Jurnal Pharmascience, Vol. 12, No.1, Maret 2025, hal: 50-69
ISSN-Print. 2355 – 5386
ISSN-Online. 2460-9560
http://dx.doi.org/10.20527/jps.v12i1.19910
Review Article

Kajian Literatur : Tinjauan Terapi Kardioprotektan untuk Penanganan Kardiotoksisitas Kemoterapi Antrasiklin

Cinantya Meyta Sari[1,2], Budi Suprapti[3*], Nurmainah[4]

[1] Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya
[2]Instalasi Farmasi, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia
[3] Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia
[4] Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Indonesia
Email: budi-s@ff.unair.ac.id

ABSTRAK

Saat ini telah banyak diteliti mengenai beberapa agen farmakologi untuk terapi penanganan kardiotoksisitas antrasiklin. Namun, dibutuhkan kajian lebih lanjut terhadap strategi terapi kardiotoksisitas antrasiklin tersebut dari segi kefarmasian untuk memperkaya referensi sebagai dasar praktek klinis untuk tatalaksana kardiotoksisitas, terutama di negara berkembang. Kajian literatur ini bertujuan mengkaji lebih mendalam terkait kardioprotektan dari aspek mekanisme kerja, karakteristik farmakokinetik, serta dari *evidence based medicine* yang ada. Kajian literatur secara komprehensif dilakukan berdasarkan penelusuran jurnal ilmiah melalui penelusuran elektronik dengan kata kunci kombinasi "*cardioprotective*", "*anthracycline*", dan "*cardiotoxicity*". Dari seluruh artikel yang diperoleh, didapatkan 39 artikel yang dapat dikaji lebih lanjut, yakni artikel mengenai kardiotoksisitas antrasiklin, serta penelitian dan bukti ilmiah mengenai agen-agen farmakologi yang diteliti bersifat kardioprotektif. Kesimpulan dari tinjauan ini adalah beberapa agen farmakologis telah menunjukkan luaran yang baik pada beberapa parameter kardiotoksisitas, namun penelitian tingkat lanjut dengan skala lebih besar dan waktu *follow up* yang lebih lama masih diperlukan terutama dengan sampel domestik agar dapat diperoleh konklusi yang dapat diaplikasikan secara klinis pada masyarakat Indonesia.

Kata Kunci : Antrasiklin, Kardiotoksisitas, Terapi, Kardioprotektan, Farmakologi

ABSTRACT

Currently, there has been a lot of research about pharmacological agents for the treatment of anthracycline cardiotoxicity. However, further study of anthracycline cardiotoxicity therapy

strategies is needed from a pharmaceutical perspective to enrich references as a basis for clinical practice for the management of cardiotoxicity, especially in developing countries. A comprehensive literature review was carried out based on scientific journal searches using electronic databases until July 2024. Among all of the articles obtained, there were some articles that could be analyzed further, namely articles regarding the cardiotoxicity of anthracyclines, as well as research and scientific evidence related to cardioprotective pharmacological agents. The conclusion from these observations is that several pharmacological agents have shown good results on several cardiac outcomes, but further research with a larger scale and longer follow-up time is still needed, especially with local samples, in order to obtain clinically applicable decision here in Indonesia.

Keywords: Anthracycline, Cardiotoxicity, Therapy, Cardioprotectant, Pharmacology

I. PENDAHULUAN

Kanker dan penyakit kardiovaskular merupakan dua penyakit penyebab kematian terbesar di Indonesia (Balitbangkes Kemenkes RI, 2018). Secara global, penyakit jantung dan kanker juga memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi, bahkan menjadi 70% penyebab mortalitas secara medis di seluruh dunia dan berpotensi memiliki keterkaitan satu sama lain melalui adanya berbagai faktor risiko serta keterkaitan biologis karena efek terapi antikanker terhadap kesehatan (Curigliano *et al*., 2020). Penelitian saat ini menunjukkan bahwa populasi penyintas kanker pediatri maupun dewasa memiliki peningkatan faktor risiko insiden kardiovaskular (hipertensi, dislipidemia, diabetes, obesitas), penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit katup jantung, kardiomiopati, gagal jantung, stroke) dan penyakit pulmoner dibanding populasi lain secara umum. Hal ini diperkirakan berkaitan dengan komplikasi paparan terapi kanker jangka panjang (Ky *et al*., 2023).

Dari sekian pasien yang terdiagnosis kanker di Indonesia pada berbagai kelompok usia, diketahui 6-35% di antaranya mendapatkan kemoterapi (Balitbangkes Kemenkes RI, 2018). Beberapa dekade terakhir, telah berkembang berbagai agen kemoterapi dengan berbagai mekanisme aksi yang diharapkan dapat meningkatkan kelangsungan hidup (*overall survival*) pasen-pasien kanker di seluruh dunia (Curigliano *et al.,* 2020). Penelitian lain menunjukkan bahwa *5-year survival rate* untuk semua jenis kanker mengalami peningkatan dari 49% pada pertengahan tahun 1970 menjadi 69% selama tahun 2013-2019 (Siegel *et al.,* 2024). Namun, di sisi lain perkembangan modalitas terapi kanker tersebut juga memiliki risiko berbagai efek samping obat yang serius, termasuk terhadap sistem kardiovaskular (Curigliano *et al.,* 2020). Terapi kanker dapat mempengaruhi struktur dan/atau fungsi jantung, menyebabkan disfungsi kardiak yang asimtomatik sampai gagal jantung yang menimbulkan manifestasi

klinis, sehingga konsensus para ahli menetapkan hal tersebut menjadi suatu istilah efek samping kemoterapi yaitu *cancer therapy-related cardiac dysfunction* (CTRCD) atau *cancer therapy-related cardiovascular toxicity* (CTR-CVT) (Herrmann et al., 2022). Oleh karena itu, saat ini mulai dikembangkan bidang kardio-onkologi yang merupakan disiplin ilmu baru, terutama untuk manajemen CTRCD yang mempengaruhi luaran morbiditas dan mortalitas pasien kanker jangka panjang (Lyon *et al.,* 2022).

Menurut *Cardiac Review and Evaluation Committee*, definisi kardiotoksisitas akibat kemoterapi harus memenuhi salah satu kriteria berikut : (1) Adanya penurunan nilai *left ventricle ejection fraction* (LVEF), baik secara global atau lebih berat pada septum interventrikular; (2) Adanya gejala gagal jantung kongestif; (3) Adanya tanda-tanda yang berhubungan dengan gagal jantung (S3 gallop, takikardi, atau keduanya); (4) Adanya penurunan nilai dasar LVEF ≥ 5% sampai nilai LVEF < 55% dengan tanda/gejala gagal jantung atau penurunan nilai dasar LVEF ≥ 10% sampai nilai LVEF < 55% tanpa tanda/gejala gagal jantung (Herrmann *et al*., 2022).

Menurut penelitian, terdapat beberapa kemoterapi yang berhubungan dengan efek samping kardiotoksisitas, di antaranya golongan antrasiklin, fluoropirimidin, serta beberapa jenis target terapi (antibodi monoklonal anti HER-2, *immunoteraphy checkpoint inhibitor* dan tirosin kinase inhibitor). Di antara antikanker yang diteliti menyebabkan kardiotoksisitas tersebut, masing-masing jenis antikanker memiliki mekanisme kardiotoksisitas yang berbeda-beda, namun golongan antrasiklin merupakan agen kemoterapi penyebab yang paling sering ditemukan (Floyd & Morgan, 2023).

Antrasiklin merupakan salah satu anti kanker poten dengan efikasi yang baik dan meningkatkan *overall survival* (OS) pasien kanker selama beberapa dekade terakhir. Antrasiklin juga termasuk salah satu agen kemoterapi yang paling efektif dan banyak dipakai pada berbagai tatalaksana terapi kanker di seluruh dunia termasuk Indonesia (Dempke *et al.,* 2023). Namun, berbagai penelitian di seluruh dunia menunjukkan terdapat hubungan antara penggunaan antrasiklin terhadap kejadian kardiomiopati dan gagal jantung, di mana semakin tinggi dosis kumulatif per meter persegi luas permukaan tubuh yang diperoleh maka semakin tinggi pula persentase potensi risiko gagal jantung yang dialami pasien (Morelli *et al*., 2022).

Saat ini telah banyak diteliti mengenai beberapa agen farmakologi untuk terapi penanganan kardiotoksisitas antrasiklin (Morelli *et al.,* 2022). Namun, berbagai agen terapetik memiliki

keterbatasan dan membutuhkan perhatian khusus karena masih kurangnya validasi dari uji-uji klinis skala besar yang memadai, mekanisme molekuler dasar yang belum dipahami sepenuhnya, serta pertimbangan manfaat dan risiko yang kontroversial, sehingga dibutuhkan kajian lebih lanjut terhadap strategi terapi kardiotoksisitas antrasiklin tersebut dari segi kefarmasian untuk memperkaya referensi sebagai dasar praktek klinis untuk tatalaksana kardiotoksisitas yang diinduksi kemoterapi antrasiklin, terutama di negara berkembang seperti Indonesia dengan ketersediaan sumber daya yang terbatas. Dalam kajian literatur ini akan membahas lebih dalam terkait kardioprotektan dari aspek mekanisme kerja, karakteristik farmakokinetik serta *evidence based medicine* yang ada.

II. METODE

Kajian literatur secara komprehensif dilakukan berdasarkan penelusuran jurnal ilmiah melalui penelusuran elektronik. Adapun sumber data yang digunakan adalah *PubMed, Medline dan Google Scholar*, dengan kata kunci kombinasi "*cardioprotective*", "*anthracycline*", dan "*cardiotoxicity"*. Pencarian literatur dilakukan dari bulan April – Mei 2024. Kriteria pemilihan artikel yang dikaji yaitu, memiliki salah satu kata kunci dan termasuk dalam jurnal terbitan 10 tahun terakhir. Didapatkan di awal sebanyak 81 artikel dan setelah dilakukan penyaringan diperoleh sebanyak 39 artikel.

Dari seluruh artikel yang diperoleh dari hasil pencarian, didapatkan artikel-artikel yang dapat dikaji lebih lanjut, yakni artikel mengenai kardiotoksisitas antrasiklin secara serta penelitian dan bukti ilmiah mengenai agen-agen farmakologi yang diteliti bersifat kardioprotektif untuk mengatasi efek samping kardiotoksisitas antrasiklin.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Tinjauan Farmakologi Antrasiklin

Antrasiklin merupakan golongan kemoterapi anti-tumor hasil isolasi genus *Streptomyces* yang lazim digunakan selama puluhan tahun di dunia untuk terapi berbagai jenis kanker, yakni *solid tumor* dan keganasan hematologis pada anak maupun dewasa. Umumnya, antrasiklin digunakan untuk regimen kemoterapi ajuvan/neoadjuvan, kuratif, dan paliatif serta dikombinasikan dengan antikanker lain, atau *targeted therapy.* Diperkirakan sekitar 30% kasus kanker payudara, 70% kasus limfoma dan 60% kanker pada anak menggunakan antrasiklin sebagai modalitas kemoterapi (Sallustio & Boddy, 2021). Antrasiklin bekerja sebagai anti kanker

dengan mekanisme berikut (Kerr *et al.*, 2016):

1. Menghambat sintesis DNA dan RNA dengan melakukan interkalasi antar pasangan basa rantai DNA/RNA, sehingga mencegah replikasi sel kanker yang berkembang dengan cepat
2. Menghambat enzim topoisomerase II, mencegah relaksasi DNA *super-coiled* sehingga menghalangi transkripsi dan replikasi DNA
3. Membentuk radikal oksigen bebas (*reactive oxygen species*/ROS) yang diperantarai oleh ion besi yang merusak DNA dan lipid membran sel

Mekanisme AIC *(anthracycline induced cardiotoxicity)* sangat kompleks dan melibatkan berbagai proses molekuler yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kematian sel otot jantung. Umumnya, mekanisme kardiotoksisitas yang disetujui secara luas adalah terkait pembentukan ROS melalui jalur enzimatik dan non enzimatik. Secara enzimatik, antrasiklin bereaksi dengan rantai pernafasan mitokondria dan sitokrom lain yang mengandung enzim untuk membentuk radikal bebas, di mana mitokondria merupakan elemen krusial yang menghasilkan energi supaya sel-sel otot jantung dapat berfungsi secara maksimal untuk memompa darah ke seluruh tubuh (Angsutararux *et al.,* 2015; Gammella *et al.*, 2014; Tantawy *et al.*, 2021).

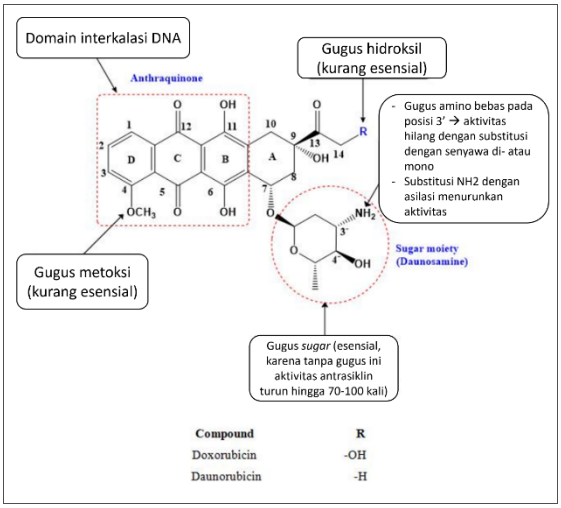
Sedangkan secara non enzimatik, antrasiklin bereaksi dengan ion besi, kemudian membentuk radikal bebas. Radikal-radikal bebas tersebut kemudian tersirkulasi di dalam jantung, merusak berbagai komponen sel di dalamnya seperti protein, asam nukleat dan membran lipid sel, sehingga pada akhirnya terjadi kematian sel dan timbul efek samping kardiotoksisitas (Tantawy *et al.*, 2021). Karena kardiomiosit memiliki kapasitas yang terbatas untuk regenerasi sel, maka seiring dengan paparan dosis antrasiklin pada setiap siklus kemoterapi maka dapat terjadi kerusakan sel-sel otot jantung dan menyebabkan manifestasi klinis yang progresif hingga gagal jantung (Sallustio & Boddy, 2021).

Tabel I. Rekomendasi Dosis Kumulatif Antrasiklin per m^2 (Rossi, 2014)

Jenis Antrasiklin	Rekomendasi Dosis Kumulatif Maksimum
Doxorubicin	• Dewasa : 550 mg/m^2 (450 mg/m^2 untuk pasien dengan riwayat radiasi area mediastinum) • Geriatri : 400–450 mg/m^2 • Anak : 300–350 mg/m^2
Daunorubicin	• Dewasa : 550 mg/m^2 • Geriatri/CPA* dosis tinggi/ radiasi mediastinal/ riwayat penyakit jantung : 400–450 mg/m^2 • Anak : 300–350 mg/m^2
Epirubicin	• Dewasa : 900 mg/m^2 • Geriatri : 500 mg/m^2 • Anak : 400 mg/m^2

Di luar efikasinya sebagai anti kanker yang poten, antrasiklin memiliki keterbatasan berupa efek samping kardiotoksisitas yang mengarah menuju gagal jantung. Efek kardiotoksisitas ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya dosis kumulatif yang diterima oleh pasien (Tabel I).

Di antara obat-obatan golongan antrasiklin, *doxorubicin* diketahui memiliki tingkat kardiotoksisitas paling besar dibanding antrasiklin lainnya, di mana *epirubicin* memiliki risiko kardiotoksisitas 61% lebih rendah dibanding *doxorubicin*, sedangkan *daunorubicin* juga memiliki risiko yang lebih rendah namun belum terdapat persentase definitif (Sallustio & Boddy, 2021; Tantawy *et al.,* 2021). Hal ini disebabkan gugus daunosamin (Gambar 1) pada struktur kimia *doxorubicin* memiliki muatan positif pada pH fisiologis, yang berakibat tingginya afinitas *doxorubicin* terhadap kardiolipin, suatu fosfolipid anionik esensial pada membran bagian dalam mitokondria yang penting dalam metabolisme energi dan kelangsungan hidup sel jantung, termasuk sitokrom c. Ikatan permanen *doxorubicin* pada kardiolipin membuatnya tidak mampu berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim pernapasan mitokondria. Selain itu, pembentukan kompleks *doxorubicin*-kardiolipin yang ireversibel akan mengubah sifat membran sel dan fosfolipid, mempengaruhi fungsi berbagai protein mitokondria yang bergantung pada kardiolipin, serta mengurangi ketersediaan kardiolipin untuk mengikat sitokrom c, sehingga menyebabkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria dan terjadi inisiasi apoptosis sel otot jantung (Tokarska-schlattner *et al*., 2006; Wu *et al.*, 2022).



Gambar 1. Struktur Kimia Antrasiklin dan Hubungan Struktur-Aktivitasnya (Hussen *et al.*, 2022)

Strategi umum untuk meminimalisir efek samping kardiotoksisitas antrasiklin untuk mengurangi efek sitotoksiknya dapat dilakukan melalui substitusi dengan golongan antikanker lain, pengurangan dosis, penggunaan rute infus pelan dibanding injeksi bolus, serta penggunaan formulasi khusus seperti sediaan liposomal (Omland *et al.,* 2022). Meta analisis terhadap RCT menyebutkan bahwa *epirubicin* berhubungan dengan risiko yang

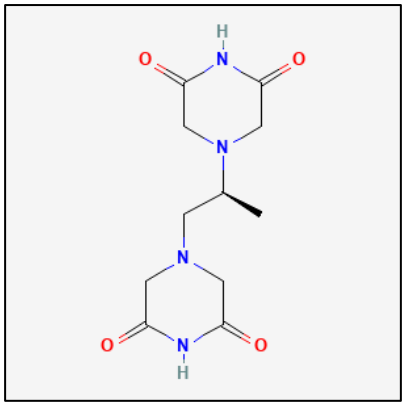
lebih rendah untuk manifestasi kardiotoksisitas secara klinis dibanding *doxorubicin*, infus kontinyu memberikan efek kardiotoksik klinis dan subklinis yang lebih rendah dibanding injeksi bolus, sedangkan formulasi liposomal *doxorubicin* berhubungan dengan penurunan tingkat kardiotoksisitas (Smith *et al.*, 2010).

Selain itu, terdapat strategi lain dengan penggunaan intervensi farmakologis yang spesifik dengan tujuan untuk mengurangi efek kardiotoksisitas serta mengurangi respon negatif yang ditimbulkan. Beberapa strategi kardioprotektif untuk efek samping kardiotoksisitas antrasiklin yang telah diteliti dalam penelitian RCT di antaranya statin, agen pengkelat besi, penyekat beta, inhibitor sistem RAAS, inhibitor SGLT-2, inhibitor fosfodiesterase-5, serta beberapa agen farmakologi lainnya (Morelli *et al.*, 2022).

B. Tinjauan Kardioprotektan

Efek kardiotoksik antrasiklin diperkirakan menyebabkan kardiotoksisitas melalui beberapa mekanisme, termasuk pembentukan radikal bebas dan penghambatan topoisomerase II (Lipshultz *et a*l., 2013). Berbagai penelitian mengenai agen-agen potensial kardioprotektif telah dilakukan untuk mencari strategi penanganan kardiotoksisitas yang disebabkan karena kemoterapi antrasiklin. Penggunaan agen kardioprotektif bersamaan dengan kemoterapi antrasiklin pada kasus limfoma dan kanker payudara berhubungan dengan pengurangan nilai LVEF yang lebih kecil (Alizadehasl *et al.*, 2020). Berikut ini merupakan kardioprotektan yang telah diteliti :

1) Dexrazoxane



Gambar 2. Struktur Kimia Dexrazoxane (Pubchem, 2024)

Efek kardiotoksik antrasiklin diperkirakan menyebabkan kardiotoksisitas melalui beberapa mekanisme, termasuk pembentukan radikal bebas dan penghambatan topoisomerase II. Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan bahwa terdapat keterlibatan ion besi pada mekanisme kardiotoksisitas antrasiklin (Lipshultz *et al.*, 2013). *Dexrazoxane* (Gambar 2) adalah turunan siklik asam edetik (EDTA) yang dapat berpenetrasi ke dalam membran sel, kemudian dikonversi secara intraseluler menjadi agen kelasi cincin terbuka. Produk hidrolisis

dexrazoxane diperkirakan bekerja dengan cara mengkelasi ion besi intraseluler yang bebas atau terikat pada miokardium, sehingga mencegah pembentukan kompleks ion besi-antrasiklin dan pembentukan radikal bebas. Selain itu, *dexrazoxane* juga dapat merubah konfigurasi topoisomerase II sehingga mencegah antrasiklin untuk berikatan dengan kompleks topoisomerase II (BC Cancer, 2017; Ganatra *et al.*, 2019). Karakteristik farmakokinetika *dexrazoxane* dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Karakteristik Farmakokinetika Dexrazoxane (BC Cancer, 2017)

Distribusi	• Konsentrasi tertinggi ditemukan pada hati dan ginjal • Tidak dapat menembus sawar darah otak • Volume distribusi (Vd) 29-90 L • Ikatan protein plasma < 2 %	
Metabolisme	Terhidrolisis oleh enzim dihidropirimidin aminohidrolase (DHPase) pada hati dan ginjal, serta enzim dihidroorotase (DHOase) pada jantung, hati, ginjal, eritrosit dan leukosit	
	Metabolit aktif	Ada
	Metabolit inaktif	Belum ditemukan informasi
Ekskresi	Dominan di ginjal dalam bentuk tidak berubah	
	di urine	42-48%
	di feses	Belum ditemukan informasi
	t ½	2-4 jam
	Klirens	13.8 L/jam (0.29 L/jam/kg)
Populasi khusus	Gender	Tidak signifikan secara klinis
	Geriatri	Belum ditemukan informasi
	Anak-anak	Vd : 0.96 L/kg Klirens : 0.36 L/jam/kg
	Etnis	Belum ditemukan informasi

Dexrazoxane merupakan agen kelasi besi yang telah diteliti memiliki efek kardioprotektif yang telah disetujui di tahun 2014 oleh FDA sebagai *orphan drug* untuk pencegahan kardiomiopati. Efek kardioprotektif tersebut diperkirakan berhubungan dengan sifat kelasi besinya yang menyebabkan *cytosolic iron*

sequestration, serta penghambatan kompleks *doxorubicin-topoisomerase* sehingga menurunkan tingkat apoptosis, ferroptosis dan nekroptosis (Omland *et al.,* 2022; Varghese *et al.*, 2021).

Tinjauan meta analisis mengenai *dexrazoxane* yang mencakup 10 penelitian terhadap sekitar 1.500 pasien menunjukkan bahwa penggunaan *dexrazoxane* dikaitkan dengan penurunan yang signifikan terhadap perkiraan kejadian gagal jantung (van Dalen *et al.,* 2016). Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis lainnya yang menggabungkan 2.177 pasien dari 7 uji klinis prospektif dan 2 penelitian retrospektif pada pasien kanker payudara, *dexrazoxane* secara signifikan mengurangi risiko gagal jantung klinis dan insiden terkait jantung, sedangkan tingkat respon onkologis parsial atau komplit, kelangsungan hidup (*overall survival*/OS) secara umum, dan kelangsungan hidup bebas progresivitas penyakit (*progression free survival*/PFS) tampaknya tidak berpengaruh pada pasien kanker payudara stadium awal atau metastatik yang menerima antrasiklin dengan atau tanpa trastuzumab (Macedo *et al*., 2019). Meta analisis terbaru yang juga menunjukkan adanya efikasi *dexrazoxane* dalam mencegah dan mengurangi efek kardiotoksik pada pasien dewasa yang mendapat terapi antrasiklin. Selain itu, tidak ditemukan adanya bukti efek negatif terhadap respon tumor, OS dan PFS (de Baat *et al.,* 2022).

Pemberian *dexrazoxane* pada pasien dengan kondisi penyerta disfungsi ventrikel kiri asimtomatik yang membutuhkan kemoterapi antrasiklin juga memperoleh hasil yang baik yakni tidak menimbulkan dekompensasi jantung walaupun diperlukan penelitian prospektif dengan skala yang lebih besar mengenai peran kardioprotektan pada kondisi tersebut (Ganatra *et al.*, 2019). Namun, berdasarkan data obat-obatan yang mendapat izin edar pada situs BPOM, sampai saat ini *dexrazoxane* belum tersedia di Indonesia.

2) Penghambat renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan penyekat beta

Penghambat RAAS (ACE-inhibitor, ARB dan antagonis aldosteron) serta penyekat beta menunjukkan manfaat yang signifikan secara statistik dalam mencegah penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) pada 11 studi yang telah diteliti (Caspani *et al.,* 2020).

Penyekat beta dapat bersifat kardioprotektan terhadap risiko kerusakan kardiomiosit dengan mekanisme stimulasi jalur sinyal Gs-AC-cAMP-PKA untuk menghasilkan efek inotropik positif pada miosit jantung (Yang *et al*., 2014). Sebagai contoh salah satu jenis penyekat beta yakni carvedilol, memiliki sifat antioksidan pada metabolitnya yang lebih kuat daripada jenis penyekat beta lainnya, sehingga dapat

menghambat peroksidasi lipid dalam membran sel jantung dan pelepasan oksigen dari neutrofil (He *et al*., 2022).

Sebagian besar penyekat beta dimetabolisme oleh sitokrom P450 menghasilkan metabolit dealkilasi dan hidroksilasi, sedangkan proses eliminasi terjadi melalui metabolisme hepatik atau ekskresi renal dalam bentuk utuh (Zisaki *et al.*, 2014).

Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan di tahun-tahun berikutnya juga menunjukkan bahwa penghambat RAAS berdampak signifikan pada pencegahan primer disfungsi jantung yang diinduksi oleh kemoterapi antrasiklin, dengan manfaat jangka panjang selama lebih dari satu tahun setelah dimulainya kemoterapi. Secara spesifik, golongan ACE-i ditemukan paling efektif, di mana enalapril menunjukkan tingkat perlindungan jantung terbesar dibandingkan obat lain yang diteliti, yakni risiko penurunan LVEF relatif lebih kecil dibandingkan plasebo. Penyekat beta dapat menghasilkan efek kardioprotektif, namun tidak banyak manfaat yang bermakna bila dikombinasikan dengan penghambat RAAS (Li *et al.,* 2023).

Telaah sistematis lain di tahun yang sama juga menunjukkan hal yang konsisten, yakni terapi profilaksis ACE-i/ARB dan penyekat beta dapat melindungi pasien kanker payudara dari potensi kardiotoksisitas akibat antrasiklin dan trastuzumab, diduga karena menurunkan *remodeling* ventrikular dan stres oksidatif (Gao *et al.,* 2023).

3) Statin

Obat-obatan golongan statin sebelumnya telah diteliti memiliki potensi untuk mencegah terjadinya kardiotoksisitas kemoterapi (Abdel-Qadir *et al.*, 2021; Acar *et al.,* 2011). Mekanisme kardioprotektif statin diduga tidak hanya melalui mekanisme penurunan lipid melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase, tetapi juga terdapat berbagai efek pleiotropik anti inflamasi seperti peningkatan ekspresi enzim-enzim antioksidan dan penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNFα (Zhou & Liao, 2009). Selain itu, statin juga diketahui berperan dalam proses remodeling jantung jangka panjang melalui mekanisme yang diinduksi nitrit oksida, di mana peningkatan nitrit oksida berkaitan dengan penurunan inflamasi pembuluh darah dan disfungsi endotel (Förstermann & Münzel, 2006).

Penelitian lain mengungkapkan bahwa statin memiliki efek perlindungan terhadap angiogenesis plak dan pecahnya plak melalui jalur matriks *metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *siklooksigenase-2* (COX-2) (Massaro *et al.*, 2010). Selain itu, statin terbukti meningkatkan fungsi *barrier* vaskular dan

mengurangi permeabilitas leukosit inflamasi ke dalam jaringan yang mengalami infark, sehingga memperbaiki luaran ventrikel kiri (Leenders *et al.,* 2018). Dengan demikian, pemberian statin secara langsung dan tidak langsung mengurangi risiko kardiovaskular dan aterosklerosis secara keseluruhan. Selain efek kardioprotektif statin, literatur sebelumnya menunjukkan bahwa statin juga berperan penting dalam mengurangi keseluruhan kejadian kanker dan kematian yang terkait dengannya (Jaiswal *et al.*, 2024). Karakteristi farmakokinetika statin dapat dilihat pada Tabel III.

Tabel III. Karakteristik Farmakokinetika Statin (Cid-Conde & López-Castro, 2021)

Absorbsi	Semua statin yang dipasarkan saat ini diabsorbsi secara oral dalam kisaran yang bervariasi (antara 30% untuk lovastatin, 35% untuk pravastatin, 80% untuk pitavastatin, 20% untuk rosuvastatin), sehingga pengaruh asupan pada saat pemberian sangat penting untuk mencapai efek terapeutik yang memadai.
Distribusi	• Ikatan protein plasma bervariasi, tetapi secara umum, ikatannya sangat tinggi. Kecuali 50% pravastatin, semuanya di atas 95%. • Distribusi jaringannya luas, melewati sawar darah-otak, plasenta, serta ASI.
Metabolisme	Dimetabolisme oleh isoenzim CYP450, kecuali pravastatin yang dimetabolisme di sitosol seluler melalui sulfasi.
Ekskresi	• Diekskresikan ke dalam empedu dan feses • Jumlah statin yang diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah melalui eliminasi ginjal kecil. • Ketergantungan keseluruhan metabolit statin pada eliminasi ginjal sedang, dengan pravastatin menjadi yang tertinggi pada 20% dan atorvastatin menjadi yang terendah pada <2%. • Fluvastatin, lovastatin, pravastatin, dan simvastatin memiliki waktu paruh yang relatif pendek (kurang dari 5 jam). Sebaliknya, pitavastatin (12 jam), atorvastatin (14 jam), dan rosuvastatin (antara 15 dan 30 jam) memiliki waktu paruh yang lebih panjang.

Dalam beberapa meta-analisis RCT ditemukan bahwa statin berkaitan secara signifikan terhadap penurunan risiko kardiotoksisitas dan insiden CTRCD akibat kemoterapi yang lebih rendah, luaran volume sistolik akhir ventrikel kiri yang lebih sedikit (Felix *et al.*, 2024; Obasi *et al.,* 2021). Meta analisis lain terhadap 9 penelitian acak terkontrol menunjukkan pasien kemoterapi yang mendapat intervensi terapi farmakologis golongan statin mengalami penurunan LVEF yang lebih sedikit dibanding kelompok kontrol, sehingga kelompok statin memiliki rata-rata nilai LVEF akhir yang lebih tinggi secara signifikan dan selisih LVEF yang lebih baik selama masa *follow up*, walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian rawat inap karena gagal jantung dan tingkat efek

samping. Selain itu, kelompok statin memiliki risiko insiden gagal jantung yang lebih rendah dibanding kelompok non-statin (D'Amario *et al.*, 2023; Jaiswal *et al*., 2024). Dengan demikian, berdasarkan penelitian statin dapat dipertimbangkan sebagai strategi kardioprotektif untuk pasien yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin.

4) Ivabradine

Ivabradine adalah obat penurun detak jantung tanpa efek pada tekanan darah yang diindikasikan pada pasien dengan gagal jantung simtomatik dan penurunan fungsi LVEF yang berada dalam ritme sinus dan memiliki detak jantung ≥75 kali per menit, di mana pasien tersebut telah mendapat dosis penyekat beta tertinggi yang dapat ditoleransi, atau bila pasien kontraindikasi terhadap penyekat beta (Müller-werdan *et al.*, 2016). Selain itu, terbukti bahwa ivabradine mengurangi kematian kardiovaskular dan rawat inap pada pasien dengan gagal jantung dan peningkatan denyut jantung (Dallapellegrina *et al.,* 2020). Karakteristik farmakokinetika ivabradine dapat dilihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Karakteristik Farmakokinetika Ivabradine (European Medicines Agency, 2024)

Absorbsi	• Ivabradine diabsorbsi dengan cepat dan hampir sepenuhnya setelah pemberian oral dengan kadar plasma puncak dicapai dalam waktu sekitar 1 jam dalam kondisi puasa • Bioavailabilitas oral Ivabradine sekitar 40%	
Distribusi	• Volume distribusi (Vd) 100 L • Ikatan protein plasma 70%	
Metabolisme	Dimetabolisme secara ekstensif melalui oksidasi di usus dan hati oleh enzim sitokrom P450 3A4. Metabolit aktifnya, turunan N-desmetilasi, juga dimetabolisme oleh CYP 3A4.	
	Metabolit aktif	Ada
	Metabolit inaktif	Belum ditemukan informasi
Ekskresi	Diekskresikan melalui feses dan urine	
	di urine	4% dalam bentuk tidak berubah
	di feses	Belum ditemukan informasi
	t ½	2 jam
	Klirens	Klirens total sekitar 400 ml/menit; klirens ginjal sekitar 70 ml/menit.
Populasi khusus	Geriatri	Tidak signifikan secara klinis
	Anak-anak	Tidak signifikan secara klinis
	Gangguan Ginjal	Dampak gangguan ginjal (klirens kreatinin 15 - 60 ml/menit) terhadap farmakokinetik ivabradine minimal
	Gangguan Hati	Pasien dengan gangguan hati ringan (skor Child Pugh hingga 7), AUC ivabradine yang tidak terikat dan metabolit aktif utamanya sekitar 20% lebih tinggi daripada pada subjek dengan fungsi hati normal

Sebagian besar data tentang efek kardioprotektif ivabradine terhadap kardiomiopati yang diinduksi doxorubicin didasarkan pada studi eksperimental pada tikus. Dalam penelitian tersebut, ivabradine menunjukkan efek anti-*remodelling* melalui berbagai mekanisme, termasuk antifibrotik, anti-inflamasi, antioksidan, dan anti-apoptosis (El-Naggar *et al.,* 2018; Ibrahim & Mousa, 2013). Sebuah studi tahun 2017 oleh Vasyuk *et al*. menyelidiki efek kardioprotektif ivabradine dalam penelitian acak yang melibatkan wanita penderita kanker payudara yang memdapat doxorubicin. Hasilnya menunjukkan bahwa ivabradine aman, tidak menyebabkan bradikardia, mengurangi gejala palpitasi, dan membantu mempertahankan deformasi longitudinal global ventrikel kiri yang normal (Vasyuk *et al.*, 2017).

Penelitian acak terkontrol prospektif mengenai ivabradin untuk pencegahan kardiotoksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapat antrasiklin mendapatkan hasil adanya penurunan *global longitudinal strain* (GLS) sebanyak 2,9 kali lebih sedikit pada pasien yang mendapat ivabradin dibandingkan kelompok kontrol, walaupun perubahan tersebut tidak signifikan. Selain itu, terdapat luaran yang positif di antaranya insiden peningkatan troponin-I, NT-proBNP serta kejadian disfungsi diastolik LV yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Pasien pada kelompok ivabradine juga memiliki potensi lebih kecil untuk mengalami CTRCD ringan asimtomatik selama penelitian. Terkait efek samping kardiovaskular, belum ditemukan efek negatif ivabradin pada konduksi intrakardiak, repolarisasi ventrikel, atau tekanan darah. Namun, ditemukan efek samping visual pada 14,3% pasien (Čiburienė *et al.*, 2023).

5) Sodium glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) merupakan obat yang disetujui untuk terapi diabetes mellitus tipe 2, namun penelitian lebih lanjut menunjukkan adanya efikasi obat tersebut dalam mengurangi insiden kardiovaskular, khususnya gagal jantung pada pasien dengan atau tanpa diabetes (Dabour *et al*., 2024). Penelitian menunjukkan bahwa SGLT2i menunjukkan potensi kardioprotektif dengan mekanisme meminimalisir jalur inflamasi, meningkatkan fungsi metabolik dan endotel (Marfella *et al.,* 2022), serta mengurangi terjadinya aterosklerosis, aritmia, dan kejadian kardiovaskular mayor yang merugikan pada pasien dengan diabetes (D'Onofrio *et al.,* 2021; Paolisso *et al*., 2023; Wiviott *et al*., 2019; Zinman *et al.*, 2015).

Inhibitor SGLT2 ini memiliki karakteristik farmakokinetik yang serupa dengan penyerapan oral yang cepat, waktu paruh eliminasi yang panjang yang memungkinkan pemberian sekali sehari, metabolisme hati yang luas terutama melalui glukuronidasi menjadi metabolit yang tidak aktif dan eliminasi ginjal yang rendah sebagai obat induk. Parameter farmakokinetik sedikit berubah dalam kasus penyakit ginjal kronis (CKD). Meskipun tidak diperlukan penyesuaian dosis dalam kasus CKD ringan, SGLT2i tidak boleh digunakan atau hanya pada dosis harian yang lebih rendah pada pasien dengan CKD sedang (Scheen, 2015).

Sebelumnya telah dilakukan penelitian pre-klinik pada hewan mengenai potensi kardioprotektif tersebut, hasilnya menunjukkan bahwa pengobatan awal dengan empagliflozin membantu mempertahankan fungsi jantung, menurunkan sitokin proinflamasi dan fibrosis jantung pada kardiotoksisitas akibat antrasiklin (Oh *et al.*, 2019; Sabatino *et al.,* 2020).

Meta-analisis oleh Tabowei *et al*. (2024) mendapatkan hasil bahwa pada pemberian SGLT2i berkaitan dengan risiko kematian dan kejadian gagal jantung yang lebih rendah pada pasien yang mendapat kemoterapi antrasiklin, namun masih diperlukan penelitian dalam skala yang lebih besar untuk menjadikan SGLT2i sebagai strategi kardioprotektif pada pasien yang rentan mengalami kardiotoksisitas (Tabowei *et al*., 2024).

IV. KESIMPULAN

Tinjauan literatur ini merupakan salah satu referensi untuk mengetahui perkembangan berbagai terapi kardioprotektan yang diteliti untuk tata laksana kardiotoksisitas antrasiklin, khususnya di Indonesia. Beberapa agen farmakologis telah menunjukkan luaran yang baik pada beberapa parameter kardiotoksisitas, namun penelitian tingkat lanjut dengan skala lebih besar dan waktu *follow up* yang lebih lama masih diperlukan terutama dengan sampel domestik agar dapat diperoleh konklusi yang dapat diaplikasikan secara klinis pada masyarakat Indonesia.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

REFERENSI

Abdel-Qadir, H., Bobrowski, D., Zhou, L., Austin, P. C., Calvillo-Argüelles, O., Amir, E., Lee, D. S., & Thavendiranathan, P. (2021). Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: A propensity score–matched cohort study. *Journal of the American Heart Association*, *10*(2), 1–12.

https://doi.org/10.1161/JAHA.119.018393

Acar, Z., Kale, A., Turgut, M., Demircan, S., Durna, K., Demir, S., Meriç, M., & Ağaç, M. T. (2011). Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(9), 988–989. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025

Alizadehasl, A., Ghadimi2, N., Kaveh, S., Maleki, M., Ghavamzadeh, A., Noohi, F., Hosseinif, H., & Ard. (2020). Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity : a systematic review and meta analysis. *Internationl Journal of Clinical Pharmacy*. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01146-6

Angsutararux, P., Luanpitpong, S., & Issaragrisil, S. (2015). Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity : Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. https://doi.org/10.1155/2015/795602

Balitbangkes Kemenkes RI. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. In *Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.

BC Cancer. (2017). DRUG NAME : Dexrazoxane. *BC Cancer Agency Cancer Drug Manual*, 1–5.

Caspani, F., Tralongo, A. C., Campiotti, L., Asteggiano, R., Guasti, L., & Squizzato, A. (2020). Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity : a systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8

Čiburienė, E., Aidietienė, S., Ščerbickaitė, G., Sadauskienė, E., Sudavičienė, D., Baltruškevičienė, E., Brasiūnienė, B., Drobnienė, M., & Čelutkienė, J. (2023). Ivabradine for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Female Patients with Primarily Breast Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Medicina (Lithuania)*, *59*(12). https://doi.org/10.3390/medicina59122140

Cid-Conde, L., & López-Castro, J. (2021). Pharmacokinetic Aspects of Statins. *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*, *February*. https://doi.org/10.5772/intechopen.91910

Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., Herrmann, J., Porter, C., Lyon, A. R., Lancellotti, P., Patel, A., DeCara, J., Mitchell, J., Harrison, E., Moslehi, J., Witteles, R., Calabro, M. G., Orecchia, R., de Azambuja, E., … Jordan, K. (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*, *31*(2), 171–190. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023

D'Amario, D., Laborante, R., Bianchini, E., Galli, M., Ciliberti, G., Mennuni, M., & Patti, G. (2023). Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*, *391*(March). https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219

D'Onofrio, N., Sardu, C., Trotta, M. C., Scisciola, L., Turriziani, F., Ferraraccio, F., Panarese, I., Petrella, L., Fanelli, M., Modugno, P., Massetti, M., Marfella, L. V., Sasso, F. C., Rizzo, M. R., Barbieri, M., Furbatto, F., Minicucci, F., Mauro, C., Federici, M., … Marfella, R. (2021). Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2

inhibitor treatment. *Molecular Metabolism*, *54*(September), 101337. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101337

Dabour, M. S., George, M. Y., Daniel, M. R., Blaes, A. H., & Zordoky, B. N. (2024). The Cardioprotective and Anticancer Effects of SGLT2 Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, *6*(2), 159–182. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.01.007

Dallapellegrina, L., Sciatti, E., & Vizzardi, E. (2020). Ivabradine and endothelium: an update. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, *14*, 1–6. https://doi.org/10.1177/1753944720934937

de Baat, E. C., Mulder, R. L., Armenian, S., Feijen, E. A. M., Grotenhuis, H., Hudson, M. M., Mavinkurve-Groothuis, A. M. C., Kremer, L. C. M., & van Dalen, E. C. (2022). Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014638.pub2

El-Naggar, A. E., El-Gowilly, S. M., & Sharabi, F. M. (2018). Possible ameliorative effect of ivabradine on the autonomic and left ventricular dysfunction induced by doxorubicin in male rats. In *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (Vol. 72, Issue 1). https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000586

European Medicines Agency. (2024). *ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS : Procoralan (Ivabradine)*.

Felix, N., Nogueira, P. C., Silva, I. M., Costa, T. A., Campello, C. A., Stecca, C., & Lopes, R. D. (2024). Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Internal Medicine*, *May*. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.007

Förstermann, U., & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation*, *113*(13), 1708–1714. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532

Gammella, E., Maccarinelli, F., Buratti, P., Recalcati, S., & Cairo, G. (2014). The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front. Pharmacol.*, *5*(1–6). https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00025

Ganatra, S., Nohria, A., Shah, S., Groarke, J. D., Sharma, A., Venesy, D., Patten, R., Gunturu, K., Zarwan, C., Neilan, T. G., Barac, A., Hayek, S. S., Dani, S., Solanki, S., Mahmood, S. S., & Lipshultz, S. E. (2019). Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: A consecutive case series. *Cardio-Oncology*, *5*(1), 1–12. https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7

Gao, Y., Wang, R., Jiang, J., Hu, Y., Li, H., & Wang, Y. (2023). ACEI/ARB and beta-blocker therapies for preventing cardiotoxicity of antineoplastic agents in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 28, Issue 6, pp. 1405–1415). https://doi.org/10.1007/s10741-023-10328-z

He, D., Hu, J., Li, Y., & Zeng, X. (2022). Preventive use of beta-blockers for anthracycline-induced cardiotoxicity: A network meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*.

https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.968534

Hussen, N. H., Muhammed, G. O., Yassin, A. Y., Esmail, P. A., & Salih, R. R. (2022). Anthracycline in Medicinal Chemistry : Chemistry , SARs , Mechanism of Cardiotoxicity and Preventive Strategies. *Medicinal Chemistry ISSN:*, *12*(8), 1–12. https://doi.org/10.37421/2161-0444.2022.12.

Ibrahim, A. N., & Mousa, A. (2013). Effects of Ivabradine on Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin Treatment in Rats. *The Medical Journal of Cairo University*, *81*.

Jaiswal, V., Ang, S. P., Deb, N., Hanif, M., Batra, N., Kanagala, S. G., Vojjala, N., Rajak, K., Roy, P., & Sharath, M. (2024). Association between Statin Use and Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity : A Meta-Analysis. *Medicina*. https://doi.org/https://doi.org/10.3390/medicina60040580

Kerr, D. J., Haller, D. G., & Verweij, J. (2016). Principles of chemotherapy. In *Oxford Textbook of Oncology* (3rd ed., p. 186). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/med/9780199656103.001.0001

Leenders, G. J., Smeets, M. B., Van Den Boomen, M., Berben, M., Nabben, M., Van Strijp, D., Strijkers, G. J., Prompers, J. J., Arslan, F., Nicolay, K., & Vandoorne, K. (2018). Statins Promote Cardiac Infarct Healing by Modulating Endothelial Barrier Function Revealed by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *38*(1), 186–194. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310339

Li, J., Lee, A. R. Y. Bin, Tariq, A., Lau, G., Yau, C. E., Tan, L. L., Tyebally, S. M., Lee, M. X., Koo, C. Y., & Sia, C. H. (2023). Comparing Renin-Angiotensin-Aldosterone Blockade Regimens for Long-Term Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Network Meta-Analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. https://doi.org/10.1007/s10557-023-07457-w

Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Kutok, J. L., Miller, T., Steven, C., Neuberg, D. S., Stevenson, K. E., Fleming, M. D., Sallan, S. E., Franco, V. I., Henkel, J. M., Asselin, B. L., Athale, U. H., Clavell, L. A., Michon, B., Laverdiere, C., Larsen, E., Kelly, K. M., & Silverman, L. B. (2013). Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high risk leukemia. *Cancer*. https://doi.org/10.1002/cncr.28256.Impact

Macedo, A. V. S., Hajjar, L. A., Lyon, A. R., Nascimento, B. R., Putzu, A., Rossi, L., Costa, R. B., Landoni, G., Nogueira-Rodrigues, A., & Ribeiro, A. L. P. (2019). Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC: CardioOncology*, *1*(1), 68–79. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.08.003

Marfella, R., Scisciola, L., D'Onofrio, N., Maiello, C., Trotta, M. C., Sardu, C., Panarese, I., Ferraraccio, F., Capuano, A., Barbieri, M., Balestrieri, M. L., Napoli, C., & Paolisso, G. (2022). Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) expression in diabetic and non-diabetic failing human cardiomyocytes. *Pharmacological Research*, *184*(July), 106448. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106448

Massaro, M., Zampolli, A., Scoditti, E., Carluccio, M. A., Storelli, C., Distante, A., & De Caterina, R. (2010). Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix

metalloproteinase-9 in human endothelial cells: Anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. *Cardiovascular Research*, *86*(2), 311–320. https://doi.org/10.1093/cvr/cvp375

Morelli, M. B., Bongiovanni, C., Da Pra, S., Miano, C., Sacchi, F., Lauriola, M., & D'Uva, G. (2022). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*(April). https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.847012

Müller-werdan, U., Stöckl, G., & Werdan, K. (2016). Advances in the management of heart failure : the role of ivabradine. *Vascular Health and Risk Management*, *12*, 453–470. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.006

Obasi, M., Abovich, A., Vo, J. B., Gao, Y., Papatheodorou, S. I., Nohria, A., Asnani, A., & Partridge, A. H. (2021). Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes and Control*, *32*(12), 1395–1405. https://doi.org/10.1007/s10552-021-01487-1

Oh, C. M., Cho, S., Jang, J. Y., Kim, H., Chun, S., Choi, M., Park, S., & Ko, Y. G. (2019). Cardioprotective potential of an SGLT2 inhibitor against doxorubicin-induced heart failure. *Korean Circulation Journal*, *49*(12), 1183–1195. https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0180

Omland, T., Heck, S. L., & Gulati, G. (2022). The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity - JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, *4*(1), 19–37. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.01.101

Paolisso, P., Bergamaschi, L., Gragnano, F., Gallinoro, E., Cesaro, A., Sardu, C., Mileva, N., Foà, A., Armillotta, M., Sansonetti, A., Amicone, S., Impellizzeri, A., Esposito, G., Nuccia, M., Andrea, O. J., Casella, G., Mauro, C., Vassilev, D., Galie, N., … Barbato, E. (2023). Outcomes in diabetic patients treated with SGLT2-Inhibitors with acute myocardial infarction undergoing PCI: The SGLT2-I AMI PROTECT Registry. *Pharmacological Research*, *187*(November 2022). https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106597

Pubchem. (2024). *Compound Summary : Dexrazoxane*. National Library of Medicine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexrazoxane

Rossi, S. (2014). *Australian Medicines Handbook*.

Sabatino, J., De Rosa, S., Tammè, L., Iaconetti, C., Sorrentino, S., Polimeni, A., Mignogna, C., Amorosi, A., Spaccarotella, C., Yasuda, M., & Indolfi, C. (2020). Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology*, *19*(1), 66. https://doi.org/10.1186/s12933-020-01040-5

Sallustio, B. C., & Boddy, A. V. (2021). Is there scope for better individualisation of anthracycline cancer chemotherapy? *British Journal of Clinical Pharmacology*, *87*(2), 295–305. https://doi.org/10.1111/bcp.14628

Scheen, A. J. (2015). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, *54*(7), 691–708. https://doi.org/10.1007/s40262-015-0264-4

Smith, L. A., Cornelius, V. R., Plummer, C. J., Levitt, G., Verrill, M., Canney, P., & Jones, A. (2010). Cardiotoxicity of

anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, *10*. https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-337

Tabowei, G., Dadzie, S. K., Perswani, P., Nawaz, S., Kaur, M., Moqattash, M., Wei, C. R., & Hirani, S. (2024). Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing Heart Failure in Patients Receiving Anthracycline-Based Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, *16*(5). https://doi.org/10.7759/cureus.60086

Tantawy, M., Pamittan, F. G., & Singh, S. (2021). Epigenetic Changes Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Clinical and Translational Science*, *14*, 36–46. https://doi.org/10.1111/cts.12857

Tokarska-schlattner, M., Zaugg, M., Zuppinger, C., Wallimann, T., & Schlattner, U. (2006). *New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity : The critical role of cellular energetics*. *41*, 389–405. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.06.009

van Dalen, E. C., Caron, H. N., Dickinson, H. O., & Kremer, L. C. M. (2016). Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub4

Varghese, S. S., Eekhoudt, C. R., & Jassal, D. S. (2021). Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *476*(8), 3099–3109. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04152-y

Vasyuk, Y. V., Nesvetov, V. V., Shkolnik, E. L., Shkolnik, L. D., Varlan, G. V., Gendlin, G. E., & Emelina, E. I. (2017). Possibilities Of Ivabradine, A Selective Inhibitor Of Ion F-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, *13*(2). https://doi.org/doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190

Venkatesh, P., & Kasi, A. (2023). *Anthracyclines*. StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187/

Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A.-M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *380*(4), 347–357. https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389

Wu, B. Bin, Leung, K. T., & Poon, E. N. (2022). Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(1912). https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms23031912

Yang, J., Liu, Y., Fan, X., Li, Z., & Cheng, Y. (2014). A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Failure Reviews*, *19*(6), 799–814. https://doi.org/10.1007/s10741-013-9417-4

Zhou, Q., & Liao, J. (2009). Statins and Cardiovascular Diseases: From Cholesterol Lowering to Pleiotropy. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(5), 467–478. https://doi.org/10.2174/138161209787315684

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M.,

Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *373*, 2117–2128. https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720

Zisaki, A., Miskovic, L., & Hatzimanikatis, V. (2014). Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches. *Current Pharmaceutical Design*, *21*(6), 806–822. https://doi.org/10.2174/1381612820666141024151119