

مروری بر سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها با تأکید بر دوکسوروبیسین: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۷/۰۲ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۸/۰۱

سرطان دومین علت اصلی مرگ‌ومیر در آمریکا است و با توجه به شیوع بالا از معضلات اصلی بهداشتی در سراسر دنیا به‌شمار می‌رود. امروزه راهکارهای درمانی زیادی از جمله شیمی‌درمانی برای درمان سرطان در بیماران وجود دارد. شیمی‌درمانی در واقع بکارگیری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک به تنهایی و یا به‌صورت ترکیبی با سایر داروها می‌باشد. البته، این داروها می‌توانند به عملکرد سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی فراوانی ایجاد کنند. از داروهای پرکاربرد در شیمی‌درمانی، خانواده دارویی آنتراسایکلین‌ها هستند و از گروه دارویی آنتراسایکلین‌ها می‌توان به دوکسوروبیسین، دانوروبیسین و اپیروبیسین اشاره کرد که پرکاربردترین آنها دوکسوروبیسین است. دوکسوروبیسین مکانیسم‌های درمانی و آسیب سلولی متعددی دارد و سمیت قلبی ناشی از آن در بیماران تحت شیمی‌درمانی بسیار شایع است که متاسفانه درمان قطعی و مطمئنی برای آن وجود ندارد. تغییرات قلبی ناشی از سمیت قلبی دوکسوروبیسین ممکن است شامل تغییرات الکتروکاردیوگرافی، آریتمی، التهاب میوکارد (میوکاردیت)، التهاب پریکارد (پریکاردیت)، انفارکتوس میوکارد، کاردیومیوپاتی، نارسایی قلبی (نارسایی بطن چپ) و نارسایی احتقانی قلب باشند. این تغییرات ممکن است در طول درمان، مدت کوتاهی پس از درمان و یا چند هفته پس از اتمام شیمی‌درمانی آشکار شوند. تا به حال مکانیسم‌های پرشماری در توجیه علت ایجاد سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین بیان شده‌اند. از جمله آنها می‌توان به مهار توپوایزومراز II β ، تخریب میتوکندری، تشکیل ROS با واسطه آهن، افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش فعالیت فرآیندهای التهابی، افزایش آپوپتوز و نکروز بافت قلب اشاره کرد. در این مطالعه به بررسی علل و انواع مختلف سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در بیماران تحت شیمی‌درمانی می‌پردازیم.

کلمات کلیدی: آنتراسایکلین، سمیت قلبی، شیمی‌درمانی، دوکسوروبیسین.

اطلسی صفایی^۱، محمد شبیانی^۲، یاسر عزیزی^{۳*}

- ۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
- ۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
- ۴- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۰۲۱-۸۶۲۲۷۰۹
E-mail: azizi.y@iums.ac.ir

درمان‌های دیگر انجام می‌شود. شیمی‌درمانی به معنی به‌کارگیری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک به تنهایی و یا به‌صورت ترکیبی است. با این حال، این داروها می‌توانند به سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی متعددی ایجاد کنند که سمیت قلبی از جمله این عوارض است. یکی از انواع آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان سرطان‌ها آنتراسایکلین‌ها (Anthracyclines) هستند که دوکسوروبیسین (Doxorubicin) شناخته شده‌ترین آنهاست.

سرطان یکی از رایج‌ترین علل مرگ‌ومیر در جهان است. پیش‌بینی شده است در سال ۲۰۳۰ حدود ۱۰ میلیون نفر به‌علت سرطان خواهند مرد. واژه سرطان به دسته‌ای از بیماری‌ها گفته می‌شود که با رشد غیرطبیعی سلول‌ها همراه با احتمال گسترش آن به سایر نقاط بدن همراه است. درمان‌های مختلفی از جمله جراحی، رادیوتراپی، ژن‌درمانی، هورمون‌درمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان وجود دارند. شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های رایج است که در اکثر مواقع همراه با

ناشی از دوکسوروبیسین نکروز و آپوپتوز میوسیت‌های قلبی هستند که به دنبال فیروز میوکارد ایجاد می‌شوند. روند ایجاد سمیت قلبی فرآیندهای مختلفی را شامل می‌شود، مانند تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن وابسته به آهن و پراکسیداسیون لیپیدها.^۴

سمیت قلبی: موسسه بین‌المللی سرطان مسمومیت دارویی که بر روی قلب اثر می‌کند را سمیت قلبی نام‌گذاری کرده است.^۵ تغییرات قلبی ناشی از سمیت قلبی ممکن است شامل تغییرات خفیف فشارخون، ترومبوز، تغییرات الکتروکاردیوگرافی، آریتمی، التهاب میوکارد (میوکاردیت)، التهاب پریکارد (پریکاردیت)، انفارکتوس میوکارد، کاردیومیوپاتی، نارسایی قلبی (نارسایی بطن چپ) و نارسایی احتقانی قلب باشد. این تغییرات ممکن است در طول درمان، مدت کوتاهی پس از درمان یا چند هفته پس از پایان درمان رخ دهند. تغییرات ایجاد شده حتی ممکن است تا ماه‌ها و گاهی اوقات سال‌ها پس از اتمام شیمی‌درمانی آشکار نباشند.^۶

تعاریف متفاوتی در بالین در رابطه با سمیت قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند که همگی به نوعی به کاهش در کسر تخلیه بطن چپ (LVEF) اشاره می‌کنند. Schwartz و همکارانش چنین تعریفی را برای سمیت قلبی در نظر گرفتند "کاهش بیش از ۱۰٪ در کسر تخلیه بطن چپ LVEF و در نهایت افت LVEF به کمتر از ۵۰٪".^۷

فاکتورهای خطر بروز سمیت قلبی را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد: دوز کل دوکسوروبیسین بیش از ۵۰۰ تا ۵۵۰ mg/m² که این جدی‌ترین عامل خطر است، پرتودرمانی مدیاستنوم در گذشته، فشار خون شریانی همزمان و سایر بیماری‌های قلبی، سنین آسیب‌پذیر (کاردیومیوپاتی بیشتر در بیماران زیر ۱۵ سال و بالای ۶۵ سال ایجاد می‌شود)، تجویز همزمان سایر عوامل ضد نئوپلاستیکی که به میوکارد آسیب می‌رسانند، تغذیه نامناسب، قرار گرفتن پیشین در معرض عوامل آنتراسایکلین و دیابت. جنسیت زن و دوزهای بالاتر دارو به عنوان عوامل افزایش خطر در سمیت قلبی دیررس ناشی از درمان با دوکسوروبیسین در دوران کودکی شناخته شده‌اند.^۸ (جدول ۱) سمیت قلبی در ۲۰٪ از بیماران درمان شده با دوکسوروبیسین دیده می‌شود.^۹ اگرچه نقش ضدتوموری آن طیف گسترده‌ای دارد اما عوارض ناخواسته به ویژه سمیت قلبی سبب محدودیت مصرف آن شده است. عملکرد اصلی این داروها هنوز به‌طور دقیق شناسایی نشده است ولی دیده شده که اثر آنها به دلیل ترکیب مکانیسم‌های متفاوتی از جمله

آنتراسایکلین‌ها با مهار آنزیم توپوایزومراز ۲ مانع از جدا شدن دو رشته DNA شده و تکثیر سلولی را مهار می‌کنند. علائم سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین شامل تغییرات خفیف فشارخون، تغییرات الکتروکاردیوگرافی، آریتمی، التهاب میوکارد (میوکاردیت)، التهاب پریکارد (پریکاردیت)، انفارکتوس میوکارد، کاردیومیوپاتی و نارسایی احتقانی قلب می‌باشد. این تغییرات ممکن است در طول درمان، مدت کوتاهی پس از درمان یا چند هفته پس از پایان شیمی‌درمانی رخ دهند. علل متعددی در شکل‌گیری آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دخیل هستند، که از جمله آنها می‌توان به آسیب میتوکندری، تولید گونه‌های فعال اکسیژن، تخریب و آسیب به DNA با مهار توپوایزومراز ۲، فعال شدن مسیرهای التهابی و اکسیدانی و در نهایت آپوپتوز سلولی و نکروز بافتی اشاره کرد. در مراحل پیشرفته سمیت قلبی از دست رفتن پیش‌رونده میوفیبریل‌ها در میوسیت‌ها و گشاد شدن حفره‌های قلب و کاهش ضخامت دیواره‌ها دیده می‌شوند. سمیت قلبی در ۲۰٪ از بیماران درمان شده با دوکسوروبیسین دیده می‌شود و عواملی از جمله بالا بودن فشارخون شریانی، بیماری‌های قلبی، سنین آسیب‌پذیر (زیر ۱۵ سال و بالای ۶۵ سال)، تجویز همزمان با سایر داروهای ضدنئوپلاسم، تغذیه نامناسب، دیابت و دوز بالاتر دارو می‌تواند آسیب‌های قلبی ناشی از این دارو را بیشتر کند. در ادامه این مقاله به انواع سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین و علل ایجاد کننده آن اشاره می‌شود.

سرطان یکی از رایج‌ترین بیماری‌های قرن است و یک مشکل عمده بهداشت عمومی در سراسر جهان که دومین علت اصلی مرگ‌ومیر در ایالات متحده آمریکا است.^۱ واژه سرطان به خانواده بزرگی از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که شامل رشد غیرطبیعی سلول‌ها است.^۲ شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های رایج در انواع سرطان‌ها می‌باشد، اگرچه اثرات ناخواسته و مضری را به همراه دارد که باعث ایجاد مشکلاتی برای بیماران سرطانی می‌شود. عوارض جانبی که بیشتر گزارش می‌شود شامل ریزش مو، حالت تهوع و خستگی هستند. هر یک از این عوارض جانبی را بیش از ۸۰٪ بیماران تجربه کرده‌اند.^۳ داروهای شیمی‌درمانی، می‌توانند باعث آسیب به قلب شوند. شایعترین علت سمیت قلبی در بیماران سرطانی، درمان با دسته‌ای از داروهای شیمی‌درمانی به نام آنتراسایکلین‌ها است که پرمصرف‌ترین آنها دوکسوروبیسین (DOX) است. از جمله مکانیسم‌های سمیت قلبی

و نیاز به درمان و مراقبت طولانی مدت دارد. مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که احتمال بروز کاردیومیوپاتی کاملاً وابسته به مقدار دوز کل دوکسوروبیسین است و همراه با طولانی شدن درمان افزایش می‌یابد.^{۱۴} در مطالعه‌ای که گروه هدف افراد بالغی بودند که در کودکی شیمی‌درمانی شده بودند مشاهده شد که بازماندگان آنها که در دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ تحت درمان قرار گرفتند، بیشتر در معرض خطر بروز سمیت قلبی هستند. قرار گرفتن در معرض پیشین آنتراسایکلین، ممکن است پیش از اینکه از نظر بالینی آشکار شود، برای مدت طولانی از نظر بالینی پنهان بماند.^{۱۵}

آسیب‌شناسی سمیت قلبی القا شده توسط آنتراسایکلین‌ها: در مراحل پیشرفته سمیت قلبی علائمی همچون کاردیومیوپاتی، افزایش وزن قلب، گشاد شدن حفره‌های قلب و کاهش ضخامت دیواره بطن‌ها دیده می‌شود. افزون بر آن میوکارد رنگ پریده و شل می‌شود و امکان شکل‌گیری لخته در دیواره‌ها وجود دارد. در بررسی‌های بافت‌شناختی دو نوع آسیب اصلی دیده می‌شود.^{۱۶} در بررسی‌های بافت‌شناختی دو نوع آسیب اصلی دیده می‌شود: الگوی اول که الگوی آسیبی رایج است، شامل از دست رفتن پیش‌رونده میوفیبریل‌ها در میوسیت‌ها می‌باشد که باعث می‌شود تنها نوار Z در امتداد غشای سیتوپلاسمی باقی بماند. در این حالت هسته‌ها طبیعی بوده اما میتوکندری‌ها تنوع در اندازه و شکل را نشان می‌دهند و در زمان پیشرفت سمیت قلبی، نکروز میوسیت‌ها با هسته‌هایی با اشکال عجیب و تخریب میتوکندری تظاهر می‌یابد.^{۱۷}

الگوی آسیبی دوم که در مدل‌های حیوانی دیده می‌شود و گاهی در انسان نیز می‌تواند بروز کند، با تخریب واکوئل‌ها، تورم و به هم آمیختگی شبکه آندوپلاسمی شناسایی می‌شود.^{۱۸} از دست رفتن پیش‌رونده میوسیت‌ها قابل بازگشت نمی‌باشد و در ادامه سبب می‌شود که قلب عملکرد مناسب خود را از دست دهد. این تغییرات پاتوفیزیولوژیکی می‌تواند منجر به کاردیومیوپاتی، هیپرتروفی قلب و در نهایت نارسایی قلبی شود.^{۱۸}

اهمیت استرس اکسیداتیو در سمیت قلبی: مکانیسم‌های سمیت قلبی توسط آنتراسایکلین‌ها همواره موضوع بحث و مجادله بوده است و ده‌ها مسیر مختلف بالقوه برای آن ارایه و مطالعه شده است. با این وجود، تشکیل ROS با واسطه آهن و افزایش استرس اکسیداتیو میوکارد تاکنون مهمترین مکانیسمی است که پیشنهاد شده است.^{۲۰}

برهمکنش با DNA و مهار توپوایزمرز ۲ می‌باشد که منجر به مرگ سلول یا توقف رشد سلول می‌شود.^۶ اعتقاد بر این است که القای استرس اکسیداتیو با القای آسیب به DNA، آسیب به سارکومر، اختلال عملکرد میتوکندری و از دست دادن سیگنال‌های حفظ بقای سلول نقش اصلی را در سمیت قلبی بازی می‌کند. یک مطالعه بالینی اخیر نشان داده است که فاکتورهای دیگری نظیر اختلال در ساختار سارکومر، تجمع متابولیت‌های سمی، تغییرات انرژی‌زایی و التهاب ممکن است از عوامل ایجاد سمیت قلبی دوکسوروبیسین باشند.^{۱۰} گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تحت شرایط استرس اکسیداتیو القا شده توسط دوکسوروبیسین به وجود می‌آیند. همچنین قلب آنزیم‌های لازم برای پاک‌سازی این رادیکال‌های آزاد را ندارد. این عدم هماهنگی بین رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌های پاک‌سازی کننده و نیاز بالای قلب سبب می‌شود پراکسیداسیون لیپیدها صورت بگیرد که نتیجه آن آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین است.^{۱۱} دوکسوروبیسین سبب افزایش بیان مارکرهای پیش آپوپتوزی Bax و Caspase 3، همچنین کاهش بیان مارکر ضد آپوپتوزی Bcl2 می‌شود. افزون بر این‌ها بررسی‌های تانل انجام شده افزایش آپوپتوز را اثبات کرده است. با بررسی افزایش بیان میانجی‌های التهابی از جمله NF- κ B، IL-6، p- κ Ba، κ B-p65 و IL-6 افزایش التهاب ناشی از درمان نیز مشاهده شده است.^{۱۲}

انواع سمیت قلبی: Shen و همکارانش سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را به دو دسته حاد و مزمن تقسیم کردند. نوع حاد طی دوره درمان و یا به سرعت پس از اتمام دوره درمان آشکار می‌شود و التهاب پریکارد، التهاب میوکارد و یا آریتمی‌ها را به همراه دارد. این نوع سمیت قلبی در حالت عادی برگشت‌پذیر و به‌طور عمومی قابل مدیریت و کنترل می‌باشد.^{۱۳}

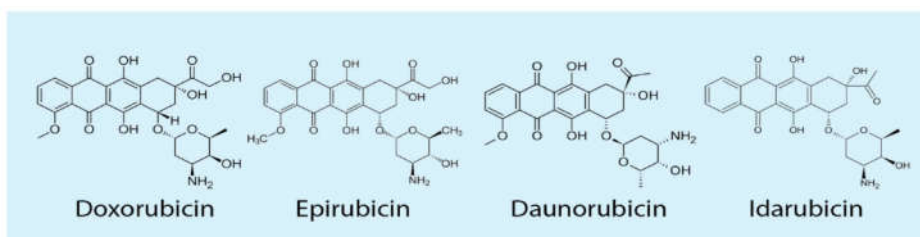
سمیت قلبی مزمن نتیجه قرار گرفتن مکرر کاردیومیوسیت‌ها در معرض آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسایکلین است که در ۰/۴ تا ۲۳٪ از بیماران تحت درمان با این آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود. چند هفته یا چند ماه پس از شیمی‌درمانی، نارسایی احتقانی شدید قلب ایجاد می‌شود. کنترل و مدیریت سمیت قلبی مزمن سخت‌تر است و ممکن است گاهی اوقات با ادم ریوی یا شوک قلبی همراه شود.^{۱۴} سمیت قلبی مزمن ممکن است تا چند دهه پس از اتمام دوره درمان بروز کند. نوع مزمن اساساً خطرناک بوده و از نظر بالینی جدی و مهم است

جدول ۱: عوامل خطر برای سمیت قلبی القا شده توسط آنتراسایکلین‌ها^{۱۹}

عوامل خطر	جنبه‌ها
دوز تجمعی آنتراسایکلین‌ها	دوزهای تجمعی بیش از ۵۰۰ mg/m ² سبب افزایش طولانی مدت ریسک ابتلا می‌شود.
طول فواصل پس از درمان	احتمال بروز سمیت قلبی شدید به تدریج مدتی پس از درمان افزایش می‌یابد.
میزان تجویز آنتراسایکلین	تجویز طولانی مدت برای به حداقل رساندن حجم دوز در گردش ممکن است سمیت را کاهش دهد.
میزان تک دوز آنتراسایکلین	تک دوزهای بالاتر آنتراسایکلین سبب افزایش احتمال سمیت مزمن می‌شوند، حتی اگر دوز تجمعی محدود شود.
نوع آنتراسایکلین	آنتراسایکلین‌های کیسول شده توسط لیپوزوم‌ها احتمال سمیت را کاهش می‌دهند (در این باب داده‌های متناقضی وجود دارد).
پرتودرمانی	دوز تجمعی بیش از ۳۰ Gy، رادیوتراپی همزمان یا مقدم بر دارودرمانی
درمان‌های همزمان	درمان همزمان با تراستوزوماب (Trastuzumab)، سیکلوفسفامیدها، بلنومایسین، وینکریستین، آمساکارین و میتوگزانترون (Mitoxantrone) احتمال سمیت را بالا می‌برند.
عوامل خطرزای قلبی از قبل موجود	فشارخون، ایسکمی قلبی، بیماری‌های دریچه‌ای قلب و بیماری‌های میوکارد و همچنین سابقه درمان‌های منجر به سمیت قلبی
بیماری‌های مشترک	دیابت، چاقی بیمارگونه، اختلال عملکرد کلیه، بیماری ریوی، بیماری غدد درون ریز، اختلالات الکترولیتی و متابولیکی، سپسیس، عفونت، بارداری
سن	هم افراد جوان و هم افراد مسن در هنگام درمان با افزایش خطر سمیت همراه هستند
جنسیت	زنان بیشتر در معرض خطر ابتلا هستند
عوامل دیگر	ترایزومی ۲۱ و اجداد آمریکایی، آفریقایی

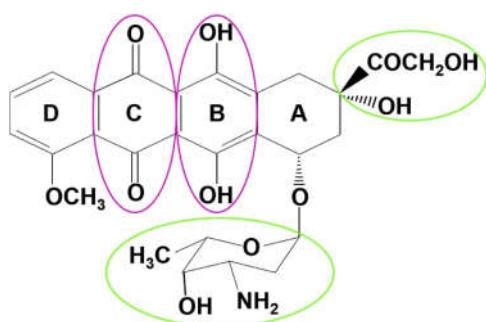
آنتراسایکلین‌ها: چهار آنتراسایکلین رایج عبارتند از دوکسوروبیسین، دانوروبیسین (Daunorubicin)، اپیروبیسین (Epirubicin) و ایداروبیسین (Idarubicin) (شکل ۱).^{۲۴} دوکسوروبیسین و دانوروبیسین اولین داروهایی بودند که در بالین مورد استفاده قرار گرفتند. اپیروبیسین حجم توزیع بیشتر و همچنین نیمه عمر طولانی‌تری از دوکسوروبیسین دارد. نیمه عمر دوکسوروبیسین یک تا سه ساعت است در صورتی که اپیروبیسین ۳۱ و ۳۵ ساعت نیمه عمر دارد. ایداروبیسین از دانوروبیسین لیپوفیل تر است و جذب سلولی بالاتری نسبت به آن دارد. دوکسوروبیسین و دانوروبیسین در زنجیره‌های کوتاه خود متفاوت هستند. دوکسوروبیسین دارای یک الکل اولیه است، در حالی که دانوروبیسین دارای یک گروه متیل است.^{۲۴} در این بین دوکسوروبیسین (با نام تجاری آدریامایسین (Adriamycin)) و دانوروبیسین با جزئیات بیشتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند، زیرا این ترکیبات فعالیت ضد توموری قوی‌تری دارند.^{۲۵}

میتوکندری مکانی است که معمولاً گونه‌های فعال اکسیژن به دنبال خروج الکترون از چرخه انتقال الکترون و به دام افتادن آن توسط اکسیژن تولید می‌شوند. به این ترتیب میتوکندری به محلی جهت تولید محصولات سوپراکسید تبدیل می‌شود. در نقص عملکرد میتوکندری رادیکال‌های آزاد بیشتری امکان رها شدن در محیط را پیدا می‌کنند. آنزیم‌های درون میتوکندری با گرفتن یک الکترون در حلقه C دوکسوروبیسین از حالت پایدار به حالت نیمه پایدار تبدیل می‌شوند. این حالت‌های نیمه پایدار در واکنش با اکسیژن به حالت پایدار برمی‌گردند. این چرخه احیا به تولید محصولات استرس اکسیداتیو کمک می‌کند.^{۲۱} استرس اکسیداتیو همچنین به عنوان الفاکنده آپوپتوز از مسیر افزایش پیام‌های التهابی و پیش آپوپتوزی شناخته شده است که در قلب سبب اتساع بطن در هر دو مدل انسانی و حیوانی می‌شود.^{۲۲} استرس اکسیداتیو به‌عنوان فعال‌کننده مسیر P38MAPK شناخته شده است که مسیر اصلی القا اسبب توسط آن در قلب می‌باشد.^{۲۳}

شکل ۱: ساختمان بیوشیمیایی متداول‌ترین آنتراسایکلین‌ها.^{۳۱}

مترمربع ۲۶٪ و در ۷۰۰ میلی‌گرم در مترمربع ۴۸٪ ریسک ایجاد سمیت قلبی وجود دارد.^{۳۰}

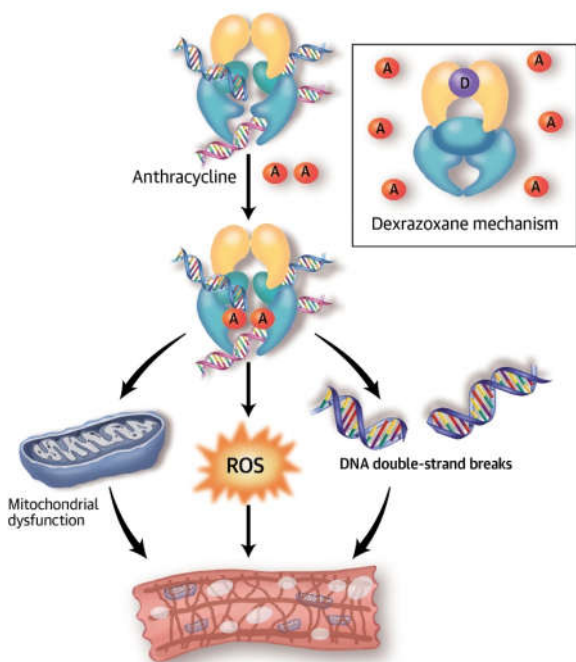
ساختمان دوکسوروبیسین: دوکسوروبیسین از یک هسته نفتالین (Naphthalene)، دونوزامین (Daunosamine) و یک قند آمینه تشکیل شده است (شکل ۲). دوکسوروبیسین دارای مناطق آگرایز و آبدوستی است که به پروتئین‌های پلازما و همچنین غشاهای سلولی متصل می‌شوند. همچنین این دارو یک ترکیب آمفوتریک می‌باشد (داشتن هر دو عملکرد اسیدی و بازی). این ویژگی‌ها باعث می‌شود که دوکسوروبیسین به یک ترکیب همه‌کاره تبدیل شود و به آن اجازه ورود به محیط‌های مختلف سلولی را بدهد. دوکسوروبیسین می‌تواند درون سلول به دوکسوروبیسنول تبدیل شود که این متابولیت نیز فعالیت بیولوژیکی دارد.^{۳۱}



شکل ۲: ساختار شیمیایی دوکسوروبیسین.^{۳۳} گروه‌های عملکردی که تصور می‌شود برای مکانیسم عملکرد حیاتی هستند، مشخص شده‌اند.

Minotti و همکارانش در یک تفسیر نهایی مکانیسم‌های زیر را مورد بررسی قرار دادند: ۱- تعامل با DNA که منجر به مهار سنتز ماکرومولکول‌ها می‌شود، ۲- تولید رادیکال‌های آزاد که منجر به آسیب DNA یا پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود، ۳- اتصال به DNA و آلکیلاسیون آن، ۴- اتصال متقاطع DNA، ۵- تداخل با جداسازی رشته DNA و فعالیت هلیکاز، ۶- اثرات غشایی مستقیم، ۷- شروع آسیب DNA از طریق مهار توپوایزومراز II و ۸- القای آپوپتوز در پاسخ به مهار توپوایزومراز II.^{۳۲} در بررسی‌های بعدی مهار توپوایزومراز II به‌عنوان مهمترین اثر آنتراسایکلین‌ها شناخته شد. توپوایزومرازها می‌توانند باعث شکستگی DNA تک‌رشته‌ای (توپوایزومراز I) یا دو رشته‌ای (توپوایزومراز II) شوند. آنتراسایکلین‌ها با تثبیت یک واکنش واسطه که در آن رشته‌های DNA قطع شده‌اند و با پیوند کوالانسی به بخش تیروزین توپوایزومراز II متصل‌اند، مانع از بازآرایی DNA می‌شوند.^{۳۸}

دوکسوروبیسین: سرگروه خانواده آنتراسایکلین‌ها، دوکسوروبیسین متداول‌ترین داروی شیمی‌درمانی برای درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله سرطان‌های جامد و سرطان‌های هماتوژن از سال ۱۹۶۹ است.^{۳۹} این آنتی‌بیوتیک برای اولین بار از یک سویه جهش یافته *Streptomyces peucetius* کشف شد. استفاده بالینی این دارو به‌علت احتمال عوارض جانبی آن محدود شده است، به‌ویژه از نظر سمیت قلبی که در دوز تجمعی بیش از ۴۰۰ الی ۷۰۰ mg/m² برای بزرگسالان و ۳۰۰ mg/m² در مورد کودکان محتمل است. با افزایش دوز از آستانه ذکر شده احتمال بروز سمیت قلبی افزایش می‌یابد. در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در مترمربع ۵٪، در ۵۵۰ میلی‌گرم در



شکل ۳. مکانیسم سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین. A^{۳۷} - آنتراسایکلین، D - دکسرازوکسان.

همکارانش بیان کردند که در مورد مکانیسم القای سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین اختلاف نظر وجود دارد و فرضیه‌های زیادی در سال‌های گذشته برای توجیه آن مطرح شده است. در ابتدا باید اشاره کرد که اثرات سمیت قلبی دوکسوروبیسین بی‌ارتباط با اثرات ضد توموری آن است زیرا این حقیقت پذیرفته شده است که سلول‌های قلبی تمایز یافته هستند و تقسیم نمی‌شوند، بدین ترتیب اثرات ضد توموری دوکسوروبیسین که در ارتباط با مهار رونویسی DNA می‌باشد، اثری بر سلول‌های قلبی ندارد.^{۳۸}

در مقاله‌ای که توسط Renu و همکارانش نوشته شده مکانیسم القای سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین به این صورت بیان شده است: ۱- عواقب مولکولی استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین که در آن به نقش ROS‌های وابسته به میتوکندری، نقش پروتیین تنظیم‌کننده آهن در تولید ROS، نقش NADPH در تولید ROS، نقش نیتریک اکسید در تولید ROS، نقش nrf2 در استرس اکسیداتیو، نقش پراکسیداسیون لیپیدها در استرس اکسیداتیو، کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها و

مکانیسم سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها: نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین فقط به دلیل چرخه ردوکس دوکسوروبیسین نیست. آنزیم توپوایزومراز IIβ (TopIIβ) را می‌توان به‌عنوان یک عامل اساسی دیگر در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین نام برد. در حضور این آنزیم، دوکسوروبیسین مسیرهای پاسخ DNA و آپوپتوز را فعال می‌کند (شکل ۳) و باعث تغییر مشخص در رونویسی می‌شود که به‌طور انتخابی بر فسفوریلاسیون اکسیداتیو و بیوژنز میتوکندری در سلول‌های قلب تأثیر می‌گذارد. همچنین ممکن است مهار TopIIβ با واسطه دوکسوروبیسین بتواند رونویسی را به روشی مستقل از p53 سرکوب کند.^{۳۳} گزارشات نشان می‌دهند که سمیت قلبی دوکسوروبیسین می‌تواند از تجمع آهن در میتوکندری ایجاد شود و دکسرازوکسان (Dexrazoxane) که می‌تواند اثرات سمیت قلبی دوکسوروبیسین را معکوس کند، از طریق کاهش سطح آهن میتوکندری عمل می‌کند (شکل ۳). در مطالعات نشان داده شده است که دوکسوروبیسین سطح آهن میتوکندری را افزایش می‌دهد و درمان با DXZ باعث کاهش سطح آهن میتوکندریایی و آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی می‌شود.^{۳۴} مهار TopIIβ در کاردیومیوسیت‌ها سبب شکستن DNA دو رشته می‌شود، این مورد برای فعال‌سازی مسیر مرگ سلولی آپوپتوتیک با واسطه p53 مورد نیاز است و با بیوژنز میتوکندری تداخل دارد. همچنین دیده شده است که در فیبروبلاست‌های جنینی موش‌ها با حذف TopIIβ در برابر سمیت دوکسوروبیسین مقاومت ایجاد می‌شود. از طرفی در موش‌هایی که TopIIβ ناک اوت شده بود شکستن کمتر دو رشته DNA، عدم کاهش کسر تخلیه بطن چپ (LVEF) و اختلال عملکرد میتوکندری کمتری پس از درمان با دوکسوروبیسین مشاهده شده است.^{۳۵} دوکسوروبیسین چرخه طبیعی کاتالیزوری TopIIβ را مختل می‌کند و باعث شکستگی دو رشته DNA می‌شود. این عمل سپس روند رونویسی را تغییر می‌دهد، که منجر به بیوژنز میتوکندری معیوب و افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود. در نتیجه، کاردیومیوسیت‌ها دچار بی‌نظمی میوفیبریلی و واکنش شدن می‌شوند. در این میان، نشان داده شد که دکسرازوکسان به TopIIβ متصل می‌شود تا از اتصال آنتراسایکلین‌ها به آن جلوگیری کند.^{۳۳}

مکانیسم القای سمیت قلبی به‌واسطه دوکسوروبیسین: Serrano و

یوبیکوتین (Ubiquitin proteasome system)، پیام‌رسانی نوروگولین، نقش پپتیدهای ناتریوریتیک، مهار سنتز اسید نوکلئیک و پروتیین، نقش گیرنده‌های β -آدرنرژیک و آدنیلات سیکلاز، انتشار آمین‌های وازواکتیو و در آخر نقش miRNA^{۳۹}.

یکی از درمان‌های رایج در انواع سرطان‌ها، شیمی‌درمانی می‌باشد. آنتراسایکلین‌ها به‌ویژه دوکسوروبیسین از جمله آنتی‌بیوتیک‌های مهم در شیمی‌درمانی هستند. مهمترین عارضه جانبی دوکسوروبیسین سمیت سلولی است که در قلب سمیت قلبی نامیده می‌شود. سمیت قلبی به دو نوع حاد و مزمن دسته بندی می‌شود و عوارض آن ممکن است در نهایت به نارسایی قلبی منجر شود. مکانیسم‌های مختلفی برای سمیت قلبی مطرح شده است از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز. به نظر می‌رسد با کنترل این مکانیسم‌ها توسط درمان‌های کمکی بتوان سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها را کاهش داد.

افزایش استرس اکسیداتیو و همچنین نقش RAAS و AGE در استرس اکسیداتیو اشاره شده است. ۲- عواقب مولکولی درگیر شدن اندامک‌های درون سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو که در آن به موارد زیر اشاره شده است: تغییرات شدید ساختاری در اندامک‌های زیرسلولی میوکارد، سرکوب ژن‌ها در اندامک‌های زیر سلولی خاص، تخریب بیوانرژیکی میتوکندری در میوکارد، افزایش برداشت اسیدهای چرب و کاهش برداشت گلوکز در قلب، نقش متابولیت‌های آدنین در قلب، پیام‌رسانی AMPK، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس شبکه اندوپلاسمی و اختلال در هومئوستاز کلسیم در شبکه سارکوپلاسمی، ۳- فعال کردن پاسخ‌های ایمنی و آسیب بافتی از جمله فعال کردن NF κ B، ۴- القای مرگ سلولی با فعال کردن آپوپتوز، نکروز، اتوفاژی و فیروز و ۵- مکانیسم‌های دیگر از جمله نقش سلول‌های پیش‌ساز در هنگام آسیب قلبی، فعال‌سازی سیستم پروتئاز

References

- DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *Cancer J Clin* 2017;67(6):439-48.
- Roy P, Saikia B. Cancer and cure: a critical analysis. *Indian J Cancer* 2016;53(3):441.
- Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 1989;63(3):604-12.
- Redd WH, Rosenberger PH, Hendler CS. Controlling chemotherapy side effects. *Am J Clin Hypn* 1982;25(2-3):161-72.
- Hershman DL, Eisenberger A, Wang J, Jacobson J, Grann V, McBride R, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):9050-.
- Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther* 2014;10(4):853-8.
- Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82(6):1109-18.
- Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature. *Med Sci Monitor* 2000;6(2):411-20.
- Garg J, Shah N, Lanier GM. Introduction: Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. 2017.
- Valcovic M, Andrica F, Serban C, Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: Current perspectives. *Arch Med Sci* 2016;12(2):428-35.
- Sun J, Sun G, Cui X, Meng X, Qin M, Sun X. Myricitrin Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Counteracting Oxidative Stress and Inhibiting Mitochondrial Apoptosis via ERK/P53 Pathway. *Evidence-based Complement Altern Med* 2016;2016.
- Guo R, Hua Y, Ren J, Bornfeldt KE, Nair S. Cardiomyocyte-specific disruption of Cathepsin K protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity article. *Cell Death Dis* 2018;9(6)1-14.
- Ruan Y, Dong C, Patel J, Duan C, Wang X, Wu X, et al. SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways. *Cell Physiol Biochem* 2015;35(3):1116-24.
- Kochańska A, Zarzycka B, Świątecka G, Majkovicz M, Kozłowski D, Raczak G. Quality of life in patients with an implantable cardioverter-defibrillator—the significance of clinical factors. *Arch Med Sci* 2009;4(4):409-16.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.
- Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RCJ, Gansler TS, Holland JF, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th edition. 2003.
- Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013;10(4):302-14.
- Dikalov SI, Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013 15;305(10):H1417-27.
- Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94(4):525-33.
- Simůnek T, Stěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):154-71.
- Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:795602.
- Nabeebaccus A, Zhang M, Shah AM. NADPH oxidases and cardiac remodelling. *Heart Fail Rev* 2011;16(1):5-12.
- Palomer X, Alvarez-Guardia D, Rodríguez-Calvo R, Coll T, Laguna JC, Davidson MM, et al. TNF-alpha reduces PGC-1alpha expression through NF-kappaB and p38 MAPK leading to

- increased glucose oxidation in a human cardiac cell model. *Cardiovasc Res* 2009;81(4):703-12.
24. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63-75.
 25. Oki T. New anthracycline antibiotics. *Jpn J Antibiot* 1977;30 Suppl:70-84.
 26. Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3480.
 27. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):185-229.
 28. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):185-229.
 29. Damiani RM, Moura DJ, Viau CM, Caceres RA, Henriques JAP, Saffi J. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. *Arch Toxicol* 2016;90(9):2063-2076.
 30. Li DL, Hill JA. Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 2014;71:54-61.
 31. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(6):1213-25.
 32. Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biol* 2020;29:101394.
 33. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18(11):1639-42.
 34. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014;124(2):617-30.
 35. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* 2018;104(12):971-7.
 36. Kollárová-Brázdová P, Jirkovská A, Karabanovich G, Pokorná Z, Bavlovič Piskáčková H, Jirkovský E, et al. Investigation of Structure-Activity Relationships of Dexrazoxane Analogs Reveals Topoisomerase II β Interaction as a Prerequisite for Effective Protection against Anthracycline Cardiotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;373(3):402-15.
 37. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):938-45.
 38. Serrano J, Palmeira CM, Kuehl DW, Wallace KB. Cardiospecific and cumulative oxidation of mitochondrial DNA following subchronic doxorubicin administration. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411(1):201-5.
 39. Renu K, V G A, P B TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy-An update. *Eur J Pharmacol* 2018;818:241-53.

A journey in anthracycline-induced cardiotoxicity with emphasizing on doxorubicin: a review article

Abstract

Received: 15 Sep. 2021 Revised: 24 Sep. 2021 Accepted: 15 Oct. 2021 Available online: 23 Oct. 2021

Atlasi Safaei M.Sc.¹
Mohammad Sheibani M.D.,
Ph.D.²
Yaser Azizi Ph.D.^{3,4*}

1- Student Research Committee,
Iran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pharmacology,
School of Medicine, Iran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Physiology Research Center,
Iran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Physiology,
School of Medicine, Iran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Cancer is the second leading cause of death in the United States and has become a health problem worldwide. The reported incidence of new cancer cases is estimated at 19.3 million, with a mortality rate of 10 million in the world in 2020. There are several therapeutic approaches for cancer, including chemotherapy. Chemotherapy is consuming anti-neoplastic drugs, alone or in combination. However, it causes damages to the normal cells and has many side effects. Cardiac complications are common side effects of some chemotherapy agents. Cardiac myocytes are potentially more susceptible to the long-term adverse effects of chemotherapy agents due to the less regeneration ability in cardiac cells. Moreover, heart muscle dysfunction (cardiomyopathy) and cardiovascular complications may occur in cancer survivors even a year after chemotherapy or radiation therapy and influence their quality of life. Anthracyclines are commonly used in chemotherapy; especially doxorubicin is the most widely used drug of this family. Doxorubicin is an effective anti-malignant agent prescribed for the treatment of some solid tumors (e.g. ovary, breast, and gastrointestinal cancers). Doxorubicin can cause several side effects, ranging from cancer treatment's common side effects such as fever, nausea, and vomiting to lethal cardiac side effects. Assumed that doxorubicin has many therapeutic and cytotoxic mechanisms, cardiotoxicity induced by doxorubicin is very common and there is no reliable treatment for this problem. The cardiac side effects of doxorubicin during a chemotherapy regimen can be acute, chronic, or even gradually progressive and persistent after the termination of doxorubicin therapy. In patients undergoing doxorubicin therapy, reported symptoms are cardiac rhythm and blood pressure changes, pericarditis, myocarditis, cardiomyopathy, and congestive heart failure. The pathophysiology of doxorubicin-induced cardiotoxicity is very wide. Disruption of normal mitochondrial function, decreased amount of antioxidant factors, production of reactive oxygen species (ROS), an imbalance in calcium hemostasis, activation of inflammatory cytokines, targeting topoisomerase-II β (Top2b), and induced DNA damage are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. Increased doxorubicin in mitochondria activates the redox cycle that ultimately leads to the production of reactive oxygen species in both normal and tumor cells. The present review aims to investigate the cardiotoxic mechanisms of doxorubicin and explain different types of doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Keywords: anthracyclines, cardiotoxicity, chemotherapy, doxorubicin.

* Corresponding author: Physiology
Research Center, Iran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88622709
E-mail: azizi.y@iums.ac.ir

