

Kardiotoksičnost onkološke terapije

Šimek, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:981901>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Šimek

Kardiotoksičnost onkološke terapije



Zagreb 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kardiologiju, Klinike za Bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

Mentor rada: prof.dr.sc. Martina Lovrić Benčić

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ACE – angiotenzin konvertaza enzim

BTK – Brutonova tirozin kinaza

BNP – B-tip natrijuretički peptid

EKG - elektrokardiogram

HER – humani epidermalni faktor rasta

HCT – transplantacija hematopoetskih stanica

IFNA – interferon alfa

IL-2 – interleukin 2

KML – kronična mijeloična leukemija

LVEF – e젝cijska frakcija lijeve klijetke

MB CK – kreatin kinaza koja se veže na mioglobin

NSCLC – nesitnostanični karcinom pluća

NTpro-BNP – N-terminalni proB-tip natrijuretički peptid

TKI – inhibitor tirozin kinaze

Sadržaj

Sažetak.....	i
Summary	ii
1.Uvod	1
2.Antraciklini.....	2
3.Fluoropirimidini	4
4.Antimetaboliti.....	6
5.Kemoterapeutici s ciljanim djelovanjem na mikrotubule	7
6.Alkilirajući antineoplastični lijekovi	9
7.Antitumorni antibiotici	11
8.Monoklonalna protutijela	12
8.1.Trastuzumab	12
8.2.Ostala monoklonalna protutijela	14
9.Interferoni i interleukini	15
10.Inhibitori tirozin kinaza.....	16
11.BTK inhibitori	19
12. Lijekovi koji ciljaju BCR-ABL1	20
13. Ostali kemoterapeutici	23
14.Radioterapija	25
15.Prevenција	26
16. Praćenje tijekom i nakon terapije	28
17.Zaključak	29
Literatura	31
Životopis	43

Sažetak

Luka Šimek

Kardiotoksičnost onkološke terapije

Onkološka terapija sastoji se od kirurškog liječenja, kemoterapije i radioterapije koje na različite načine djeluju na zdravo i tumorsko tkivo. Primjena onkološke terapije može biti sustavna (kemoterapija) ili lokalna (radioterapija). Nažalost, primjena iste dovodi do mogućih oštećenja tkiva, a jedan od oblika oštećenja je kardiotoksičnost. Ta pojava može se manifestirati na razne načine i uzrokovati širok raspon kliničkih stanja i simptoma od asimptomatskih promjena srčanog ritma pa sve do srčanog zatajenja, šoka pa čak i smrti. Kardiotoksičnost onkološke terapije najčešće se manifestira aritmijama, bolovima u prsima, hipertenzijom, bradikardijom, zatajenjem srca. Unatoč tome, većina kemoterapeutika nema jasne kriterije za definiranje kardiotoksičnosti, niti se u potpunosti može dokazati povezanost između terapije i kardiovaskularnih tegoba. Kako bi se kardiotoksičnost otkrila pravovremeno, bitan je nadzor pacijenta te monitoriranje raznih dijagnostičkih vrijednosti i kriterija. Jedna od najbitnijih dijagnostičkih vrijednosti je LVEF koja je kriterij za kardiotoksičnost antraciklina. Kod ostalih kemoterapeutika nije toliko strogo definiran kriterij ali uz redovito mjerenje EKG-a, laboratorijskih pretraga te ehokardiograma, može se na vrijeme pobuditi sumnja i otkriti a ponekad i prevenirati kardiotoksičnost dok je oštećenje još reverzibilno. Terapija se prekida uglavnom uvijek kada je dokazana neka simptomatska kardiotoksičnost, a ponekad i kod asimptomatske. Nastavak kemoterapije ovisi o samom lijeku i njegovim svojstvima, smjernicama nadležnih organizacija, razini kardiovaskularnog oštećenja te omjeru koristi kemoterapije naspram riziku daljnjeg oštećenja.

Ključne riječi: kemoterapija, radioterapija, kardiotoksičnost

Summary

Luka Šimek

Cardiotoxicity of oncological therapy

Oncological treatment consists of surgical treatment, chemotherapy, and radiotherapy, which affect healthy and tumor tissue differently. Their use can have a systemic (chemotherapy) or local (radiotherapy) effect. Unfortunately, its' use may lead to numerous types possible tissue damage, one of which is cardiotoxicity. This phenomenon can manifest itself in various ways and cause a wide range of clinical conditions and symptoms, from asymptomatic heart rhythm changes to heart failure, shock, and even death. The most common clinical presentation of cardiotoxicity of oncological treatment are arrhythmias, chest pains, hypertension, bradycardia and heart failure. Despite this, there are no clear diagnostic criteria for cardiotoxicity for most chemotherapeutic agents, nor can the connection between therapy and cardiovascular problems be fully proven. Therefore, supervision and monitoring of various diagnostic values and criteria are important. One of the most important is LVEF, which is a diagnostic criterion for anthracycline cardiotoxicity. For others, the criteria are not so strictly defined, but with regular ECG measurements, laboratory tests, and echocardiograms, suspicion can be raised in time and cardiotoxicity can be detected and sometimes prevented while the damage is still reversible. The treatment is usually stopped when some symptomatic cardiotoxicity is proven, and sometimes also in asymptomatic cases. The continuation of chemotherapy depends on a lot of factors which include the chemotherapeutic agent and its properties, guidelines of various governmental agencies, the level of tissue damage and lastly, the risk-benefit ratio of a rechallenge with the same agent.

Keywords: chemoterapy, radiotherapy, cardiotoxicity

1.Uvod

Onkologija je struka koja se bavi proučavanjem, liječenjem, dijagnosticiranjem i prevencijom tumora. Tumor ili neoplazma je abnormalni i prekomjerni rast tkiva, uzrokovan genetskim ili epigenetskim promjenama unutar stanica koje potiču na neograničen rast i širenje tkiva. Neoplazme imaju širok raspon podjela: po tkivnom porijeklu, prema histološkom i makroskopskom izgledu, po načinu širenja, no najpoznatija i najvažnija podjela je na zloćudne (maligne) i dobroćudne (benigne) tumore. Onkološka terapija primijenjuje se u liječenju malignih tumora te benignih tumora s malignim potencijalom i sastoji se od kirurškog liječenja, kemoterapije i radioterapije kao tri najčešća oblika liječenja, a u posljednje vrijeme sve češće su upotrebljava hormonska terapija i imunoterapija. (1)

Jedna od nuspojava onkološke terapije je kardiotsičnost koju definiramo kao oštećenje srčanog mišića nastalo djelovanjem raznih lijekova. Najčešće nastaje kao posljedica onkološke terapije, iako može biti i posljedica trovanja teškim metalima, učestalnog uzimanja stimulativnih droga poput kokaina. Pacijenti koji primaju onkološku terapiju imaju povišen rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija. Rizik je dodatno veći za sve pacijente koji od ranije boluju od raznih kardiovaskularnih bolesti. Kardiotsičnost se može prezentirati vrlo raznolikom kliničkom slikom u koju spadaju aritmije, srčano zatajenje, ishemijske bolesti srca, valvularni defekti, kardiomiopatije. (2)

2. Antraciklini

Antraciklini su skupina lijekova dobivena iz bakterija skupine *Streptomyces* te se primarno koriste kao kemoterapeutici. Koriste se u širokom rasponu malignoma poput leukemija, limfoma, raka dojke, jajnika, maternice, pluća, želuca i mokraćnog mjehura. U tu skupinu spadaju doksorubicin, daunorubicin, epirubicin i idarubicin. Mitoksantron je lijek srodan antraciklinima i često grupira s njima, posebice kada je riječ o kardiotoksičnosti.

Kardiotoksičnost antraciklina primarno se prezentira zatajenjem srca. Učinak antraciklina (a posebice dugotrajni učinak) dovodi do oštećenja miocita i fibrozacije lijeve klijetke te u konačnici dolazi do sistoličke disfunkcije lijeve klijetke i zatajenja srca. (3) U kliničkoj slici vidljivi su simptomi i znakovi zatajenja srca; umor, dispneja, edemi, ortopneja i kardiogeni šok. U slučaju akutne toksičnosti antraciklina dolazi do pojave aritmija, točnije atrijske fibrilacije, a nekoliko tjedana nakon ekspozicije može doći i do zatajenja srca.

Sumnja na kardiotoksičnost uzrokovanu antraciklinima postavlja se pri pojavi već ranije spomenutih kliničkih manifestacija sistoličke disfunkcije, zatajivanja srca, aritmija i ostalih kardiovaskularnih problema koji su ustanovljeni u pacijenata tijekom ili nakon kemoterapije antraciklinima. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i klinički status, učiniti EKG i ultrazvuk srca kako bi se mogla ustanoviti povezanost između kemoterapije i kardiotoksičnosti. Nakon učinjene inicijalne obrade postoje slučajevi u kojima je potrebna daljnja obrada. Također, uvijek je potrebno isključiti druge moguće uzroke disfunkcije srca.

Pacijenti koji su primili kemoterapiju antraciklinima, dijagnoza sistoličke disfunkcije lijeve klijetke uzrokovane antraciklinima može se potvrditi kada se ostali uzroci disfunkcije lijeve klijetke isključe te kada se LVEF smanji za više od 10% u pacijenata s bazalnom LVEF jednakom ili manjom od 40%, odnosno kada se LVEF smanji za više od 15% u pacijenata s bazalnom LVEF jednakom ili manjom od 50%. (4) U pacijenata s graničnim vrijednostima, potrebno je dugotrajnije dijagnostičko praćenje. Za ostale oblike kardiotoksičnosti antraciklina, poput već spomenutih aritmija, dijastoličke disfunkcije, gubitka mase srčanog mišića i ostale abnormalnosti srca ne postoje strogi dijagnostički kriteriji te se tada pokušava pronaći povezanost između terapije antraciklinima i kliničkih manifestacija u neposrednom vremenu nakon terapije. (5)

Nakon otkrivanja disfunkcije lijeve klijetke uzrokovane antraciklinima, potrebno je obustaviti terapiju antraciklinima do daljnjeg i uvesti suportivnu terapiju. Kohortno istraživanje u koje je uključeno 2625 pacijenata koji su liječeni antraciklinima te kojima je učinjen ultrazvuk srca svakih 3 mjeseca, prikazuje da se u 9% pacijenata otkrila disfunkcija lijeve klijetke. Svim pacijentima kojima se LVEF snizila između 10% i 50% uvedena je terapija beta-blokatorom i ACE inhibitorom. U 11% pacijenata liječenih navedenom terapijom zabilježen je potpuni oporavak sistoličke funkcije, dok je u 71% njih zabilježen djelomičan oporavak.(6)

Nakon otkrivene kardiotoksičnosti te stabilizacije stanja, potrebno je donijeti odluku o daljnjem liječenju uzevši u obzir rizik daljnje upotrebe antraciklina ili drugog kemoterapeutika. Za sada ne postoje stroge kliničke smjernice, no uglavnom je preporuka, ukoliko je potrebno daljnje onkološko liječenje, da se ne upotrebljavaju antraciklini i njima srodni spojevi.

3. Fluoropirimidini

Fluoropirimidini poput fluorouracila i kapecitabina su jedni od najčešće upotrebljivanih kemoterapeutika. (7) Fluorouracil je treći najupotrebljiviji kemoterapeutik na svijetu u liječenju solidnih tumora poput tumora glave i vrata, karcinoma dojke, jednjaka, želuca i rektuma. Također, često se upotrebljavaju u kombinaciji s radioterapijom zbog svojih radiosenzitivnih svojstava. Štetan utjecaj fluoropirimidina na razne organe i organske sustave uvelike je poznat pa tako i kardiotoksičnost. Prvi slučaj kardiotoksičnosti uzrokovane fluoropirimidina opisan je 1969. godine, a sada se zna da je fluorouracila drugi najčešći kemoterapeutik povezan s kardiotoksičnošću. Premda kardiotoksičnost nije učestala, potencijalno je fatalna. Najčešći klinička prezentacija kardiotoksičnosti uzrokovane primjenom ovih lijekova jest *angina pectoris*, međutim javljaju se i infarkt miokarda, aritmije, zatajivanje srca, akutni plućni edem, srčani arrest te perikarditis.(8)

Učestalost kardiotoksičnosti fluorouracila i ostalih fluoropirimidina varira zbog različitih definicija i kriterija kardiotoksičnosti te o načinu i dozi kemoterapeutika. Utjecaj nabrojanih čimbenika također varira, sve osim načina i vremena primjene jer kemoterapija fluorouracila u bolusu ima manju povezanost s kardiotoksičnosti (1,6 do 3%) od terapije infuzijom(9). Iako je prema raznim istraživanjima razina fluorouracila i metabolita u plazmi pokazuje korelaciju s kardiotoksičnosti(10), druga istraživanja nisu našla povezanost između doze primjenjene i kardiotoksičnosti uzrokovane fluorouracila.(11) Ostali rizični čimbenici su prethodne kardiovaskularne bolesti, stara dob, konkomitantna radioterapija te polimorfizam dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Kao što je već ranije spomenuto, bol u prsima je simptom najčešće povezan uz kardiotoksičnost fluorouracila. Ta bol može biti anginalna, ali to nije uvijek slučaj. Uz to javljaju se i palpitacije, zaduha, difuzna pleuritična bol, aritmije te hipotenzija. U rijetkim slučajevima može doći do infarkta miokarda, bradikardije, ventrikularne fibrilacije/tahikardije, miokarditisa, zatajenja srca, nagle srčane smrti te perikarditisa. Stopa mortaliteta povezana uz kardiotoksičnost fluorouracila kreće se između 2,2 i 13,3%. (12,13)

Serumski biomarkeri poput BNP, NTpro-BNP, MB CK, nisu relevantni pokazatelji kardiotoksičnosti zbog varijabilnih vrijednosti. Nalaz EKG-a također nije dovoljno pouzdan u dijagnostici kardiotoksičnosti. Najpouzdanija dijagnostička pretraga u dokazivanju kardiotoksičnosti fluoropirimidina jest koronarografija. Ultrazvuk također može biti koristan u dokazivanju strukturalnih defekata i disfunkcija. (14)

Pri prvoj sumnji na kardiotoksičnost uzrokovanoj fluorouracilom, potrebno je obustaviti primjenu lijeka. U većini slučajeva kardiotoksičnosti, ukoliko nije došlo do ozbiljnijeg oštećenja, stanje je reverzibilno. No unatoč tome ipak valja biti oprezan zbog relativno visoke smrtnosti. (12,13) Ukoliko je potrebna, daje se simptomatska terapija. Ukoliko liječenje fluoropirimidinima nije nužno, preporučuje se izbjegavati ponovno uvođenje fluoropirimidina zbog visokog rizika od ponovne toksičnosti i smrtnog ishoda. (15)

Ako je kemoterapija fluorouracilom nužna, potrebno je uvesti suportivnu terapiju aspirinom, blokatorima kalcijevih kanala te dugo djelujućim nitratima barem 72 sata prije nastavka kemoterapije. Također, potrebno je razmotriti eventualno promjenu načina primjene kemoterapije fluorouracila, ukoliko već nije primjenjena u bolusu (obliku koji donosi najmanju kardiotoksičnost). (16) Smanjenje doze je nepotrebno, čak i štetno jer ne mijenja štetan utjecaj, a smanjuje terapijski. Nadalje, oralni fluoropirimidini poput S-1 (kombinacija ftorafura, gimeracila i oteracila) su bolji izbor zbog manje kardiotoksičnosti od fluorouracila i kapecitabina. (17)

4. Antimetaboliti

Fludarabin je antagonist purina koji se koristi u zloćudnim hematološkim bolestima poput kronične limfocitne leukemije, non-Hodgkinovog limfoma, akutne mijeloidne leukemije te akutne limfocitne leukemije. Iako je monoterapija fludarabinom rijetko povezana s kardiovaskularnim oštećenjem, kombinacija fludarabina i melfalana je povezana s teškom kardiotoksičnošću u najmanje sedam slučajeva kada se koristila kao sredstvo za pripremu za transplantaciju koštane srži (18).

Pentostatin i kladribin su purinski antagonisti koji se koriste kao kemoterapeutici za leukemiju vlasastih stanica odnosno kroničnu limfocitnu leukemiju. Za ta dva lijeka postoje rijetki slučajevi povezanosti s ishemijom miokarda i kongestivnim zatajenjem srca (19,20).

Iako ne postoji jasna poveznica između kardiotoksičnosti i metotreksata, postoje rijetki slučajevi o sinkope, infarkta miokarda te aritmija povezanim s njegovom primjenom kao kemoterapeutika (21,22,23). Citarabin je antimetabolit korišten u kemoterapiji raznih zloćudnih hematoloških bolesti, te su uz njegovu primjenu povezani brojni slučajevi perikarditisa koji mogu voditi do perikardijalnog izljeva te naposljetku tamponade srca(24,25).

5. Kemoterapeutici s ciljanim djelovanjem na mikrotubule

Vinka alkaloidi koriste se u kemoterapiji zloćudnih tumora, ponajprije u liječenju tumora središnjeg živčanog sustava i karcinoma nemalih plućnih stanica, te spadaju u skupinu citotoksičnih lijekova koji inhibiraju diobenu sposobnost stanica tumora. Djeluju na tubulin, sprječavaju da formira tubule - strukture potrebne za staničnu diobu. Najpoznatiji vinka alkaloidi su vinblastin, vinkristin, vindesin i vinorelbin. Hipertenzija, ishemija miokarda i infarkt te druge vazookluzivne komplikacije primijećene su u pacijenata liječenih vinka alkaloidima (26) i najčešće se povezuju uz vinblastin (27), ali su također opisane kod vinkristina(28) i vinorelbina (29).

Taksani su diterpeni koji se dobivaju od biljaka iz roda *Taxus* (tisovina), u njih spadaju paklitaksel i docetaksel te su u širokoj primjeni kao kemoterapeutici. Glavni mehanizam djelovanja ovih lijekova jest smanjenje funkcije mikrotubula na način da stabiliziraju vezu GDP-a i tubulin unutar mikrotubula i onemogućuju depolimerizaciju i inhibiraju staničnu diobu.

Kardiotoksičnost paklitaksela nije učestala najčešće se prezentira bradikardijom i srčani blokom, ali pacijenti mogu biti i bez simptoma. Simptomi ozbiljne kardiotoksičnosti zamijećeni su u 5% pacijenata, dok se prolazna asimptomatska bradikardija javlja u oko 29%. Obzirom da je ukupna incidencija neželjenih učinaka na srce niska, rutinsko praćenje srčanih funkcija u pacijenata liječenih paklitakselom nije nužno ako ne postoje drugi rizični čimbenici. (30)

U dvojnoj terapiji paklitaksela i doksorubicina javljaju se slučajevi kardiomiopatije, te se zatajenje srca razvilo se u do 20 posto bolesnika liječenih prethodno spomenutom terapijom,(31,32) iako povećana incidencija kardiotoksičnosti nije primijećena u svim studijama (33). Znatno niže doze dvojne terapije su potrebne za razvoj zatajenja srca od pojedinačne kemoterapije doksorubicinom(34).

Poput paklitaksela, izgleda da dvojno liječenje docetakselom i antraciklinima pojačava kardiotoksičnost antraciklina. To je pokazalo istraživanje koje prikazuje pacijentice s novodijagnosticiranim rakom dojke stadij III koje su liječene docetakselom i doksorubicinom. Zatajenje srca razvilo je 8%, dok je umjereno smanjenje ejske frakcije zabilježeno u 20% ispitanica. (35)

Eribulin mezilat je sintetski analog halihondrina B, tvari dobivene iz morske spužve, te on inhibira polimerizaciju tubulina i mikrotubula. U otvorenom kliničkom ispitivanju bez kontrolne grupe EKG-a u 26 bolesnika primijećeno je produljenje korigiranog QT intervala (QTc) 8. dana liječenja, a prvog dana liječenja produljenje QTc intervala nije zabilježeno. Zaključeno je da se preporučuje rutinski snimati EKG u pacijenata koji imaju znakove zatajenja srca ili bradiaritmiju te svim onima koji primaju druge lijekove koji produljuju QTc interval. Također, primjenu eribulin mezilata treba izbjegavati kod osoba s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala. (36)

Iksabepilon kao epotilon spada u klasu netaksanskih polimerizacijskih sredstava tubulina. Odobren je kao monoterapija te u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje metastatskog raka dojke. U ispitivanju koje je uspoređivalo terapiju kapecitabina u kombinaciji s iksabepilonom i bez njega, učestalost štetnih srčanih događaja bila je veća u kombiniranoj terapiji nego u monoterapiji (1,9% u odnosu na 0,3%), a supraventrikularne aritmije primijećene su u kombiniranoj terapiji (0,5%) (37). S obzirom da nije zabilježena kardiotsičnosti u drugoj fazi kliničkog istraživanja monoterapije iksabepilonom provedenom na ženama s uznapredovalim rakom dojke, moguće je da do kardiotsičnosti dolazi pri liječenju kombinacijom iksabepilona i kapecitabina (38). Svakako se preporučuje dodatan oprez kod pacijenata s od ranije poznatim srčanim bolestima i prekid terapije kod svih pacijenata kojih tijekom terapije razviju srčanu ishemiju ili oslabljenu srčanu funkciju.

6. Alkilirajući antineoplastični lijekovi

Pri liječenju visokim dozama ciklofosfamida uočen je razvoj akutne kardiomiopatije koja se razvija rano u liječenju i uglavnom se ne povezuje s kumulativnim dozama lijeka (39,40). U posljednjih nekoliko desetljeća zabilježeno je smanjenje incidencije kardiotsičnosti za vrijeme liječenja ciklofosfamidom za što je odgovorno smanjenje primjenjivanih doza.

U uzorku od 811 pacijenata koji su primili ukupnu dozu ciklofosfamida manju od 100 mg/kg kao terapiju režima kondicioniranja za alogenu transplantaciju hematopoetskih stanica (HCT), 1,5% razvilo je fatalno zatajenje srca prosječno 4 dana od prve primjene lijeka. Učestalost zatajenja srca ovisila je o dozi, jer se zatajenje srca pojavilo u 8,5% i 1,2% pacijenata koji su primili doze od ciklofosfamida 200mg/kg odnosno 120mg/kg, dok u ovih s dozom od 100 mg/kg nije bilo zatajenja. (41)

Ciklofosfamid se primjenjuje kao profilaksa bolesti presatka protiv domaćina (GVHD) u pacijenata koji su podvrgnuti haploidentičnoj alogenoj HCT. U istraživanju koje je uključivalo 585 pacijenata podvrgnutih alogenoj HCT i koji su primali ciklofosfamid u profilaksi GVHD-a, zabilježene su više stope kardiotsičnosti od onih u kontrolnoj skupini koji nisu primali profilaksu ciklofosfamidom. Razvoj kardiotsičnosti ciklofosfamida direktno je povezan s lošijim jednogodišnjim ukupnim preživljenjem i smrtnošću bez relapsa osnovne bolesti. (42) Osim ciklofosfamida, čimbenici rizika za kardiotsičnost uključivali su dob većom od 55 godina; povijest hipertenzije, aritmija, dijabetesa; i drugih srčanih komorbiditeta.

Ifosfamid povezuje se s aritmijama, promjenama ST spojnice i T valova te zatajenjem srca. Kardiotsičnost ovisna je o dozi te je reverzibilna ukoliko se liječi. Nepoznato je postoji li povećana kardiotsičnost kada se ifosfamid koristi u kombinaciji s antraciklinima. (43,44)

Kardiotsičnost uzrokovana cisplatinom može se očitovati supraventrikularnom tahikardijom, bradikardijom, promjenama ST spojnice i T vala, blokom lijeve grane, akutnim koronarnim sindromom, infarktomiokarda i ishemijskom kardiomiopatijom. Ta toksičnost može biti sekundarno prouzrokovana nefrotoksičnošću cisplatine (45,46).

Trabektedin je neklasični alkilirajući lijek koji je odobren za liječenje sarkoma mekog tkiva nakon progresije bolesti tijekom liječenja antraciklinima. Opisana je niska stopa srčane toksičnosti, no rijeko se može javiti kongestivno srčano zatajenje ili srčani arrest. Prije početka liječenja trabektinom potrebno je procijeniti osnovnu ejekcijsku frakciju ehokardiografijom te se potrebno isto ponavljati svaka dva do tri mjeseca tijekom liječenja. Ukoliko je zamjećeno smanjenje ejekcijske frakcije ispod donje granice normale, simptomatska kardiomiopatija ili disfunkcija lijeve klijetke koja traje dulje od tri tjedna, potrebno je prekinuti liječenje trabektinom. (47,48)

7. Antitumorni antibiotici

Mitomycin uzrokuje alkilaciju DNA i sprječava daljnju diobu stanica (49). Koristi se kao kemoterapija za karcinome mjehura, dojke, jednjaka, želuca i ostatka gastrointestinalnog sustava. U bolesnika liječenih mitomicinom primjećeno je zatajenje srca, s incidencijom koja raste pri kumulativnim dozama većim od 30 mg/m² (50). Kardiotoksičnost može biti aditivna kada se mitomicin daje u kombinaciji s antraciklinima (51).

Bleomicin je glikopeptidni antibiotik koji se koristi u kemoterapiji karcinoma testisa, jajnika te Hodgkinovog limfoma. Perikarditis je neuobičajena, ali potencijalno ozbiljna komplikacija povezana s bleomicinom. U uzorku od 88 pacijenata s limfomom koji su primali bleomicin, perikarditis je uočen u dva slučaja (52). Liječenje je suportivno i prekid uzimanja lijeka nije potreban jer daljnje infuzije obično ne uzrokuju ponovnu pojavu simptoma.

8. Monoklonalna protutijela

8.1. Trastuzumab

Trastuzumab je monoklonalno protutijelo koje se veže za receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Terapija trastuzumabom primjenjuje se u liječenju karcinoma dojke koji imaju prekomjernu ekspresiju HER2 receptora. Njegova primjena rezultira malim do umjerenim rizikom od kardiotoksičnosti koja se tipično očituje asimptomatskim smanjenjem ejectiveske frakcije lijeve klijetke i rijede kliničkim zatajenjem srca. (53) Iako patofiziologija srčane disfunkcije koja se javlja u pacijenata liječenih trastuzumabom nije u potpunosti jasna, dokazi in vivo i in vitro studija sugeriraju da je kardiotoksičnost izravno povezana s blokadom HER2 receptora koji je ujedno dio važnog signalnog sustava epidermalnog faktora rasta (EGF) u zdravom srcu. (54)

Kardiotoksičnost povezana s trastuzumabom najčešće se očituje asimptomatskim smanjenjem LVEF, a rijede kliničkim zatajenjem srca (53). Istraživanja pokazuju da kardiotoksičnost nije povezana s kumulativnom dozom. Često je reverzibilna s prekidom primijene lijeka, a ponovna primijena nakon oporavka ne dovodi do nove pojave kardiotoksičnosti. Uzimanjem uzoraka biopsije srca nakon izlaganja trastuzumabu nije dokazano značajno uništavanje miocita koje se karakteristično viđa uz disfunkciju srca izazvanu antraciklinima. Upravo ove razlike dovele su podjele srčanih disfunkcija povezanih s kemoterapijom na tip I i tip II. Tip I, povezuje se s antraciklinima, rezultira, barem donekle, destrukcijom miocita i kliničkim zatajenjem srca. Tip II, fenomen koji nije jedinstven za trastuzumab, češće je povezan s gubitkom kontraktilnosti, rijede dovodi do uništavanja miocita ili kliničkog zatajenja srca te je veća vjerojatnost da je učinak reverzibilan. (55)

Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti povezane s trastuzumabom uključuju dob stariju od 50 godina, prethodnu ili istodobnu upotrebu antraciklina (osobito među pretilim pacijentima ili pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom), antihipertenzivna terapija (56).

Srčanu funkciju procijenjuje se prije započinjanja terapije trastuzumabom bilo u adjuvantnoj, bilo u terapiji metastatske bolesti (57). Kada liječenje trastuzumabom slijedi nakon liječenja antraciklinima, potrebno je procijeniti LVEF prije početka liječenja trastuzumabom. U adjuvantnoj kemoterapiji trastuzumabom, osnovna procjena LVEF prije početka liječenja i serijski nadzor LVEF, prikladni su za probir srčane disfunkcije. U liječenju metastatske bolesti trastuzumabom, nakon osnovne procjene LVEF, nije potrebno daljnje praćenje jer je srčana disfunkcija rijetko uzrokovana terapijom.

Kardiotoksičnost povezana s trastuzumabom je reverzibilna u mnogih bolesnika i reagira na standardno liječenje zatajenja srca. Iako liječenje kardiotoksičnosti povezane s trastuzumabom nije službeno ispitano u kliničkim ispitivanjima, potrebno je započeti standardnu medicinsku terapiju zatajenja srca, uključujući beta blokatore i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (57).

8.2. Ostala monoklonalna protutijela

Rituksimab je monoklonalno protutijelo koje se veže za antigen CD20 na normalnim i malignim B limfocitima te se koristi za liječenje niza malignih i benignih hematoloških stanja. Kardiotsičnost uzrokovana rituksimabom je rijetka, neka istraživanja zabilježila su pojavu aritmija i angine u manje od 1% primjenjenih doza rituksimaba, dok je smrt povezana s primjenom rituksimaba zabilježena u manje od 0,1% primjenjenih doza. (58).

Alemtuzumab je monoklonalno protutijelo koje se veže za antigen CD52 koji je prisutan na staničnoj membrani većine T i B limfocita. Koristi se za liječenje T-stanične prolimfocitne leukemije, kronične limfocitne leukemije, T-staničnog limfoma. Terapija alemtuzumabom bolesnika s T-staničnim limfomom (Sézaryjev sindrom, *mycosis fungoides*) povezana je sa značajnim rizikom od zatajenja srca i/ili aritmija. Od osam pacijenata liječenih u MD Anderson Cancer Center, zatajenje srca razvilo se u tri, a fibrilacija atrijske i ventrikularna tahikardija u jednog pacijenta. Dva pacijenta prethodno su bila liječena doksorubicinom, no drugi uzroci srčane toksičnosti nisu identificirani. Mehanizam kardiotsičnosti alemtuzumaba zasada nije poznat, a svi pacijenti imali su djelomično ili potpuno povlačenje simptoma nakon prekida liječenja alemtuzumabom. (59)

9. Interferoni i interleukini

Toksičnost modifikatora biološkog odgovora općenito nije posljedica izravnog citotoksičnog učinka lijekova, već odražava promjene stanične fiziologije.

Interferon-alfa (IFNa) koristi se kao adjuvans u bolesnika s melanomom i za liječenje uznapredovalog melanoma i karcinoma bubrežnih stanica. Kardiovaskularne nuspojave IFNa uključuju ishemiju miokarda i infarkt, koji su općenito povezani s prethodnom poviješću bolesti koronarnih arterija. To može biti posljedica povišene temperature ili povezanih simptoma sličnih gripu koji povećavaju potrebe miokarda za kisikom (60). Atrijske i ventrikularne aritmije prijavljene su u do 20 posto slučajeva, a prijavljena su i dva slučaja iznenadne smrti. Produljena primjena IFNa povezana je s razvojem kardiomiopatije koja se očituje smanjenom ejekcijskom frakcijom i zatajenjem srca. Kardiomiopatija je uglavnom reverzibilna nakon prestanka terapije IFNa. (61)

Interleukin-2 (IL-2) prvenstveno se koristi u liječenju uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica. Gotovo svi pacijenti koji primaju visoke doze IL-2 razviju sindrom kapilarnog curenja koji se prezentira kardiovaskularnim simptomima sličnim u septičkom šoku (tahikardija, povećani minutni volumen srca, smanjen sistemski periferni otpor). Simptomi djelomično odgovaraju na terapiju nadoknade tekućine, ali pacijenti često trebaju i vazopresore u terapiji. Kardiovaskularni simptomi obično dosežu vrhunac otprilike četiri sata nakon svake doze IL-2 i pogoršavaju pri daljnjem korištenju IL-2 u terapiji. Smanjeni sistemski vaskularni otpor možda se neće vratiti u normalu do šest dana nakon prekida uzimanja IL-2 (62). Primjena IL-2 uzrokuje i izravnu toksičnost na miokard međutim sam mehanizam toga je nejasan. U pacijenata s od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću, zabilježene su aritmije, ishemija, infarkt miokarda i smrtni ishodi za vrijeme liječenja IL-2. (63) Zabilježeno je da se ventrikularne i supraventrikularne aritmije pojavljuju u 6 do 21 posto bolesnika. Supraventrikularne tahikardije obično reagiraju na liječenje (62).

10. Inhibitori tirozin kinaza

Brigatinib je inhibitor tirozin kinaze koji se koristi u liječenju pacijenata s metastatskim rakom pluća nemalih stanica s pozitivnim ALK biljekom. Kardiotoksičnost se prezentira bradikardijom i hipertenzijom. Ukoliko pacijenti razviju ozbiljnu hipertenziju, potrebno je obustaviti terapiju brigatinibom pa eventualno smanjiti dozu lijeka ili trajno prekinuti liječenje. (64)

Kobimetinib, trametinib i binimetinib inhibiraju protein kinazu aktiviranu mitogenom. Kobimetinib i binimetinib koriste se, zajedno s BRAF inhibitorom, za liječenje uznapredovalog, metastatskog ili neoperabilnog melanoma s BRAF mutacijom. Trametinib je odobren za liječenje uznapredovalog melanoma s BRAF mutacijom. U pacijenata koji primaju dvojnju terapiju kobimetinibom i vemurafenibom, postoji povećani rizik od razvoja kardiomiopatije stoga valja procijeniti početnu vrijednost LVEF prije početka liječenja ovom kombinacijom lijekova te ponovno nakon mjesec dana, potom svaka tri mjeseca.

U kliničkim ispitivanjima, pacijenti s metastatskim melanomom liječeni trametinibom, disfunkcija lijeve klijetke uočena je u 11% ispitanika. U drugoj fazi istraživanja u kojoj je svih 97 pacijenata podvrgnuto procjeni LVEF-a, u tri pacijenta zabilježeno je asimptomatsko i reverzibilno smanjenje LVEF-a 3. stupnja (65). U trećoj fazi istraživanja, 14 od 211 pacijenata koji su primili barem jednu dozu trametiniba razvilo je kardiomiopatiju, 11 ih je razvilo smanjenu LVEF, a troje je imalo disfunkciju lijeve klijetke (66). Kardiomiopatija povukla se u 10 od 14 pacijenata. Samo 4 pacijenta imala su ozbiljne komplikacije kardiotoksičnosti što je dovelo do trajnog prekida uzimanja trametiniba. (67). Preporučeno je pratiti LVEF prije početka terapije, mjesec dana nakon početka, potom svaka 2 do 3 mjeseca tijekom liječenja. Indicirano je prekinuti liječenje trametinibom ako se apsolutna LVEF smanji za 10% od vrijednosti prije početka liječenja, a trajno prekinuti zbog razvoja simptomatskog zatajenja srca, odnosno bilo kakvog apsolutnog smanjenja LVEF-a za više od 20% u odnosu na početnu vrijednost koje je ispod institucionalne donje granice normale ili trajnog smanjenja LVEF-a za više od 10% u odnosu na početnu vrijednost koje se ne povlači unutar četiri tjedna. (67)

Krizotinib i ceritinib su također ALK inhibitori koji se primjenjuju oralno. Oba lijeka odobrena su za liječenje uznapredovalog ili metastatskog karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC) ako tumor sadrži karakterističan fuzijski onkogen EML4-ALK. Sinusna bradikardija česta je pojava u bolesnika koji primaju jedan od ovih lijekova i općenito je asimptomatska. (68,69)

U dva ispitivanja koja su procjenjivala učinkovitost krizotiniba za uznapredovali NSCLC, bradikardija je prijavljena u samo 12 od 240 pacijenata. (68) U drugom izvješću o 42 pacijenta koji su primali terapiju krizotinibom za uznapredovali NSCLC, 69 posto je imalo barem jednu epizodu sinusne bradikardije. Teška sinusna bradikardija razvila se u 31 posto. Nijedan od bolesnika kod kojih se tijekom liječenja razvila bradikardija nije imao simptome niti je imao promjene EKG-a kao što je produljenje QTc intervala. (70) Manje je informacija dostupno u vezi s ceritinibom. U jednom izvješću od 255 pacijenata koji su primali ceritinib, bradikardija prijavljen je kao novi nalaz u samo 1 posto (69). Preporučeno je izbjegavanje primjene u bolesnika koji koriste druge lijekove za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju, te praćenje otkucaja srca i krvnog tlaka redovito tijekom terapije. (68,69)

Uz bradikardiju, uočeno je produljenje QTc intervala za vrijeme primjene oba lijeka, iako rijetko. (69) Preporučeno je izbjegavanje oba lijeka u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala. Pacijentima koji imaju bradiaritmije, zatajenje srca, abnormalnosti elektrolita ili koji uzimaju druge lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval potrebno je periodično nadzirati EKG i vršiti procjenu elektrolita u serumu. Prekid liječenja i/ili smanjenje doze savjetuje se ako QTc interval prijeđe više od 500 milisekundi tijekom liječenja, s trajnim prekid ako se produljenje QTc intervala ponovi ili je praćeno aritmijom (uključujući *torsade de pointes*), hipotenzijom, zatajenjem srca, sinkopom ili šokom. (68,69)

Osimertinib je oralni EGFR TKI treće generacije koji je aktivan u karcinomima pluća nemalih stanica koji nose mutaciju EGFR T790M. Zabilježeno je smanjenje LVEF veće ili jednako od 10% od početne vrijednosti do razine manje od 50% u 3 do 5% pacijenata liječenih u dva ispitivanja (71) i u 3,9% pacijenata u združenoj populaciji. (72) Međutim, većina pacijenata bila je asimptomatska i LVEF se oporavila spontano, bez liječenja ili prestanka terapije osimertinibom. Savjetuje se praćenje rada srca s procjenom LVEF na početku i svaka tri mjeseca tijekom liječenja. Pacijentima s predispozicijom ili anamnezom produljenja QTc intervala ili oni koji uzimaju lijekove za koje se zna da uzrokuju produljenje QTc intervala, potrebno je snimiti EKG-a i određivati razinu elektrolita dok uzimaju osimertinib. (73)

Selperkatini je inhibitor tirozin kinaze odobren za liječenje karcinoma pluća nemalih stanica, medularnog i drugih vrsta karcinoma štitnjače koji imaju promjenu u specifičnom preuređenom genu tijekom transfekcije (RET). Selperkatini može uzrokovati produljenje korigiranog QT intervala (QTc) ovisno o koncentraciji. U kliničkim ispitivanjima produljenje QTc intervala na >500 ms zabilježeno u 6% pacijenata, a produljenje QTc intervala za najmanje 60 ms u odnosu na početnu vrijednost zabilježen je u 15% pacijenata. Preporučeno je odrediti QT interval, razinu elektrolita i koncentraciju hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) na početku i povremeno tijekom liječenja. Potrebno je korigirati hipokalcemiju, hipomagnezijemiju i hipokalijemiju prije početka i tijekom liječenja. QT interval treba češće pratiti kada se selperkatini primjenjuje istodobno s jakim i umjerenim inhibitorima CYP3A ili drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval.(74)

11.BTK inhibitori

Ibrutinib, zanubrutinib i akalabrutinib su oralno aktivni inhibitori Bruton tirozin kinaze; koriste se za različite maligne hematološke bolesti B-stanica. Sva tri lijeka povezana su s kardiotoksičnošću. Međutim, inhibitori BTK druge generacije pokazuju veću selektivnost za BTK od ibrutiniba, što se očitovalo nižom stopom kardiotoksičnosti. (75)

U istraživanju u kojem je sudjelovalo 13 572 pacijenata koji su primali ibrutinib, opisuju se slučajevi supraventrikularnih aritmija u 7%, zatajenje srca u 2,7%, ventrikularnih aritmija u 0,5%, poremećaji srčanog provođenja u 0,4%, hipertenzija u 2,2% ispitanika (76). U drugom istraživanju, na uzorku od 562 bolesnika liječena ibrutinibom zbog maligne bolesti B-stanica, u 78% ispitanika primijećen je razvoj hipertenzije ili pogoršanje već od ranije liječene hipertenzije. Dodatno, razvoj hipertenzije povezuje se s dvostruko većim rizikom od razvoja drugih ozbiljnijih kardiovaskularnih incidenata. Fibrilacija atriya bila je najčešća kardiovaskularna komplikacija i opisana je u 13% ispitanika. Slijedi novo zatajenje srca infarkt miokarda i ventrikularne aritmije ili iznenadna srčana smrt.(77) Zaključuje se da bolesnici sa srčanim čimbenicima rizika, uključujući dijabetes melitus, hipertenziju, akutnu infekciju i prethodnu povijest srčanih aritmija, imaju veću vjerojatnost kardiotoksičnosti. (78)

Iako je manje kardiotoksičan od ibrutiniba, zanubrutinib je također povezan s atrijskim flaterom i fibrilacijom atriya i hipertenzijom.(79) Prema podacima o propisivanju zanubrutiniba u Sjedinjenim Američkim Državama, pacijenti sa srčanim čimbenicima rizika, hipertenzijom i akutnom infekcijom mogu biti pod povećanim rizikom. Ventrikularne aritmije stupnja jednakog ili većeg od 3 prijavljene su u 0,2% bolesnika (79).

U kliničkim ispitivanjima akalabrutiniba, atrijska fibrilacija prijavljena je u ukupno 4 posto bolesnika (80). Kao i kod zanubrutiniba, pacijenti sa srčanim čimbenicima rizika, hipertenzijom i akutnom infekcijom mogu biti pod povećanim rizikom. Čini se da je rizik od ventrikularnih aritmija također povećan u bolesnika liječenih acalabrutinibom. U uzorku od 290 pacijenata liječenih acalabrutinibom tijekom razdoblja od šest godina, ukupni rizik bio je nizak, no zabilježeno je osam slučajeva incidentnih ventrikularnih aritmija i jedna iznenadna smrt što predstavlja osam puta veći relativni rizik za ventrikularne aritmije u odnosu na osobe slične starosti koje nisu liječene BTK inhibitorima (81).

12. Lijekovi koji ciljaju BCR-ABL1

Imatinib djeluje kao inhibitor malih molekula BCR-ABL1, te se koristi za liječenje kronične mijeloične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom, koju karakterizira BCR-ABL1 fuzijski protein. Koristi se i za liječenje gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST), koji su karakterizirani mutacijama u genima KIT ili PDGFR. Štetni srčani događaji u bolesnika koji primaju imatinib vjerojatno su posredovani inhibicijom ABL1(82).

Iako su prve studije opisivale srčana zatajenja u pacijenata liječenih imatinibom, kasnija istraživanja prikazuju da se ono javlja u manje od 2% pacijenata. (82,83). U jedinoj prospektivnoj studiji kojom se procijenjivala funkcija lijeve klijetke, u 59 bolesnika s KML-om liječenih imatinibom, nije bilo dokaza o pogoršanju funkcije lijeve klijetke tijekom prvih 12 mjeseci praćenja. (84). U prospektivnoj studiji u kojoj su prikazani pacijenti koji su primali imatinib za liječenje GIST-a, praćene su razine moždanog natriuretskog peptida (BNP) u serumu. Rezultati prikazuju da 2 od 55 pacijenata praćenih tijekom tromjesečnog razdoblja imalo je značajno povećanje BNP-a od 4%, što ukazuje na mogućnost supkliničkog zatajenja srca (85).

Neki kliničari su predložili da se pacijenti koji primaju te lijekove tretiraju kao pacijenti sa srčanim zatajenjem u stadiju A, ali bez strukturne srčane bolesti ili simptoma (86). Nadalje je predloženo pažljivo praćenje bolesnika sa srčanom bolešću ili čimbenicima rizika za zatajenje srca koji primaju imatinib, te procjenu svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca. (87).

Nilotinib, dasatinib i bosutinib su tri višeciljane TKI druge generacije koje se koriste za liječenje kronične mijeloične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom, svi ciljaju na mjesto vezanja ATP-a BCR-ABL1, dok nilotinib također cilja na KIT i PDGFR; dasatinib cilja KIT, PDGFR i SRC obitelj kinaza; a bosutinib cilja SRC obitelj tirozin kinaza. Sva tri lijeka povezana su s produljenjem QT intervala(88,89,90). Iako nije utvrđen definitivan uzročno-posljedični odnos, dasatinib je također povezan s bolovima u prsima, ventrikularnom disfunkcijom, perikardnim izljevom i zatajenjem srca. U navedenom istraživanju 1,6% od 258 pacijenata koji su uzimali dasatinib razvilo je kardiomiopatiju, diastoličku disfunkciju, zatajenje srca, fatalni infarkt miokarda i/ili disfunkciju lijeve klijetke (91). Iako nije opisano kliničko zatajenje srca, kod bosutiniba dolazi do zadržavanja tekućine koje se može manifestirati kao perikardijalni izljev ili plućni edem (92).

Ponatinib je treća generacija inhibitora tirozin kinaza BCR-ABL1 s djelovanjem protiv KML-a s mutacijom T3151 te je odobren za liječenje bolesnika s KML-om ili akutnom limfoblastičnom leukemijom koji su rezistentni ili ne mogu tolerirati drugu TKI. Ponatinib također blokira nekoliko drugih receptorskih tirozin kinaza kao što je VEGF receptor 2. Svi kardiotoksični učinci nastaju zbog inhibicije signalnih putova rasta za koje je poznato da reguliraju normalno preživljavanje kardiomiocita i održavaju srčanu homeostazu (93).

Neciljana djelovanja na aktivaciju trombocita i/ili funkciju endotelnih stanica putem ciljanja VEGF receptora ili trombotičke mikroangiopatije izazvane lijekovima također mogu pridonijeti razvoju kardiotoksičnosti (94,95). U prvoj analizi ispitivanja incidencija kardiovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih ponatinibom bila je 7,1%. Zatajenje srca javilo se u 9% pacijenata; 7% bilo je 3. ili višeg stupnja. Srčane aritmije razvile su se u 20% pacijenata, a najčešća je bila fibrilacija atriya (8%), dok su se ventrikularne aritmije pojavile u 3,4%. Opisuju se i brojni drugi poremećaji srčane funkcije kao što su aritmije 3. ili 4. stupnja, tahikardiju i bradikardiju, produljenje QTc intervala, lepršanje atriya, potpuni AV blok, kardiorespiratorni arrest, ali i gubitak svijesti i disfunkciju sinusnog čvora. (96)

Međutim, to se nije moglo potvrditi u OPTIC istraživanju, koje je izravno uspoređivalo učinak tri dnevne doze ponatiniba u 283 odrasle osobe s refraktornim KML-om. Za bolesnike kojima je prvotno dodijeljena doza od 45 ili 30 mg dnevno, nakon kliničkog odgovora doza je smanjena na 15 mg dnevno. Autori su zaključili da je optimalni odnos rizik/korist postignut s početnom dozom od 45 mg, koja je smanjena na 15 mg dnevno nakon postizanja odgovora. Od 94 bolesnika koji su inicijalno liječeni s 45 mg dnevno, zatajenje srca razvilo se u 12 posto, a bilo je ozbiljno u 1,1 posto. Srčane aritmije su se razvile u 15 posto; 4,3 posto doživjelo je srčane aritmije, koje su uključivale fibrilaciju atriya, supraventrikularne asistole, sinkopu i kardiorespiratorni arrest.(97)

Kategorije sustavne procjene koronarnog rizika (SCORE) predviđaju 10-godišnju kardiovaskularnu smrtnost na temelju čimbenika poput spola, dobi, navika pušenja, sistoličkog krvnog tlaka i razine ukupnog kolesterola, kako je definirano u Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi iz 2016. (98). Čini se da su oni pacijenti s visokim do vrlo visokim razinama SCORE (tj. ≥ 10 posto) izloženi najvećem riziku kardiotoksičnosti ponatinibom.

Američka agencija za hranu i lijekove i Europska agencija za lijekove preporučuju da se pažljivo procijeni kardiovaskularni profil pacijenata koji su kandidati za ponatinib. Za pacijente za koje se smatra da imaju visok rizik od kardiovaskularnih događaja, treba razmotriti druge terapijske opcije koje bi mogle spasiti život. U nedostatku alternativne terapije, liječenje ponatinibom je indicirano, ali zahtijeva suradnju hematologa i kardiologa i utvrđivanje modaliteta nadzora i smanjenja rizika u najboljem interesu bolesnika.(99)

Asciminib se također koristi za liječenje KML-a otpornog na ≥ 2 prethodna liječenja ili KML-a s mutacijom T315I; cilja na BCR-ABL1, ali drugačijim mehanizmom od ostala četiri gore opisana lijeka. Asciminib je prvi u klasi inhibitor s potencijalom za prevladavanje otpornosti ili netolerancije na druge odobrene TKI. Istraživanje opisuje da se kardiovaskularna toksičnost (uključujući srčanu ishemiju, ishemiju središnjeg živčanog sustava i arterijske tromboembolije) pojavila se u 13% pacijenata dok se srčano zatajenje javilo u 2,2% pacijenata koji su primali lijek, a zabilježeni su i smrtni ishodi. Aritmije, uključujući produljenje QTc intervala, javile su se u 7 posto bolesnika. Kardiovaskularna toksičnost uglavnom se javljala u bolesnika s već postojećim čimbenicima rizika i/ili prethodnom izloženošću višestrukim TKI. U Sjedinjenim Američkim Državama preporučuju praćenje pacijenata s poviješću kardiovaskularnih čimbenika rizika te sadrže posebne preporuke za prilagodbu doze za nehematološke nuspojave. (100)

13. Ostali kemoterapeutici

Iako se obično dobro podnose, antagonisti serotoninskih receptora koji se često koriste tijekom kemoterapije kao antiemetici, imaju određeni potencijal za razvoj kardiotoksičnosti, posebice djeluju na produljenje QT intervala (101). Klinička ispitivanja na zdravim ispitanicima i pacijentima koji su podvrgnuti kemoterapiji pokazala su prolazne asimptomatske promjene na EKG-u nakon primjene ondansetrona, granisetrona ili dolasetrona (102), dok se bol u prsima se pripisuje ondansetronu.(103) Klinički značaj ovih ispitivanja nije poznat upravo zbog isključivanja pacijenata s prethodnim kardiovaskularnim komorbiditetima.

Bortezomib i karfilzomib su inhibitori proteasoma koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma. U kliničkim ispitivanjima karfilzomiba, inhibitora proteasoma druge generacije, pojava ili pogoršanje već postojećeg zatajenja srca sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke ili ishemijskom miokarda zabilježena je u približno 7% pacijenata, a smrtni slučajevi zbog srčanog zastoja dogodili su se unutar jednog dana primjene lijeka.(104) Čini se da rizik nije kumulativan, barem kroz 12 ciklusa terapije. Međutim, veličina rizika koji se može pripisati, čimbenici rizika i prirodna povijest, uključujući reverzibilnost, srčane toksičnosti povezane s karfilzomibom ostaju nepotpuno opisani. (105)

Događaji zatajenja srca su također opisani u bolesnika liječenih bortezomibom, inhibitorom proteasoma prve generacije (106). Međutim, uzročnost ostaje nejasna, a rizik se čini manjim nego kod karfilzomiba. U ispitivanju koje je uspoređivalo bortezomib s deksametazonom za recidiv mijeloma, incidencija srčanih poremećaja nastalih tijekom liječenja bortezomibom bila je 15 posto; sedam pacijenata koji su primali bortezomib (2 posto) razvilo je zatajenje srca tijekom studije. Bilo je osam smrtnih slučajeva za koje se smatralo da su moguće povezani s ispitivanim lijekovima, od kojih tri su povezana s mogućom kardiotoksičnošću bortezomiba. (107) Kao i kod karfilzomiba, ne čini se da je srčana disfunkcija kumulativna. Čini se da su abnormalnosti u velikoj mjeri reverzibilne brzim prekidom i započinjanjem liječenja zatajenja srca (108).

Dva inhibitora histonske deacetilaze (HDAC) vorinostat (suberoilanilid hidroksamska kiselina) i romidepsin (depsipeptid) odobreni su u Sjedinjenim Državama za liječenje kožnog T-staničnog limfoma. Inhibitori HDAC reacetiliraju histone, čime reaktiviraju transkripciju uspavanih tumor-supresorskih gena. Oba su lijeka povezana s prolaznim promjenama EKG-a u nekim, ali ne u svim studijama (109). Supraventrikularne i ventrikularne aritmije su rijetke u bolesnika koji primaju romidepsin, a nisu uočeni dokazi o akutnom ili kumulativnom oštećenju srca(109).Oba lijeka treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnim bolestima srca, kongenitalnim sindromom produženog QT intervala i onih koji primaju druge lijekove koji produljuju QTc interval ili inhibiraju CYP3A4, glavni enzim odgovoran za metabolizam romidepsina i vorinostata. Uz to, razine kalija i magnezija u serumu trebale bi biti u normalnom rasponu prije primjene lijeka budući da hipokalijemija i hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za aritmije. (110)

14.Radioterapija

Radioterapija je terapijski postupak u kojem su onkološki pacijenti podvrgnuti ionizirajućem zračenju. Može se primjenjivati kao neoadjuvantna, adjuvantna, palijativna ili kao osnovna terapija te se može primjenjivati konkomitantno sa kemoterapijom ili bez nje. Cilj je uništiti maligno tkivo, no sva tkiva unutar polja radijacije su pod rizikom. Samim time liječenje zloćudnih tvorbi prsnog koša poput karcinoma pluća, dojke ili Hodgkinovog limfoma radioterapijom uzrokuje kardiotsičnost.(111)

Klinička manifestacija kardiotsičnosti radioterapije su perikarditis, bolesti koronarnih arterija, aritmije, kardiomiopatija, valvularne bolesti i zatajenje srca. Perikarditis i perikardijalni izljev su kratkotrajna toksičnost koja se može pojaviti tijekom ili unutar tjedana nakon liječenja. Dugotrajne nuspojave mogu se pojaviti u mjesecima do godinama nakon terapije zračenjem, a moguće čak i 20 ili više godina nakon liječenja. To uključuje već spomenute koronarne bolesti, valvularne bolesti i zatajenje srca. (111,112)

Glavni čimbenici rizika su veće doze zračenja, adjuvantno liječenje kardiotsičnom kemoterapijom, zračenje lijeve strane prsnog koša i prisutnost već postojeće kardiovaskularne bolesti. (113) Studije su povezuju srednju dozu zračenja koju su primile različite srčane podstrukture s incidencijom ozbiljnih srčanih incidenata, kao što je zatajenje srca, infarkt miokarda, pa čak i srčana smrt. (114)

Zaštitne metode uključuju zračenje protonima ili težim česticama poput iona ugljika, namještanje u razne položaje u kojima se smanjuje štetnost na okolna tkiva, tehnika držanja dubokog udaha u kojem se pluća razmaknu od osjetljivih struktura u prsnom košu.(113,115)

15.Prevenција

Pošto su molekularno ciljani lijekovi novija skupina kemoterapeutika, napori za prevenciju kardiotoksičnosti u njihovoj primjeni su tek počeli i samim time imamo manje iskustva od starijih kemoterapeutika poput antraciklina. Nadalje, pacijenti s najvećim rizikom za razvoj kardiotoksičnosti često su isključeni iz kliničkih ispitivanja koja procjenjuju učinkovitost i sigurnost mehanički novih antineoplastičnih sredstava. Kao rezultat toga, neočekivane toksičnosti često postaju očitije u bazama podataka nakon registracije. U većini slučajeva jednostavno ne znamo je li kardiovaskularna toksičnost rezultat izravnog učinka lijeka na željenu molekularnu metu ili predstavlja učinak promašaja ciljanog tkiva (116).

Kako bi se dodatno zakomplicirao razvoj općenito primjenjivih terapijskih pristupa, dokazi pokazuju da se kardiovaskularna toksičnost može pojaviti ne samo tijekom liječenja i pogoršati s višim kumulativnim dozama, već se može povući unatoč nastavku liječenja ili se može razviti godinama nakon završetka terapije u neki pacijenti. Također tek počinjemo shvaćati na koje načine genetska predispozicija može utjecati na individualni rizik i klinički obrazac kardiovaskularne toksičnosti. Potrebna su dodatna fundamentalna, klinička i epidemiološka istraživanja kako bi se riješila ova pitanja oko upotrebe svake od postojećih klasa lijekova protiv raka i onih koji će postati dostupni u budućnosti.

Unatoč ovim ograničenjima, vrijede neki opći principi za minimiziranje razvoja kardiovaskularne toksičnosti kod svih klasa lijekova protiv raka, uključujući molekularno ciljane lijekove. Općenito, rizik od kardiovaskularne toksičnosti i potreba za liječenjem postupno rastu ako bolesnici ne primaju mjere primarne i sekundarne prevencije(116).Primarna prevencija za smanjenje kardiovaskularnog rizika može se postići liječenjem već postojećih komorbiditeta - hipertenzija, aritmije, sistolička ili dijastolička srčana disfunkcija, metabolički poremećaji. Također treba razumno optimizirati i poticati zdrav stil života.

Postoje dokazi da primjena određenih kardioloških lijekova može biti korisna kod bolesnika bez srčanih čimbenika rizika. Kao primjer, pokazalo se da ACE inhibitori poboljšavaju ishode i usporavaju progresiju bolesti u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke zbog različitih uzroka.(117) Međutim, uloga ACE inhibitora u liječenju bolesnika s kardiotoksičnošću izazvanom kemoterapijom je manje jasna. Zasebno pitanje odnosi se na potencijalni zaštitni učinak ACE inhibitora za sprječavanje razvoja disfunkcije lijeve klijetke kao odgovor na kemoterapiju u rizičnih bolesnika. Bolesnici s povišenim razinama srčanog troponina u serumu kao odgovor na kemoterapiju mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja oslabljene disfunkcije lijeve klijetke.(6)

Potencijalni zaštitni učinak ACE inhibitora u bolesnika s povišenim serumskim srčanim troponinom nakon kemoterapije procijenjen je u randomiziranom ispitivanju; režim kemoterapije s visokim dozama uključivao je razne lijekove koji sadrže i ne sadrže antraciklin . Od ukupne populacije od 473 bolesnika s rakom, 114 s povišenim troponinom T nasumično je raspoređeno na jednogodišnje liječenje ACE inhibitorom enalaprilom 2,5 mg dnevno, titrirano do maksimalno 20 mg dnevno) ili bez enalapрила. Nakon jedne godine, pacijenti kojima nije dodijeljena terapija imali su značajno smanjenje ejskijske frakcije lijeve klijetke (LVEF), dok oni u skupini ACE inhibitora nisu. Osim toga, primarna mjera ishoda, apsolutno smanjenje LVEF-a od 10 posto ili više, postignuta je u 43 posto neliječenih pacijenata, ali ni u jednog bolesnika liječenog enalaprilom.(117)

16. Praćenje tijekom i nakon terapije

Za razliku od antraciklina i liječenja usmjerenog na HER2, postoji nekoliko smjernica o optimalnom praćenju kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata koji primaju bilo koji od drugih potencijalno kardiotsičnih lijekova o kojima se govorilo. U nedostatku specifičnih smjernica za srčani nadzor za potencijalno kardiotsične tvari, procjenu i praćenje ejijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) ili drugih biomarkera treba razmotriti prema pojedinačnom slučaju. Prilikom donošenja ove odluke potrebno je uzeti u obzir profil toksičnosti lijeka, stanje pacijenta te karakteristike bolesti. Tipično, treba slijediti parametre praćenja LVEF preporučene u navedenim smjernicama za pojedinačne lijekove. Pacijenti s podležećom kardiovaskularnom bolešću i oni koji razvijaju kardiovaskularne znakove ili simptome tijekom liječenja će vjerojatno trebati češće kontrolno testiranje, iako to nije jasno određeno u smjernicama. (118,119,120,121)

Važno je istaknuti da palijativno liječenje potencijalno produljuje život i dobrobiti terapije često nadmašuju rizike od disfunkcije lijeve klijetke. U ovoj situaciji mnogi kliničari procjenjuju disfunkciju lijeve klijetke tek nakon razvoja simptoma. Nasuprot tome, kada je cilj terapije izlječenje ili dugotrajna remisija, može se preporučiti agresivniji raspored praćenja disfunkcije lijeve klijetke. Na početku uzimanja lijeka koji može uzrokovati ili pogoršati hipertenziju, potrebno je provesti serijsku kontrolu krvnog tlaka i održavati je dok se provodi liječenje određenm lijekom. Praćenje također može biti važno za osobe koje su preboljele rak. Preživjeli imaju tendenciju razviti više komorbiditeta i smanjiti svoju ukupnu razinu tjelesne aktivnosti, što može uzrokovati da se subklinička kardiovaskularna toksičnost manifestira kasnije u životu. (122)Stoga nije iznenađujuće da ishodi mogu biti bolji kada se osobe koje su preživjele rak i koje su liječene potencijalno kardiotsičnim lijekovima upućuju u centre koji imaju stručnost u dugoročnom nadzoru i medicinskoj skrbi temeljenoj na riziku (123).

17. Zaključak

Kardiotoksičnost onkološke terapije jest pojava kardioloških bolesti i stanja prouzrokovanih kemoterapeuticima i radioterapijom. Jedan od najvećih problema jest dokazivanje povezanosti između terapije i kardiovaskularnog problema, jer čak i kod antraciklina, kemoterapeutika u kojih je toksičnost najviše proučavana, ne može se u potpunosti utvrditi poveznica ukoliko se prvo ne isključe svi ostali uzroci.

Klinički simptomi su također nespecifični te se moraju i ne moraju javljati vezani uz određeni lijek ovisno o kliničkom istraživanju. Uz to treba nadodati da dobar broj onkoloških pacijenata ima neke prijašnje komorbiditete srčanožilnog sustava što daje dodatnu varijablu na cijelu sliku.

No bitno je naglasiti da su istraživanja i klinička iskustva ipak donijeli neke okvire za tretiranje kardiotoksičnosti. Dijagnostički tu prednjače metode EKG-a i mjerenja EF-a jer su aritmije i sistolska disfunkcija najčešći simptomi. Ovisno o lijeku potrebno je redovito monitoriranje kako bi se pravovremeno uočilo ili čak i spriječilo moguće srčano oštećenje. Ehokardiogram i razne biološki markeri isto znaju biti dobar okvir za postavljanje uzročno posljedične povezanosti.

Terapija se u većini slučajeva prekida, a nastavlja se jedino ako terapijski učinak puno potrebniji od moguće štete. Daje se potporna terapija, uglavnom u obliku ACE inhibitora, beta blokatora, blokatora kalcijevih kanala te nitrata.

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. Sc. Martini Lovrić Benčić, na stručnosti i strpljivom poučavanju koje su mi pomogle u izradi ovog Diplomskog rada.

Nadalje, zahvaljujem se svim profesorima i liječnicima, koji su me mnogom naučili tijekom pohađanja ovog studija.

Hvala svim prijateljima i kolegama, uz koje studentsko doba nije nikad bilo dosadno.

Najviše bih se htio zahvaliti mami Mirjani, tati Damiru, sestrama Ani i Ivi, baki Jelici te ostatku obitelji što su mi tijekom cijelog studija pružali podršku i bili uz mene.

Literatura

1. Onkologija.hr (internet). Liječenje raka (internet). Koalicija udruga u zdravstvu: Zagreb. c2022. (pristupljeno 21.3.2023.) Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/lijecenje-raka/>
2. Choksey A, Timm KN. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity-A Metabolic Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):441
3. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, i sur. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues *Circulation.* 2012 Dec 4;126(23):2749-63.
4. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 3;15(3):986.
5. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, Klepin HD, Ellis LR, Lamar Z i sur. Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy *Circ Heart Fail.* 2018 Jul;11(7):e004560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004560.
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, i sur. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1981-8.
7. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs.* 2000 Nov;18(4):299-313.
8. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, Chevreau C, Carrié D, Soulié P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol.* 1992 Nov;10(11):1795-801.
9. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994 Mar;28(3):374-8.
10. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 18;101(22):1543-52.
11. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy.* 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.

12. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, i sur. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992 Nov;10(11):1795-801.
13. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, Filipovic I, Radoje D. Capecitabine cardiotoxicity--case reports and literature review. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jul-Aug;55(85):1249-56.
14. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J*. 2010 Apr;40(4):303-7.
15. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Mar;8(2):191-202.
16. Chakrabarti S, Sara J, Lobo R, Eiring R, Finnes H, Mitchell J i sur. Bolus 5-fluorouracil (5-FU) In Combination With Oxaliplatin Is Safe and Well Tolerated in Patients Who Experienced Coronary Vasospasm With Infusional 5-FU or Capecitabine. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Mar;18(1):52-57.
17. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Aug 19;99(4):584-90.
18. Van Besien K, Devine S, Wickrema A, Jessop E, Amin K, Yassine M, i sur. Regimen-related toxicity after fludarabine-melphalan conditioning: a prospective study of 31 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Sep;32(5):471-6.
19. Koczwara B, Spangenthal E, Bernstein SH. The development of congestive cardiac failure in a patient with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma*. 1997 Jul;26(3-4):413-5.
20. Grem JL, King SA, Chun HG, Grever MR. Cardiac complications observed in elderly patients following 2'-deoxycoformycin therapy. *Am J Hematol*. 1991 Nov;38(3):245-7.
21. Perez-Verdia A, Angulo F, Hardwicke FL, Nugent KM. Acute cardiac toxicity associated with high-dose intravenous methotrexate therapy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005 Sep;25(9):1271-6.
22. Kettunen R, Huikuri HV, Oikarinen A, Takkunen JT. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol*. 1995 Sep;75(5):391-2.

23. Gasser AB, Tièche M, Brunner KW. Neurologic and cardiac toxicity following iv application of methotrexate. *Cancer Treat Rep.* 1982 Jul;66(7):1561-2.
24. Hermans C, Straetmans N, Michaux JL, Ferrant A. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol.* 1997 Jul-Aug;75(1-2):55-7.
25. Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res.* 1995 Feb;19(2):141-4.
26. Kantor AF, Greene MH, Boice JD, Fraumeni JF Jr, Flannery JT. Are vinca alkaloids associated with myocardial infarction? *Lancet.* 1981 May 16;1(8229):1111.
27. Subar M, Muggia FM. Apparent myocardial ischemia associated with vinblastine administration. *Cancer Treat Rep.* 1986 May;70(5):690-1.
28. Cargill RI, Boyter AC, Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med.* 1994 Oct;88(9):709-10.
29. Zabernigg A, Gattringer C. Myocardial infarction associated with vinorelbine (Navelbine). *Eur J Cancer.* 1996 Aug;32A(9):1618-9.
30. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1704-12.
31. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Vittrup Jensen B, Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1996 Sep;7(7):687-93.
32. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol.* 1995 Nov;13(11):2688-99.
33. Lluch A, Ojeda B, Colomer R, Barnadas A, Massuti B, Casado A, Angeles C, Maroto P. Doxorubicin and paclitaxel in advanced breast carcinoma: importance of prior adjuvant anthracycline therapy. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2169-75.
34. Rahman Z, Champlin R, Rondon G, Frye D, Valero V, Mehra R, Hortobagyi G. Phase I/II study of dose-intense doxorubicin/paclitaxel/cyclophosphamide with peripheral blood progenitor cells and cytokine support in patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1997 Oct;24(5 Suppl 17):S17-77-S17-80.

35. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, Anderson CM, Westgate S, Reynolds M, Barrett B, Perry MC. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Dec;5(5):377-84.
36. Food and drug administration (internet). Eribulin mesylate injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. c2010. (pristupljeno 13.4.2023) Dostupno na:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf
37. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, i sur. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5210-7.
38. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, i sur. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3407-14.
39. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1215-23.
40. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-763.
41. Ishida S, Doki N, Shingai N, Yoshioka K, Kakihana K, Sakamaki H, i sur. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Ann Hematol*. 2016 Jun;95(7):1145-50.
42. Yeh J, Whited L, Saliba RM, Rondon G, Banchs J, Shpall E, i sur. Cardiac toxicity after matched allogeneic hematopoietic cell transplant in the posttransplant cyclophosphamide era. *Blood Adv*. 2021 Dec 28;5(24):5599-5607.
43. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, i sur. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993 Jan 1;118(1):31-6.
44. Kandylis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;24(6):395-6.

45. Tomirotti M, Riundi R, Pulici S, Ungaro A, Pedretti D, Villa S, i sur. Ischemic cardiopathy from cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). *Tumori*. 1984 Jun 30;70(3):235-6.
46. Mortimer JE, Crowley J, Eyre H, Weiden P, Eltringham J, Stuckey WJ. A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*. 1992 Mar 1;69(5):1220-3.
47. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, isur. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2361-8.
48. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, i sur. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):786-93.
49. Tomasz M, Palom Y. The mitomycin bio-reductive antitumor agents: cross-linking and alkylation of DNA as the molecular basis of their activity. *Pharmacol Ther*. 1997 Oct-Dec;76(1-3):73-87.
50. Verweij J, van Zanten T, Souren T, Golding R, Pinedo HM. Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer*. 1987 Aug 15;60(4):756-61.
51. Verweij J, Funke-Küpper AJ, Teule GJ, Pinedo HM. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1988;5(3):159-63.
52. Durkin WJ, Pugh RP, Solomon J, Rosen P, Pajak TF, Bateman JR. Treatment of advanced lymphomas with bleomycin (NSC-125066). *Oncology*. 1976;33(3):140-5.
53. Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7775-6.
54. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5;357(1):39-51.
55. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2900-2.
56. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;11(8):1084-1093.

57. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1592-600.
58. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Aug 1;60(15):1531-48.
59. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):655-8.
60. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest*. 1991 Mar;99(3):557-61.
61. Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, Samal BA, Sohn YH, Rudnick SA. Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1987;113(4):376-8.
62. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, i sur. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol*. 1989 Jan;7(1):7-20.
63. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, i sur. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol*. 1989 Apr;7(4):486-98.
64. US National Library of Medicine. (internet) Brigatinib tablets -United States Prescribing Information. c 2017, (pristupljeno 14.4.2023.). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208772lbl.pdf?et_cid=39193335&et_rid=907466112&linkid=https%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2017%2f208772lbl.pdf
65. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, i sur. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):482-9.
66. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, i sur. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):107-14.
67. Food and drug administration (internet) Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, US FDA approved product information Mekinist (trametinib) tablets, for oral use. c2013. (pristupljeno 24.4.2022.) Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204114s000lbl.pdf

68. Dailymed (internet), Crizotinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. c2013 (pristupljeno 25.4.2023.) Dostupno na: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2a51b0de-47d6-455e-a94c-d2c737b04ff7>
69. Food and drug administration (internet) US National Library of Medicine(internet). Ceritinib capsules. United States Prescribing Information. c2014 (pristupljeno 15.4.2023) Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2057551bl.pdf?et_cid=33681002&et_rid=585254827&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2014%2f2057551bl.pdf
70. Ou SH, Tong WP, Azada M, Siwak-Tapp C, Dy J, Stiber JA. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer*. 2013 Jun 1;119(11):1969-75.
71. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, i sur. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640.
72. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, i sur. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50.
73. Food and drug administration (internet) ;Osimertinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine, c2018; (pristupljeno 23.4.2023.) dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s0081bl.pdf
74. Food and drug administration (internet) ;Selpercatinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. c2020, (pristupljeno 14.4.2023) dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s0001bl.pdf
75. Aalipour A, Advani RH. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their clinical potential in the treatment of B-cell malignancies: focus on ibrutinib. *Ther Adv Hematol*. 2014 Aug;5(4):121-33.
76. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, i sur. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 1;74(13):1667-1678.

77. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, i sur. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019 Nov 28;134(22):1919-1928.
78. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, Barr PM, Fraser G, Tedeschi A, i sur. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Oct;18(10):648-657.e15.
79. Dailymed (internet); Zabrutinib capsule; ažurirano 21.4.2023.; (pristupljeno 25.4.2023.) Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3e08fe23-d70e-424c-bc51-1222e320f902>
80. Dailymed (internet); Acalabrutinib capsule; ažurirano 23.3.2022. (pristupljeno 24.4.2023) Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dd4835ef-e1bc-4997-a399-1ffa2556fbfe>
81. Bhat SA, Gambril J, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, i sur. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022 Nov 17;140(20):2142-2145.
82. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, i sur. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006 Aug;12(8):908-16.
83. Fernández A, Sanguino A, Peng Z, Ozturk E, Chen J, Crespo A, i sur. An anticancer C-Kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4044-54.
84. Trent JC, Patel SS, Zhang J, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ, i sur. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer*. 2010 Jan 1;116(1):184-92.
85. Estabragh ZR, Knight K, Watmough SJ, Lane S, Vinjamuri S, Hart G, i sur. A prospective evaluation of cardiac function in patients with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk Res*. 2011 Jan;35(1):49-51.
86. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):359-61.

87. Chintalgattu V, Patel SS, Khakoo AY. Cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors used for gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Feb;23(1):97-107, viii-ix.
88. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 7;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
89. National Comprehensive Cancer Network (internet). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 1.2023. c2023 (pristupljeno na 24.4.2023) Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
90. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3362-71.
91. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer.* 2020 Dec 1;147(11):3160-3167.
92. Food and drug administration (internet); Dasatinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine.; c2010; (pristupljeno 21.4.2023.) Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s8lbl.pdf
93. Tan FH, Putoczki TL, Stylli SS, Luwor RB. Ponatinib: a novel multi-tyrosine kinase inhibitor against human malignancies. *Onco Targets Ther.* 2019 Jan 18;12:635-645.
94. Singh AP, Glennon MS, Umbarkar P, Gupte M, Galindo CL, Zhang Q, i sur. Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signalling mechanisms and potential rescue strategies. *Cardiovasc Res.* 2019 Apr 15;115(5):966-977.
95. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, Xie A, Packwood W, Qi Y, i sur. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood.* 2019 Apr 4;133(14):1597-1606.
96. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, i sur. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018 Jul 26;132(4):393-404.
97. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, i sur. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021 Nov 25;138(21):2042-2050.

98. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, i sur. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol.* 2019 Aug;37(3):296-302.
99. Breccia M, Pregno P, Spallarossa P, Arboscello E, Ciceri F, Giorgi M, i sur. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. *Ann Hematol.* 2017 Apr;96(4):549-558.
100. Food and drug administration (internet) ;US prescribing information for asciminib. c2021. (pristupljeno 16.4.2023.) Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1l1bl.pdf
101. Richardson DR, Parish PC, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CH, Jensen BC, Muluneh B, Zeidner JF. Association of QTc Formula With the Clinical Management of Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2022 Nov 1;8(11):1616-1623.
102. Keefe DL. The cardiotoxic potential of the 5-HT(3) receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern? *Oncologist.* 2002;7(1):65-72.
103. Ballard HS, Bottino G, Bottino J. Ondansetron and chest pain. *Lancet.* 1992 Oct 31;340(8827):1107.
104. Food and drug administration (internet) ; Carfilzomib for injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. c2012. (pristupljeno 13.4.2023.)http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2027141bl.pdf?et_cid=29661884&et_rid=463638624&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2012%2f2027141bl.pdf
105. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, i sur. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012 Oct 4;120(14):2817-25.
106. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, i sur. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 1;37(22):1946-1955.
107. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, i sur. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2487-98.

108. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, Siegel DT, Alexanian R, Richardson PG, i sur. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2141-8.
109. Piekarcz RL, Frye AR, Wright JJ, Steinberg SM, Liewehr DJ, Rosing DR, i sur. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Jun 15;12(12):3762-73.
110. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5459-68.
111. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res*. 2016 Mar 18;118(6):1008-20.
112. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, i sur. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):309-25.
113. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: An overview. *J Cancer Res Ther*. 2017 Apr-Jun;13(2):186-192.
114. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, i sur. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose With Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2021 Feb 1;7(2):206-219.
115. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol*. 2018 Apr 4;8:87.
116. Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, Chello M, Covino E, Wolf FI, i sur. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Oct;1848(10 Pt B):2727-37.
117. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, i sur. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2474-81.
118. Stone JR, Kanneganti R, Abbasi M, Akhtari M. Monitoring for Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in the Form of Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Review of Current Recommendations. *JCO Oncol Pract*. 2021 May;17(5):228-236.

119. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, i sur. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):1945-1960.
120. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, i sur. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):171-190.
121. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, i sur. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep 15;9(18):e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403. Epub 2020 Sep 5.
122. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Jul;334(1):2-8
123. Nathan PC, Ford JS, Henderson TO, Hudson MM, Emmons KM, Casillas JN, i sur. Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol.* 2009 May 10;27(14):2363-73.

Životopis

Rođen sam 2.11.1997. u Koprivnici. Pohađao sam Osnovnu školu „Antun Nemčić-Gostovinski“ u Koprivnici koju sam završio 2012. godine. Pohađao sam opću gimnaziju u Gimnaziji „Fran Galović“ u Koprivnici 2012.-2016. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2016. godine.