

Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΑΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

**Καραντζής Ιωάννης, Σταμάτης Παναγιώτης,
Μιχαλολιάκου Μαγδαληνή, Μιχαλοπούλου Ελένη,
Σταμάτης Δημήτριος
Καρδιολογικό Τμήμα ΕΑΝ Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ»**

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

- Οξείες εκδηλώσεις: Καρδιακές αρρυθμίες, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και περικαρδιακή συλλογή
- Χρόνιες ή όψιμες εκδηλώσεις: Όψιμη μυοκαρδιοπάθεια (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) μέχρι και 30% των ασθενών που έλαβαν πάνω από 500 mg/m²

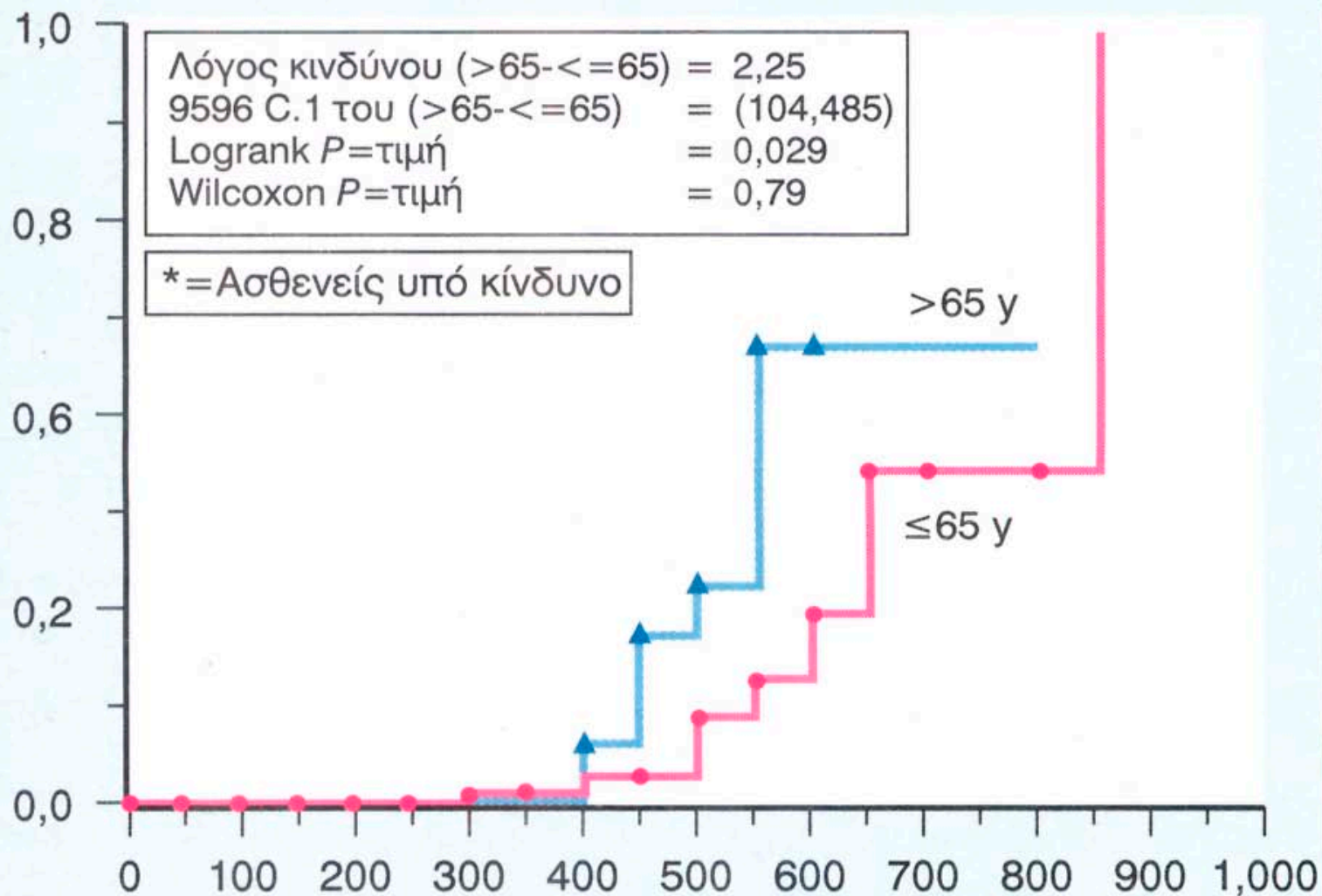
Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

- Μελέτες με βιοψία ενδομυοκαρδίου τεκμηρίωσαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συνολικής δόσης ανθρακυκλίνης και της παθολογικής κατάστασης του μυοκαρδίου

Cancer 97:2869,2003

- Με συνολικές δόσεις κάτω από 450 mg/m² ο κίνδυνος είναι μικρότερος του 3%

Semin Oncol 27:244,2003



≤65	458	431	345	206	103	50	20	6	4
>65	172	161	119	92	28	12	3	1	1

Συνολική δόση δοξορουβικίνης (mg/m²)

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

- Αν και είναι δυνατόν η μυοκαρδιοπάθεια να αναπτυχθεί μετά και δεκαετίες από την τελευταία λήψη ανθρακυκλίνης, συνήθως εκδηλώνεται μετά 3 μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Εκδηλώσεις:
Ταχυκαρδία και κόπωση, δύσπνοια και πνευμονικό οίδημα, αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία, μαρμαρυγή και κολποκοιλιακός αποκλεισμός)
- Η βιοψία εμφανίζει ίνωση και υπερτροφία των υπολοίπων μυοκυττάρων
- Η καρδιακή λειτουργία των ασθενών που επιβιώνουν συνήθως βελτιώνεται με την πρόοδο του χρόνου

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

- Αύξηση του N- τελικού κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-ANP) και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) με την πρόοδο της θεραπείας σε σύγκριση με υγιείς
- Τα επίπεδα τροπονίνης δεν έχουν καθιερωθεί

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

Μηχανισμοί

- Δεν έχει αποδειχθεί οριστικά ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται η καρδιοτοξικότητα
- Η δοξορουβοκίνη δεσμεύεται στην καρδιολιπίνη της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης και διακόπτει τη σύνθεση του ATP
- Το σύμπλοκο δοξορουβικής – καρδιολιπίνης μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου προκαλούν βλάβη στη μιτοχονδριακή μεμβράνη
- Το σύμπλοκο σιδήρου-δοξορουβικής διασπά το σαρκοπλασματικό δίκτυο

Cancer 97:2869, 2003

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

- Η μεγάλη ολική αθροιστική δόση του χορηγηθέντος φαρμάκου
- Υψηλά μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό
- Προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοβολία του μεσοπνευμονίου ή της καρδιάς
- Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων (κυκλοφωσφαμίδη)
- Ηλικία (οι πιο νέοι και οι πιο ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι)
- Ιστορικό καρδιακής νόσου, κυρίως στεφανιαίας νόσου

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

Πρόληψη

- Περιορισμός της συνολικής δόσης
- Μέγιστη δόση ανά κύκλο θεραπείας
- Για όγκους που απαιτούν υψηλές δόσεις ανά κύκλο, η δόση να μοιραστεί σε περισσότερες ημέρες ή να χορηγηθεί με συνεχή έγχυση
- Ο εγκλεισμός της ανθρακυκλίνης σε λιποσώματα μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας

Cancer 97:2869, 2003

Καρδιοτοξικότητα της Ανθρακυκλίνης

Διαχείριση

- Μείωση του μεταφορτίου με χορήγηση αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης II και ΑΜΕΑ
- Επιλεκτικοί αποκλειστές του β-υποδοχέα (Μετοπρολόλης – Καρβεντιλόλη)
- Αντιαρρυθμική αγωγή για τις κακοήθεις αρρυθμίες

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΙΡΝΟΥΝ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

- Ασθενείς με $KE > 50\%$ προ θεραπείας
 - α. Επανάληψη μετρήσεων μετά τα 300-350 mg/m²
 - β. Συχνή επανάληψη (μετά από κάθε δόση) σε ασθενείς με γνωστή καρδιοπάθεια ή ακτινοβολία της καρδιάς
 - γ. Διακοπή της θεραπείας αν το KE μειωθεί περισσότερο από 10%
- Σε ασθενείς με $KE < 50\%$ προ της θεραπείας
 - α. Απογορεύεται η χορήγηση αν το $KE < 30\%$
 - β. Σε ασθενείς με KE 30-50% επανάληψη των μετρήσεων πριν από κάθε δόση
 - γ. Διακοπή της θεραπείας αν το KE μειωθεί 10%

Εισαγωγή - Σκοπός

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας γνωστός κλασσικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό, που πιθανά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΑΝΘ.

Αυτός είναι και ο σκοπός της παρούσας μελέτης.

Υλικό - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν **530 διαδοχικά άτομα** με καταρχήν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και χωρίς επίσημο ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε διάστημα 5 ετών που έλαβαν όλες τις μορφές ανθρακυκλινών.

Ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι αρτηριακής υπέρτασης και τη ρύθμιση αυτής.

Υλικό - Μέθοδοι

■ ποσοστά %



Υλικό - Μέθοδοι

- **Ομάδα Α:** 210 ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.
- **Ομάδα Β:** 105 ασθενείς με υπέρταση και καλή ρύθμιση της με φαρμακευτική αγωγή.
- **Ομάδα Γ:** 215 ασθενείς με υπέρταση χωρίς ικανοποιητική ρύθμιση της.

Υλικό - Μέθοδοι

Όλοι υποβάλλονταν σε πλήρη ηχοκαρδιογραφική μελέτη για προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) από έμπειρο στους υπερήχους καρδίας καρδιολόγο πριν από κάθε θεραπεία και 6 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία.

Ο προσδιορισμός του κλάσματος εξώθησης γινόταν με μέθοδο Simpson.

Υλικό - Μέθοδοι

Ασθενείς (N _A =530)	Φυσιολογική ΑΠ (N1= 210)	ΑΥ με καλή ρύθμιση (N2 = 105)	ΑΥ με κακή ρύθμιση (N3= 215)	
Ηλικία	54,5 ± 7,6	56,3 ± 8,3	57,2 ± 6.8	NS
Γυναίκες	155 (73,8%)	76 (72,4%)	167 (77,7%)	<0,05
Κάπνισμα %	45	52	48	NS
Σακχαρώδης Διαβήτης	9,5	10,4	13,95	<0,05
Δυσλιπιδαιμία	32,1	33,7	41,2	<0,05
Αρχικό Κλάσμα Εξώθησης ΑΚ (%) (2D Simpson)	63,2 ±8,3	64,1± 7,2	62,6 ± 9,1	NS
Ασθενείς με ΚΑ (ΚΕ< 45%)	6 (2,85%)	7 (6,66 %)	46 (21,4%)	<0,001

Υλικό - Μέθοδοι

Ασθενείς (N _A =530)	Φυσιολογική ΑΠ (N1= 210)	ΑΥ με καλή ρύθμιση (N2 = 105)	ΑΥ με κακή ρύθμιση (N3= 215)	
Κλασσική ανθρακυκλίνη	157 (75%)	77 (73,3%)	148 (68,8%)	<0,05
Epirubicin	32 (15,2%)	18 (17,1%)	40 (18,6%)	<0,05
Λιποσωματική ανθρακυκλίνη	21 (9,8%)	10 (9,6%)	27 (12,5%)	<0,05
Ολική δόση Κλασσικής Ανθρακυκλίνης (mg/m ²)	433 ± 34	423 ± 24	427 ± 28	NS
Ολική δόση Μη κλασσικής Ανθρακυκλίνης (mg/m ²)	893 ± 43	886 ± 36	880 ± 39	NS
Συνδυασμένη αγωγή	70 (33,3%)	33 (31,4%)	62 (28,8%)	<0,05

Συμπεράσματα

- Διαπιστώθηκε σημαντική επίπτωση ΣΚΑ σε υπερτασικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε όσους δεν επιτυγχάνουν καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανθρακυκλίνες.
- Η ομάδα των κακώς ρυθμιζόμενων υπερτασικών παρουσίασε συχνότερα δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

Συμπεράσματα

Οι κακώς ρυθμιζόμενοι υπερτασικοί έλαβαν σε μεγαλύτερη συχνότητα ευγενέστερες μορφές ανθρακυκλινών σε σχέση με τους μη υπερτασικούς, ενώ στη δοσολογία δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία σε λιγότερα ποσοστά από τις άλλες ομάδες.

**Λιγότερο τοξική
χημειοθεραπευτική αγωγή.**

Συμπεράσματα

Θα πρέπει να είναι στενότερη η καρδιολογική παρακολούθηση των ατόμων με υπέρταση καθώς και εντατικότερη ρύθμισή τους προκειμένου να περιορίζεται η πιθανότητα καρδιακής επιβαρυνσής τους κατά τη λήψη ΑΝΘ.

Επίσης σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συνύπαρξη όλων των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.