(4):133-143. doi:10.1007/s44228-022-00020-8
36. Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Cir-*

ulation. 2020 Dec;142(25):2443-2455. DOI: 10.1161/circulationaha.120.049210

37. Christensen B W, Zaha V G, Awan F T. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. *Expert Review of Hematology*, 2022; 15(4), 321–331. <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2067526>

38. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210

39. Nso N, Antwi-Amoabeng D, Beutler BD, et al. Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol*. 2020;12(11):584-598. doi:10.4330/wjc.v12.i11.584

40. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Recep-

tor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3099-3108. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.038

41. Karthikeyan B, Sunder SS, Puzanov I, et al. Cardiotoxic profiles of CAR-T therapy and bispecific T-cell engagers in hematological cancers. *Commun Med (Lond)*. 2024 Jun 13;4(1):116. doi:10.1038/s43856-024-00540-9

42. Natali L C, Maddukuri P, Lucariello R, et al. Significant arrhythmias associated with Interleukin-2 therapy. *JCO* 23, 2588-2588(2005). DOI:10.1200/jco.2005.23.16_suppl.2588

43. Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDA-CI) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther*. 2014;143(3):323-336. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.04.004

44. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*. 2013;38(1):13-25. doi:10.1016/j.immuni.2013.01.004