

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Β.Α. ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ**

***ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ
ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΩΝ
ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ***

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΟΥΛΟΥΜΠΙΝΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΩΝΑΣΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ 2007

*Στους γονείς μου
Κωνσταντίνο και Δωροθέα*

*Στη σύζυγο μου
Σοφία*

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 17/7/2001****ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 12/6/2007**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: 1) ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ Β. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
2) ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ Δ. ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
3) ΠΑΡΘΕΝΑΚΗΣ Φ. ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: 1) ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ Β. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
2) ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ Δ. ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
3) ΠΑΡΘΕΝΑΚΗΣ Φ. ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
4) ΣΑΜΩΝΗΣ Γ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
5) ΒΑΡΔΑΣ Π. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
6) ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ Ε. ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
7) ΑΓΓΕΛΑΚΗ Σ. ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛ.
A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6-7
B. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8-13
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΑΓΓΛΙΚΗ, ΕΛΛΗΝΙΚΗ)	14-17
Δ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18-90
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι	
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	19-20
ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ.....	20
ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ.....	20-23
ΤΑΞΑΝΕΣ.....	23-30
ΜΙΤΟΞΑΝΤΡΟΝΗ.....	31-34
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ	
ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ.....	35-42
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	43
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	43-45
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	45-46
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΕΛΑΤΤΩΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ.....	46-47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	48-72
ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ.....	73-74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV

ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ.....	75-80
ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ.....	81-86

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΑΠΟΠΤΩΣΗ.....	87-89
ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗ.....	89-90

Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	92-93
ΣΚΟΠΟΣ.....	93
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	93-97
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	97-115
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	116-125

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....

Ζ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επιτευχθείσα τις τελευταίες δεκαετίες πρόοδος στη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασιών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης και την ίαση σημαντικού αριθμού ασθενών. Το τίμημα όμως της αντικαρκινικής θεραπείας είναι η ανάδυση της οξείας ή και χρόνιας τοξικότητας των φαρμάκων ή/και της ακτινοβολίας, η οποία είναι μερικώς ή διόλου αναστρέψιμη. Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί ίσως τη σημαντικότερη μη αιματολογική τοξικότητα και εκδηλώνεται οξέως (διαταραχές ρυθμού-αγωγής, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα), είτε υποξέως/χρονίως (διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).

Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκε η καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς πάσχουσες από νεοπλάσματα μαστού, οι οποίες έλαβαν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία.

Οι κυτοκίνες και τα νατριουρητικά πεπτίδια προσδιορίστηκαν με σκοπό την πρόωμη διάγνωση της ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας και την έγκαιρη αντιμετώπισή της.

Το γεγονός ότι η εφαρμογή των παραπάνω δεικτών αφορά σε μια ιδιαίτερα επιβαρημένη ομάδα ασθενών, αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία, διότι η έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση των καρδιακών επιπλοκών της χημειοθεραπείας, ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που συνδέεται με αυτές, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών με νεοπλασματικές παθήσεις.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο συνάδελφο και αγαπητό φίλο Νικόλαο Ζήρα, Αναπληρωτή Διευθυντή της Α΄ Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «ΜΕΤΑΞΑ», για τη συμβολή του στη θεωρητική προσέγγιση της διατριβής, αλλά και τη συνεχή στήριξη του, καθ' όλη τη διάρκεια της πραγματοποίησης της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αγαπητό φίλο και συνάδελφο Λουκά Κακλαμάνη, Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, για την ανεκτίμητη βοήθεια και τη συνεχή καθοδήγησή του, όπως και στην Άννα Ποταμιάνου Παθολόγο-Ογκολόγο, η οποία προσέφερε απλόχερα τη γνώση, την εμπειρία, αλλά και τον πολύτιμο χρόνο της, ιδιαίτερα κατά το αρχικό στάδιο της μελέτης.

Επιπροσθέτως, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Β. Γεωργούλια, αλλά και τον κ. Δ. Μαυρουδή, Αναπληρωτή Καθηγητή και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την πολύτιμη βοήθεια, την επικοδομητική κριτική και τη συμβολή τους, στην περάτωση της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συνάδελφο Ι. Ρέβελα για την ανεκτίμητη βοήθεια της στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο	:	ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΚΟΥΛΟΥΜΠΙΝΗΣ
Επάγγελμα	:	Ιατρός
Ημερομηνία γεννήσεως	:	8 Ιανουαρίου 1972
Τόπος γεννήσεως	:	Αθήνα
Υπηκοότητα	:	Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση:	:	Έγγαμος (1 τέκνο)
Διεύθυνση κατοικίας	:	Μενάνδρου 27 Α. Καλαμάκι Άλιμος
Τηλέφωνο	:	210-99.56.141 – 6944897297

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Έτη φοιτήσεως	:	1990 – 1996
Εκπαιδευτικό Ίδρυμα	:	Ιατρικό Τμήμα Σχολής Επιστημών Υγείας Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών.

Βαθμός πτυχίου	:	Λίαν Καλώς, 7 (επτά)
-----------------------	---	----------------------

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

24/09/96 – 24/09/97	:	Ιατρική υπηρεσία υπαίθρου Κέντρο Υγείας Μαντουδίου Εύβοιας
17/11/97 – 17/08/99	:	Στρατιωτική θητεία: α) Ιατρός σε πολεμικό πλοίο (“Κανονιοφόρος Αγών”) για διάστημα 10 μηνών. β) Εσωτερικός βοηθός στην Α’ Καρδιολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, υπό τη διεύθυνση του κ. Ι Βασιλειάδη, για διάστημα 10 μηνών.

- 08/11/99 – 08/11/01** : Εσωτερικός βοηθός στην Α' Παθολογική Κλινική του Γενικού Περιφερικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά "ΜΕΤΑΞΑ", υπό τη διεύθυνση του κ. Α. Αθανασίου.
- 08/11/01-14/02/03** : Εσωτερικός βοηθός στο Παθολογικό Καρδιολογικό τμήμα της Διαγνωστικής και Νοσηλευτικής Κλινικής "Δραγίνη", στη Γλυφάδα.
- 27/4/2004 – 27/4/2008** : Εσωτερικός βοηθός στην Β' Καρδιολογική Κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρ/κού Κέντρου υπό τη διεύθυνση των κ.κ. Δ. Κρεμαστινού, Γ. Θεοδωράκη, Β. Βούδρη.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ** : Τίτλος: Μορφές καρδιοτοξικότητας και μετρηση κυτοκινών και αποπτωτικών ογκογονιδίων σε ογκολογικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία.
Πανεπιστήμιο Ηρακλείου Κρήτης, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική Δ/ντης-Καθηγητής: Β.Α. Γεωργούλιας.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Postgraduate Course Urological Cancer, ESO, Athens. 2000
2. 3rd Balkan Congress of Oncology, Brasov, Romania. 2000
3. 8ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Κρήτη. 2000
4. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα. 2000

5. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. Εξελίξεις στην Κλινική Ογκολογία, Πάτρα. 2000
6. 3η Ογκολογική Ημερίδα Χειμώνα, Λουτράκι. 2001
7. Επιστημονική Ημερίδα, Η ενημέρωση του ογκολογικού ασθενούς στην κλινική πράξη. Αθήνα. 2001
8. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα. 2001
9. Επιστημονική Ημερίδα, Έχει αυξηθεί η επιβίωση στους 4 συνηθέστερους ανθρώπινους καρκίνους; Αθήνα. 2001
10. 4th Balkan Congress of Oncology, Athens, Greece. 2002
11. 9^ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Κρήτη. 2001.
12. 10^ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Κρήτη. 2002.
13. Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας EURO PREVENT, Αθήνα 2006.
14. Παγκόσμιο Συνέδριο Καρδιολογίας, Βαρκελώνη 2006.
15. Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας, Βιέννη 2007.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Μελέτη φάσης II με Carboplatin, Taxotere και Campto ως πρώτης γραμμής ΧΜΘ στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος(ΜΜΚΠ).Πρόδρομα αποτελέσματα
Δ. Πεκτασίδης, Α. Βισβίκης, Α.Χαλικιά, Ν. Μυτακίδης, Ι. Γκλώτσος, Ν. Μπουντούρογλου, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Καρβούνης, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Λευκωσία, 2000.
2. Κλινική αξιολόγηση δεικτών Ca 15-3, MCA, TPA, CEA, στην παρακολούθηση του πρώιμου καρκίνου του μαστού.
Ι. Γκλώτσος, Δ. Πεκτασίδης, Ν. Μπουντούρογλου, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μυτακίδης, Φ. Αναστασιάδης, Ν. Ζήρας, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα, 2000.
3. Κλινική αξιολόγηση δεικτών TPA, TATI, CEA, aFP, β-HCG, PSA, SCC και Ca 19-9 για την παρακολούθηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, από μεταβατικό επιθήλιο.
Ν. Μπουντούρογλου, Δ. Πεκτασίδης, Ι. Γκλώτσος, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μυτακίδης, Α. Φραγκουλίδης, Ν. Καρβούνης, Ν. Ζήρας, Α. Αθανασίου.

Ανακοινώθηκε στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα, 2000.

4. Παρακολούθηση μαλπιγγιακού καρκινώματος τραχήλου της μήτρας με τους δείκτες SCC, CEA, και TATI.
Α. Βισβίκης, Α. Χαλικιά, Ν. Μπουντούρογλου, Ι. Γκλώτσος, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μυτακίδης, Ν. Καρβούνης, Ν. Ζήρας, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα, 2000.
5. Εβδομαδιαία χορήγηση Carboplatin, Docetaxel και Irinotecan ως πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Μελέτη φάσης II.
Δ. Πεκτασίδης, Α. Βισβίκης, Α. Κουλουμπίνης, Ι. Γκλώτσος, Ν. Μπουντούρογλου, Ν. Μυτακίδης, Ν. Καρβούνης, Ν. Ζήρας, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.
6. Εβδομαδιαία χορήγηση Docetaxel, gemcitabine και cisplatin στο μεταστατικό καρκίνο του ουροθηλίου από μεταβατικό επιθήλιο. Μελέτη φάσης II.
Δ. Πεκτασίδης, Ι. Γκλώτσος, Ν. Μπουντούρογλου, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μυτακίδης, Α. Φραγκουλίδης, Α. Ποταμιάνου, Ν. Καρβούνης, Ν. Ζήρας, Χ. Θεοδώρου, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.
7. Μπλεομυκίνη (B), Ετοποσίδη (E), και Καρβοπλατίνη (C), (BEC) σε ασθενείς με καρκίνο του όρχεως από γεννητικά κύτταρα καλής πρόγνωσης.
Ι. Γκλώτσος, Ν. Μπουντούρογλου, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μυτακίδης, Ν. Καρβούνης, Α. Ποταμιάνου, Ν. Ζήρας, Δ. Πεκτασίδης, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.
8. Methotrexate (M), Etoposide (V), Ifosfamide (I) και Cisplatin (P), (M-VIP). Μία αποτελεσματική χημειοθεραπεία σε ανθεκτικούς/υποτροπιάζοντες όγκους από γεννητικά κύτταρα.
Ν. Μπουντούρογλου, Ι. Γκλώτσος, Α. Κουλουμπίνης, Κ. Μπέλλης, Α. Φραγκουλίδης, Ν. Καρβούνης, Α. Ποταμιάνου, Ν. Ζήρας, Δ. Πεκτασίδης, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.

9. Methotrexate(M),Etoposide (V), Ifosfamide (I) και Cisplatin (P), (M-VIP) ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με όγκους απο γεννητικά κύτταρα κακής πρόγνωσης.
Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μπουντούρογλου, Ι. Γκλώτσος, Ν. Μυτακίδης, Κ. Μπέλλης, Α. Φραγκουλίδης, Ν. Καρβούνης, Α. Ποταμιάνου, Ν. Ζήρας, Δ. Πεκτασίδης, Α. Αθανασίου.
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.
10. Μελέτη φάσης II εβδομαδιαίας χορήγησης συνδυασμού Irinotecan (Campto) και 5-Fluorouracil (5-FU) με Folinic acid (FA) ως θεραπείας 1ης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.Πρόδρομη ανακοίνωση.
Α.Ποταμιάνου, Ν.Μπουντούρογλου, Ι.Γκλώτσος, Α.Κουλουμπίνης, Α.Φραγκουλίδης, Ν.Καρβούνης, Ν.Ζήρας, Δ.Πεκτασίδης, Α.Αθανασίου
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.
11. Μελέτη φάσης II εβδομαδιαίας χορήγησης συνδυασμού Irinotecan (Campto) και 5-Fluorouracil (5-FU) με Folinic acid (FA) ως προφυλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίων Β2 και C κατα Astler-Coller.Προδρόμη ανακοίνωση.
Α. Ποταμιάνου, Ι. Γκλώτσος, Α. Κουλουμπίνης, Ν. Μπουντούρογλου, Α.Φραγκουλίδης, Ν.Καρβούνης, Ν.Ζήρας, Δ.Πεκτασίδης, Α.Αθανασίου
Ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2001.

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Συνέδρια:

1. Soluble Transferrin Receptor (sTFR) as a Predictor of Response to Prophylactic Epoetin Alfa (EPO) Treatment in Non- Anemic Cancer Patients(PTS) under Chemotherapy (CT). Preliminary Results.
N. Ziras, A.J. Rozakou, A. Potamianou, **A. Kouloubinis**, S. Drakos, T. Giannakakis, A.E. Athanasiou; Agii Anargiri Cancer Hospital, Athens; and Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece.
Proc Am Soc Clin Oncol,2001; 20 (Abst).

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά:

1. Weekly chemotherapy with carboplatin, docetaxel, gemcitabine and Irinotecan in advanced non-small-cell-lung cancer: a phase II study.
Pectasides D, Visvikis A, **Kouloubinis A**, Glotsos J, Bountouroglou N, Karvounis N, Ziras N, Athanasiou A.
Eur J Cancer. 2002 Jun ;38 (9) :1194-200.

2. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, **Kouloubinis A**, Mitakidis N, Karvounis N, Ziras N, Athanasiou A. Ann Oncol 2002 Feb;13 (2):243-50.

2. ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy.

Kouloubinis Alexandros, Kaklamanis Loukas, Ziras Nikolaos, Makaritsis Konstantinos, Sofroniadou Sofia, Revela Ioanna, Adamopoulos Stamatios, Athanasiou Athanasios, Mavroudis Dimitrios, Georgoulas Vasilios. Int J Cardiol 2007;122:195-201.

ABSTRACT

In recent years, a tremendous progress has been made, concerning treatment, in reducing the morbidity and mortality of many forms of cancer. Many of these treatments have important potential adverse cardiac effects and are likely to have significant effects on patients outcomes. Many cancer survivors will actually be at as great risk from cardiac disease, as from recurrent cancer. It is therefore critical for cancer survivors to limit comorbid illnesses.

The anthracycline cardiotoxicity is cumulative, dose-related and at sufficiently high dosages, can result in congestive heart failure (CHF) and left ventricular (LV) dysfunction. The experience with anthracycline cardiotoxicity proved that the early detection and treatment of cardiotoxicity could significantly diminish the clinical manifestations.

In the present study, an effort has been made to detect early asymptomatic cardiac dysfunction in breast cancer patients, by measuring the circulating levels of proinflammatory cytokines, sFas/Fas ligand system and natriuretic peptides, before and right after the completion of cardiotoxic chemotherapy.

These proteins might be used as reliable and sensitive diagnostic indices in the early detection and treatment of asymptomatic LV dysfunction, before the onset of symptoms. It is of great importance to reduce the risk from cardiac disease, to limit the comorbidities and to improve the quality of life of the cancer survivors.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί τη σοβαρότερη μη αιματολογική τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι ανθρακυκλινες, όπως η επιρουβικίνη και η δοξορουβικίνη θεωρείται ότι εμπλέκονται στην πρόκληση και εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης μας είναι η διερεύνηση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, οι οποίες έλαβαν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία (ομάδα Α). Επίσης, η ανάδειξη των νατριουρητικών πεπτιδίων, των κυτταροκινών και του κατασταλτικού ογκογονιδίου p53, ως δεικτών πρώιμης διάγνωσης ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Μελετήθηκαν 40 ασθενείς γυναίκες με καρκίνο μαστού, οι οποίες μη τυχαιοποιημένα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες Α και Β και έλαβαν επιρουβικίνη με πακλιταξέλη και μιτοξαντρόνη με δοσιταξέλη αντίστοιχα. Επίσης, στη μελέτη συμμετείχαν 13 ασθενείς γυναίκες (ομάδα Γ) με καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων σταδίων και 20 υγιείς γυναίκες (ομάδα Δ). Μετρήθηκαν τα νατριουρητικά πεπτίδια proANP, NT-proBNP, καθώς και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες sFas, sFasL, sTNF- α , TNFR-I, TNFR-II. Οι μετρήσεις των παραπάνω μορίων πραγματοποιήθηκαν στις δύο πρώτες ομάδες των ογκολογικών ασθενών πριν και αμέσως μετά τη χημειοθεραπεία. Στην τρίτη και την τέταρτη ομάδα πραγματοποιήθηκε μία μόνο μέτρηση. Οι ασθενείς των δύο πρώτων ομάδων υποβλήθηκαν σε ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πριν και μετά τη θεραπεία, όπως επίσης σε ηλεκτροκαρδιογράφημα και πλήρη κλινική εξέταση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε ό,τι αφορά την ομάδα A οι διάμεσες τιμές του ProANP πριν από τη θεραπεία αυξήθηκαν από 192,25 fmol/ml σε 287,84 fmol/ml μετά τη θεραπεία (p -value = 0,0001), ενώ οι διάμεσες τιμές του NT-proBNP αυξήθηκαν από 152,50 fmol/ml σε 242 fmol/ml αντίστοιχα (p -value < 0,0001).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, δύο ασθενείς της ομάδας A ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια 12 και 14 μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας αντίστοιχα. Σε αυτές τις δύο ασθενείς καταγράφηκε σημαντική μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά τη διάρκεια εκδήλωσης των συμπτωμάτων καρδιακής δυσλειτουργίας.

Επιπροσθέτως, στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στα επίπεδα του sFas πριν και μετά τη χημειοθεραπεία στις ασθενείς της ομάδας A (p -value = 0,0008) όπως επίσης, σημαντική ελάττωση των επιπέδων του sFasL (p -value = 0,0006). Επιπλέον, στην ομάδα A καταγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του sFas, της μείωσης των επιπέδων του sFasL της αύξησης των επιπέδων του TNF- α και της μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας ($r=-0,45$, $p=0,018$).

Σε ό,τι αφορά την ομάδα B δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των νατριουρητικών πεπτιδίων αλλά και του κλάσματος εξώθησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία.

Στην ομάδα B παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του sFas πριν και μετά την χημειοθεραπεία (p -value = 0,00355) και των επιπέδων του TNF-RI πριν και μετά την θεραπεία (p -value = 0,0258). Στην ομάδα B δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξήσεων των κυτταροκινών και της μείωσης του κλάσματος εξώθησης.

Μια στατιστική σημαντική διαφορά καταγράφηκε σε ό,τι αφορά τη μείωση του κλάσματος εξώθησης (LVEF) στους ασθενείς της ομάδας A πριν και μετά τη χημειοθεραπεία (p -value = 0,0001). Σε τρεις ασθενείς της ομάδας A παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του LVEF μεταξύ 10% και 18% σε σύγκριση με τις αρχικές τους τιμές, ενώ σε τρεις ασθενείς διαπιστώθηκε LVEF μικρότερο του 50%. Επιπλέον, όλοι οι παραπάνω ασθενείς παρουσίασαν σημαντική αύξηση των επιπέδων του ProANP και NT-proBNP (μέση αύξηση 270,31 +/-124 fmol/ml και 303,57+/-108 fmol/ml αντίστοιχα). Εξάλλου, παρατηρήθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αύξηση των επιπέδων του ProANP ($r=0,8$, $p<0,0001$), των επιπέδων του NT-proBNP ($r=0,7$, $p<0,0001$) και της μείωσης του LVEF.

Σε ό,τι αφορά το κατασταλτικό ογκογονίδιο p53, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτού και οποιασδήποτε μεταβολής

των κυτταροκινών, των νατριουρητικών πεπτιδίων και του κλάσματος εξώθησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα νατριουρητικά πεπτίδια proANP και NT-proBNP, όπως και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες sFas, TNF-a, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες πρώιμης διάγνωσης ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας, στους ήδη επιβαρημένους από τη νεοπλασματική νόσο ασθενείς. Με βάση τα παραπάνω, χρειάζεται παραπέρα προοπτική αξιολόγηση αυτών των δεικτών σε μελλοντικές μελέτες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα νεοπλασία στις γυναίκες, αλλά και τη συχνότερη αιτία θανάτου οφειλόμενου σε νεοπλασματικές νόσους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής προσβάλλονται ετησίως 183.000 γυναίκες από καρκίνο του μαστού και 41.000 από αυτές καταλήγουν εξαιτίας της νόσου [1,2]. Τα παραπάνω δεδομένα έχουν προβληματίσει έντονα την επιστημονική ογκολογική κοινότητα, η οποία καθημερινά μέσα από την αδιάκοπη έρευνα, αναζητά νέα μονοπάτια που θα οδηγήσουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Οι ερευνητικές προσπάθειες οι οποίες ξεκίνησαν πριν από τουλάχιστον πενήντα χρόνια είχαν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή πλέον των εβδομήντα χημειοθεραπευτικών παραγόντων, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν με άλλοτε άλλου βαθμού επιτυχία στη θεραπεία των διαφόρων τύπων κακοήθειας [3,4]. Παρά τη σημαντική εξέλιξη στον τομέα της παραγωγής, αλλά και την ευρεία χρήση όλο και περισσότερων νέων χημειοθεραπευτικών, οι μισοί τουλάχιστον ασθενείς που πάσχουν από οποιαδήποτε νεοπλασία, είτε δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, είτε υποτροπιάζουν μετά την αρχική ανταπόκριση και τελικά καταλήγουν από μεταστατική νόσο. Οι ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων ετών είναι περισσότερο ενθαρρυντικές από ποτέ, συνίστανται δε σε ανακαλύψεις στον τομέα της μοριακής βιολογίας, οι οποίες έχουν σκόπο να δια φωτίσουν τη διαδικασία ανάπτυξης και εξέλιξης των νεοπλασιών και να συντελέσουν στην επιτυχεστέρα και πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπισή τους.

Σε ό,τι αφορά στον καρκίνο του μαστού έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφοροι ορμονικοί παράγοντες, χημειοθεραπευτικά φάρμακα αλλά και μονοκλωνικά αντισώματα. Οι κύριοι εκπρόσωποι των ορμονικών παραγόντων είναι τα αντιοιστρογόνα (ταμοξιφαίνη), οι αναστολείς της αρωματάσης (εξεμεστάνη, αναστραζόλη, λετροζόλη), τα προγεσταγόνα (μεγεστρόλη, μεδροξυπρογεστερόνη), τα ανδρογόνα (τεστοστερόνη). Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τις ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη, δαουνορουβικίνη, επιρουβικίνη), τις ταξάνες (πακλιταξέλη, αμπραξάνη, δοσιταξέλη) τους αλκυλιούντες παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη), τους αντιμεταβολίτες (γемσιταβίνη, μεθοτρεξάτη, καπεσιταβίνη, 5-φθοριουρακίλη), τα αλκαλοειδή της Vinca (βινορελβίνη, βινκριστίνη, βινμπλαστίνη), τις ανθρακινόνες (μιτοξαντρόνη), τα αντιβιοτικά (μιτομυκίνη-C), τις ποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη) . Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική

φαρέτρα των κλινικών ογκολόγων τα μονοκλωνικά αντισώματα Τρανστουζουμάμπη (Herceptin), Λαπατινίμπη (Lapatinib) και Μπεβασισουμάμπη (Avastin).

ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των περισσότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων που έχουν χορηγηθεί στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Έχει δειχθεί ότι οι γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο μαστού παρουσιάζουν ανταπόκριση 35 έως 50% μετά από μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνες, εφόσον δεν έχουν στο παρελθόν λάβει ποτέ το συγκεκριμένο φάρμακο [5-9]. Οι ανθρακυκλίνες έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη από τη δεκαετία του 1960 και έχουν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, ως προφυλακτική (adjuvant) θεραπεία σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά, αλλά και στον προχωρημένο, μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι πρώτες ανθρακυκλίνες, η δοξορουβικίνη και η δαουνορουβικίνη κατασκευάστηκαν από δείγματα στρεπτομυκήτων και έτσι αρχικά κατηγοριοποιήθηκαν ως κυτταροτοξικά αντιβιοτικά. Στη συνέχεια, η δεύτερη γενιά περιελάμβανε τις συνθετικές ανθρακυκλίνες, ιδιουρουβικίνη και επιρουβικίνη.

Οι ανθρακυκλίνες παρεισφύουν στο DNA των κυττάρων μεταξύ δύο γειτονικών βάσεων και προκαλούν ρήγματα διπλής ή και μονής έλικας. Εξάλλου, είναι δυνατό να αποδώσουν ελεύθερες ρίζες, οι οποίες προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στις κυτταρικές πρωτεΐνες. Ο κυριότερος όμως μηχανισμός κυτταροτοξικότητάς τους συνίσταται στην ικανότητά τους να προκαλούν το σχηματισμό συμπλεγμάτων τοποϊσομεράσης II – DNA και με αυτό τον τρόπο να αναστέλλουν την κύρια δράση του ενζύμου, τον αναδιπλασιασμό του DNA [10,11].

Η δοξορουβικίνη συντίθεται από ένα φωσφορίζον τετρακυκλικό χρωμοφόρο την αδριαμυκινόνη, η οποία προσδίδει το χαρακτηριστικό ερυθρό χρώμα στο φάρμακο, και συνδέεται μέσω ενός γλυκοζιτικού δεσμού με ένα αμινοσάκχαρο την δαουνοσαμίνη.

ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ

Η επιρουβικίνη (4-επιδοξορουβικίνη) ανήκει στις ανθρακυκλίνες και αποτελεί παράγωγο της δοξορουβικίνης. Χαρακτηρίζεται δε από

επιμερισμό της υδροξυομάδας στη θέση 4 της δοξορουβικίνης. Η χημική ονομασία της επιρουβικίνης είναι (85-σις) 10-[(3-αμινο-2,3,6-τριυδροξυ-α-L-αραβινο-εξοπυρασονυλ)οξυ]-7,8,9,10-τετραυδρο-6,8,11-τριυδροξυ-8-(υδροασετυλ)-1-μεθοξυ-5,12-ναφθακενεδιόνη. Η δομή της διαφέρει από εκείνη της δοξορουβικίνης στη θέση C-4 της υδροξυομάδας. Η χημική της φόρμουλα είναι $C_{27}H_{29}NO_{11}$ και το μοριακό βάρος του υδροχλωρικού άλατός της είναι 579,98 [12]. Η επιρουβικίνη διατίθεται ως πορτοκαλόχροη κρυσταλλική σκόνη των 10 mg και 50 mg υδροχλωρικής 4-επιδοξορουβικίνης.

Μηχανισμός δράσης :

Το κυτταροτοξικό προφίλ της επιρουβικίνης είναι παρόμοιο με εκείνο της δοξορουβικίνης. Η δράση της συνίσταται σε πρόκληση βλάβης στο DNA και αναστολή της σύνθεσης του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Οι ανθρακυκλίνες είναι δυνατό να επηρεάσουν τη δομή και τη λειτουργικότητα της κυτταρικής μεμβράνης [13,14]. Η κυτταρική καταστροφή λαμβάνει χώρα στη φάση S του κυτταρικού κύκλου.

Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός :

Η φαρμακοκινητική της επιρουβικίνης έχει μελετηθεί σε ογκολογικούς ασθενείς μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση. Ειδικότερα, η επιρουβικίνη, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχει αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περί τα 3 έως 5 λεπτά. Ο όγκος κατανομής της ο οποίος κυμαίνεται περί τα $1,430 L/M^2$, υποδηλώνει σημαντική κατανομή στους διάφορους ιστούς [15]. Η επιρουβικίνη, όπως και η δοξορουβικίνη, μεταβολίζεται από το ήπαρ και τα χοληφόρα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 30 με 40 ώρες σε αντίθεση με αυτόν της δοξορουβικίνης που είναι μακρύτερος και υπολογίζεται στις 40 έως 70 ώρες [16,17]. Η κάθαρση της επιρουβικίνης από το πλάσμα, ελαττώνεται σημαντικά σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατικές μεταστάσεις, υποχρεώνοντας τον κλινικό γιατρό να προβεί σε τουλάχιστον 50% μείωση της χορηγούμενης δόσολογίας [15]. Τέλος, σε περιπτώσεις μόνο σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας κρίνεται σκόπιμη η αναπροσαρμογή της δόσολογίας της επιρουβικίνης [16].

Αντινεοπλασματική δράση:

Η αντινεοπλασματική δράση της επιρουβικίνης έχει διερευνηθεί σε μελέτες φάσης I και II, οι οποίες ανέδειξαν το ευρύ θεραπευτικό της φάσμα. Η επιρουβικίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες έχει χορηγηθεί με επιτυχία στον καρκίνο του μαστού με ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης, τα οποία αγγίζουν το 51% [18,19]. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα στα λεμφώματα, στα νεοπλάσματα ωοθηκών, παγκρέατος, στομάχου, πνεύμονα, ήπατος, ουροδόχου κύστης, εντέρου, κεφαλής-τραχήλου, νεφρού, καθώς και στα σαρκώματα μαλακών μορίων [20].

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της επιρουβικίνης θεωρείται η μυελοτοξικότητα. Η λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $<4.000/\mu\text{L}$) παρατηρείται σε ποσοστό 13% έως 66% των ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν σε μελέτες φάσης II, με ναδίρ την 8^η έως 14^η ημέρα μετά την θεραπεία και αποκατάσταση την 21^η ημέρα [21-23]. Η θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<100.000/\mu\text{L}$) διαπιστώνεται λιγότερο συχνά σε ποσοστό 8% έως 25 % των ασθενών, ενώ η αναιμία (επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< 8\text{g}/100\mu\text{L}$) αναφέρεται αρκετά σπανιότερα. Σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις του φαρμάκου στο γαστρεντερικό, έχουν καταγραφεί συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος σε ποσοστό 20% έως 80%, βλεννογονίτιδα η οποία αναφέρεται στο 1% έως 35% των ασθενών και διάρροια σπανιότερα. Επιπροσθέτως, η αλωπεκία αποτελεί σημαντική παρενέργεια της επιρουβικίνης και έχει παρατηρηθεί στο 69% των ασθενών. Η φλεβίτιδα απαντάται σχετικά σπάνια σε ποσοστό 3% έως 10%, ενώ έχει διαπιστωθεί τοξική βλάβη στον υποδόριο ιστό σε εξαγγείωση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί πυρετός, κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης, εξάνθημα και υπέρχρωση των δακτύλων [23,24].

Τέλος, η τοξική δράση της επιρουβικίνης στο μυοκάρδιο χρήζει ιδιαίτερης αναφοράς. Πέραν της μυοκαρδιακής βλάβης, η οποία δυνατό να οδηγήσει σε μυοκαρδιοπάθεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η επιρουβικίνη ενοχοποιείται για ταχυκαρδία, κοιλιακή εκτακτοσυστολική αρρυθμία, κομβικές πρώιμες συστολές, κατάσπαση του ST-T διαστήματος, αναστροφή των κυμάτων T, ημισκελικό αποκλεισμό σε ποσοστά 2% έως 47% [21,23,25,26].

Δοσολογία:

Η επιρουβικήνη χορηγείται συνήθως σε δοσολογία 75 έως 90 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί σε εβδομαδιαία χορήγηση καθώς και σε διήμερη συνεχή χορήγηση σε δόση 40 έως 50 mg/ m² κάθε 21 ημέρες [20].

ΤΑΞΑΝΕΣ

Οι ταξάνες θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες στην καταπολέμηση ποικίλων κακοηθειών και ιδιαίτερα του καρκίνου του μαστού. Η μοναδική χημική τους δομή και ο μηχανισμός δράσης τους, τις κατατάσσουν ανάμεσα στα ισχυρότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Αρχικά, στα μέσα της δεκαετίας του 1960 αποδείχθηκε ότι το ακατέργαστο εκχύλισμα από το φλοιό του κορμού ενός ήμερου έλατου του Ειρηνικού (Σμίλακας του Ειρηνικού – Pacific yew tree), το *Taxus Brevifolia*, παρουσίαζε ιδιαίτερες αντικαρκινικές ιδιότητες σε προκλινικά μοντέλα. Αργότερα στις αρχές της δεκαετίας του 1970, η πρωτότυπη ταξάνη, η πακλιταξέλη γεννήθηκε και σηματοδότησε νέους ορίζοντες στον τομέα της Ογκολογίας [27].

Η πακλιταξέλη έλαβε έγκριση αρχικά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, αλλά και πολλών άλλων χωρών για τη χρήση της στη θεραπεία των νεοπλασμάτων των ωοθηκών, ιδιαίτερα μετά από αποτυχία των θεραπειών πρώτης γραμμής [28-30].

Η δοσιταξέλη, έλαβε αρχικά έγκριση για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, ο οποίος εξελίχθηκε ή υποτροπίασε μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη στις ανθρακυκλίνες [31,32]. Λίγο αργότερα, παράχθηκε ημισυνθετικά βασισμένη στο ίδιο πρόδρομο μόριο, την ντεασετυλμπακατίνη III [31,32].

Με το πέρασμα των χρόνων οι ταξάνες χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία στη θεραπεία διαφόρων τύπων κακοηθειών, όπως τα

λεμφώματα, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, τα νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου, οισοφάγου, ενδομητρίου, ουροδόχου κύστης, το χοριοκαρκίνωμα, το σάρκωμα Kaposi κ.α..

Μηχανισμός δράσης

Οι Schiff και συν. [33,34] και οι Manfredi και συν. [35], πρώτοι το 1979, αναγνώρισαν το μοναδικό μηχανισμό δράσης της πακλιταξέλης. Τα μικροσωληνάρια (microtubules) συντίθενται από πολυμερή της τουμπουλίνης (tubulin) και βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία με τα ετεροδιμερή της τουμπουλίνης, τα οποία συντίθενται από τις υπομονάδες της α και β πρωτεΐνης. Παρά το ότι η κύρια λειτουργία τους είναι ο σχηματισμός της μιτωτικής ατράκτου κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης, τα μικροσωληνάρια εμπλέκονται και σε άλλες ζωτικής σημασίας ενδοκυττάρειες λειτουργίες, όπως η διατήρηση του σχήματος και της κινητικότητας της μιτωτικής ατράκτου [36-39].

Σε αντίθεση με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως τα αλκαλοειδή της Vinca, που δρουν κατά των μικροσωληναρίων και προάγουν την αποδόμησή τους, οι ταξάνες ευοδώνουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης [40-45]. Σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (subnanomolar), παρεμποδίζουν την αποδόμηση των μικροσωληναρίων, αυξάνοντας συγχρόνως τη μάζα τους. Τα μικροσωληνάρια που δημιουργούνται παρουσία των ταξανών είναι εξαιρετικά σταθερά, αλλά δυσλειτουργικά, προκαλούν δε τον κυτταρικό θάνατο, διασπώντας τα φυσιολογικά μικροσωληνάρια που είναι απαραίτητα για την κυτταρική διαίρεση και τις λοιπές ενδοκυττάρειες διεργασίες.

Οι ταξάνες συνδέονται στα μικροσωληνάρια σε σημεία τα οποία είναι διαφορετικά από εκείνα, όπου προσκολλώνται η τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP), η κολχικίνη, οι ποδοφυλλοτοξίνες και τα αλκαλοειδή της Vinca. Συγκεκριμένα, συνδέονται εκλεκτικά στο αμινο-τελικό 31 αμινοξυ-άκρο της β -υπομονάδας της τουμπουλίνης.

Επιπροσθέτως, τόσο η πακλιταξέλη, όσο και η δοσιταξέλη έχει δειχθεί ότι επιταχύνουν τη δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας *in vitro*, σε κλινικά προσιτές συγκεντρώσεις (<50 nmol). Το παραπάνω γεγονός, *in vivo*, είναι δυνατό να σχετίζεται με την αναστολή της εξέλιξης της πλέον ακτινοευαίσθητης φάσης G_2 του κυτταρικού κύκλου [46].

Μηχανισμοί αντίστασης

Δύο μηχανισμοί αντίστασης στις ταξάνες έχουν αναγνωρισθεί. Ο πρώτος, αφορά στο φαινότυπο MDR (multidrugresistance), ο οποίος

εκφράζεται από τη γλυκοπρωτεΐνη διαπερατότητας (170-kD permeability-glycoprotein) και κωδικοποιείται από το γονίδιο *mdr 1*. Η υπερέκφραση της γλυκοπρωτεΐνης διαπερατότητας (P-gr) έχει ως συνέπεια τη δράση της ως αντλίας εξόδου του φαρμάκου από το κύτταρο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη συσσώρευση του φαρμάκου στους ιστούς [47-55]. Ο δεύτερος συνίσταται στη μειωμένη ικανότητα πολυμερισμού σε μικροσωληνάρια ορισμένων α και β υπομονάδων τουμπουλίνης που εμπεριέχονται σε καρκινικά κύτταρα. Η μειωμένη ταχύτητα σύνθεσης των μικροσωληναρίων αυτών επανέρχεται στο φυσιολογικό από τις ταξάνες [56,57,58].

Δοσολογία – Φαρμακολογία

Οι ταξάνες χορηγούνται ενδοφλεβίως σε δόσεις από 175 έως 225 mg/m² σε διάστημα 3 ωρών (πακλιταξέλη) και από 75 έως 100 mg/m² σε διάστημα 1 ώρας (δοσιταξέλη), κάθε 3 εβδομάδες. Η πακλιταξέλη είναι δυνατό να χορηγηθεί σε μικρότερη δοσολογία έως 135 mg/m² για 24 ώρες. Η κάθαρση της πακλιταξέλης φαίνεται ότι είναι γραμμική όπως έχει δειχθεί σε αρχικές μελέτες με παρατεταμένη χρονικά έγχυση του φαρμάκου. Η κάθαρση όμως πιθανό να είναι μη γραμμική ή κορεσμένη, όταν το φάρμακο χορηγείται σε βραχύτερο χρονικό διάστημα [59-62].

Ο ηπατικός μεταβολισμός των ταξανών, η απέκκρισή τους από τα χοληφόρα, η αποδομή τους από τα κόπρανα αλλά και η εκτεταμένη σύνδεση με όλους τους ιστούς εκτός του ΚΝΣ, φαίνεται ότι ευθύνονται για το σημαντικότερο ποσοστό της συστηματικής τους κάθαρσης. Ο χρόνος ημιζωής τους στο πλάσμα κυμαίνεται από 10 – 20 ώρες [46].

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μείζον πρόβλημα προέκυψε εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού αντιδράσεων υπερευαισθησίας, μετά από χορήγηση πακλιταξέλης, το οποίο σε ορισμένες μελέτες άγγιζε το 30%. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, οι οποίες

εκδηλώνονταν με δύσπνοια, βρογχόσπασμο, κνίδωση και υπόταση [63]. Οι περισσότεροι σοβαρές αντιδράσεις λάμβαναν χώρα τα πρώτα 2 με 3 λεπτά μετά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου και σχεδόν όλες εμφανίζονταν εντός του πρώτου δεκαλέπτου, μετά την πρώτη και λιγότερο συχνά, μετά την δεύτερη δόση. Η πλειονότητα των ασθενών επανέρχονταν πλήρως μετά την διακοπή της χορήγησης. Σε βαρύτερες περιπτώσεις χορηγούνταν αντισταμινικά, ενδοφλέβια υγρά και αγγειοσυσπαστικά [64,65]. Επίσης, ερυθρότητα και εξάνθημα είχαν αναφερθεί σε ποσοστό 40%.

Η αρχική υπόθεση ενοχοποιούσε την υπέρμετρη έκκριση ισταμίνης και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών αντίστοιχων με εκείνες που προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες οφείλονται στα σκιαγραφικά [61,63]. Στη συνέχεια όμως αποκαλύφθηκε ότι η ίδια η πακλιταξέλη και πιο συγκεκριμένα το Cremaphor EL, πολυοξυαιθυλικό καστορέλαιο (συστατικό στο οποίο συντίθεται), προκαλεί μη ανοσολογικής αιτιολογίας έκκριση ισταμίνης [66].

Παρά το γεγονός ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μειώνονται σημαντικά όταν το φάρμακο χορηγείται με βραδύτερο ρυθμό και σε μακρύτερο χρονικό διάστημα, η συχνότητα εμφάνισής τους παραμένει πρακτικά αμετάβλητη, είτε η πακλιταξέλη χορηγείται σε 3 είτε σε 2 ώρες (2,1% vs 1%). Το παραπάνω συμβαίνει εφόσον οι ασθενείς πρωτύτερα έχουν λάβει κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές της ισταμίνης H₁ και H₂ [46].

Νευροτοξικότητα

Η πακλιταξέλη προκαλεί περιφερική νευροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές αισθητικότητας που εκδηλώνονται ως αιμωδίες υπό μορφή γαντιού-κολλάρου (glove-stocking) [67-69]. Η νευρολογική εξέταση αναδεικνύει απώλεια της αισθητικότητας και των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών. Νευροφυσιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η αρχική διάσπαση των νευρικών μικροσωληναρίων έχει σα συνέπεια την αποδόμηση του νευράξονα και την απομυελίνωση. Τα παραπάνω συμβαίνουν ιδιαίτερα κατόπιν χορήγησης υψηλών δόσεων πακλιταξέλης και εφόσον αυτή συνδυάζεται με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως η σις-πλατίνη [68]. Βαρεία νευροτοξικότητα είναι σπάνια ιδιαίτερα όταν η πακλιταξέλη χορηγείται ως μονοθεραπεία σε δοσολογία μικρότερη των 200 mg/m² σε τριώρη ή 24ωρη έγχυση κάθε 3 εβδομάδες, ή σε δοσολογία μικρότερη των 100 mg/m² εβδομαδιαίως. Τα συμπτώματα είναι δυνατό να εμφανίζονται 24 έως 72 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και συνήθως αρχίζουν μετά από πολλαπλές συνεδρίες.

Η νευροτοξικότητα εμφανίζεται ιδιαίτερα όταν ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας χορηγείται σε βραχείας διάρκειας σχήματα, όπου πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει η αρχική αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Κινητικές αλλά και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος εκδηλώνονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια, εξαιτίας σακχαρώδους διαβήτη ή αλκοολισμού. Παροδική μυαλγία έχει καταγραφεί 24 έως 48 ώρες μετά τη θεραπεία, όπως επίσης μυοπάθεια όταν συγχορηγηθεί στις-πλατίνη [67-69]. Επίσης, έχουν αναφερθεί διαταραχές του οπτικού νεύρου που εκδηλώνονται με σκοτοδίνες [70,71]. Τέλος, μπορεί να εμφανισθεί οξεία εγκεφαλοπάθεια, η οποία δυνατό να εξελιχθεί σε κώμα, ιδιαίτερα μετά από υψηλές δόσεις πακλιταξέλης, μεγαλύτερες από 600 mg/m² [72].

Μυελοτοξικότητα

Η ουδετεροπενία αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της πακλιταξέλης [61]. Η έναρξη καταγράφεται συνήθως την 8_η με 10_η μέρα μετά τη θεραπεία, ενώ η αποκατάσταση ολοκληρώνεται περί την 15_η με 21_η μέρα. Η ουδετεροπενία δεν είναι αθροιστική, γεγονός το οποίο συνιστά ότι δεν προκαλεί μη αναστρέψιμη βλάβη στα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα. Σε δοσολογία που ξεπερνά τα 175 mg/m² για 24 ώρες και 225 mg/m² για 3 ώρες, η ουδετεροπενία είναι συνήθως βαρεία ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Τα ουδετερόφιλα είναι δυνατό να αριθμούν έως και 500/μL, ή ακόμη και λιγότερα σε χρονικό διάστημα μικρότερο των πέντε ημερών. Ακόμη και οι ασθενείς οι οποίοι έχουν στο παρελθόν λάβει χημειοθεραπεία μπορούν να ανεχθούν δοσολογία πακλιταξέλης από 175 mg/m² έως 200 mg/m² σε 3ωρη ή 24ωρη έγχυση αντίστοιχα. Η εβδομαδιαία χορήγηση φαίνεται ότι προκαλεί λιγότερο σοβαρή ουδετεροπενία. Στις περισσότερες περιπτώσεις και αναλόγως της βαρύτητας, χορηγείται είτε προφυλακτικά, είτε θεραπευτικά αυξητικός παράγων ουδετεροφίλων (G-CSF). Τέλος, σπάνια έχουν περιγραφεί βαρεία θρομβοκυτταροπενία ή αναιμία [46].

Εκδηλώσεις γαστρεντερικού συστήματος και δέρματος

Οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα απότοκες της χορήγησης της πακλιταξέλης, όπως ο έμετος και η διάρροια, είναι σπάνιες [61]. Υψηλότερες δόσεις πιθανό να προκαλέσουν

βλεννογονίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία, ή σε εκείνους στους οποίους το φάρμακο χορηγείται για 96 ώρες [73,74]. Σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροφιλικής εντεροκολίτιδος έχουν αναφερθεί όταν το φάρμακο συγχορηγείται με δοξορουβικίνη ή πακλιταξέλη [75,76].

Επιπροσθέτως, η πακλιταξέλη προκαλεί αναστρέψιμη αλωπεκία στο τριχωτό της κεφαλής αλλά και σε όλο το σώμα. Τέλος, έχουν αναφερθεί τοπικές αντιδράσεις φλεγμονής στο σημείο ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου [77,78].

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΔΟΣΙΤΑΞΕΛΗ

Μυελοτοξικότητα

Η ουδετεροπενία αποτελεί την σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της δοσιταξέλης. Σε δοσολογία 100 mg/m² ο αριθμός των ουδετεροφίλων στους περισσότερους ασθενείς μπορεί να είναι μικρότερος από 500/μL. Όπως παρόμοια συμβαίνει με την πακλιταξέλη, η ουδετεροπενία εμφανίζεται περί την 8^η μέρα και αποκαθίσταται περί την 15^η έως 21^η μέρα μετά την χορήγηση του φαρμάκου.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Παρά το γεγονός ότι η δοσιταξέλη δεν συντίθεται σε πολυοξοαιθυλικό καστορέλαιο (Chromophore EL), όπως η έτερη ταξάνη, ενοχοποιείται για αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ποσοστό έως 31%. Το παραπάνω έχει καταγραφεί σε μελέτες φάσης II, όπου οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο δίχως προηγούμενη προφύλαξη [57,79,80]. Τα ήδη προαναφερθέντα σημεία και συμπτώματα (δύσπνοια, βρογχόσπασμος, εξάνθημα, υπόταση) εμφανίζονται λίγα λεπτά μετά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου και αποδράμουν περίπου 15 λεπτά μετά τη διακοπή αυτής. Είναι πλέον σαφές ότι το ποσοστό των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ελαττώνεται σημαντικά ως και μηδενίζεται, μετά από προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών, αντισταμινικών και αναστολέων των υποδοχέων ισταμίνης (H₁ και H₂).

Σύνδρομο κατακράτησης υγρών

Η δοσιταξέλη προκαλεί ένα μοναδικό «σύνδρομο κατακράτησης υγρών», το οποίο χαρακτηρίζεται από οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους και συγκέντρωση υγρών στον «τρίτο χώρο» [79-83]. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική και δεν οφείλεται σε υποαλβουμιναιμία, καρδιακή, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Αντίθετα, μελέτες απέδειξαν ότι είναι απότοκος της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας [82]. Μελέτες τριχοειδικής διήθησης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προθεραπεία με κορτικοστεροειδή, έδειξαν ότι πρόκειται για μια διαδικασία που περιλαμβάνει σταδιακή συμφόρηση του διάμεσου χώρου από πρωτεΐνες αρχικά και νερό στη συνέχεια, ακολουθούμενη από ανεπαρκή λεμφική παροχέτευση [82]. Η κατακράτηση υγρών αυξάνει δραματικά σε περιπτώσεις όπου η συνολική δοσολογία της δοσιταξέλης ξεπερνά τα 400 mg/m² και συχνά συνεπάγεται την καθυστέρηση ή ακόμη και τη διακοπή της θεραπείας. Η κατακράτηση υγρών μειώνεται έως και εξαλείφεται όταν προηγηθεί προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών με ή χωρίς αναστολείς ισταμίνης (H₁ και H₂). Επιπροσθέτως, η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών συμβάλλει στην επιτυχή αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών.

Δερματικές αλλοιώσεις

Η δερματική τοξικότητα εμφανίζεται σε ποσοστό 50-70% των ασθενών εκτός εάν έχει χορηγηθεί προφυλακτική θεραπεία, οπότε το ποσοστό μειώνεται σημαντικά [79,80,81,84]. Οι δερματικές εκδηλώσεις μετά από χορήγηση δοσιταξέλης περιλαμβάνουν ερυθρηματώδες, κνησμόδες, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το οποίο είναι τυπικό και εκτείνεται στα άνω άκρα τις παλάμες και τα κάτω άκρα. Έχει παρατηρηθεί απολέπιση παλαμών και άκρων ποδών, ερυθροδυσαισθησία, ονυχοδυστροφία, η οποία χαρακτηρίζεται από καφέ αποχρωματισμό, ονυχόλυση κ.ά. [84-86]. Η νευροτοξικότητα απαντάται λιγότερο συχνά και με μικρότερη βαρύτητα συγκριτικά με την πακλιταξέλη και εμφανίζεται σε ποσοστό 40% ασθενών που δεν έχουν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία [87,88].

Δοσολογία-χορήγηση

Μελέτες φάσης III, έδειξαν ότι η πακλιταξέλη δρα αποτελεσματικά ως μονοθεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν πρωτύτερα λάβει δοξορουβικίνη (ανταπόκριση 35-55%), όπως επίσης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν προθεραπευθεί με δοξορουβικίνη [8,9,89]. Μελέτες φάσης II και III υποδεικνύουν ότι η ιδανική δόσολογία πακλιταξέλης θεωρούνται τα 175 mg/m² με τρίωρη διάρκεια χορήγησης ανά 3 εβδομάδες [90].

Εξάλλου, έχει δοκιμασθεί με επιτυχία η εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης σε δόση 80-100 mg/m² με σαφώς μειωμένη μυελοτοξικότητα και εξίσου υψηλή ανταπόκριση (53% και 22% σε δύο μελέτες) σε σύγκριση με την χορήγηση ανά 3 εβδομάδες, ακόμη και σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, οι οποίοι έχουν προθεραπευθεί με ανθρακυκλίνες [91,92].

Η δοσιταξέλη έχει χορηγηθεί με μεγάλη αποτελεσματικότητα στον προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σύμφωνα με μελέτες, σε δόσολογία 100mg/m² παρουσιάζει ανταπόκριση από 54-69% και 53-82%, ως πρώτη γραμμής μονοθεραπεία και συνδυασμένη θεραπεία αντίστοιχα. Η ανταπόκριση, μετά από χορήγηση δοσιταξέλης στα πλαίσια χημειοθεραπείας μονοθεραπείας, 2^{ης} γραμμής, ή συνδυασμένης θεραπείας, είναι εξίσου ελπιδοφόρος και κυμαίνεται από 23% έως 65% και 30% έως 81% αντίστοιχα [93].

Τα τελευταία χρόνια και οι δύο ταξάνες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και ιδιαίτερα σημαντικές ανταποκρίσεις στα πλαίσια προεγχειρητικής-ογκομειωτικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας καρκίνου του μαστού, αλλά και στα πλαίσια προφυλακτικής (adjuvant) χημειοθεραπείας σε αρχικά στάδια της νόσου, όπου έχει δειχθεί ότι βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση [94,95].

Μιτοξαντρόνη

Οι ποικίλες παρενέργειες των ανθρακυκλικών, ώθησαν τους ερευνητές στη σύνθεση νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, με παρόμοια δράση και εφάμιλλη αποτελεσματικότητα. Κυριότερος εκπρόσωπος αυτών είναι η μιτοξαντρόνη, μέλος της ομάδας των ανθρακενεδιονών. Σε ό,τι αφορά τη χημική της δομή, διατηρεί ένα τρικυκλικό δακτύλιο ανθρακινόνης, ο οποίος παρεισφρύει στο DNA [96]. Οι άλλοι δύο εκπρόσωποι της ομάδος είναι η αμεταντρόνη και η μπισαντρένη. Η σημαντική διαφορά της μιτοξαντρόνης από τις ανθρακυκλίνες είναι ότι δεν παράγει τις τύπου-κινόνης ελεύθερες ρίζες, οι οποίες ενοχοποιούνται για την πρόκληση καρδιοτοξικότητας.

Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της μιτοξαντρόνης έχει μελετηθεί ευρέως σε ογκολογικούς ασθενείς. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η αποβολή του φαρμάκου από το πλάσμα χαρακτηρίζεται από τριφασική κινητική, με χρόνους ημίσειας ζωής που κυμαίνονται από 3 έως 10 λεπτά, 0,3 έως 3,1 ώρες και 12 ημέρες αντίστοιχα. Η μιτοξαντρόνη κατανέμεται στους ιστούς, συνδεδεμένη στις ενδοθηλιακές επιφάνειες και διεισδύει στα κύτταρα του περιφερικού αίματος αλλά και των όγκων. Επιπλέον, η μιτοξαντρόνη παραμένει στους ιστούς επί μακρόν και έχει ανιχνευθεί σε νεκροτομικό υλικό σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το φάρμακο 272 ημέρες πριν τον θάνατο τους [97]. Ο μεταβολισμός της επιτελείται κυρίως από τα χοληφόρα και κατά ένα 10% από τους νεφρούς. Έτσι, η δόση δεν κρίνεται σκόπιμο να τροποποιείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [98].

Θεραπευτικό εύρος

Η μιτοξαντρόνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ως μονοθεραπεία, ή στα πλαίσια συνδυασμένης ή προφυλακτικής χημειοθεραπείας σε ποικίλα νεοπλάσματα και αιματολογικά νοσήματα.

Η χορήγηση της μιτοξαντρόνης έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα όμοια άλλων, ευρέως χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού,

με ανταπόκριση που κυμαίνεται στο 50% [99], στα non-Hodgkin λεμφώματα, στην οξεία μη-λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς και στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί χρήσιμο «θεραπευτικό εφόδιο» σε ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλό “performance status”. Επίσης, έχει χορηγηθεί με επιτυχία, στα πλαίσια παρηγορητικής θεραπείας, σε ασθενείς με προχωρημένα νεοπλάσματα ήπατος και ωοθηκών [97].

Μηχανισμός δράσης

Οι δομικές ομοιότητες της μιτοξαντρόνης με τις υπόλοιπες ανθρακυκλίνες, δεν συνεπάγονται παρόμοιο μηχανισμό δράσης. Ειδικότερα, η μιτοξαντρόνη συμβάλλει στη σταθεροποίηση του συμπλέγματος DNA-τοποϊσομεράσης, παρεμποδίζοντας την επανασύνδεση των αποκομμένων ελίκων. Επιπλέον, συντελεί στη διατήρηση της συμπαγούς δομής του DNA μέσω ηλεκτροστατικών δεσμών. Τέλος, η οξειδωτική ενεργοποίηση της μιτοξαντρόνης με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών, προάγει τη δημιουργία μη συνδεδεμένων με πρωτεΐνες διασπάσεων των ελίκων του DNA [97].

Ανοσοκατασταλτική-Αντιαιμοπεταλιακή δράση

Η μιτοξαντρόνη, είναι δυνατό να μεταβάλλει τα ανοσολογικά-σχετιζόμενα στάδια της νόσου. In vitro και in vivo μελέτες έδειξαν ότι η μιτοξαντρόνη χαρακτηρίζεται από μια κατασταλτική δραστηριότητα στην οποία εμπλέκονται τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα, αναστέλλοντας τα B και τα T βοηθητικά κύτταρα, αλλά και τη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα στο σπλήνα και τους λεμφαδένες [100,101]. Επιπροσθέτως, in vitro μελέτες απέδειξαν ότι η μιτοξαντρόνη παρεμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, όπως και την παραγωγή προσταγλανδίνης E₂ και της θρομβοξάνης B₂ σε διεγερμένα από επινεφρίνη αιμοπετάλια [103].

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μιτοξαντρόνης είναι ηπιότερες σε σύγκριση με εκείνες των λοιπών

ανθρακυκλινών [103,104]. Η συχνότητα και η σοβαρότητα της ναυτίας, της έμεσης, της αλωπεκίας, της στοματίτιδας, της καρδιοτοξικότητας, είναι σαφώς μειωμένες, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η λευκοπενία και ιδιαίτερα η ουδετεροπενία, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες και σοβαρότερες παρενέργειες που εκδηλώνονται σε ασθενείς μετά από χορήγηση μιτοξαντρόνης. Το κατώτερο όριο (ναδίρ) των λευκοκυττάρων εμφανίζεται τη 10^η έως 14^η μετά τη θεραπεία μέρα, ενώ η αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών ολοκληρώνεται την 21^η μέρα. Σοβαρή λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια < 1000/μl) εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο των 6%, σε ασθενείς που πρωτύτερα έλαβαν 12 έως 14mg/m² μιτοξαντρόνης, ενώ σε λιγότερο από 50% των ασθενών ανευρίσκεται αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερος από 3000/μl. Σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 25.000/μl) παρατηρείται μετά από χορήγηση ίδιων δόσεων του φαρμάκου, σε ποσοστό 1 έως 12% [105-107]. Ήπια αναιμία έχει καταγραφεί μετά από συνεχιζόμενη θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Σε ό,τι αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, περισσότερο από 40% των ασθενών δεν αναφέρει ναυτία, ενώ σε λιγότερο από 1% παρατηρείται σοβαρή έμεση. Η στοματίτιδα εμφανίζεται σε ποσοστό 10% και εκδηλώνεται με ερύθημα ή έλκη του στοματικού βλεννογόνου [105,108].

Οξέα ή όψιμα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από χορήγηση μιτοξαντρόνης εμφανίζονται ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους, οι οποίοι πρωτύτερα είχαν λάβει ανθρακυκλίνες, ή είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου, ή ανέφεραν προηγούμενο βεβαρυμένο καρδιολογικό ιστορικό. Το ποσοστό εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει δραματικά μετά από αθροιστική δόση μιτοξαντρόνης 160 mg/m², χωρίς προηγούμενη και 100mg/m² με προηγούμενη χορήγηση ανθρακυκλινών [105]. Σημαντική μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας έχει παρατηρηθεί μετά από 21-22 mg/m² αθροιστική δόση του φαρμάκου [109,110]. Σε μικρότερα ποσοστά έχουν καταγραφεί ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, αρρυθμίες, ή έμφραγμα μυοκαρδίου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών κυμαίνεται στο 3% για τους ενήλικες και στο 60% για τα παιδιά, ενώ η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται στο 1,3% των ασθενών [110,111].

Τέλος έχουν παρατηρηθεί, αλωπεκία στο 30% των ασθενών, τρανσαμινασαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, δύσπνοια, βήχας, φλεβίτιδα, λήθαργος, κόπωση, σπασμοί, κεφαλαλγία, πρασινόχρωα ούρα, αποχρωματισμός νυχιών και σκληρών των οφθαλμών, κυτταρίτιδα, υπομαγνησαιμία, υπασβαιστιαίμια, αλλεργικές αντιδράσεις, αμμηνόρροια, υδραδενίτιδα [97].

Δοσολογία-χορήγηση

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση μιτοξαντρόνης είναι τα 14 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα, ενώ μειωμένη δόση στα 2 έως 4 mg/m² χορηγείται σε ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία μυελού των οστών, χαμηλό “performance status”, ή σε όσους λαμβάνουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Σε ενήλικες ασθενείς πάσχοντες από λευχαιμία χορηγείται ενδοφλεβίως σε δοσολογία 12 mg/m²/ημέρα για 5 ημέρες ως μονοθεραπεία ή 8 mg/m²/ημέρα για 3 ημέρες, σε συνδυασμό με κυταραβίνη [97].

ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

ΓΕΝΙΚΑ

Η επιτευχθείσα τις τελευταίες δεκαετίες πρόοδος στη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασιών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης, ή και την ίαση σημαντικού αριθμού ασθενών. Το τίμημα όμως της αντικαρκινικής θεραπείας είναι η ανάπτυξη της οξείας ή και χρόνιας τοξικότητας των φαρμάκων ή/και της ακτινοβολίας, η οποία είναι μερικώς ή διόλου αναστρέψιμη. Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί ίσως τη σημαντικότερη μη αιματολογική τοξικότητα και εκδηλώνεται οξέως (διαταραχές ρυθμού-αγωγής, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα), είτε υποξέως/χρονίως (διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας είναι οι ανθρακυκλίνες, οι ταξάνες (κυρίως η πακλιταξέλη), η τραστουζουμάμπη, η κυκλοφωσφαμίδη, η 5-φθοριοουρακίλη. Εξάλλου, ορμονικοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι για πρόκληση βλάβης στο μυοκάρδιο (πίνακας 1-1).

Πίνακας 1-1. Καρδιοτοξικότητα των Αντινεοπλασματικών Παραγόντων

Ενοχοποιούμενος παράγοντας	Σχόλια
Ανθρακυκλίνες	ΣΚΑ σε συνολικές δόσεις > 450 mg/m ² , αρρυθμίες, μείωση ΚΕΑΚ
Αλκυλιωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη) Βουσουλφάνη Σις-πλατίνη	Αιμορραγική μυοπερικαρδίτιδα 1-2 εβδομάδες μετά από δόσεις για μεταμόσχευση μυελού Ενδοκαρδιακή ίνωση Οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία
Άλλα κυτταροτοξικά Πακλιταξέλη 5-Φθοριοουρακίλη Αλκαλοειδή Vinca	Επιδεινώνει τη ΣΚΑ λόγω ανθρακυκλινών, βραδυκαρδία. Στηθάγχη/Έμφραγμα μυοκαρδίου Έμφραγμα μυοκαρδίου
Βιολογικά Τραστουζουμάμπη Ιντερφερόνες	Επιδεινώνει ΣΚΑ λόγω ανθρακυκλινών Επιδεινώνει υποκείμενη καρδιοπάθεια
Ορμόνες Μεγεστρόλη Εστραμουστίνη, Γοσερελίνη, Διαίθυλο- στιλβεστρόλη, Τορεμιφένη	Μυοκαρδιοπάθεια Έμφραγμα μυοκαρδίου
All-trans-ρετινικό οξύ	Έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, πυρετός, δύσπνοια, υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, πνευμονικό διήθημα, περιφερικό οίδημα
Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιο- κυττάρων μακροφάγων	Σύνδρομο τριχοειδικής διαρροής
Αντιεμετικά Γρανισετρόνη	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, β' βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αυξημένο PR διάστημα

ΣΚΑ: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΩΝ

Οι ανθρακυκλίνες από τα τέλη της δεκαετίας του 1960, έχουν συνδεθεί με εμφάνιση διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας. Πρόδρομες ανακοινώσεις ανέφεραν μεμονωμένες περιπτώσεις ανάπτυξης ανεξήγητης καρδιακής ανεπάρκειας μετά από χορήγηση δαουνορουβικίνης και αργότερα στις αρχές της δεκαετίας του 1970, μετά από δοξορουβικίνη [112-116]. Οι Lefrak και συν., το 1973 ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε 399 ασθενείς, οι οποίοι είχαν αντιμετωπισθεί με δοξορουβικίνη. Σε ένα ποσοστό 30% των ασθενών, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν η συνολική δόση της δοξορουβικίνης ξεπερνούσε τα 550 mg/m² [117]. Επιπλέον, οι Von Hoff και συν. μελετώντας μεγάλες σειρές ασθενών, επιβεβαίωσαν ότι η εμφάνιση της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι ανάλογη της αύξησης της αθροιστικής δόσης της ανθρακυκλίνης (5613 ασθενείς έλαβαν δαουνορουβικίνη και 4018 δοξορουβικίνη) [118,119].

Επιπροσθέτως, οι Bristow και συν. χρησιμοποίησαν την ενδομυοκαρδιακή βιοψία για να αποδείξουν ότι, τα παθολογοανατομικά ευρήματα που υποδηλώνουν μυοκαρδιακή βλάβη απότοκη χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνες, επιδεινώνονται στην περίπτωση που αυξηθεί η συνολική δόση του φαρμάκου [120,121].

Αρκετά αργότερα το 1998, οι Ryberg και συν. και οι Levin και συν. μελέτησαν την καρδιοτοξικότητα μιας νεότερης ανθρακυκλίνης, της επιρουβικίνης, ιδιαίτερα όταν συγχρηγείται με πακλιταξέλη, η οποία υπολογίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 1%, όταν η αθροιστική δόση της επιρουβικίνης δεν ξεπερνά τα 550 mg/m². Το παραπάνω ποσοστό αυξάνεται σε 4% μετά από αθροιστική δόση 900mg/m² και 15% με συνολική δόση 1000mg/m² [122,123].

Τέλος, σε μια αναδρομική μελέτη στο Αντικαρκινικό κέντρο MD Anderson, 682 γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού έλαβαν δοξορουβικίνη με έγχυση bolus. Σε 33 επί συνόλου 538 ασθενών ηλικίας έως 64 ετών εκδηλώθηκε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που σχετιζόταν με δοξορουβικίνη μετά από συνολικές δόσεις 410 mg/m² (εύρος 100-570 mg/m²). Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας διατρέχουν οι γυναίκες ηλικίας έως 64 ετών, μετά από μια διάμεση περίοδο 5 μηνών από την τελευταία χορήγηση δοξορουβικίνης [124].

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Οι μηχανισμοί της μυοκυτταρικής βλάβης παρά τις πολυάριθμες μελέτες, παραμένουν ατελώς διευκρινισμένοι. Σε κυτταρικό επίπεδο, μια μετάλλαξη η οποία καταστρέφει τα μιτοχόνδρια, εμφανίζεται εντονότερα και συχνότερα όσο μεγαλύτερη είναι η δοσολογία και μακρύτερη χρονικά η χορήγηση της ανθρακυκλίνης [125]. Επιπροσθέτως, οι ανθρακυκλίνες συνδέονται με την καρδιολιπίνη στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων [126,127]. Το παραπάνω έχει σαν συνέπεια τη διάσπαση της σύνθεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), με αποτέλεσμα να δημιουργείται έλλειμμα ATP και φωσφοκρεατίνης και να καταστέλλεται έτσι η συσταλτικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων [128]. Το σύμπλεγμα ανθρακυκλίνης-καρδιολιπίνης, προάγει τη μεταφορά ηλεκτρονίων διαμέσου της ανθρακυκλίνης, σχηματίζοντας έτσι ελεύθερες ρίζες (υδροξυλίων και H_2O_2), οι οποίες προκαλούν βλάβη στη μιτοχονδριακή μεμβράνη, καταστρέφουν την ενζυμική αναπνοή και αυξάνουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων [126,127]. Η οξειδωτική βλάβη επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο εξαιτίας της εξάντλησης των αποθεμάτων των καθαρών των ελεύθερων ριζών, γλουταθειόνης και καταλάσης. Ο καρδιακός μυς είναι πτωχός σε καταλάση, γεγονός που εξηγεί την εκλεκτική προσβολή του [129,130]. Οι παραπάνω μηχανισμοί εξαρτώνται από τη δημιουργία συμπλεγμάτων σιδήρου-ανθρακυκλίνης [127,131,132] και συνεπάγονται διάσπαση του σαρκοπλασματικού δικτύου και διαταραχές στη μεταφορά ασβεστίου (Ca^{+2}) διαμέσου των διαύλων ασβεστίου. Έτσι, διαταράσσεται ο μηχανισμός παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος, που εκφράζεται με το δυναμικό ενέργειας και επηρεάζεται σημαντικά η διαδικασία συσταλτικότητας-χάλασης του μυοκαρδίου [133,134]. Σε χρόνια βάση, παρατηρείται τροποποίηση των πρωτεϊνών συσταλτικότητας και των ενζύμων τους, που εκφράζεται με μειωμένη παραγωγή των βαρέων αλυσίδων α-μυοσίνης, η οποία ενδεχομένως οφείλεται στις μόνιμες συνθήκες χαμηλής παραγωγής ενέργειας στο μυοκαρδιακό κύτταρο [135].

Παθολογοανατομία

Σε παθολογοανατομικό επίπεδο, κατά την υποξεία φάση, παρατηρούνται στα μυοκαρδιακά κύτταρα φλεγμονώδη στοιχεία (υπερηωσινοφιλία, κυτταροπλασματική κοκκίωση και περιμυοκυτταρική διήθηση από πολυμορφοπύρηνα) [136-138]. Κατά την χρόνια φάση,

επικρατούν οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις (κενοτόπια οφειλόμενα στην απώλεια μυοϊνιδίων -myofibrillar dropout- και ίνωση) [136-138]. Η ίνωση και η αποδιοργάνωση του διάμεσου ιστού, αποτελούν πιθανώς τις αιτίες της διαστολικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται συχνά μετά από έκθεση σε ανθρακυκλίνη [139]. Η ίδια μικροσκοπική εικόνα παρουσιάζεται σε διαφορετικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθειες, με τη διαφορά ότι στην περίπτωση της τοξικότητας από ανθρακυκλίνες οι βλάβες είναι αρχικά εστιακές (patchy) και στη συνέχεια διαχέονται χαρακτηριστικά σε όλο το μυοκάρδιο, όσο περισσότερο αθροίζεται το φάρμακο [137,140].

Κλινικές μορφές- εκδηλώσεις

Η μυοκαρδιοπάθεια οφειλόμενη σε ανθρακυκλίνες μπορεί να εκδηλώνεται οξείως, υποξείως και χρονίως. Η οξεία προσβολή εμφανίζεται ως μυοπερικαρδίτιδα και πιθανώς οφείλεται στο συνδυασμό της οξείας μυοκυτταρικής βλάβης και των επιδράσεων των κατεχολαμινών και της ισταμίνης, απότοκων της έκθεσης στο φάρμακο [141,142]. Η οξεία μυοπερικαρδίτιδα παρουσιάζεται εντός ολίγων ημερών μετά το πέρας της θεραπείας και συνοδεύεται από παροδικές αρρυθμίες, περικαρδιακή συλλογή και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο [120,141,143,144]. Ιστολογικά, παρατηρείται οξεία ρήξη των μυοκαρδιακών κυττάρων και διήθηση του μυοκαρδίου από κοκκιοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα [145].

Η κλασσική υποξεία προσβολή εκδηλώνεται ύπουλα, σε χρονικό διάστημα 0 έως 231 ημερών από την τελευταία δόση της ανθρακυκλίνης, με περισσότερο συχνή την έναρξη των συμπτωμάτων 3 μήνες μετά την χημειοθεραπεία [118,146]. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ταχυκαρδία, εύκολη κόπωση, ταχύπνοια, δύσπνοια-ορθόπνοια, σημεία αμφικοιλιακής καρδιακής ανεπάρκειας (οξύ πνευμονικό οίδημα, οιδήματα κάτω άκρων, ασκίτης, ηπατομεγαλία, διογκωμένες σφαγίτιδες). Η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς αγγίζει το 60%, παρά το γεγονός ότι κάποιοι αντιμετωπίζονται επιτυχώς, σε καρδιολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας, ενώ άλλοι παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση της καρδιακής τους λειτουργίας εντός των πρώτων ετών μετά την προσβολή [147-150]. Παρ'όλα αυτά, μετά από επανεκτίμηση των ασθενών αυτών και αξιολογώντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και το λειτουργικό τους στάδιο (τεστ κόπωσης-εργοσπιρομετρία) φαίνεται ότι οι βλάβες στο μυοκάρδιο παραμένουν, ακόμη και όταν πρόκειται για ασυμπτωματικούς [151]. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις είναι παρόμοιες σε ενήλικες

και παιδιά, με τη μόνη διαφορά ότι σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών παρατηρούνται συχνότερα σταγονίδια λιπιδίων εντός των μυοκαρδιακών κυττάρων [152]. Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν την παρουσία διηθημάτων T λεμφοκυττάρων σε βιοπτικό υλικό καρδιακού μυός ασθενών που προσβλήθηκαν από υποξεία μυοκαρδιοπάθεια. Το κλασσικό και παθολογικό παθολογοανατομικό εύρημα σε αυτούς τους ασθενείς είναι ότι τα συγκεκριμένα διηθήματα απουσιάζουν [152,153].

Η όψιμη χρόνια μυοκαρδιοπάθεια οφειλόμενη στις ανθρακυκλίνες έχει περιγραφεί ότι εμφανίζεται κατά μέσον όρο 5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας [154-164]. Οι ασθενείς που προσβάλλονται από την συγκεκριμένη μορφή είναι ορισμένοι οι οποίοι είχαν αρχικά επανακάμψει μετά από υποξεία εκδήλωση, ενώ άλλοι εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια 6 έως 25 έτη μετά το πέρας της θεραπείας, ενώ πριν παρέμεναν ασυμπτωματικοί [154-157,159]. Εξ άλλου, όψιμη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου παρατηρείται σε μεγάλο βαθμό σε όσους ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας [158]. Η μυοκαρδιοπάθεια εκδηλώνεται ως συστολική ή ως διαστολική δυσλειτουργία, σε ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνται υπερηχογραφικά, ακόμη και 15 έτη μετά το τέλος της χημειοθεραπείας [159-161]. Σοβαρές αρρυθμίες όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, 2^ο βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, έχουν αναγνωρισθεί σε συμπτωματικούς, αλλά και ασυμπτωματικούς ασθενείς [155,156,162-164]. Εντυπωσιακό παραμένει το γεγονός ότι, ορισμένοι ασθενείς με όψιμη μορφή μυοκαρδιοπάθειας κατέληξαν λόγω αιφνιδίου θανάτου ακόμη και 15 έτη μετά τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες [155,156,162]. Γι' αυτό, ακόμη και ασυμπτωματικοί ασθενείς που έχουν αντιμετωπισθεί στο παρελθόν με ανθρακυκλίνες, θα πρέπει να τίθενται υπό στενή καρδιολογική παρακολούθηση. Τυχόν νεοεμφανιζόμενα συμπτώματα, τα οποία πιθανό να υποκρύπτουν αρρυθμία ή συγκοπή, κρίνεται σκόπιμο να διερευνώνται άμεσα.

Καρδιοτοξικότητα ταξανών

Η πακλιταξέλη, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί διαταραχές ρυθμού αγωγής και καρδιακής λειτουργίας. Σε προκλινικές in vitro μελέτες φάνηκε ότι η πακλιταξέλη ήταν υπεύθυνη για πρόκληση αρρυθμιών και επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας σε μυοκαρδιακά κύτταρα τρωκτικών [165]. Σε μελέτη φάσης II, ποσοστό 29% ασθενών που έπασχε από καρκίνο των ωοθηκών παρουσίασε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα που κυμαίνονταν από 30 έως 50 σφύξεις/λεπτό), μετά τη χορήγηση του φαρμάκου [166]. Επίσης, ομάδες

ασθενών κατά τη διάρκεια έγχυσης πακλιταξέλης, ως μονοθεραπείας και υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (monitoring), εμφάνισαν σημαντική αλλά παροδική επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, η οποία εκδηλώνονταν ως 1^ο βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, μέχρι πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός και ασυστολία [166]. Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί προσυγκοπή και συγκοπή, καθώς και επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ιδιαίτερα όταν η πακλιταξέλη συγχορηγείται με cis-πλατίνη [167]. Το ποσοστό όλων των παραπάνω καρδιακών εκδηλώσεων με βάση τα στοιχεία του National Cancer Institute, κυμαίνεται στο 0,1% [168]. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η μακροχρόνια χρήση της πακλιταξέλης προκαλεί προοδευτικά καρδιακή δυσλειτουργία. Η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια χορήγησης πακλιταξέλης δεν είναι απαραίτητη, αλλά συνιστάται, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι δεν ανέχονται τα συμπτώματα των διαταραχών ρυθμού και αγωγής. Παρά το γεγονός ότι ασθενείς με βεβαρημένο καρδιολογικό ιστορικό αποθαρρύνονται από οποιαδήποτε συμμετοχή σε πρόδρομες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με πακλιταξέλη φάνηκε να είναι καλά ανεκτή δίχως εμφάνιση καρδιακών συμβαμάτων σε μικρές σειρές ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, που όμως έπασχαν από κάποιο καρδιακό νόσημα [169].

Ο συνδυασμός δοξορουβικίνης και πακλιταξέλης έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικός στη θεραπεία των νεοπλασμάτων του μαστού, με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate), που αγγίζει το 90% και ολική ανταπόκριση (complete response rate), η οποία κυμαίνεται από 24% έως 41%. Ο συγκεκριμένος χημειοθεραπευτικός συνδυασμός παρά την ευεργετική του δράση, δυνατό να προκαλέσει σημαντική μυοκαρδιακή βλάβη και έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, ακόμη και στις περιπτώσεις που η αθροιστική δόση της δοξορουβικίνης είναι χαμηλή [173]. Το παραπάνω συμβαίνει, διότι η πακλιταξέλη παρεμποδίζει την αποβολή της δοξορουβικίνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση αυτής, αλλά και του μεταβολίτη της δοξορουβικινόλης στο πλάσμα, η οποία έχει επίσης τοξική δράση στο μυοκάρδιο [174,175].

Δοσιταξέλη

Η έτερη ταξάνη, η δοσιταξέλη, έχει περιγραφεί ότι προκαλεί διαταραχές ρυθμού, παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο [176]. Παρ'όλα αυτά, οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν ότι η δοσιταξέλη δεν προκαλεί βλάβη στην αυτόνομη λειτουργία της καρδιάς [177]. Ο συνδυασμός με δοξορουβικίνη, έχει σα συνέπεια την

ήδη γνωστή σε μικρότερο όμως βαθμό, αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της δοξορουβικινόλης, η οποία προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες στο μυοκάρδιο [178,179].

Μιτοξαντρόνη

Η μιτοξαντρόνη είναι μια ανθρακενεδιόνη, δομικά όμοια με τη δοξορουβικίνη, η οποία συνδέεται με καρδιοτοξικότητα, παρά το ότι δεν παράγει ελεύθερες ρίζες, που είναι υπεύθυνες για την καταστροφή της μιτοχονδριακής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων [180]. Η τοξική δράση του φαρμάκου φαίνεται ότι οφείλεται στην αλληλεπίδρασή του με ιόντα σιδήρου (Fe-MiTx) [180]. Μελέτες φάσης I και II, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν υπό την αιγίδα του National Cancer Institute, ανέδειξαν καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές), μετά από χορήγηση μιτοξαντρόνης [181]. Το ποσοστό εμφάνισης μυοκαρδιακής βλάβης και έκπτωσης λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας αυξάνεται ανάλογα με την αθροιστική δόση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα, όπως αντίστοιχα συμβαίνει με τη δοξορουβικίνη [181,182]. Σημαντική μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχει καταγραφεί σε συνολική δόση 110mg/m^2 , ενώ ραγδαία επιδείνωση της συμπτωματολογίας καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε σε δοσολογία 160mg/m^2 [181,182].

Μεταγενέστερες μελέτες ανέφεραν μυοκαρδιοπάθεια σε ασθενείς που είχαν προθεραπευθεί ή όχι, με ανθρακυκλίνη, όπως επίσης και διαταραχές αγωγής, οι οποίες καταγράφηκαν ως επιμήκυνση των διαστημάτων PR, QRS, ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [183]. Εξάλλου, οι Villani και συν. ανακοίνωσαν ότι, ασθενείς που έλαβαν αθροιστική δόση μιτοξαντρόνης από 28mg/m^2 έως 84mg/m^2 εμφάνισαν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε ποσοστό 41%, υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε ποσοστό 66% και μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά 15% ή και περισσότερο, σε ποσοστό 25% [184].

Παράγοντες κινδύνου καρδιοτοξικότητας από χημειοθεραπεία

Η καρδιοτοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων εξαρτάται από πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο καθ'αυτό, αλλά και την ιδιοσυστασία του κάθε ασθενούς. Η εντόπιση και η κατανόηση όλων των παραγόντων κινδύνου θα συμβάλλει στην εγκαίριότερη και αρτιότερη αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων απότοκων της χημειοθεραπείας.

Σε ό,τι αφορά το ίδιο το φάρμακο, σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζουν η χορηγούμενη δοσολογία, η αθροιστική δόση, ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών συνεδρειών, η οδός χορήγησης. Επιπλέον, ο συνδυασμός με άλλα χημειοθεραπευτικά αλλά και η χρονοδιαδοχή συντείνουν στην ανάπτυξη ή μη καρδιακής δυσλειτουργίας. Οι σχετιζόμενοι με τον ασθενή παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, την προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή λήψη καρδιοτοξικών φαρμάκων, τις μεταβολικές διαταραχές, την αρτηριακή υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη [185].

Καρδιακές επιπλοκές της Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται με επιτυχία είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε διάφορους τύπους κακοηθειών όπως τα λεμφώματα, ο καρκίνος του μαστού, του οισοφάγου και του πνεύμονα. Κίνδυνος σοβαρών οξέων και όψιμων κλινικών επιπτώσεων στην καρδιά υπάρχει μετά από θεραπευτική ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία. Η αυξημένη θνησιμότητα από καρδιακά αίτια μπορεί να αντισταθμίσει τυχόν μείωση του κινδύνου υποτροπής ή θανάτου λόγω του καρκίνου. Εναλλακτικά, οι χαμηλότερες από το κανονικό δόσεις ακτινοβολίας, με στόχο την αποφυγή καρδιοτοξικότητας, αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής. Παρ'όλα τα παραπάνω, η κλινικά σημαντική τοξική δράση στο μυοκάρδιο, απότοκη της ακτινοβολίας είναι σπάνια, ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται παλαιότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας [186].

Οι καρδιακές επιπλοκές μετά από ακτινοβολήση θυρών που περιλαμβάνουν την καρδιά μπορεί να επηρεάσουν το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, τις καρδιακές βαλβίδες, τις στεφανιαίες αρτηρίες και το σύστημα αγωγής, καθώς και να προκαλέσουν βλάβη σε τυχόν τοποθετημένο βηματοδότη ή απινιδιστή [187]. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν οξέως ή μετά από δεκαετίες και συσχετίζονται

με τον όγκο της δόσης της καρδιακής ακτινοβολίας [188]. Αρχικά, οι συνηθέστερες επιπλοκές θεωρούνταν η περικαρδίτιδα και η περικαρδιακή συλλογή, αλλά με την εξέλιξη της τεχνολογίας και των τεχνικών, η βλάβη των στεφανιαίων καθίσταται ως ο πλέον κοινός μακροχρόνιος κίνδυνος μετά από καρδιακή ακτινοβολία. Η καρδιοτοξικότητα λόγω ακτινοθεραπείας είναι ασυνήθης και αναμένεται να γίνεται διαρκώς σπανιότερη με τη χρήση ολοένα και πιο σύγχρονων συστημάτων [189].

Σε μια μελέτη που διεξήγαγε το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Lund στη Σουηδία, 90 ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών έλαβαν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή. Οι ασθενείς εξετάστηκαν τουλάχιστον 10 χρόνια αργότερα και μεταξύ των καρδιαγγειακών προβλημάτων που εντοπίστηκαν περιλαμβάνονταν 14 ασθενείς με παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, 5 με θετική δοκιμασία κόπωσης, 6 με θετικά για ισχαιμία ευρήματα σπινθηρογράφηματος μυοκαρδίου, 14 με πάχυνση των βαλβιδικών γλωχίνων, 20 με ήπια βαλβιδική ανεπάρκεια και 6 με διαστολική δυσλειτουργία. Όλες οι ασθενείς είχαν φυσιολογική συστολική λειτουργία [186].

Η περικαρδίτιδα μπορεί να εμφανισθεί έως και αρκετά έτη μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Επίσης, έχει παρατηρηθεί όψιμη συμπίεστική περικαρδίτιδα σε ασθενείς που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στο παρελθόν [190,191]. Οι χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, ακόμη και σε σημαντικό όγκο του περικαρδίου, ενέχουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης περικαρδίτιδας της τάξης του 2% έως 5%. Οι παθολογικές εκδηλώσεις συνίστανται σε πάχυνση του περικαρδίου και στην εμφάνιση συλλογής υγρού [191,192].

Οξεία περικαρδίτιδα κατά την ακτινοβολία η οποία συνοδεύεται από άλγος και πυρετό δε σχετίζεται με την όψιμη περικαρδιακή βλάβη. Η εμφάνιση της περικαρδίτιδας πιθανόν να καθυστερήσει επί αρκετά χρόνια μετά την ακτινοβολία του μεσοθωρακίου. Τα συμπτώματα ξεκινούν με άλγος και πυρετό, ενώ πιθανό να παρατηρηθούν μεταβολές του διαστήματος ST ή χαμηλά δυναμικά QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ή και μετά από αυτήν είναι δυνατό να διαπιστωθεί μυοκαρδιακή τοξικότητα, η οποία εκφράζεται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μειωμένη πλήρωση και ελάττωση του κλάσματος εξώθησης.

Σε ό,τι αφορά τις καρδιακές βαλβίδες, συνηθέστερα προσβάλλονται η μιτροειδής και η αορτική βαλβίδα, ενώ μερικές δεκαετίες μετά την ακτινοβολία αναπτύσσεται ινώδης πάχυνση του βαλβιδικού ενδοκαρδίου [192,193]. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί πλήρης αποκλεισμός σκέλους, ο οποίος αναπτύσσεται μια δεκαετία μετά την ακτινοθεραπεία, λόγω ίνωσης του συστήματος αγωγής. Επίσης, έχει

παρατηρηθεί βλάβη σε βηματοδοτικές συσκευές μετά από τοπική ακτινοθεραπεία.

Τέλος, οι βλάβες στα στεφανιαία αγγεία θεωρούνται η συνηθέστερη όψιμη επιπλοκή μετά από ακτινοβολήση. Είναι δυνατό να εκδηλωθεί σπασμός των στεφανιαίων σε ασθενείς με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες μετά από αγγειογραφική εξέταση. Η αγγειακή βλάβη μπορεί να είναι «σιωπηρή». Σε ποσοστό 50% οι ασυμπτωματικοί ασθενείς αναπτύσσουν διαταραχές στην αιμάτωση των στεφανιαίων [194], οι οποίες εκδηλώνονται ως στηθάγχη, δύσπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια και σπανιότερα αιφνίδιος θάνατος [195]. Η μέση περίοδος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας θεωρούνται περίπου οι 82 μήνες [187].

Παρακολούθηση της καρδιαγγειακής τοξικότητας

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας των χημειοθεραπειών, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνουν σημαντικά τις κλινικές εκδηλώσεις δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης καρδιακής νόσου απότοκης χημειοθεραπείας, κυρίως με ανθρακυκλίνες [196]. Το γεγονός όμως ότι πρόκειται για επεμβατική μέθοδο, έχει σα συνέπεια την περιορισμένη χρήση της.

Η πλέον συχνή μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης και επανελέγχου της μυοκαρδιακής τοξικότητας, θεωρείται ο προσδιορισμός της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με την ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία, είτε υπερηχογραφικά. Το κλάσμα βράχυνσης (FS) και το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), θεωρούνται οι πλέον ενδεδειγμένες παράμετροι αξιολόγησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η ευαισθησία τους όμως αποδεικνύεται χαμηλή σε ό,τι αφορά στην πρόιμη ανίχνευση προκλινικής-ασυμπτωματικής καρδιακής νόσου [197]. Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί πρώιμο δείκτη καρδιακής δυσλειτουργίας προκληθείσα από ανθρακυκλίνες [198,199]. Επιπροσθέτως, η δυναμική υπερηχογραφία με δοβουταμίνη (Dobutamine Stress Echo), είναι δυνατό να ανιχνεύσει εμμέσως υποκλινική μυοκαρδιοπάθεια με συνέπεια την έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης, προτού εκδηλωθούν τα συμπτώματα. Οι βιολογικοί δείκτες όπως η

τροπονίνη I και T, πιθανό να αποδειχθούν χρήσιμοι στην έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας [200,201].

Τέλος, πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει η φυσική εξέταση του ασθενούς, η οποία θα αναδείξει τυχόν συμπτωματολογία και κρίνεται σκόπιμο να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, η 24ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού (Holter) και εφόσον ενδείκνυται, οι αναίμακτες μέθοδοι ανίχνευσης ισχαιμίας ή δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου (δοκιμασία κόπωσης με ή χωρίς εργοσπιρομετρία, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου), θα συμβάλλουν στην έγκαιρη διάγνωση και την άρτια αντιμετώπιση της τοξικής δράσης των χημειοθεραπευτικών στο μυοκάρδιο.

Στρατηγικές ελάττωσης της καρδιαγγειακής τοξικότητας και αντιμετώπισης των επιπλοκών

Προκειμένου να επιτευχθεί πρόωμη ανίχνευση της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από τα χημειοθεραπευτικά, κρίνεται σκόπιμο να υπάρχει αρμονική συνεργασία των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, ούτως ώστε να χαράσσεται κοινή στρατηγική πρόληψης και αντιμετώπισης των συμπτωμάτων.

Αρχικά, θεωρείται απαραίτητη η ελάττωση της αθροιστικής δόσης των αντικαρκινικών φαρμάκων, κυρίως των ανθρακυκλινών, σε επίπεδα με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, τα οποία ορίζονται αναλόγως με το φάρμακο στα 450 mg/m^2 ή και $<400 \text{ mg/m}^2$. Εξάλλου, χρήσιμη έχει αποδειχθεί η αλλαγή στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου, από γρήγορη έγχυση σε συνεχή μακράς διάρκειας [202]. Νέες λιποσωμακές μορφές των ανθρακυκλινών πιθανόν να μειώσουν την καρδιοτοξικότητα [203]. Επιπροσθέτως, η ντεξραζοζάνη (dexrazoxane), ένα παράγωγο του EDTA, είναι δυνατό να δρα κατά των ελεύθερων-βλαπτικών ιόντων σιδήρου στο μυοκάρδιο, προάγοντας την παραγωγή ελεύθερων ριζών, οι οποίες ελαττώνουν τα επίπεδα οξειδωμένου σιδήρου, κατά την διάρκεια έγχυσης της ανθρακυκλίνης [207]. Γενικά, η ντεξραζοζάνη συνιστάται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, οι οποίοι έχουν λάβει αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης μεγαλύτερη από 300 mg/m^2 , ενώ δε χρησιμοποιείται κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, διότι είναι πιθανό να μειώσει τη δραστηριότητα και την αποτελεσματικότητα των ανθρακυκλινών [208]. Με ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να αντιμετωπίζονται οι ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματική νόσο και συγχρόνως διαπιστώνεται ότι φέρουν ένα ή και περισσότερους

παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση και η δοσολογία δυνητικά καρδιοτοξικών παραγόντων θα πρέπει να πραγματοποιείται ανάλογα με την ιδιοσυστασία και το ατομικό αναμνηστικό του κάθε ασθενούς, ο οποίος στη συνέχεια θα υποβάλλεται σε συχνό και ενδελεχή καρδιολογικό έλεγχο, αφού πρωτίστως έχει τροποποιήσει τους παράγοντες κινδύνου. Τέλος, από τη χρονική στιγμή που διαγιγνώσκεται δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κρίνεται αναγκαία η άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου [185].

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΓΕΝΙΚΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια, το κλινικό δηλαδή σύνδρομο, το οποίο οφείλεται στην αδυναμία της καρδιακής λειτουργίας να διατηρήσει επαρκή αιμάτωση για τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών, παρά την ύπαρξη ικανοποιητικής ή και αυξημένης φλεβικής επιστροφής, αποτελεί όχι μόνο δυσεπίλυτο θεραπευτικό, αλλά και τεράστιο οικονομικό πρόβλημα για κάθε κρατικό προϋπολογισμό. Τούτο συμβαίνει, αν αναλογιστεί κανείς, ότι στις Η.Π.Α. αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, προσβάλλοντας συνολικά 4,9 εκατομμύρια ασθενείς με 550.000 νέα περιστατικά ετησίως, ενώ το ετήσιο κόστος ανέρχεται σε 10,3 δις. \$ και η φαρμακευτική αγωγή σε 0,2 δις \$. Οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αριθμούν περί τα 900.000.000 κατοίκους, από τους οποίους 10.000.000 νοσούν εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, υπάρχουν ασυμπτωματικοί ασθενείς δίχως εκδηλώσεις μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, οι οποίοι ανέρχονται σε εξ ίσου υψηλό αριθμό [206-208]. Η πρόγνωση του συνδρόμου είναι δυστυχώς πτωχή εφόσον δεν αρθεί το εκλυτικό αίτιο, ή δεν αντιμετωπιστεί δεόντως. Οι μισοί από τους ασθενείς που φέρουν τη διάγνωση θα καταλήξουν εντός 4 ετών, ενώ εκείνοι που πάσχουν από βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια σε ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 50%, θα καταλήξουν εντός του πρώτου έτους [209,210]. Είναι βέβαιο ότι η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται δραματικά στις δυτικές κοινωνίες και ένας από τους βασικότερους λόγους είναι ο συνεχώς αυξανόμενος μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού. Όταν δε η καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχει με άλλη πάθηση, όπως τα νεοπλασματικά νοσήματα, το πρόβλημα γίνεται πιο σύνθετο, η αντιμετώπιση δυσκολότερη και η επιδείνωση της ποιότητας ζωής μεγαλύτερη.

Ορισμός-Επιδημιολογία

Οι απόπειρες για ένα και μοναδικό αλλά και περιεκτικό ορισμό του συνδρόμου έχουν αποτύχει. Αρχικά, η καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως μία παθοφυσιολογική κατάσταση στην οποία μια ανωμαλία της καρδιακής λειτουργίας είναι υπεύθυνη για την αδυναμία της καρδιάς να αντλεί αίμα σε ρυθμό αντίστοιχο με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Στη συνέχεια ο ορισμός έγινε πιο σύνθετος. Έτσι, η καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκε ως ένα σύνδρομο το οποίο προκαλείται ως συνέπεια καρδιακής νόσου και αναγνωρίζεται κλινικά από το χαρακτηριστικό μοντέλο αιμοδυναμικής, νεφρικής και νευροορμονικής ανταπόκρισης. Οι παραπάνω ορισμοί διακρίνονται για την ασάφεια τους, καθώς δεν ορίζονται συγκεκριμένες τιμές των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων και των ενδοκοιλιακών πιέσεων, που να διαχωρίζουν τους ασθενείς από τους υγιείς. Η επιστημονική καρδιολογική κοινότητα βασίζεται κατά κύριο λόγο στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής ή Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας ορίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια ως ένα σύνδρομο στο οποίο οι ασθενείς πληρούν τα κάτωθι κριτήρια: συμπτώματα τυπικά καρδιακής ανεπάρκειας, ήτοι δύσπνοια ή κόπωση στην ηρεμία ή την προσπάθεια, οιδήματα σφυρών και αντικειμενικά ευρήματα (υπερηχογραφικά κυρίως) συστολικής ή διαστολικής καρδιακής δυσλειτουργίας στην ηρεμία. Ένα τελευταίο κριτήριο θεωρείται η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή [211].

Βέβαια τίθεται υπόψιν, ότι η καρδιακή ανεπάρκεια διακρίνεται σε α) αντισταθμιζόμενη, όταν η μείωση του κατά λεπτόν όγκου αίματος εξουδετερώνεται από τις καρδιακές εφεδρείες χωρίς υποκειμενικά συμπτώματα και β) μη αντισταθμιζόμενη, όπου είναι σαφείς οι αντικειμενικές και υποκειμενικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας [212].

Οι επιδημιολογικές μελέτες σε ό,τι αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια είναι εξαιρετικά δυσχερείς, διότι η συλλογή στοιχείων σε όλες τις περιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα εκείνες που δε χρήζουν νοσηλείας, είναι ανέφικτη. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 3 έως 20 ανά 1000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός αυξάνεται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας, προσβάλλοντας το 1 με 2% ατόμων ηλικίας 45 με 54 ετών, μέχρι και 10% των ατόμων άνω των 75 ετών [213,214].

Για τα άτομα που δεν πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 40 ετών, ο κίνδυνος ανάπτυξης της στο υπόλοιπο της ζωής τους κυμαίνεται στο 21% για τους άνδρες και στο 20% για τις γυναίκες [215]. Περίπου το 80% των εισαγωγών στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια, αφορά ασθενείς άνω των 65 ετών. Ως εκ τούτου, η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τη συχνότερη διάγνωση στο εξιτήριο των ασθενών άνω των 65 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες, με μέση διάρκεια νοσηλείας 5,3 ημέρες [216]. Από το 1979 μέχρι το 2000, ο αριθμός των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια αυξήθηκε από 377.000 σε 999.000, αύξηση της τάξεως του 165% [214]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 56.000 θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται πρωτογενώς σε καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η νόσος καθεαυτή αναφέρεται ως συμβάλλουσα αιτία σε 262.000 θανάτους [217]. Στις Η.Π.Α. η θνησιμότητα η οποία σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια εκτιμάται σε 20,2 θανάτους ανά 100.000 άτομα. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι πιθανότατα υπάρχουν 200.000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 30.000 περίπου νέες περιπτώσεις το χρόνο [212]. Η αυξητική τάση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού και εν μέρει στη βελτιωμένη επιβίωση των ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει τεράστια οικονομική επίδραση στο Εθνικό Σύστημα Υγείας όλων των δυτικών κρατών, λόγω του άμεσου ιατρικού κόστους, της αναπηρείας και της απώλειας της εργασίας. Το κόστος των νοσηλείων για την καρδιακή ανεπάρκεια είναι διπλάσιο εκείνου όλων των τύπων καρκίνου, συν εκείνου των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου [218].

Αιτιολογία – Ταξινόμηση

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα περίπλοκο κλινικό σύνδρομο το οποίο προκαλείται από οργανική ή λειτουργική δυσλειτουργία της καρδιάς και είναι δυνατό να οφείλεται σε πολλά αίτια. Η διερεύνηση της αιτιολογίας της νόσου παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση των ασθενών.

Από κλινική άποψη, η ταξινόμηση των αιτίων περιλαμβάνει: 1) τα υποκειμενικά αίτια, τα οποία περιλαμβάνουν τις δομικές ανωμαλίες συγγενείς ή επίκτητες, που επηρεάζουν τα περιφερικά και τα στεφανιαία αγγεία, το περικάρδιο, το μυοκάρδιο ή τις καρδιακές βαλβίδες και οδηγούν σε αιμοδυναμική επιβάρυνση, αυξημένο stress του μυοκαρδίου ή σε ανεπάρκεια των στεφανιαίων και 2) τα εκλυτικά αίτια που περιλαμβάνουν τα ειδικά αίτια ή τα γεγονότα που προδιαθέτουν σε

επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο 50% με 90% των περιπτώσεων κλινικής καρδιακής ανεπάρκειας [219,220].

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τις νευροορμονικές τις βιοχημικές και τις γενετικές οδούς διαμέσου των οποίων, είτε μια αιμοδυναμική επιβάρυνση, είτε μια μείωση της μεταφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο οδηγεί σε διαταραχή της δομής και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Σε πολλές και σημαντικές μελέτες φαίνεται ότι η στεφανιαία νόσος, κυρίως ως συνέπεια εμφράγματος μυοκαρδίου, θεωρείται η συχνότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, σε ένα ποσοστό 61% έως 70%, σε ασθενείς ηλικίας έως 70 ετών [221]. Ακολουθούν οι διάφορες μυοκαρδιοπάθειες σε ποσοστό 2-18%, οι οποίες είναι συχνότερες σε γυναίκες και νέα άτομα. Η αρτηριακή υπέρταση ως μεμονωμένη νόσος ενοχοποιείται ως υποκειμενικό αίτιο του συνδρόμου σε ποσοστό 4-14%, ενώ οι βαλβιδοπάθειες, κυρίως εκφυλιστικής αιτιολογίας σε ποσοστά 4% έως 7% [221]. Στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι δυσχερής η ανεύρεση του ακριβούς αιτίου της καρδιακής ανεπάρκειας, διότι σχεδόν πάντοτε συνυπάρχουν ένα ή και περισσότερα νοσήματα, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Η αρτηριακή υπέρταση, η υπερτροφία και η ίνωση του μυοκαρδίου είναι σημαντικές αιτίες κυρίως διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς αυτούς.

Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας διαφέρει επίσης δημογραφικά. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η ρευματική βαλβιδοπάθεια και η μυοκαρδιοπάθεια αποτελούν την κύρια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας ενώ η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την συχνότερη αιτία στην Ασία. Στις χώρες της λεκάνης της Μεσογείου και στις Αραβικές χώρες, έχει μεγάλη σημασία η αναγνώριση της επίκτητης αιμοχρωμάτωσης, ως κύριας αιτίας καρδιακής ανεπάρκειας που παρατηρείται στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και οφείλεται στην εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς [212].

Εξάλλου, για τη σωστή και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση αλλά και η διόρθωση των εκλυτικών αιτίων-παραγόντων, τα οποία είναι δυνατό να οδηγήσουν σε επιδείνωση των συμπτωμάτων και ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας. Σε μια μελέτη 435 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν μη εκλεκτικά σε ένα αστικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο με τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, εκλυτικοί παράγοντες αναγνωρίστηκαν στο 66% των περιπτώσεων [219]. Τα εκλυτικά αίτια επιδείνωσης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν την ελάττωση ή διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, την κακή διαιτητική αγωγή (κατανάλωση άλατος, υπερφόρτιση υγρών), την αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση. Επιπροσθέτως, οι αρρυθμίες οι οποίες ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με υποκείμενες δομικές καρδιοπάθειες,

εκλύουν ή επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ταχυαρρυθμίες όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή ελαττώνουν το χρόνο πλήρωσης των κοιλιών, αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, επιδεινώνουν την ισχαιμία με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής. Η σημαντική βραδυκαρδία επίσης σε έναν ασθενή με υποκείμενη καρδιοπάθεια ελαττώνει την καρδιακή παροχή. Ο διαχωρισμός της κοιλιακής από την κοιλιακή συστολή που συμβαίνει σε πολλές αρρυθμίες, οδηγεί δε απώλεια του μηχανισμού ενίσχυσης της αντλίας των κόλπων, δυσχεραίνει την πλήρωση των κοιλιών και μειώνει την καρδιακή παροχή. Η παθολογική ενδοκοιλιακή αγωγή που λαμβάνει χώρα σε πολλές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία), οι οποίες μπορεί να αποβούν θανατηφόρες, διαταράσσουν τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες θεωρούνται η ισχαιμία ή το έμφραγμα μυοκαρδίου, η συστηματική λοίμωξη, η πνευμονική εμβολή, το σωματικό, συναισθηματικό και περιβαλλοντικό stress, η μυοκαρδίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας, η εμφάνιση άσχετης νόσου, η χορήγηση φαρμάκων που καταστέλλουν το μυοκάρδιο (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, αντιαρρυθμικά, ενδοφλέβια αναισθητικά, αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως οι ανθρακυκλίνες), η χορήγηση φαρμάκων που κατακρατούν νάτριο, οι καρδιακές τοξίνες (αλκοόλ, κοκαΐνη), οι καταστάσεις υψηλής παροχής (κύηση, αναιμία) [222].

Τύποι Καρδιακής Ανεπάρκειας

A. Πρόσθια έναντι οπίσθιας καρδιακής ανεπάρκειας

Οι ερευνητές αρχικά υπέθεσαν ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν αποτέλεσμα της ανεπαρκούς καρδιακής παροχής, ή της λίμνασης του αίματος πίσω από τη μία ή και τις δύο κοιλίες, ή και των δύο αυτών ενδεχόμενων. Οι παραπάνω δύο μηχανισμοί στοιχειοθέτησαν στη συνέχεια τις θεωρίες της πρόσθιας και της οπίσθιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπόθεση της οπίσθιας καρδιακής ανεπάρκειας συνίσταται στην αδυναμία του καρδιακού μυός να βραχυνθεί έναντι του φορτίου, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η σχέση μεταξύ τελοσυστολικής πίεσης και όγκου της κοιλίας, έτσι ώστε ο όγκος να αυξάνεται. Ακολουθεί μια σειρά γεγονότων, τα οποία αρχικά δρουν αντιρροπιστικά διατηρώντας σταθερή την καρδιακή παροχή, που τελικά όμως μειώνεται. Έτσι,

στην αρχή αυξάνονται ο τελοδιαστολικός όγκος και η τελοδιαστολική πίεση της κοιλίας. Στη συνέχεια, αυξάνονται ο όγκος και η πίεση του κόλπου που βρίσκεται πίσω από τη σε κάμψη κοιλία. Τούτο συνεπάγεται την εντονότερη σύσπαση του κόλπου. Κατόπιν αυξάνεται η πίεση στις φλέβες και στο τριχοειδικό δίκτυο πίσω από την ανεπαρκούσα κοιλία και η διίδρωση υγρού από τον τριχοειδικό στον διάμεσο χώρο [222].

Η υπόθεση της πρόσθιας καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου που οφείλονται στην ανεπαρκή μεταφορά του αίματος στο αρτηριακό σύστημα. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η μειωμένη καρδιακή παροχή οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου, των σκελετικών μυών και των νεφρών, προκαλώντας διανοητική σύγχυση, αδυναμία, κόπωση, κατακράτηση νατρίου και ύδατος.

B. Οξεία έναντι χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ταχύτητα με την οποία αναπτύσσονται τα συμπτώματα και ειδικότερα από το εάν έχει μεσολαβήσει αρκετό χρονικό διάστημα για να λειτουργήσουν οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί και για να αθροιστεί υγρό στο διάμεσο χώρο. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνδρομο που εξελίσσεται και συχνά συνοδεύεται από παροξύνσεις με οξεία επιδείνωση των συμπτωμάτων. Ο όρος οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς με αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου, όπως για παράδειγμα συμβαίνει μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ρήξη των θηλοειδών μυών ή οξεία μυοκαρδίτιδα [211].

Γ. Δεξιά έναντι αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας

Στη θεωρία της οπίσθιας καρδιακής ανεπάρκειας συμπεριλαμβάνεται η άποψη ότι το υγρό συσσωρεύεται πίσω από την καρδιακή κοιλότητα που προβάλλεται πρώτη. Έτσι, τα συμπτώματα που είναι δευτερογενή της πνευμονικής συμφόρησης αρχικά υπερισχύουν στους ασθενείς με έμφραγμα της αριστερής κοιλίας, αρτηριακή υπέρταση ή νόσο της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, δηλαδή αναπτύσσουν

αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Στη συνέχεια η άθροιση του υγρού γενικεύεται, εμφανίζονται οιδήματα στα σφυρά, ηπατομεγαλία, ασκίτικη συλλογή, πλευριτική συλλογή, διόγκωση σφαγίτιδων και οι ασθενείς τελικά αναπτύσσουν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια [222].

Δ. Συστολική έναντι διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας

Η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται κυρίως από ελάττωση της συσπαστικότητας και αύξηση των διαστάσεων συνήθως της αριστερής κοιλίας. Συχνότερη αιτία συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας θεωρείται η στεφανιαία νόσος. Διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια υφίσταται όταν οι ασθενείς που εκδηλώνουν συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας διατηρούν καλή συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, αλλά έχουν επηρεασμένη τη διαστολική λειτουργία, με αποτέλεσμα η πλήρωση της κοιλίας να μην είναι φυσιολογική είτε λόγω παρατεταμένης χάλασης είτε λόγω περιορισμού στην πλήρωσή της. Ο επιπολασμός της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει με την ηλικία. Η διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη στις γυναίκες, είναι δε παρούσα στο 30-40% των ασθενών. Ως διαστολική δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται η αδυναμία της αριστερής κοιλίας να δεχθεί τον απαιτούμενο όγκο αίματος χωρίς να σημειωθεί αύξηση της διαστολικής πίεσης. Αιτία αμιγούς διαστολικής δυσλειτουργίας είναι η υπερτροφία, η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και οι νόσοι του περικαρδίου [223-226]. Παραδείγματα διαστολικής δυσλειτουργίας στα οποία συνυπάρχει και συστολική αποτελούν η διατατική και η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, κλινικά είναι αδύνατη η διαφορική διάγνωση μεταξύ συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας. Τούτο επιτυγχάνεται με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων, όπως το υπερηχογράφημα καρδιάς.

Ε. Καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής έναντι καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής

Η χαμηλή παροχή στην ηρεμία ή σε ηπιότερες περιπτώσεις στη διάρκεια της κόπωσης, χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζεται σε πολλούς τύπους καρδιαγγειακών παθήσεων (μυοκαρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος, συγγενείς καρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες, ρευματική καρδιοπάθεια, υπερτασική νόσος). Η

καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής χαρακτηρίζεται από σημεία περιφερικής αγγειοσύσπασης με ψυχρά, ωχρά ή ακόμη και κυανωτικά άκρα. Η μείωση του όγκου παλμού αντανακλά στη μείωση της διούρησης και τη διανοητική σύγχυση ή διέγερση σε βαρύτερες καταστάσεις, αλλά και τη μείωση της διαφορικής πίεσης [227].

Επίσης στην καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής η αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου (αντικατοπτρίζει την ικανότητα της καρδιάς να μεταφέρει το οξυγόνο στους ιστούς) είναι ανώμαλα αυξημένη (>50 ml/liter στην ηρεμία). Η καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής απαντάται σε διάφορες καταστάσεις όπως η κύηση, η αναιμία, η θυρεοτοξίκωση, οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, η νόσος Beri-Beri, η νόσος Paget. Κλινικά χαρακτηρίζεται από θερμά και ερυθρά άκρα, η διαφορική αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη, η φυσιολογική και η αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου είναι φυσιολογική ή και μειωμένη, εξαιτίας της αύξησης του κορεσμού σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος από την πρόσμιξη αίματος που έχει παρακάμψει τους μεταβολίζοντες ιστούς [222].

Παθολογική φυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς διαταραχών. Η δυσλειτουργία οποιουδήποτε σχεδόν τμήματος της καρδιάς, στεφανιαίες αρτηρίες, μυοκάρδιο, σύστημα αγωγής ή περικάρδιο, είναι δυνατό να προκαλέσει ανεπάρκεια αυτής. Από παθοφυσιολογικής πλευράς καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αδυναμία της καρδιάς να προωθήσει επαρκή ποσότητα αίματος στους περιφερικούς ιστούς για να ανταποκριθούν στις μεταβολικές τους ανάγκες. Με την εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας αναπτύσσονται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί οι οποίοι στοχεύουν στη διατήρηση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης εντός των φυσιολογικών ορίων (ο μηχανισμός Frank-Starling στον οποίο ένα αυξημένο προφορτίο βοηθά στη διατήρηση της καρδιακής απόδοσης). Οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν αρχικά στην ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος και κυρίως του συμπαθητικού-αδρενεργικού συστήματος και του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης. Η ευεργετική επίδραση της ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος γίνεται εμφανής στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Όταν όμως η δραστηριότητα του νευροενδοκρινικού συστήματος είναι παρατεταμένη όπως συμβαίνει

στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τότε μεταβάλλεται σε βλαπτική. Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κινητοποιούνται παράλληλα επιπρόσθετοι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που αφορούν κυρίως τη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και την υπερτροφία των τοιχωμάτων των κοιλιών [222].

I) Ενεργοποίηση νευροενδοκρινικού συστήματος

α) Το συμπαθητικό σύστημα: Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος με την έκκριση της νοραδρεναλίνης προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και αγγειοσύσπαση των αρτηριών και των φλεβών. Στις μεταβολές αυτές συμβάλλει και η αυξημένη έκκριση αδρεναλίνης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ παράλληλα αυξάνεται το προφόρτιο, το μεταφόρτιο, αλλά και οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Από τη χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, ελαττώνονται οι κατεχολαμίνες του μυοκαρδίου λόγω εξάντλησής τους, με επακόλουθο την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας [228,229].

β) Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης: Η ελάττωση της καρδιακής παροχής και η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, προκαλούν ελάττωση αιμάτωσης του νεφρού, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση ρενίνης. Η ρενίνη με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της αγγειοτενσίνης I και II, η οποία αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη στη συνέχεια προκαλεί αύξηση κατακράτησης νατρίου και ύδατος. Έτσι, αυξάνεται το προφόρτιο που με τη σειρά του αυξάνει την καρδιακή παροχή σύμφωνα με το νόμο Frank-Starling. Η δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι ιδιαίτερα ευεργετική στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Όταν όμως η δραστηριότητα του συστήματος παρατείνεται, όπως συμβαίνει στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τότε αυξάνεται η κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνεται ο ενδαγγειακός όγκος αίματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οίδηματος οργάνων και ιστών, λόγω της στάσης και διίδρωσης αίματος στο μεσοκυττάριο χώρο. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην κατακράτηση νατρίου και ύδατος δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται όμως να σχετίζονται με την ελάττωση της πειραματικής διήθησης που παρατηρείται ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας και στην αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και ύδατος στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια λόγω υπερέκκρισης αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη παράλληλα προκαλεί

αύξηση της απέκκρισης καλίου και υδρογόνου. Η κατακράτηση νατρίου και ύδατος αποτελεί το βασικότερο παράγοντα για την εκδήλωση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας με τη στάση και τη συμφόρηση του αίματος που προκαλεί στους πνεύμονες και την περιφέρεια. Η υπονατριαιμία η οποία παρατηρείται στα τελικά στάδια της νόσου λέγεται υπονατριαιμία «εξ αραιώσεως» και σχετίζεται με την δυσανάλογα αυξημένη κατακράτηση ύδατος [228,229].

γ) Η αντιδιουρητική ορμόνη: Η ελάττωση της καρδιακής παροχής ιδιαίτερα στο τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας προκαλεί την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, η οποία συνεπάγεται περαιτέρω κατακράτηση ύδατος. Η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω των υποδοχέων V_1 , οι οποίοι βρίσκονται στο τοίχωμα των αρτηριών αλλά και μείωση της διούρησης μέσω των υποδοχέων V_2 , που βρίσκονται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού [228].

δ) Τα νατριουρητικά πεπτίδια, οι προσταγλανδίνες και η ενδοθηλίνη: Η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης των κοιλιών και η διάταση των κόλπων προκαλεί την έκκριση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Τα κυριότερα είναι το ANP (atrial natriuretic peptide) και το BNP (b-type natriuretic peptide). Οι προσταγλανδίνες είναι επίσης αυξημένες στην καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αγγειοδιασταλτική δράση και υποβοηθούν τη νεφρική αιμάτωση. Αντίθετα, η ενδοθηλίνη που είναι επίσης αυξημένη στην καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί παρατεταμένη αγγειοσύσπαση, ελάττωση της σπειραματικής διήθησης, υπερτοφία του μεσαγγείου και σύσπαση των βρόγχων και των πνευμονικών αρτηριών. Συμπερασματικά, η αγγειοσύσπαση και η αύξηση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων που παρατηρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης και αντιδιουρητικής ορμόνης, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [230,231].

II) Ενεργοποίηση των κυτταροκινών

Κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας παράλληλα με την αύξηση της τοιχωματικής τάσης του μυοκαρδίου, αυξάνονται στο αίμα τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως είναι ο TNF-α (tumor necrosis factor), οι υποδοχείς του TNFR-I και TNFR-II, το sFas, το sFas-Ligand κ.α. Οι παράγοντες αυτοί πιθανότατα συνδέονται με τη

δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και του ενδοθηλίου των αγγείων, καθώς επίσης και με τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών.

III) Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί της καρδιάς

Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί αφορούν μεταβολή του γεωμετρικού σχήματος των κοιλιών με την αύξηση του όγκου τους και του πάχους των τοιχωμάτων τους και έχουν ως στόχο να διατηρηθεί φυσιολογική η καρδιακή παροχή.

α) Διάταση των κοιλιών: Όταν υπάρχει μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλεί ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, η κοιλία διατείνεται προκειμένου να διατηρήσει σταθερό τον όγκο παλμού σύμφωνα με το νόμο των Frank-Starling. Ανάλογη διάταση παρατηρείται και σε κάθε περίπτωση που αυξάνεται το προφόρτιο, όπως συμβαίνει στις βαλβιδικές ανεπάρκειες. Έτσι, η αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου μέχρι ενός ορισμένου ορίου αποτελεί φυσιολογικό αντιρροπιστικό μηχανισμό. Αντίθετα, η υπέρμετρη αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου οδηγεί σε παθολογική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Ειδικότερα, η διάταση των κοιλιών προκαλεί αύξηση της τοιχωματικής τάσης που ασκείται πάνω στο μυοκάρδιο, αφού σύμφωνα με το νόμο του Laplace (τοιχωματική τάση = πίεση×ακτίνα/2×πάχος τοιχώματος), η τοιχωματική τάση του μυοκαρδίου είναι ανάλογη της ακτίνας της κοιλίας και της ενδοκοιλιακής πίεσης και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους των τοιχωμάτων της. Στις περιπτώσεις αυτές (υπερφόρτιση όγκου), οι κοιλίες χαρακτηρίζονται κυρίως από διάταση ενώ εμφανίζουν έκκεντρη υπερτροφία του τοιχώματός τους. Ιστολογικά παρατηρείται αύξηση του αριθμού των σαρκομεριδίων κατά μήκος της μυικής ίνας. Η αύξηση της μυοκαρδιακής τάσης προκαλεί αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ παράλληλα ενεργοποιείται το νευροενδοκρινικό σύστημα και το σύστημα των κυταροκινών προκαλώντας περαιτέρω μυοκαρδιακή βλάβη [232-234].

β) Υπερτροφία των κοιλιών: Η υπερτροφία αναπτύσσεται όταν το μυοκάρδιο των κοιλιών επιβαρύνεται διαχρονικά με αυξημένη πίεση, όπως παρατηρείται στη στένωση αορτής, τη στένωση της πνευμονικής και την αρτηριακή υπέρταση. Οι κοιλίες χαρακτηρίζονται από φυσιολογική ή μικρή κοιλότητα και μεγάλη υπερτροφία των τοιχωμάτων τους, που καλείται συγκεντρική υπερτροφία. Ιστολογικά παρατηρείται αύξηση του αριθμού των μυοϊνιδίων του μυοκαρδιακού κυττάρου. Η υπερτροφία στα αρχικά στάδια αποτελεί φυσιολογικό αντιρροπιστικό μηχανισμό, που επιτρέπει στο μυοκάρδιο να αυξάνει την ένταση και την

ταχύτητα της συστολής του χωρίς να αυξάνεται η τοιχωματική του τάση. Έτσι, το μυοκάρδιο αντεπεξέρχεται στις ανάγκες του αυξημένου φορτίου. Όμως, η υπερβολική υπερτροφία του μυοκαρδίου οδηγεί σε παθολογική λειτουργικότητά του. Η υπερτροφία χαρακτηρίζεται από αυξημένη απόσταση μεταξύ των μυικών ινών, γεγονός το οποίο δυσχεραίνει την αιμάτωση και οξυγόνωσή τους από τα τριχοειδή αγγεία με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού [232-234].

γ) Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας: Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας συντελείται προοδευτικά. Μετά την αρχική βλάβη του μυοκαρδίου που οδηγεί τελικά στην εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρείται συνεχής μυοκαρδιακή καταστροφή εξαιτίας της συνεχούς αιμοδυναμικής επιβάρυνσης και της δράσης των νευροορμονικών συστημάτων στο μυοκάρδιο και τα αγγεία. Εκλυτικά αίτια της ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος αποτελούν η αύξηση της τοιχωματικής τάσης του μυοκαρδίου κατά τη συστολή, η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης των κοιλιών, καθώς και η ελάττωση της καρδιακής παροχής μετά από μαζική απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου). Κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας επιτείνεται το φαινόμενο της απόπτωσης, το οποίο επιβαρύνει ακόμη περισσότερο τη μυοκαρδιακή λειτουργία. Η απόπτωση είναι το φαινόμενο του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και συμβαίνει σε μικρή έκταση σε κάθε οργανισμό. Η καταστροφή των κυττάρων από την απόπτωση προστίθεται στην καταστροφή που προκαλούν οι αιτιολογικοί παράγοντες της καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι, η αριστερή κοιλία διατείνεται και το φυσιολογικό ελλειψοειδές σχήμα της μετατρέπεται σε σφαιρικό. Αυτή η μεταβολή του γεωμετρικού σχήματος και του πάχους της αριστερής κοιλίας καλείται αναδιαμόρφωση (remodeling) και στοχεύει στη διατήρηση της καρδιακής παροχής. Όμως, η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας συνοδεύεται από μεταβολές του μεσοκυττάριου καρδιακού ιστού και της φοράς των μυοϊνιδίων στο χώρο, πιθανώς λόγω προοδευτικής ανάπτυξης ίνωσης. Το τελικό αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η ελάττωση της συσταλτικότητας. Η ελάττωση της συσταλτικότητας αποδίδεται κυρίως σε δυσχέρεια μετατροπής της χημικής ενέργειας σε μηχανική, λόγω ελάττωσης της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την απελευθέρωση φωσφόρου (P) από το ΑΤΡ [233,235].

IV) Περιφερική κυκλοφορία

α) Αγγειοσύσπαση: Από τα πρώτα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται ανακατανομή του αίματος στα όργανα και τους ιστούς. Η ανακατανομή οφείλεται στην αγγειοσύσπαση λόγω ενεργοποίησης κυρίως του συμπαθητικού συστήματος, με συνέπεια την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Έτσι προκαλείται ισχαιμία των νεφρών, των σπλάγχχνων, του δέρματος και των μυών, ενώ διατηρείται η ροή του αίματος προς τα ζωτικά όργανα (καρδιά, εγκέφαλος).

β) Η φλεβική πίεση: Η αδυναμία της καρδιάς να προωθεί τον απαραίτητο όγκο αίματος στην περιφέρεια σε συνδυασμό με την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος λόγω κατακράτησης νατρίου και ύδατος, οδηγεί σε αύξηση των φλεβικών πιέσεων. Ιδιαίτερα σε κάμψη της δεξιάς κοιλίας προκαλείται αύξηση των περιφερικών φλεβικών πιέσεων που επιτείνεται από τη φλεβική αγγειοσύσπαση που προκαλεί η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος.

V) Βιοχημικές μεταβολές του μυοκαρδίου

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται σημαντικές βιοχημικές μεταβολές που αφορούν στις πρωτεΐνες και το μεταβολισμό του μυοκαρδίου και ρυθμίζουν τη λειτουργία του. Αυτές οι μεταβολές έχουν ως συνέπεια το μυοκάρδιο να αδυνατεί να αξιοποιήσει την ενέργεια που του προσφέρεται λόγω αδυναμίας παραγωγής ή αδυναμίας χρησιμοποίησης του ATP. Έτσι, η καρδιά είναι πτωχή σε ενέργεια. Ειδικότερα, το ενεργειακό δυναμικό του μυοκαρδίου ελαττώνεται λόγω της ελάττωσης της κρεατινικής κινάσης και της κρεατινικής φωσφατάσης. Έτσι η ενέργεια που απελευθερώνεται από την αμφίδρομη μεταβολή του $ADP \leftrightarrow ATP$ ελαττώνεται. Παράλληλα, ελαττώνεται η ATPάση της μυοσίνης και μεταβάλλονται τα επίπεδα και η δραστηριότητα της τροπονίνης και των αλυσίδων της μυοσίνης. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν στην ελάττωση της δραστηριότητας του συστήματος ακτίνης-μυοσίνης με αποτέλεσμα τη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και την καρδιακή ανεπάρκεια. Γενικότερα, η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ελάττωση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο λόγω της μειωμένης καρδιακής παροχής και της ισχαιμίας των υπενδοκαρδιακών στοιβάδων, αλλά και από ελάττωση της παραγωγής ή της χρησιμοποίησης του ATP από τα μυοκύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η καρδιακή απόδοση να ελαττώνεται δυσανάλογα προς τη μείωση της προσφερόμενης ενέργειας. Παρατηρούνται επίσης διαταραχές στη διακίνηση του ασβεστίου (Ca), οι

οποίες οφείλονται στην παθολογική λειτουργία των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης και του σαρκοπλασματικού δικτύου, που είναι υπεύθυνες για τη διακίνηση του ασβεστίου [236,237].

Διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται με τα εργαστηριακά (ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχογράφημα καρδιάς). Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει τα συμπτώματα που περιγράφει ο ασθενής και τα αντικειμενικά ευρήματα που ο κλινικός ιατρός διαπιστώνει.

Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας

Το κυριότερο σύμπτωμα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η δύσπνοια. Η καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τον τρόπο εκδήλωσης της δύσπνοιας διακρίνεται σε 4 στάδια σύμφωνα με την κατάταξη της New York Heart Association (Πίνακας 1-2). Επειδή όμως, η δύσπνοια δεν αποτελεί αποκλειστικό σύμπτωμα της καρδιακής ανεπάρκειας, η διάγνωση τεκμηριώνεται με βάση την κλινική εικόνα και τα αντικειμενικά ευρήματα σύμφωνα με τη μελέτη Frammingham (Πίνακας 1-3). Ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει συμπτώματα τα οποία οφείλονται, αφενός στη στάση του αίματος στους πνεύμονες και την περιφέρεια, αφετέρου στην ελαττωμένη καρδιακή παροχή. Η δύσπνοια αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα σε όλες τις μορφές της. Είναι η αναπνευστική δυσχέρεια, την οποία αισθάνεται ο ασθενής λόγω της αυξημένης προσπάθειας που καταβάλλει κατά την αναπνοή. Η δύσπνοια του καρδιοπαθούς οφείλεται σε αύξηση των πιέσεων στις πνευμονικές φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία του πνεύμονα. Η διατασιμότητα του πνεύμονα ελαττώνεται και έτσι αυξάνεται το έργο των αναπνευστικών μυών κατά την αναπνοή. Η αύξηση των απαιτήσεων των αναπνευστικών μυών σε οξυγόνο, σε συνδυασμό με την ελαττωμένη προσφορά του λόγω της ελαττωμένης καρδιακής παροχής, προκαλεί κόπωση των αναπνευστικών μυών και ελάττωση του εύρους της αναπνοής. Η δύσπνοια του καρδιοπαθούς έχει πάντα σχέση με την προσπάθεια που καταβάλλει.

Ορθόπνοια είναι η δύσπνοια κατά την κατάκλιση και αποτελεί εκδήλωση προχωρημένου σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας. Οφείλεται σε

αύξηση της υδροστατικής πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή λόγω στάσης του αίματος στους πνεύμονες. Η νυχτερινή παροξυσμική δύσπνοια, είναι αυτή η οποία εμφανίζεται στον ύπνο και αφυπνίζει τον ασθενή. Η μυοκαρδιακή λειτουργία επιδεινώνεται κατά τη νύκτα λόγω ελαττωμένης αδρενεργικής διέγερσης. Παράλληλα, κατά την κατάκλιση του ασθενούς γίνεται ανακατανομή του αίματος με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος στον πνεύμονα και την ανάπτυξη οιδήματος στο διάμεσο χώρο.

Η αναπνοή Cheyne-Stokes είναι δυνατό να αποτελέσει σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με αθηροσκλήρυνση, υπέρταση και στεφανιαία νόσο. Η αδυναμία και η εύκολη κόπωση εκδηλώνονται από τα πρώτα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας, δεν αποτελούν ειδικά ευρήματα και οφείλονται σε ελαττωμένη παροχή αίματος προς τους σκελετικούς μυς.

Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια παραπονούνται για ανορεξία, ναυτία και αίσθημα πληρότητας στην κοιλία, εξαιτίας της συμφόρησης του ήπατος και του οιδήματος του βλενογόνου του γαστρεντερικού από τη στάση του αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα. Σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής, παρατηρείται άγχος, σύγχυση, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές μνήμης και αυπνία

Πίνακας 1-2.

	Λειτουργική Ταξινόμηση της Καρδιακής Ανεπάρκειας σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρία της Νέας Υόρκης (NYHA)
Στάδιο I	Ασθενείς με καρδιοπάθεια, αλλά χωρίς περιορισμό της σωματικής δραστηριότητάς τους. Η συνήθης σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί αίσθημα κόπωσης, παλμών, δύσπνοιας ή στηθαγχικό πόνο στον ασθενή.
Στάδιο II	Ασθενείς με καρδιοπάθεια που προκαλεί σχετικό περιορισμό της σωματικής τους δραστηριότητας. Αισθάνονται άνετα στην ηρεμία. Η συνήθης όμως σωματική δραστηριότητα τους προκαλεί αίσθημα κόπωσης, παλμών, δύσπνοιας, ή στηθαγχικό πόνο.
Στάδιο III	Ασθενείς με καρδιοπάθεια που προκαλεί σοβαρό περιορισμό της σωματικής τους δραστηριότητας. Αισθάνονται άνετα σε ηρεμία. Όμως, σωματική δραστηριότητα μικρότερη από τη συνηθισμένη τους προκαλεί αίσθημα κόπωσης, παλμών, δύσπνοιας, ή στηθαγχικό πόνο.
Στάδιο IV	Ασθενείς με καρδιοπάθεια που προκαλεί αδυναμία επιτέλεσης οποιασδήποτε σωματικής δραστηριότητας χωρίς ενόχληση. Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή στηθαγχικός πόνος μπορεί να εκδηλώνονται ακόμα και στην ηρεμία. Με κάθε σωματική δραστηριότητα το ενόχλημα επιτείνεται.

Πίνακας 1-3.**Διαγνωστικά Κριτήρια Καρδιακής Ανεπάρκειας με Βάση τη Μελέτη Framingham****ΚΥΡΙΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια
 Διάταση φλεβών τραχήλου
 Υγροί ρόγχοι
 Μεγαλοκαρδία
 Οξύ πνευμονικό οίδημα
 Τρίτος τόνος
 Αυξημένη φλεβική πίεση > 16cm H₂O
 Σημείο ηπατοσφαγιτιδικής παλινδρόμησης

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Περιφερικό οίδημα
 Νυκτερινός βήχας
 Δύσπνοια στην άσκηση
 Ηπατομεγαλία
 Πλευριτική συλλογή
 Μείωση της ζωτικής χωρητικότητας στο 1/3 του φυσιολογικού
 Ταχυκαρδία > 120 παλμοί/λεπτό

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ

Απώλεια βάρους > 4.5 kg μετά από πενήμερη χορήγηση φουροσεμίδης
 Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τεκμηριώνεται από δύο κύρια ή ένα κύριο και δύο δευτερεύονα κριτήρια

Κλινικά ευρήματα καρδιακής ανεπάρκειας

Κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς διαπιστώνεται ταχυκαρδία, η οποία οφείλεται κυρίως στην αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Είναι δυνατό επίσης κατά την καρδιακή ακρόαση να εμφανίζονται 3^{ος} και 4^{ος} τόνος, οι οποίοι σε ταχυκαρδία συγχωνεύονται δημιουργώντας τον καλπαστικό ρυθμό. Όταν εντοπίζεται συστολικό φύσημα στην κορυφή της καρδιάς, οφείλεται σε λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και εμφανίζεται όταν αναπτύσσεται διάταση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας, λόγω μεγάλης διάτασης της αριστερής κοιλίας. Οι σφύζουσες και διατεταμένες σφαγίτιδες παρατηρούνται κατά την επισκόπηση του τραχήλου, όταν αναπτύσσεται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Ο μικρός αρτηριακός σφυγμός παρατηρείται όταν υπάρχει χαμηλή καρδιακή παροχή. Επίσης, είναι δυνατό να διαπιστωθούν υγροί ρόγχοι στις βάσεις των πνευμόνων, οι οποίοι συνοδεύονται από εκπνευστικό συριγμό. Εξάλλου το περιφερικό οίδημα, ο ασκίτης, η ηπατομεγαλία με συνοδό ίκτερο, διαπιστώνονται στα προχωρημένα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, η καρδιακή καχεξία και η ατροφία των σκελετικών μυών είναι επίσης χαρακτηριστικά ευρήματα των τελικών σταδίων καρδιακής ανεπάρκειας, οφείλονται στην αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως του TNF- α , στον αυξημένο καταβολισμό, καθώς και στην εντερική δυσαπορρόφηση με απώλεια πρωτεϊνών από το έντερο, λόγω οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου. Στο πλαίσιο των γενικών ευρημάτων σε προχωρημένα κυρίως στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ανευρίσκεται περιφερική ή κεντρική κυάνωση, ψυχρά άκρα, ελαττωμένη διούρηση, αύξηση του ειδικού βάρους των ούρων, πρωτεϊνουρία και υπονατριουρία. Τέλος, παρατηρείται προοδευτική αύξηση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας, λόγω ελάττωσης της σπειραματικής διήθησης [222].

Εργαστηριακά ευρήματα καρδιακής ανεπάρκειας

Η μεγαλοκαρδία στην ακτινογραφία θώρακος αποτελεί το χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, μπορεί να απεικονίζεται συμφόρηση πνευμόνων με χαρακτηριστικά ευρήματα τη διάταση των πυλών, τη διάταση των φλεβών και την εμφάνιση οιδήματος του διάμεσου χώρου (γραμμές Kerley). Συχνά

παρατηρείται αναστροφή της αιμάτωσης του πνεύμονα προς τους άνω λοβούς. Η ηχοκαρδιογραφία Doppler απεικονίζει το μέγεθος και τη λειτουργικότητα των καρδιακών κοιλοτήτων, της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών. Η ηχοκαρδιογραφία συχνά αναδεικνύει τη διάγνωση της καρδιακής νόσου που οδήγησε στην καρδιακή ανεπάρκεια. Συμβάλλει ουσιωδώς στην εκτίμηση της καρδιακής παροχής, της συστολικής ή διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου, καθώς και της μυοκαρδιακής εφεδρείας. Η αύξηση των επιπέδων του BNP στο αίμα αποτελεί αξιόπιστο δείκτη διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμη και στα αρχικά στάδια. Η δοκιμασία κόπωσης σε συνδυασμό με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στην αναερόβιο και αερόβιο φάση, εκτιμά τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι απαραίτητο για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία συμβάλλει σημαντικά στην ποιοτική αξιολόγηση (τελοσυστολικός-τελοδιαστολικός όγκος, κλάσμα εξώθησης) και την ποσοτικοποίηση της σοβαρότητας της συστολικής δυσλειτουργίας της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας. Το Holter καρδιακού ρυθμού 24ώρου συντελεί στην αξιολόγηση της σοβαρότητας των υπερκοιλιακών ή κοιλιακών αρρυθμιών, καθώς και άλλων διαταραχών του ερεθισματογωγού συστήματος, που πιθανόν να συμμετέχουν στην κακή κλινική κατάσταση ή επιδείνωση του ασθενούς. Ο αιμοδυναμικός έλεγχος θεωρείται απαραίτητος για την ακριβή διάγνωση της αιτιολογίας και της έκτασης της νόσου. Ενδείκνυται για α) τον έλεγχο της βατότητας των στεφανιαίων αρτηριών β) τη μέτρηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων και των πιέσεων στην αορτή και το πνευμονικό δίκτυο γ) τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας δ) τον προσδιορισμό της οξυγόνωσης του αίματος (οξυμετρία) που λαμβάνεται από τις διάφορες κοιλότητες και τα μεγάλα αγγεία. Η βιοψία του μυοκαρδίου χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδος ή άλλων μη συχνών παθήσεων. Τελευταία, η μαγνητική τομογραφία αν και ακριβή σε κόστος, αρχίζει να αποκτά σημαντικά έδαφος στη διάγνωση επιλεγμένων περιστατικών [222].

Πρόγνωση

Η επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σημαντικά περιορισμένη. Η συνολική 5ετής θνησιμότητα όλων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι περίπου 50%, ενώ η θνησιμότητα τον πρώτο χρόνο σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να φθάσει το 75% [238,239]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 260.000 ασθενείς καταλήγουν από καρδιακή ανεπάρκεια κάθε χρόνο. Στη μελέτη

Framingham Heart αναδείχθηκε ότι από το 1948 έως το 1988 η μέση επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν τα 1,7 έτη για τους άνδρες και τα 3,2 έτη για τις γυναίκες. Πιο πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη Framingham κατέδειξαν βελτίωση της επιβίωσης σε άνδρες και γυναίκες [238]. Η επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατήρηση της συστολικής λειτουργίας μπορεί να είναι καλύτερη από την επιβίωση των ασθενών με μειωμένη συστολική λειτουργία [240]. Περισσότερο από το 90% των θανάτων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται σε καρδιαγγειακές αιτίες. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

α) Κλινικοί: Γενικά το ανδρικό φύλο, η στεφανιαία νόσος ως αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, η ύπαρξη τρίτου τόνου (S_3) ή αυξημένης σφαιγτιδικής φλεβικής πίεσης, η μικρή διαφορική και συστολική αρτηριακή πίεση, η υψηλή τάξη κατά NYHA και η μειωμένη ικανότητα άσκησης έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερη θνησιμότητα [241-245]. Όταν η κλάση κατά NYHA συνδυαστεί με τη μέγιστη κατανάλωση O_2 ($VO_2 \max$) που υπολογίζεται στη διάρκεια της άσκησης, η θνητότητα είναι 20% ανά έτος σε ασθενείς με κλάση III και $VO_2 \max = 10-15 \text{ ml/kg/min}$ και αυξάνεται σε 60% σε ασθενείς με κλάση IV και $VO_2 \max < 10 \text{ ml/kg/min}$. Επιπρόσθετοι κλινικοί προγνωστικοί δείκτες θνησιμότητας καρδιακής ανεπάρκειας θεωρούνται ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η αναπνοή Cheyne-Stokes, η υπνική άπνοια, η καρδιακή καχεξία και η καταστολή. Η παχυσαρκία, υποδηλώνει καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια [246-249].

β) Δομικοί: Ο καρδιοθωρακικός δείκτης που μετράται στην ακτινογραφία θώρακος αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη. Άλλες δομικές παράμετροι οι οποίες εκτιμώνται με το δισδιάστατο υπερηχογράφημα περιλαμβάνουν τον όγκο των κοιλιών, τη μάζα των κοιλιών, το δείκτη σφαιρικότητας, τη δευτερογενή ανεπάρκεια της μιτροειδούς ή της τριγλώχινας και τη διάταση του αριστερού κόλπου [250].

γ) Αιμοδυναμικοί: Ο καρδιακός δείκτης, ο δείκτης όγκου παλμού και το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η καρδιακή συχνότητα, οι συστηματικές και οι πνευμονικές αντιστάσεις, οι πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας και η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών συσχετίζονται αντίστροφα [251,252].

δ) Βιοχημικοί: Η παρατήρηση ότι υπάρχει ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα στην καρδιακή ανεπάρκεια, προήγαγε την

εξέταση των σχέσεων ανάμεσα σε μια ποικιλία βιοχημικών παραμέτρων και στην κλινική έκβαση. Έχουν αναφερθεί ισχυρές αντίστροφες συσχετίσεις ανάμεσα στην επιβίωση και στη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης, της ρενίνης, της αργινίνης βαζοπρεσίνης, της αλδοστερόνης, του ANP, του BNP και της ενδοθηλίνης-1166 στο πλάσμα [253-256]. Εκτός από τις καθιερωμένες νευροορμόνες πολλοί άλλοι βιολογικοί μεσολαβητές όπως, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες με κύριο εκπρόσωπο τον TNF-α, οι υποδοχείς TNFR-I και TNFR-II, το Fas, Fas-Ligand οι οποίοι είναι δείκτες απόπτωσης, αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και προβλέπουν τη δυσμενή έκβαση της νόσου. Τέλος, ο θάνατος σε ασθενείς με βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια επέρχεται είτε λόγω προοδευτικής ανεπάρκειας της αντλίας, είτε λόγω αιφνιδίου καρδιακού θανάτου απότοκου κάποιας αρρυθμίας. Οι συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές, η κοιλιακή ταχυκαρδία, ο αποκλεισμός αριστερού σκέλους και η κολπική μαρμαρυγή έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας και αιφνιδίου θανάτου [257,258].

Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Η χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της καταστροφής των μυοκαρδιακών κυττάρων και των διαφόρων αντισταθμιστικών μηχανισμών. Σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών δεν είναι μόνο η ανακούφιση από τα συμπτώματα, αλλά η μείωση της θνητότητας και της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η παράταση της επιβίωσης τους. Πρωταρχικός στόχος θεωρείται η αντιμετώπιση της αιτίας της καρδιακής ανεπάρκειας, όταν τούτο είναι εφικτό. Η αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου είναι επιβεβλημένη. Τέλος, ο κλινικός καρδιολόγος προκειμένου να αντιμετωπίσει την καρδιακή ανεπάρκεια στοχεύει στην ελάττωση του καρδιακού έργου, τη μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και την ενίσχυση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Η θεραπεία του κάθε ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται, με ιδιαίτερη προσοχή στον καθορισμό της υποκείμενης νόσου που είναι υπεύθυνη για την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επίσης και στην εκτίμηση του λειτουργικού σταδίου.

I) Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση-Υγιεινοδιαιτητική αγωγή.

Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται ο περιορισμός του άλατος στο φαγητό, η ελάττωση του σωματικού βάρους σε παχυσαρκία, η διακοπή του καπνίσματος, η αποφυγή υπερβολικής κόπωσης. Επίσης, η αποφυγή λήψης μεγάλης ποσότητας υγρών και η έγκαιρη αντιμετώπιση των εκλυτικών αιτίων επιδείνωσης του σταδίου της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν, βασικές προϋποθέσεις σωστής αντιμετώπισής τους.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, συνιστάται δίαιτα και ανάπαυση για χρονικό διάστημα τόσο, ώστε να αποκτηθεί επαρκής καρδιακή εφεδρεία. Μετά τη βελτίωση ο ασθενής ξεκινά τις ασχολίες και την άσκηση, ανάλογα πάντοτε με την λειτουργική του ικανότητα και δίχως υπερβολές σε οποιαδήποτε δραστηριότητα. Τέλος, σημαντικός θεωρείται ο περιορισμός των θερμίδων ανάλογα με την περίπτωση, του άλατος, του οινοπνεύματος και του καφέ.

II) Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η δακτυλίτιδα υπήρξε ο πρώτος φαρμακευτικός παράγοντας με θετική ινότροπο δράση, που χρησιμοποιήθηκε ευρέως στη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι καρδιακές γλυκοσίδες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και για τον έλεγχο της ανταπόκρισης της κοιλιακής συχνότητας σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης και της κολπικής μαρμαρυγής. Οι καρδιακές γλυκοσίδες ελαττώνουν την κοιλιακή συχνότητα, γεγονός το οποίο βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και τα συμπτώματα [259]. Η διγοξίνη που κυρίως χρησιμοποιείται, δεν επηρεάζει τη θνησιμότητα, αλλά είναι δυνατό να μειώσει τον αριθμό και τη συχνότητα των νοσοκομειακών εισαγωγών σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, οι οποίοι βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό [260]. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (A-MEA) συνιστώνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 40-45%, με ή χωρίς συμπτώματα [211]. Σε ασυμπτωματικούς

ασθενείς με αποδεδειγμένα επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας θα πρέπει να χορηγούνται A-MEA με στόχο την πρόληψη ή την καθυστέρηση ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι A-MEA επίσης, μειώνουν τον κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και αιφνιδίου θανάτου [261,262]. Οι A-MEA βελτιώνουν την επιβίωση, τα συμπτώματα, τη λειτουργική ικανότητα και ελαττώνουν τις εισαγωγές στα νοσοκομεία. Τα διουρητικά είναι απαραίτητα στη θεραπεία της συμπτωματικής υπεροφόρτωσης υγρών, που εκδηλώνεται ως πνευμονική συμφόρηση και περιφερικό οίδημα. Η χρήση τους βελτιώνει άμεσα τη δύσπνοια και αυξάνει την ανοχή στην κόπωση [263]. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες να προσδιορίζουν την αποτελεσματικότητα των διουρητικών, σε ό,τι αφορά τα συμπτώματα και την επιβίωση. Τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι τα διουρητικά της αγκύλης, τα θειαζιδικά παράγωγα και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως οι αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης, οι οποίοι συνιστώνται σε συνδυασμό με την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, όπου βελτιώνουν την επιβίωση και ελαττώνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [264,265]. Οι β-αναστολείς επιβάλλεται να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς (στάδιο κατά NYHA II-IV) που πάσχουν από ήπια σταθερή, μέτρια ή και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικής ή μη-ισχαιμικής αιτιολογίας ως συστηματική θεραπεία σε συνδυασμό με διουρητικά και A-MEA, εκτός εάν υπάρχει σοβαρή αντένδειξη. Οι β-αναστολείς έχει δείχθει ότι μειώνουν τον αριθμό και τη συχνότητα των νοσηλειών, βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα και συμβάλλουν στη βελτίωση συνολικά της κλινικής πορείας της νόσου. Επίσης, οι β-αναστολείς συνιστώνται σε συμπτωματική ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, όπου έχει βρεθεί ότι, σε συνδυασμό με A-MEA μειώνουν τη θνησιμότητα [266,267]. Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σε συμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ανέχονται τους A-MEA και ελαττώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, όταν χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και σε συνδυασμό με A-MEA σε ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί, όπου επίσης ελαττώνουν τη θνητότητα [268,269]. Εκτός της σταθερής φαρμακευτικής θεραπείας που προαναφέραμε, η ινοτροπή υποστήριξη με φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η ντοπαμίνη, η δοβουταμίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III, χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας που εκδηλώνεται με μειωμένη καρδιακή παροχή

και αιμοδυναμική επιβάρυνση. Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι η λεβοσιμενδάνη, ένας ευαίσθητοποιητής ασβεστίου, μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου [270]. Επίσης, η νεσιριτίδη, το ανασυνδυνασμένο ανθρώπινο BNP, έχει δείχθει ότι όταν χορηγηθεί, δρα αποτελεσματικά μειώνοντας τη δύσπνοια και προκαλώντας σημαντική αγγειοδιαστολή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η κλινική εμπειρία όμως από τη χρήση της νεσιριτίδης είναι περιορισμένη.

Τέλος, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα δεν περικλείονται στη σταθερή φαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, παρά μόνο χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και αντιμετώπιση αρρυθμιών, όπως η κολλική μαρμαρυγή, ο κολλικός πτερυγισμός, η μη εμμένουσα και η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Συνηθέστερα χρησιμοποιείται η αμιωδαρόνη, η οποία θεωρείται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών, όπως επίσης είναι δυνατό να συμβάλλει στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κολλική μαρμαρυγή. Παρόλα αυτά, δε δικαιολογείται η χρήση της στην “standard” φαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας [271,272].

Επεμβατική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Η επεμβατική προσπάθεια αντιμετώπισης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει την εμφύτευση αμφικοιλιακών βηματοδοτών και απινιδιστών με πολύ ενθαρρυντικά, έστω και βραχυχρόνια αποτελέσματα, με δεδομένο ότι συμβάλλουν στον καλύτερο συγχρονισμό κατά τη συστολή των κοιλιών βελτιώνοντας τα συμπτώματα και το λειτουργικό στάδιο της νόσου και στην πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου από κακοήθη αρρυθμία, αντίστοιχα. Σημαντική επίσης θεωρείται η χειρουργική διόρθωση της υποκείμενης νόσου. Έτσι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια ωφελούνται από την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, όταν προηγούμενα έχει αναδειχθεί με κλινικό κριτήριο ή απεικονιστικές μεθόδους η ύπαρξη αναστρέψιμης ισχαιμίας.

Εξάλλου, η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδος σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία και σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς, είναι δυνατό να συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων σε επιλεγμένους ασθενείς. Επιπροσθέτως η τοποθέτηση συσκευών υποστήριξης της μίας ή και των δύο κοιλιών (ventricular assist devices) φαίνεται ότι κερδίζει σημαντικό έδαφος, παρότι περιορισμένη, στην

υποστήριξη ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, όπου οι υπόλοιπες θεραπείες κυρίως φαρμακευτικές έχουν αποτύχει. Οι παραπάνω συσκευές χρησιμοποιούνται ως γέφυρα προς μεταμόσχευση καρδιάς, η οποία αποτελεί τη μοναδική και αποκλειστική θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα τελευταία χρόνια μελετώνται και δοκιμάζονται η κυτταρική και η γονιδιακή θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα τελικά αποτελέσματα των μελετών αναμένονται με ιδιαίτερη προσμονή από την επιστημονική κοινότητα, αλλά και τους πάσχοντες από την νόσο. Τέλος, αρκετά στοιχεία από διάφορες μελέτες αποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [273].

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια διαταραχή, η οποία αρχικά εκδηλώνεται ως δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και κορυφώνεται ως συμπτωματική υπερφόρτωση υγρών και χαμηλή παροχή των τελικών οργάνων [274,275]. Οι ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου είναι πρακτικά ασυμπτωματικοί, πιθανότατα εξαιτίας των αντιροπιστικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα, τις νευροορμόνες και τις μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του καρδιακού μυός [275]. Παρόλα αυτά, η συστολική δυσλειτουργία είναι δυνατό να εξελιχθεί παρά τις όλες διεργασίες προσαρμογής, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου δεν παρατηρείται πρόσφατη μυοκαρδιακή βλάβη [233, 274-276].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας, ταξινομούν το σύνδρομο της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε 4 στάδια εκ των οποίων τα αρχικά δύο (Στάδια Α και Β) χαρακτηρίζονται ως ασυμπτωματικά. Το στάδιο Α περιλαμβάνει «υψηλού κινδύνου» ασθενείς για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, δίχως όμως δομική ανωμαλία της καρδιάς. Οι παραπάνω ασθενείς πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή γνωστή αθηρωματική νόσο. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μεταπίπτουν στο στάδιο Β, το οποίο αναφέρεται σε μυοκαρδιακή βλάβη, δίχως συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [277].

Ως ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (left ventricular systolic dysfunction-LVSD), χαρακτηρίζεται η δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, η οποία δεν περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Στις περισσότερες σχετικές μελέτες αναφέρεται, ότι η συχνότητα εμφάνισης της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας κυμαίνεται από 0,9% έως 12,9%. Η παραπάνω διακύμανση οφείλεται στο διαφορετικό σχεδιασμό της κάθε μελέτης και εξαρτάται από τον αριθμό, τα χαρακτηριστικά του δείγματος και την μέθοδο που κατατάσσει τους συμμετέχοντες ως ασυμπτωματικούς [278-281]. Επιπροσθέτως, η κλινική αυτή οντότητα παρατηρείται συχνότερα στο ανδρικό φύλο, τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή.

Η πλέον εξειδικευμένη μέθοδος ανάδειξης και υπολογισμού της συστολικής δυσλειτουργίας, θεωρείται το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) [207]. Το ανώτερο και το κατώτερο όριο του

κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, το οποίο ορίζει τη συστολική δυσλειτουργία θεωρείται το 54% και το 30%, αντίστοιχα.

Έχει δειχθεί, ότι η ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας συνδέεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Τα δεδομένα πέντε τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες συμπεριέλαβαν συνολικά 3.500 ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, καταδεικνύουν ότι η ετήσια συχνότητα εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται από 4,9% έως 20%, ενώ η ετήσια θνητότητα από 5,1% έως 10,5% [261,262,283,284].

Έχει αποδειχθεί, ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είναι δυνατό να καθυστερήσει ή να παρεμποδίσει την έναρξη των συμπτωμάτων της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [261,262].

Συμπερασματικά, αναδεικνύεται ότι οι ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Κρίνεται επομένως αναγκαία, η σχεδίαση αλλά και η ολοκλήρωση προγραμμάτων αθρόας εξέτασης του πληθυσμού (screening), τα οποία θα συμβάλλουν στην ανίχνευση αλλά και την έγκαιρη αντιμετώπιση της κλινικής αυτής οντότητας. Τα τελευταία χρόνια, η ολοένα και μεγαλύτερη χρήση ορισμένων δεικτών, όπως τα νατριουρητικά πεπτίδια ή οι κυτταροκίνες, αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες δημιουργίας προγραμμάτων ελέγχου του πληθυσμού, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [284].

ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τα τελευταία χρόνια οι βιολογικοί δείκτες αποτελούν χρησιμότερα εφόδια, τα οποία συμβάλλουν στη διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου αλλά και τους θεραπευτικούς χειρισμούς των καρδιαγγειακών νόσων. Οι δράσεις αλλά και οι κλινικές εφαρμογές πολλών νεώτερων βιολογικών δεικτών βρίσκονται υπό συνεχή επιστημονική διερεύνηση. Οι πλέον σημαντικοί δείκτες θεωρούνται τα καρδιακά νατριουρητικά πεπτίδια, τα οποία αποτελούν μια οικογένεια δομικά σχετιζόμενων πεπτιδίων και είναι χρήσιμα στη διατήρηση της ομοιόστασης του νατρίου και του ύδατος στον οργανισμό. Τα νατριουρητικά πεπτίδια, περιλαμβάνουν, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP), το εγκεφαλικό ή Β (Brain ή Β-type) νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), το (C-type) νατριουρητικό πεπτίδιο και την πρωτεΐνη urodilatin.

Βιοχημεία των νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP συντίθενται και αποθηκεύονται ως πρόδρομες προορμόνες, το 126 αμινοξύ ANP και το 108 αμινοξύ BNP. Οι προορμόνες αυτές κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια και διαθέτουν ξεχωριστές θέσεις σύνθεσης αλλά και διαφορετικούς μηχανισμούς ρύθμισης. Τα σημεία σύνθεσης της ANP προορμόνης είναι τα κύτταρα του κολπικού μυοκαρδίου, όπου εκεί συντίθεται μια 151 αμινοξυ-προορμόνη [285]. Στη συνέχεια, η απόσυρση ενός 25 αμινοξυ-πεπτιδίου από το αμινο-τελικό άκρο της προορμόνης λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και έτσι σχηματίζεται η τελική μορφή του ANP, που αποθηκεύεται στο κολπικό μυοκάρδιο, η 126 αμινοξυ-προορμόνη. Το 126 αμινοξύ ANP αποτελείται από 4 βιολογικά ενεργά πεπτιδικά τμήματα: τα αμινοξέα 1-30 {Pro ANF (Atrial Natriuretic Factor) 1-30, γνωστό ως μακράς δράσης διεγέρτη νατρίου}, 31-67 (Pro ANF 31-67, γνωστός για την αγγειοδιασταλτική δράση του), 79-98 (Pro ANF 79-98 γνωστό για τη δράση του στην έκκριση καλίου) και 99-126 (ANF κολπικός νατριουρητικός παράγων). Το BNP απομονώθηκε αρχικά το 1988 από εγκεφάλους χοιρινών, γιαυτό και αποκαλείται Brain (εγκεφαλικό) νατριουρητικό πεπτίδιο. Στον άνθρωπο όμως συντίθεται και εκκρίνεται από το κοιλιακό μυοκάρδιο [286]. Η

ανάλυση της ακολουθίας της προορμόνης BNP ανέδειξε ότι αποτελείται από 134 αμινοξέα. Στη συνέχεια, ακολουθεί ένας διαχωρισμός από το αρχικό μόριο και σχηματίζεται το 108-αμινοξύ ProBNP. Στη συνέχεια, διαχωρίζεται μια ακολουθία 32 αμινοξέων από το ProBNP και διαμορφώνεται η τελική μορφή του ανθρώπινου BNP, το οποίο αποτελεί μια βιολογικά ενεργή ορμόνη, που ανευρίσκεται στο πλάσμα, με δύο τμήματα το C-τελικό τμήμα και το αμινοτελικό τμήμα (NT-ProBNP) [287-289].

Υποδοχείς των νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποδίδουν τις βιολογικές τους δράσεις με το να συνδέονται σε υψηλής συγγένειας (high-affinity) υποδοχείς στις επιφάνειες των οργάνων – στόχων. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί οι NPR-A, NPR-B και NPR-C (όπου NPR: Natriuretic Peptide Receptors), για το ANP και BNP αντίστοιχα. Οι NPR-A και NPR-B αποτελούν μεμονωμένες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες διατηρούν 44% ομολογία μεταξύ των εξωκυττάρων τμημάτων σύνδεσης και χρησιμοποιούν τον «καταράκτη σήμανσης» της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic-guanosine monophosphate signaling cascade). Η γουανυλική κυκλάση (guanylyl-cyclase) και η ομολογία κινάσης (kinase homology), αποτελούν το ενδοκυττάριο τμήμα των υποδοχέων. Το μεν πρώτο, αποτελείται από 250 αμινοξέα και παρουσιάζει 88% ομολογία με τους δύο υποδοχείς, το δε δεύτερο αποτελείται από 280 αμινοξέα και παρουσιάζει 63% ομολογία με τους NPR-A και NPR-B [290]. Το καθένα από τα νατριουρητικά πεπτίδια αλληλεπιδρά με διαφορετική κινητική με τους υποδοχείς. Έτσι, οι δύο υποδοχείς NPR-A και NPR-B συνδέονται με τη γουανυλική-κυκλάση και ενεργοποιούν την αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων του C-GMP (cyclic-guanosine monophosphate), το οποίο αποτελεί το δεύτερο μεταφορέα της δράσης των νατριουρητικών πεπτιδίων. Ο NPR-C αποτελεί τον τρίτο υποδοχέα των νατριουρητικών πεπτιδίων ο οποίος μέσω πρωτεόλυσης από ενδοπεπτιδάσες συμβάλλει στην κάθαρση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο πλάσμα [291].

Μηχανισμοί έκκρισης των νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα νατριουρητικά πεπτίδια παράγονται και εκκρίνονται μέσω πολλαπλών ερεθισμάτων και μηχανισμών. Το 28-αμινοξύ ANP (99-126) συντίθεται στο κοιλιακό μυοκάρδιο των φυσιολογικών ατόμων, αλλά και

στο κοιλιακό μυοκάρδιο σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και απελευθερώνεται μέσω του στεφανιαίου κόλπου [286]. Μεταγενέστερη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα του ANP σχετίζονται ισχυρότερα με την αύξηση του όγκου παρά με την αύξηση των πιέσεων των κόλπων [292]. Εξάλλου, οι Edwards και συν. επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα και ανέδειξαν ότι η αύξηση της ενδοκοιλοτικής πίεσης στους κόλπους η οποία προκαλείται από σύσπαση των μεγάλων αρτηριών με συνέπεια την αύξηση της τάσης στους κόλπους, συντελεί στην απελευθέρωση ANP [293]. Το BNP κατά κύριο λόγο, απελευθερώνεται από το κοιλιακό μυοκάρδιο σε υγιείς, αλλά και σε όσους πάσχουν από διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια. Οι Maeda και συν. έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του BNP και της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας [294]. Η μελέτη των Yoshimura και συν. ανέδειξε ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων του BNP και της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, σε ασθενείς με διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια [295]. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η έκκριση του BNP στο πλάσμα αντικατοπτρίζει την υπερφόρτιση της αριστερής κοιλίας και όχι των κόλπων. Όπως το ANP, έτσι και το BNP εκκρίνεται στην κυκλοφορία μέσω του στεφανιαίου κόλπου [296]. Τέλος, έχει φανεί ότι τα επίπεδα του ANP και του BNP στο πλάσμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, σχετίζονται με την αύξηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης και της ενδοθηλίνης-1, συμπληρώνοντας έτσι το ρυθμιστικό νευροορμονικό μηχανισμό που ενεργοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια [294].

Βιολογικές δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποδίδουν τις βιολογικές τους δράσεις μετά από δέσμευση με τους υποδοχείς τους. Εξωγενής χορήγηση των 4 πεπτιδίων της ANP προορμόνης (1-30, 31-67, 79-98 και 99-126) προκαλεί αγγειοδιαστολή, αύξηση της διούρησης, καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, νατριούρηση και/ή καλιούρηση. Οι Vesely και συν. έδειξαν ότι τα ProANP (1-30, 31-67, και 99-126) έχουν νατριουρητικές και διουρητικές ιδιότητες, όπως επίσης ότι προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης [297]. Εξάλλου, το ProANP (79-98), ενεργοποιεί την έκκριση καλίου, ενώ το ProANP (31-67) συντηρεί το κάλιο στον οργανισμό παρεμποδίζοντας τη Na^+/K^+ ATPase στα μυελώδη κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων. Ο μηχανισμός αυτής της αντιρροπούμενης δράσης παραμένει αδιευκρίνιστος [297-300].

Τα ProANP (1-30, 31-67, 99-126) προάγουν τη νατριούρηση αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) στους νεφρούς, ενεργοποιώντας αρχικά τη γουανυλική κυκλάση [301]. Το cGMP ενεργοποιεί στο εγγύς σωληνάριο του νεφρού την αντλία Na^+/H^+ , αυξάνοντας έτσι την μεταφορά του Νατρίου στα άπω σωληνάρια [301,302]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια μεταβάλλουν την αιμοδυναμική της μυελώδους μοίρας του νεφρού, αυξάνοντας την περισωληναριακή τριχοειδική πίεση. Οι Mendez και συν. ανέδειξαν ότι, η αυξημένη περισωληναριακή τριχοειδική πίεση παρεμποδίζει την επαναρρόφηση υγρών και ηλεκτρολυτών από τα σωληνάρια και προδιαθέτει σε νατριούρηση και διούρηση [303]. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο αναστέλλει την επαναρρόφηση νατρίου στα έσω μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια αυξάνοντας έτσι την απέκκρισή του [304]. Ειδικότερα, το ANP (99-126) σχετίζεται με μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή έκκρισης της αλδοστερόνης, ενώ το ProANP (31-67) διαθέτει μια ξεχωριστή ιδιότητα, μέσω της οποίας προάγει τη νατριούρηση μέσω παραγωγής προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες προκαλούν νατριούρηση αναστέλλοντας την ανταλλαγή νατρίου στα αθροιστικά σωληνάρια [299].

Τα ProANP (1-30, 31-67), όπως επίσης και η προορμόνη (1-98) έχουν μακρύτερο χρόνο ημιζωής συγκριτικά με το ANP (99-126). Παρά το ότι τα ProANP 1-30, 31-67 και 99-126 έχουν παρόμοιες διουρητικές και νατριουρητικές ιδιότητες, οι παρατεταμένοι χρόνοι ημίσειας ζωής των δύο πρώτων, εξηγούν την έντονη και παρατεταμένη διουρητική και νατριουρητική τους δράση [305,306].

Οι βιολογικές δράσεις του BNP είναι παρόμοιες σε υγιή πληθυσμό [307]. Οι Holmes και συν. έδειξαν ότι εγχύσεις BNP σε υγιείς άνδρες είχε σαν αποτέλεσμα διπλάσια του φυσιολογικού απέκκριση νατρίου, 50% ελάττωση της ρενίνης του πλάσματος, της αγγειοτενσίνης II και της έκκρισης αλδοστερόνης, όπως και σημαντική μείωση του όγκου του πλάσματος [289]. Επιπροσθέτως, η νατριούρηση, η μείωση του όγκου του πλάσματος και η αναστολή της έκκρισης της αλδοστερόνης, είναι σχεδόν όμοιες σε περίπτωση χορήγησης ίσων ποσοτήτων ANP και BNP με εξαίρεση μια μικρού βαθμού αύξηση του cGMP, μετά από χορήγηση BNP. Με βάση το παραπάνω πιθανολογείται η ύπαρξη ενός μη ταυτοποιημένου υποδοχέα ο οποίος εμπλέκεται στο μηχανισμό δράσης του BNP [289,308,309].

Μεταβολισμός των νατριουρητικών πεπτιδίων

Οι κύριοι μηχανισμοί μεταβολισμού των νατριουρητικών πεπτιδίων περιλαμβάνουν την ενζυμική αποδόμηση από την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (Neutral endopeptidase) και την ενδοκυττάρωση, η οποία προάγεται από τον υποδοχέα NPR-C. Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση είναι μια μεταλλοπρωτεάση ψευδαργύρου, η οποία κατανέμεται στο ενδοθήλιο, αλλά ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια [310]. Οι υποδοχείς NPR-C αποτελούν τους σημαντικότερους σε αριθμό και λειτουργία υποδοχείς των νατριουρητικών πεπτιδίων και κατανέμονται στο αγγειακό ενδοθήλιο, στις λείες μυικές ίνες των αγγείων, στα επινεφρίδια, τους νεφρούς και την καρδιά. Οι Charles και συν. έδειξαν ότι η αναστολή της ενδοπεπτιδάσης και του NPR-C υποδοχέα συνεπάγονταν παρόμοιες αυξήσεις των ANP, BNP και cGMP, γεγονός που αποδεικνύει ότι και οι δύο οδοί κατέχουν ισότιμες θέσεις στην κάθαρση των νατριουρητικών πεπτιδίων [311]. Η αποδόμηση του BNP είναι βραδύτερη από αυτήν του ANP με 7πλάσιο μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (22,6 λεπτά για το BNP και 3,5 λεπτά για το ANP) [289]. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η απελευθέρωση του ANP ρυθμίζεται από μηχανισμούς αρνητικού feedback. Το παραπάνω περιγράφηκε πρώτα από τους Vesely και συν., οι οποίοι παρατήρησαν, ότι εξωγενείς εγχύσεις των ANP προορμονών είχαν σαν αποτέλεσμα την ενδογενή μείωση αυτών [312]. Ομοίως, η απελευθέρωση του ενδογενούς ANP μειώνεται σε αντιστοιχία με την ελάττωση της τάσης του κοιλιακού μυοκαρδίου, η οποία προκαλείται από την διούρηση, που αυξάνεται από τα νατριουρητικά πεπτιδία.

Τα νατριουρητικά πεπτιδία στην κλινική πράξη

Αν και το ANP έχει ένα ευνοϊκό φαρμακολογικό προφίλ στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι θεραπευτικές δοκιμές με ANP ήταν απογοητευτικές εξαιτίας του σύντομου βιολογικού χρόνου ημιζωής του, την αντίσταση των τελικών οργάνων, την ανάπτυξη φαρμακολογικής αντοχής και των ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών επιδράσεων [313]. Τα αποτελέσματα με το BNP ήταν πιο ελπιδοφόρα [314-316]. Έτσι παρασκευάστηκε και εγκρίθηκε το ανασυνδυασμένο ανθρώπινο BNP (hBNP), η νεσιριτίδη, η οποία μετά από συνεχή έγχυση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε ότι προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξάνει την καρδιακή παροχή [314-318]. Η αγγειοδιαστολή δεν συνοδευόταν από νευροορμονική ενεργοποίηση πιθανότατα εξαιτίας της καταστολής του συμπαθητικού συστήματος [319]. Σε κλινικές δοκιμές που αφορούσαν

ασθενείς νοσηλευόμενους για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η νεσιριτίδη έχειδειχθεί ότι βελτιώνει την αιμοδυναμική και την κλινική κατάσταση [316-318].

Επιπλέον, η νεσιριτίδη είναι λιγότερο αρρυθμογενής από ότι η δοβουταμίνη, προκαλεί σοβαρή υπόταση, ενώ συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη, παρήγαγε γρηγορότερη ανακούφιση από τα συμπτώματα δύσπνοιας και ταχύτερη μείωση στην αυξημένη πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών [317].

Τέλος, μια άλλη προσέγγιση στη χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι η υποδόρια χορήγησή τους σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσέγγιση αυτή λειτουργεί στα ζωικά μοντέλα της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ οι αρχικές μελέτες σε ανθρώπους παρέχουν υποσχέσεις [320,321].

ΟΙ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Οι περισσότερες και σημαντικότερες κυτταρικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος ρυθμίζονται από διαλυτούς μεσολαβητές που καλούνται κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες ή κυτταροκίνες αποτελούν μια πολυσύνθετη ομάδα, η οποία συντελείται από ενδοκυττάρια πεπτίδια και γλυκοπρωτεΐνες με μοριακά βάρη από 15 έως 60 kilodaltons [kDa], τα περισσότερα από τα οποία δεν σχετίζονται δομικά ή γενετικά μεταξύ τους. Μερικές εκατοντάδες κυτταροκίνες έχουν ταυτοποιηθεί έως σήμερα. Κάθε μία από αυτές εκκρίνεται ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα από ποικίλους τύπους κυττάρων και επιδρά χαρακτηριστικά στην ανάπτυξη, την κινητικότητα, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των κυττάρων-στόχων. Συνολικά, δεν αποτελούν μονάχα ρυθμιστές της ανοσολογικής ή της φλεγμονώδους απάντησης, αλλά συμμετέχουν δραστικά στη διαδικασία επούλωσης, την αιμοποίηση, την αγγειογένεση, το μηχανισμό ενδαγγειακής πήξης, την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών, την απόπτωση των μυοκαρδιακών και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι κυτταροκίνες θεωρούνται εξαιρετικά δυναμικά μόρια, τα οποία δρουν σε συγκεντρώσεις 10^{-9} - 10^{-15} M, συνδεδεμένα σε εξειδικευμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων. Σε αντίθεση με τις ενδοκρινείς ορμόνες, που παράγονται από συγκεκριμένους αδένες και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, οι κυτταροκίνες παράγονται από «τοπικά» κύτταρα και ιστούς. Μερικές από αυτές όπως, ο αυξητικός παράγων μετατροπής (Transforming Growth Factor-TGFβ), η ερυθροποιητίνη (EPO), ο παράγων των αρχέγονων κυττάρων (stem cell factor), οι οποίες ανευρίσκονται φυσιολογικά σε ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο περιφερικό αίμα και δρουν σε απομακρυσμένα κύτταρα-στόχους. Οι περισσότερες των κυτταροκινών, εκτός εάν για κάποιο λόγο υπερπαράγονται, δρουν «τοπικά», σε «κοντινές αποστάσεις», είτε παρακρινικά σε γειτονικά κύτταρα, είτε αυτοκρινώς στα κύτταρα παραγωγής τους, είτε απευθείας στη μεμβράνη των κυττάρων-στόχων.

Η ονοματολογία τους δε σχετίζεται με τις δόκιμες σχέσεις και τις δράσεις τους μεταξύ των μορίων. Μερικές από αυτές ορίζονται ως ιντερλευκίνες (IL) και διαφοροποιούνται μεταξύ τους από ένα αύξοντα αριθμό, ενώ άλλες έχουν διατηρήσει τα περιγραφικά και άλλοτε παραπλανητικά ιστορικά τους ονόματα. Κάποιες κυτταροκίνες κατατάσσονται σε ευρύτερες ομάδες-οικογένειες ανάλογα με τις δράσεις αυτών και των υποδοχέων τους. Εξάλλου, λεμφοκίνες (lymphokines), καλούνται οι κυτταροκίνες οι οποίες παράγονται από λεμφοκύτταρα, ενώ όσες παράγονται από μονοκύτταρα ή μακροφάγα καλούνται μονοκίνες (monokines). Μια συγκεκριμένη κυτταροκίνη είναι δυνατό να εκκρίνεται

μεμονωμένα, ή μαζί με άλλες ως τμήμα μιας συντονισμένης απάντησης σε κάποιο ερέθισμα. Πολλές από τις δράσεις τους είναι όμοιες και αλληλοκαλύπτονται, ενώ άλλες είναι αντίθετες και ανταγωνιστικές. Επιπροσθέτως, είναι πιθανό μια κυτταροκίνη να προκαλέσει την παραγωγή και την έκφραση άλλων κυτταροκινών ή μεσολαβητών, ενεργοποιώντας έτσι τη δημιουργία ενός «καταράκτη» βιολογικών διεργασιών και επακόλουθων. Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται στους παθογενετικούς μηχανισμούς πολλών διαταραχών, όπου ενοχοποιείται η φλεγμονή ως αιτιολογικός παράγων. Ειδικότερα, οι φλεγμονώδεις αυτοί μεσολαβητές διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στη παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης, στην ιογενή μυοκαρδίτιδα, σε σηπτικές καταστάσεις, στην απόρριψη καρδιακών μοσχευμάτων, αλλά και στο σύνδρομο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [322-327].

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (Tumor necrosis factor TNF-a)

Ο TNF-a, ή καχεκτίνη, έλαβε την ονομασία του εξαιτίας των κυτταροτοξικών του δράσεων κατά των όγκων, *in vitro* και *in vivo*. Το μόριο του παράγοντα νέκρωσης όγκου, είναι ένα πολυπεπίδιο το οποίο αποτελείται από 157 αμινοξέα και ανιχνεύεται, είτε ως διαλυτή μορφή στην κυκλοφορία, είτε συνδεδεμένο με την κυτταρική μεμβράνη [328]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής του TNF-a υπό δύο μορφές, του κυτταρικά σχετιζόμενου και του συνδεδεμένου με την μεμβράνη [329]. Άλλα κύτταρα που απελευθερώνουν TNF-a, περιλαμβάνουν τα λεμφοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, τα λεία μυικά κύτταρα και τα μαστοκύτταρα [329]. Επιπροσθέτως, ο TNF-a θεωρείται ότι συμμετέχει ενεργά σε ένα δίκτυο ανοσολογικών και φλεγμονωδών διεργασιών. Έτσι, ενεργοποιεί τα μακροφάγα και άλλα είδη κυττάρων τα οποία στη συνέχεια παράγουν τον ίδιο τον TNF-a και άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), καθώς και η χαμηλού μοριακού βάρους ιντερλευκίνη-8 (IL-8) [322].

In vivo, φαίνεται ότι η έκφραση του TNF-a σχετίζεται με τους ιστούς. Ειδικότερα, στην εμβρυική ζωή, παράγεται αρχικά από το θύμο αδένα. Στη συνέχεια, μετά από ενεργοποίηση μιας λιποπολυσακχαρίδης, παράγεται από τους νεφρούς, το πάγκρεας, τη μήτρα, τις σάλπιγγες, όπως επίσης και την καρδιά [330]. Στα ανθρώπινα μακροφάγα, αρχικά συντίθεται ως μία μη-γλυκοζυλιωμένη διαμεμβρανική πρωτεΐνη με 25 kDa περίπου, μοριακό βάρος. Ακολούθως, ένα τμήμα με μοριακό βάρος

17 kDa αποσπάται από την πλασματική μεμβράνη του μακροφάγου και έτσι παράγεται η διαλυτή μορφή του TNF-a, η οποία ανευρίσκεται στην κυκλοφορία ως ένα σταθερό ομοτριμερές με 51 kDa μοριακό βάρος. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (10^{-10} mol/L) ο TNF-a δρα πρωταρχικά παρακρινικά ή αυτοκρινώς στα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζοντας έτσι τη φλεγμονώδη απάντηση και διευκολύνοντας την ίαση των ιστών. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ($\geq 10^{-10}$ mol/L), η παραγωγή του ξεπερνά κατά πολύ τον υπάρχοντα αριθμό των εξειδικευμένων σε κάθε ιστό υποδοχέων, με συνέπεια να «ξεχειλίζει» και να απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου δρα σαν ενδοκρινής ορμόνη και προάγει την καχεξία, συμμετέχει στο μηχανισμό μικροαγγειακής πήξης και προκαλεί υπόταση [331].

Η δράση του TNF-a στην καρδιακή λειτουργία εξαρτάται από το ποσοστό, αλλά και τη διάρκεια έκφρασής του. Μια βραχυχρόνια έκφρασή του, θα μπορούσε να μεταφράζεται ως μια απάντηση προσαρμογής σε διαφορετικές μορφές στρες, στις οποίες υποβάλλεται το μυοκάρδιο. Αντιθέτως, μια μακροχρόνια, πιθανότατα να αποβεί επιβλαβής και να προκαλέσει καρδιακή απορρύθμιση.

Οι Levine και συν. πρώτοι το 1990, ανακοίνωσαν ότι τα επίπεδα του TNF-a αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), εγείροντας την υποψία ότι το συγκεκριμένο μόριο, θα μπορούσε να εμπλέκεται στην παθογένεση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [332]. Σε μια άλλη μελέτη, η έγχυση ενδοτοξίνης σε ανθρώπους είχε σα συνέπεια την αύξηση των επιπέδων του TNF-a και την ελάττωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας [333]. Επίσης, ανακοινώθηκαν μελέτες όπου εγχύσεις TNF-a σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε αντινεοπλασματική θεραπεία είχαν σαν αποτέλεσμα την πρόκληση σημαντικής υπότασης [334,335]. Αρκετά αργότερα οι Bristow και συν. παρατήρησαν ότι αυξημένα επίπεδα TNF-a ενέχονται στην παθογένεση της μυοκαρδιοπάθειας [336]. Συμπερασματικά, η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη συμμετέχει τουλάχιστον εν μέρει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της επιδείνωσης του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας, ενεργοποιώντας την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, προάγοντας την κοιλιακή αναδιαμόρφωση (remodeling), προκαλώντας απώλεια των μυοκυττάρων, μέσω νέκρωσης και απόπτωσης και καταστέλλοντας τη μυοκαρδιακή λειτουργία μέσω των οδών του νιτρικού οξέος και της σφίγγομυελινάσης [337,338].

Τέλος, οι Mann και συν. σχεδίασαν και χορήγησαν ένα πρωτότυπο μόριο anti-TNF-a, (Etanercept), το οποίο φαίνεται ότι έχει ευεργετική δράση στην καρδιακή λειτουργία, αλλά και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με βαρεία χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [338].

Υποδοχείς του TNF-a (TNFR-I, TNFR-II)

Οι δράσεις του TNF-a ξεκινούν μετά από τη σύνδεσή του με ένα υποδοχέα χαμηλής συγγένειας και μοριακό βάρος 55 kDa και/ή ένα δεύτερο υψηλής συγγένειας και μοριακό βάρος 75 kDa. Η σηματοδότηση των ενδοκυττάρων διεργασιών λαμβάνει χώρα μετά από δέσμευση της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης με τους υποδοχείς της (TNFR-I, TNFR-II). Τα εξωκυττάρια τμήματα των δύο υποδοχέων του TNF-a σχηματίζονται από χαρακτηριστικά επαναλαμβανόμενα μόρια κυστεΐνης. Αντιθέτως, τα ενδοκυττάρια τμήματα τους διαφέρουν, υποδηλώνοντας έτσι, ότι ο καθένας απ' αυτούς χαρακτηρίζεται από ξεχωριστή οδό σηματοδότησης των κυτταρικών διεργασιών. Τα εξωκυττάρια τμήματα των δύο υποδοχέων αποβάλλονται από τις κυτταρικές μεμβράνες και είναι δυνατό να ανιχνευθούν ως διαλυτές μορφές (sTNFR-I, sTNFR-II) στα ούρα και το περιφερικό αίμα [339]. Αυτές οι διαλυτές πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για την λειτουργική ρύθμιση του TNF-a, είτε παρεμποδίζοντας τη σύνδεση των τριμερών του TNF-a στους μεμβρανικούς υποδοχείς, είτε αναστέλλοντας την αποδόμηση των τριμερών του σε ανενεργά μονομερή [340]. Έχει δειχθεί ότι σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις οι υποδοχείς πιθανό να δρουν ως «αποθήκες» βραδείας απελευθέρωσης (slow-release reservoirs) του TNF-a, αυξάνοντας έτσι το χρόνο ημίσειας ζωής του [341]. Η σταθεροποίηση του TNF-a από τους διαλυτούς υποδοχείς του είναι παρόμοια με εκείνη των ενζύμων από το υπόστρωμά τους. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι διαλυτοί υποδοχείς αναστέλλουν την παθολογική αύξηση της δραστηριότητας του TNF-a [342]. Υπό αυτές τις συνθήκες δρουν ως αντι-TNF μόρια, σχηματίζοντας συμπλέγματα υψηλής συγγένειας δέσμευσης με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου. Η απόσπαση των υποδοχέων από την κυτταρική μεμβράνη και η ελάττωση του αριθμού των σε αυτή, είναι δυνατό να παρεμποδίζει την κυτταρική βλάβη [343].

Εναλλακτικά, από τη στιγμή που ο TNF-a προάγει την απελευθέρωση των υποδοχέων του στην κυκλοφορία, αυτοί στη διαλυτή τους μορφή θα μπορούσαν να τον ενεργοποιήσουν. Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί ότι οι διαλυτοί υποδοχείς (sTNFRs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του TNF-a σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [344].

Το αντιγόνο Fas

Το αντιγόνο Fas είναι μια διαμεμβρανική τύπου I πρωτεΐνη, η οποία πρωτοανακαλύφθηκε το 1989, με μοριακό βάρος 45 kDa και διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στη διαδικασία της απόπτωσης. Το Fas ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF (TNF nerve growth factor receptor family) και αποτελείται από 352 αμινοξέα. Η οικογένεια αυτή περιλαμβάνει επίσης τους δύο ήδη γνωστούς υποδοχείς του TNF, TNFR-I και TNFR-II, τον υποδοχέα NGF (nerve growth factor) και τα CD40, CD27, CD30 [345]. Τα εξωκυττάρια τμήματα των μελών της οικογένειας αυτής αποτελούνται από 3-6 τμήματα πλούσια σε κυστεΐνη. Οι παραπάνω πρωτεΐνες παρουσιάζουν ομοιότητα στην ακολουθία των αμινοξέων του εξωκυττάριου τμήματος, ενώ διαφέρουν στο ενδοκυττάριο, εκτός από το Fas και τον υποδοχέα TNFR-I, που ομοιάζουν [346]. Συνεχείς αναλύσεις και μελέτες της δομής των δύο παραπάνω μορίων απέδειξαν ότι το ενδοκυττάριο τμήμα τους, που αποτελείται από 70 αμινοξέα θεωρείται απολύτως απαραίτητο για την έναρξη της διαδικασίας απόπτωσης. Στους ανθρώπους το υπεύθυνο γονίδιο του Fas ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 [347]. Το Fas εκφράζεται από ποικιλία ιστών και κυτταρικών σειρών, όπως ο θύμος αδένας, το ήπαρ, οι πνεύμονες, οι νεφροί, οι ωοθήκες και η καρδιά [348]. Επιπλέον, εκφράζεται στα ενεργοποιημένα ώριμα λεμφοκύτταρα ή στα λεμφοκύτταρα τα οποία μετατρέπονται με τον ανθρώπινο ιό της λευχαιμίας των T-κυττάρων (HTLV-I), τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV), ή τον Epstein-Barr (EBV) [349]. Τέλος, ορισμένα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν ασθενώς το συγκεκριμένο αντιγόνο. Η δομή και η μορφολογία του υποδηλώνουν ότι πρόκειται για έναν υποδοχέα, ο οποίος ανευρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων. Οι Ronvier και συν. το 1993 ανακοίνωσαν τα ευρήματα της μελέτης τους σε μια σειρά κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων σε τρωκτικά, με κύτταρα προσβεβλημένα από λέμφωμα. Τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα προκαλούσαν το «θάνατο» μόνο των κυττάρων-στόχων που εξέφραζαν το αντιγόνο Fas [350]. Εξάλλου, το Fas είναι δυνατό να υφίσταται πρωτεολυτικό διαχωρισμό από την κυτταρική μεμβράνη και έτσι ανιχνεύεται ως διαλυτή μορφή (soluble form) στην κυκλοφορία (sFas). Η διαλυτή αυτή μορφή αναστέλλει τη δράση του FasL, που θεωρείται ενεργοποιητής της διαδικασίας απόπτωσης [352]. Αυξημένα επίπεδα του sFas έχουν ανιχνευθεί στον ορό ασθενών που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα, μυοκαρδίτιδα και βαρεία χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [351-353]. Πρόσφατες σχετικά μελέτες έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του συστήματος Fas/FasL στην περιφέρεια, η οποία εκδηλώνεται με την αύξηση των επιπέδων του sFas, πιθανό να σχετίζεται με το βαθμό

αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και να αποτελεί προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια [351,354].

To Fas-Ligand

Το Fas-Ligand αποτελεί μια τύπου-II διαμεμβρανική πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 40 kD και χαρακτηρίζεται από ισχυρή κυτταροτοξική δράση έναντι των κυττάρων που εκφράζουν το Fas. Το Fas-Ligand συνδεδεμένο με το Fas ενεργοποιεί την διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Το αμινο-τελικό άκρο της πρωτεΐνης εδράζεται εντός του κυτταροπλάσματος, ενώ το ανθρακικό-τελικό άκρο της εκτείνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Το εξωκυττάριο τμήμα της αποτελείται από 150 αμινοξέα, ομοιάζει με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας του TNF στην οποία ανήκει, σε αντίθεση με το ενδοκυττάριο, το οποίο διαφέρει σημαντικά. Το Fas-Ligand υπόκειται σε μια διαδικασία πρωτεολυτικού διαχωρισμού μέσω μιας μεταλλοπρωτεΐνης και έτσι απελευθερώνεται ως διαλυτή μορφή στην κυκλοφορία [351]. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι σε πολλές κατηγορίες κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των μυοκαρδιακών και των ενδοθηλιακών, η σύνδεση του Fas-Ligand με το Fas συντελεί στη μεταβολή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του ασβεστίου, την ενεργοποίηση κασπασών, την αποπτωτική μεταγραφή γονιδίων και τελικά τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο [355]. Είναι πλέον γνωστό, ότι η διαδικασία ενεργοποίησης της απόπτωσης από το Fas-Ligand συνδέεται άμεσα με την εξέλιξη της νόσου της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Yamaguchi και συν. παρατήρησαν ότι, αυξημένα επίπεδα του sFas-Ligand στο περιφερικό αίμα, σχετίζονται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και το λειτουργικό στάδιο των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [356].

ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Η κυτταρική αύξηση θεωρείται ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά των όγκων. Το φαινόμενο αυτό πιθανό να οφείλεται σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή σε ελαττωμένο κυτταρικό θάνατο, ή και στα δύο. Προηγούμενες μελέτες που αφορούν την ογκογένεση έχουν εστιαστεί στις ανωμαλίες πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Σχετικά πρόσφατα, η μοριακή βιολογία έδειξε ότι οι διεργασίες που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο ή την επιβίωση διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στη γένεση των όγκων.

Κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών έχουν ορισθεί δύο διαφορετικοί τύποι κυτταρικού θανάτου αναλόγα με τη μορφολογία, τη βιοχημεία και την συχνότητά τους: η απόπτωση και η νέκρωση. Η απόπτωση αποτελεί μια γενετικά καθορισμένη ενεργό διαδικασία με βιολογική σημασία, η οποία λειτουργεί αντίθετα από τη μίτωση στη ρύθμιση του μεγέθους των ιστών. Η απόπτωση σχηματίζει όργανα κατά τη διάρκεια της μορφογένεσης των θηλαστικών και απομακρύνει τα ανοσολογικά αντιδρώντα κατά του εαυτού τους, καθώς και μολυσμένα ή γενετικά αλλοιωμένα κύτταρα, τα οποία πιθανό να θέσουν σε κίνδυνο τον ανθρώπινο οργανισμό. Η νέκρωση αντίθετα είναι μια τυχαία παθητική διαδικασία, που έχει σαν συνέπεια την προοδευτική διάλυση των κυτταρικών δομών, η οποία συμβαίνει μετά από μη αναστρέψιμη βλάβη, που οφείλεται σε αλλαγές όπως η απότομη και σοβαρή ισχαιμία, οι ακραίες θερμοκρασίες και τα μηχανικά τραύματα [357].

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 πειραματικές μελέτες, οι οποίες στηρίχθηκαν σε ευρήματα από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, περιέγραψαν ένα διαφορετικό είδος κυτταρικού θανάτου. Έτσι, το 1972 οι Kerr, Wyllie και Currie, αναγνωρίζοντας ότι ο όρος νέκρωση ήταν ακατάλληλος να περιγράψει τον ενεργητικό θάνατο που συνέβαινε κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, πρότειναν τον όρο απόπτωση, ο οποίος έκτοτε χρησιμοποιήθηκε πολλάκις ως συνώνυμος του όρου «προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος» [358]. Η απόπτωση σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθολογικών ερεθισμάτων. Στα φυσιολογικά ερεθίσματα εντάσσονται η επίδραση ορμονών ή άλλων παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, TNF-a, Fas/Fas-Ligand, νευροδιαβιβαστές, ουσίες συνδετικού υποστρώματος), ενώ στα παθολογικά περιλαμβάνονται η ιονίζουσα ακτινοβολία, τα κυτταροτοξικά φάρμακα και η ισχαιμία.

Μορφολογικά χαρακτηριστικά της απόπτωσης

Η απόπτωση αποτελεί μια ταχύτατη διαδικασία, κατά την οποία επέρχεται εντός 4 ωρών η εξαφάνιση του κυττάρου. Παρ'όλο που τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της είναι ορατά, μόνο ένα μικρό ποσοστό αποπτωτικών κυττάρων παρατηρείται σε έναν ιστό, σε σχέση με την μεγάλη απώλεια κυττάρων που προκαλείται. Η αρχική φάση της απόπτωσης χαρακτηρίζεται μορφολογικά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από πύκνωση και περιφερική διάταξη της χρωματίνης στην πυρηνική μεμβράνη και ακολουθείται από κερματισμό του πυρήνα. Το κυτταρόπλασμα παρουσιάζει επίσης πύκνωση και σχηματίζει πτυχώσεις, οι οποίες περιβάλλουν τα τμήματα των πυρήνων. Στη συνέχεια επέρχεται η διάσπαση του κυττάρου σε αποπτωτικά σωμάτια, τα οποία αποτελούν τμήματα κυτταροπλάσματος και πυρήνα που περιβάλλονται από μεμβράνη [359]. Ιστολογικά, τα αποπτωτικά σωμάτια φαίνονται σε στρογγυλές και ωοειδείς κυτταροπλασματικές μάζες οι οποίες περιέχουν ή όχι βασεόφιλο πυρηνικό υλικό. Τα μεγαλύτερα διακριτά αποπτωτικά σωμάτια έχουν αναγνωρισθεί από παλιά σε φυσιολογικούς και παθολογικούς ιστούς και έχουν λάβει διάφορες ονομασίες όπως τα σωμάτια Councilman στο ήπαρ, τα καρνολυτικά σωμάτια στις εντερικές κρύπτες, τα σωμάτια Civatte στον ομαλό λειχήνα κ.ά. Τα αποπτωτικά σωμάτια στη συνέχεια φαγοκυτταρώνονται γρήγορα από τα γειτονικά κύτταρα ή τα μακροφάγα και καταβολίζονται από το ένζυμο των λυσοσωμάτων. Είναι επίσης σαφές, ότι ακόμη και μικρή αύξηση του ποσοστού της απόπτωσης σε έναν ιστό μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντικές κυτταρικές απώλειες [360]. Έτσι, η απόπτωση είναι φυσιολογικός κυτταρικός θάνατος, ο οποίος συμβαίνει σε μεμονωμένα κύτταρα με ελεγχόμενο μηχανισμό, δίχως απώλεια της ακεραιότητας του κυττάρου και φλεγμονή.

Πιστεύεται σήμερα ότι η διαδικασία απόπτωσης περιλαμβάνει μια σειρά βιοχημικών γεγονότων, τα οποία τελικά οδηγούν το κύτταρο στο θάνατο. Έχουν αναγνωρισθεί δύο μηχανισμοί πρόκλησης απόπτωσης [361]. Σύμφωνα με τον πρώτο ο οποίος καλείται «θάνατος από απώλεια», η απόπτωση πυροδοτείται με έναν παθητικό τρόπο, όταν τα κύτταρα χάνουν τις μεσοκυττάρειες επαφές τους ή όταν απομακρύνονται από τροφικούς παράγοντες που καταστέλλουν την απόπτωση [362]. Σύμφωνα με το δεύτερο που χαρακτηρίζεται ως «ενεργός αυτοκτονία», η ενεργοποίηση της απόπτωσης θεωρείται μια ενεργός διαδικασία, όπου τα σήματα που τη διεγείρουν επάγουν ταχύ κυτταρικό θάνατο.

Η απουσία του σήματος έναρξης της απόπτωσης επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώσουν, ενώ με την έναρξη του σήματος επέρχεται ταχέως ο κυτταρικός θάνατος. Ο μηχανισμός αυτός ενεργοποιείται με τη

σύνδεση μιας υποκατηγορίας υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας όπως οι υποδοχείς TNFR-I και TNFR-II, ο TNF- α , το Fas, που συνδέονται με τα δραστικά μόρια, τα οποία προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο [363].

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται να επικρατεί η άποψη ότι πολλοί, ίσως όλοι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες επιδρούν στη «δολοφονία» των κυττάρων του όγκου *in vitro* και *in vivo*, μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού της απόπτωσης. Παραδόξως, η αναγνώριση του γεγονότος ότι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και πιθανώς η ιονίζουσα ακτινοβολία επιδρούν πρωταρχικά μέσω της ενεργοποίησης της απόπτωσης, εγείρει την υποψία ότι οι όγκοι που είναι από τη φύση τους ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία δεν είναι ικανοί να ενεργοποιήσουν τον αποπτωτικό μηχανισμό. Αυτό, έχει ως συνέπεια οι όγκοι αυτοί να έχουν μεγάλη αντίσταση στο χημειοθεραπευτικό κυτταρικό θάνατο.

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που μέχρι σήμερα θεωρούνται ότι επάγουν την απόπτωση είναι η ετοποσίδη, το VM26, το m-AMSA, η δεξαμεθαζόνη, η βινκριστίνη, η σις-πλατίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η πακλιταξέλη, η αδριαμυκίνη, η μπλεομυκίνη, η μεθοτρεξάτη, η μιτομυσίνη-C κ.α. Η αποπτωτική δράση αυτών έχει διαπιστωθεί σε πολλές κυτταρικές σειρές σε καλλιέργιες ιστών. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ιονίζουσα ακτινοβολία και η απόσυρση ορμονών σε ορμονοευαίσθητους όγκους προκαλούν απόπτωση. Νέες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες επάγουν τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο *in vivo*.

Ογκογονίδια και κατασταλτικά γονίδια στην απόπτωση

Κοινό γνώρισμα των νεοπλασμάτων είναι οι διαταραχές στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου. Τα μετασχηματισμένα καρκινικά κύτταρα έχουν σήματα που προάγουν τον κυτταρικό κύκλο, ανεξάρτητα του μιτογόνου παράγοντα. Σε πολλά νεοπλάσματα η λειτουργία αυτή πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης, της έκφρασης ή/και της δραστηριοποίησης των κυρίαρχων ογκογονιδίων όπως το c-myc ή το E2F. Η απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου δυνατό να επιτελείται δια μέσω της εξάλειψης ή μη δραστηριοποίησης των κατασταλτικών ογκογονιδίων, τα οποία φυσιολογικά ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο. Τα πιο σημαντικά γονίδια είναι το p53 το οποίο παρουσιάζει μεταλλάξεις στο ήμισυ όλων των νεοπλασμάτων και το κατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος pRb.

Το γονίδιο p53 κωδικοποιεί μία πυρηνική πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του DNA, την κυτταρική διαίρεση και την απόπτωση. Ο φυσικός τύπος της πρωτεΐνης p53 ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε καταστάσεις όπου προκαλούνται δομικές αλλοιώσεις του DNA, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία, οι οποίες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου, προκαλώντας άμεσα ή έμμεσα βλάβη του κυτταρικού DNA. Αυτό επιτυγχάνεται με υπερέκφραση της φυσικής πρωτεΐνης p53, η οποία προκαλεί στάση του κυτταρικού κύκλου ή απόπτωση. Πρόσφατα, αναφέρθηκε ότι η μεταγραφική ενεργοποίηση του p53 είναι σημαντική για την απόπτωση και επιτυγχάνεται μέσω της αυξημένης παραγωγής της πρωτεΐνης του γονιδίου p21. Επί εκτεταμένης και μη επιδιορθώσιμης βλάβης της δομής του DNA η πρωτεΐνη p53 με άγνωστο ακόμη μηχανισμό οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση, προστατεύοντας έτσι το κυτταρικό DNA από συσσώρευση και μετάδοση μεταλλάξεων στα θυγατρικά κύτταρα [364]. Η αδρανοποίηση του p53 έχει άμεση σχέση με την αδυναμία του να προκαλέσει στάση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G₁ ή απόπτωση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές της χημειοθεραπείας, στους ήδη επιβαρημένους ογκολογικούς ασθενείς. Τα περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι δυνατό να προκαλέσουν βλάβη στο μυοκαρδιακό ιστό, επηρεάζοντας κυρίως τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και συμβάλλοντας στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας [403].

Οι ανθρακυκλίνες, ιδιαίτερα η δοξορουβικίνη και η επιρουβικίνη, έχει αποδειχθεί ότι ενοχοποιούνται για πρόκληση τοξικής βλάβης στην καρδιά και τελικά μυοκαρδιοπάθειας [117,404]. Από την άλλη πλευρά, η χρήση των ανθρακυκλινών σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, έχει συντελέσει στην αύξηση των ποσοστών συνολικής ανταπόκρισης και επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο μαστού. Η πλειονότητα των ασθενών με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας εκδηλώνει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας εντός του πρώτου έτους από τα λήψη της χημειοθεραπείας [118]. Σε ένα μικρό ποσοστό αυτών, η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται έως και 20 χρόνια μετά το πέρας της χημειοθεραπείας [155,158]. Μεταξύ των δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενων ανθρακυκλινών, η επιρουβικίνη θεωρείται λιγότερο καρδιοτοξική, χωρίς όμως να έχει πλήρως εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης της στο μυοκάρδιο [368].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός επιρουβικίνης και πακλιταξέλης, αποτελεί ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα, το οποίο συμβάλλει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού [369,374]. Παρά το γεγονός ότι η πακλιταξέλη ενοχοποιείται μόνο για διαταραχές ρυθμού και αγωγής στο μυοκάρδιο, έχει αποδειχθεί ότι, η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων προκαλεί τοξική βλάβη στον καρδιακό ιστό, ιδιαίτερα όταν η αθροιστική δόση της επιρουβικίνης ξεπερνά τα 550 mg/m² [122,123].

Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP εκκρίνονται μετά από αύξηση της τοιχωματικής τάσης, από τους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς αντίστοιχα. Οι σημαντικότερες βιολογικές τους δράσεις περιλαμβάνουν α) τη νατριούρηση β) την αύξηση της διούρησης γ) την αγγειοδιαστολή δ) την καταστολή του συμπαθητικού συστήματος, αλλά και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ε) την αναστολή της απελευθέρωσης ενδοθηλίνης [315,405]. Τα πεπτίδια proANP (1-98) και N-terminal (NT)-proBNP έχει βρεθεί ότι αποτελούν τους πλέον ευαίσθητους δείκτες ανίχνευσης πρώιμης καρδιακής

ανεπάρκειας, και τα επίπεδα τους ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια [384,406].

Οι κυτταροκίνες TNF-a, TNF-RI, TNF-RII, Fas, Fas-ligand αποτελούν πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία απόπτωσης. Ποικίλες μελέτες έδειξαν, ότι τα επίπεδα των διαλυτών μορφών τους στο περιφερικό αίμα βρεθήκαν αυξημένα σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία [396].

Η ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία θεωρείται ένας από τους πλέον αξιόπιστους δείκτες αξιολόγησης της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπου μαζί με την κλινική εξέταση και το ηλεκτροκαρδιογράφημα παραμένουν έως και σήμερα οι κλασσικές μέθοδοι παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας.

Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με στόχο την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένο ή όχι καρκίνο μαστού, οι οποίοι έλαβαν καρδιοτοξική ή μη χημειοθεραπεία. Σκοπός μας ήταν η ανάδειξη ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών, όπως τα νατριουρητικά πεπτίδια και οι κυτταροκίνες, οι οποίοι θα συμβάλλουν στην πρόωμη διάγνωση της ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας και στην έγκαιρη αντιμετώπιση της, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής των ήδη επιβαρυσμένων ογκολογικών ασθενών.

Υλικό

Στο χρονικό διάστημα μεταξύ Αυγούστου 2001 και Δεκεμβρίου 2002, μελετήθηκαν 40 ασθενείς γυναίκες, με ιστολογικά αποδεδειγμένο καρκίνο μαστού. Οι ασθενείς πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη ενημερώθηκαν εκτενώς από τους ερευνητές και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση. Το ερευνητικό πρωτόκολλο σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Παθολογική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου «ΜΕΤΑΞΑ», σε συνεργασία με την Παθολογική-Ογκολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, το Ανοσολογικό και το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, καθώς και τη Β΄ Καρδιολογική Κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Η μελέτη είχε πριν την έναρξή της εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου «ΜΕΤΑΞΑ», όπου οι ασθενείς είχαν αρχικά διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο μη τυχαιοποιημένες ομάδες, ανάλογα με το φορτίο της νόσου και τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία. Η πρώτη ομάδα (Group A, n=26) αποτελούνταν από ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού, σταδίων IIIA, IIIB και IV. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής έλαβαν «υψηλού κινδύνου» καρδιοτοξική χημειοθεραπεία, η οποία συνίστατο σε 6 κύκλους χημειοθεραπεία, κάθε 21 ημέρες, με επιρουβικίνη (Epirubicin) 80-90 mg/m² σε bolus ενδοφλέβια έγχυση και πακλιταξέλη (Paclitaxel) 150 mg/m² σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τριών ωρών, την πρώτη ημέρα. Κανείς από τους ασθενείς της πρώτης ομάδας δεν είχε λάβει πρωτύτερα χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες. Δύο ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία αριστερού ημιθωρακίου, τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι μεταστατικές εστίες στους ασθενείς της ομάδας A ανευρέθησαν στο ήπαρ (n=7), στους πνεύμονες (n=4), στα οστά (n=2) και στους λεμφαδένες (n=1).

Η δεύτερη ομάδα (Group B, n=14) αποτελούνταν από ασθενείς χωρίς τοπικά υπολειπόμενη ή μεταστατική νεοπλασματική νόσο μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου, με αρχικά στάδια νόσου IIA, IIB και IIIA. Οι παραπάνω ασθενείς έλαβαν προφυλακτική (adjuvant) χημειοθεραπεία που περιελάμβανε μιτοξαντρόνη (Mitoxantrone) 7,5-8,5 mg/m² σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας και δοσιταξέλη (Docetaxel) 75-85 mg/m² σε ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 1 ώρας. Οι παραπάνω χημειοθεραπευτικοί κύκλοι επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες.

Η ομάδα ελέγχου Γ (Group C, n=13), αποτελούνταν από γυναίκες που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια, οποιασδήποτε αιτιολογίας, λειτουργικών σταδίων II- IV κατά NYHA (New York Heart Association), με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας.

Η ομάδα ελέγχου Δ (Group D, n=20) αποτελούνταν από υγιείς γυναίκες, με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιελάμβαναν: ι) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0, 1, ή 2, ιι) τιμές κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, προσδιορισμένες από ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, μεγαλύτερες από 50% , ιιι) φυσιολογική νεφρική (κρεατινίνη ορού < 1.3 mg/dL) και φυσιολογική ή ελαφρά επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση < 80 IU/L, αλανινική αμινοτρανσφεράση < 80 IU/L), ιιιι) απουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου, όπως η στεφανιαία νόσος, οι αρρυθμίες, οι βαλβιδοπάθειες, η βαρεία αρτηριακή υπέρταση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιιιιι) απουσία οποιασδήποτε άλλης νεοπλασματικής νόσου. Όσοι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε οποιαδήποτε χημειοθεραπεία, και/ή ορμονοθεραπεία ή τοπική ακτινοθεραπεία, εντός 6 μηνών πριν την έναρξη της μελέτης, εξαιρούνταν από αυτήν.

Οι ασθενείς των ομάδων Α και Β είχαν υποβληθεί σε ριζική ή μερική μαστεκτομή μετά συστοίχου λεμφαδενικού καθαρισμού, πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ηπατικές, πνευμονικές, λεμφαδενικές ή εγκεφαλικές μεταστάσεις εντοπίζονταν από αξονική τομογραφία, ενώ οι οστικές από απλή ακτινογραφία και σπινθηρογράφημα οστών. Η σταδιοποίηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με βάση την κατάταξη TNM (Tumor-Node-Metastasis). Η ανοσοιστοχημεία χρησιμοποιήθηκε για την εντόπιση των οιστρογονικών (ER) και προγεστερονικών (PgR) υποδοχέων, αλλά και των ογκογονιδίων p53 και HER-2 (κωδικοποιεί τον ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα υποδοχέα HER-2).

Μεθοδολογία

Προκειμένου να ποσοδιοριστούν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων proANP (1-98) και NT-proBNP, αλλά και των κυτταροκινών sFas, sFasL, sTNFa, sTNFR-I και sTNFR-II, φλεβικό αίμα ελήφθη από τους ασθενείς των ομάδων Α και Β. Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε από τη μεσοβασιλική φλέβα, πριν από την έναρξη και αμέσως μετά το πέρας των 6 κύκλων χημειοθεραπείας. Εξάλλου, φλεβικό αίμα ελήφθη και από τους ασθενείς των ομάδων Γ και Δ, μία μόνο φορά. Το αίμα συλλέχθηκε σε φιαλίδια των 10 ml που περιείχαν αιθυλενδιαμινετετρακετικό οξύ (EDTA). Στη συνέχεια, τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές/λεπτό για 15 λεπτά, ο ορός διαχωρίστηκε και αποθηκεύθηκε στους (-70 °C), έως την ημέρα των μετρήσεων.

Για τις μετρήσεις του proANP (1-98) και του NT-proBNP χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαθέσιμα ELISA kits της Εταιρείας Biomedica (Βιέννη, Αυστρία, www.bmgrp.com). Για την μέτρηση του proANP (91-98) 10 μl δείγματος ασθενών ή δείγματος γνωστής συγκέντρωσης (control) ή των προτύπων διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης (standards) προστέθηκαν στα αντίστοιχα βοηθία του ELISA kit και ακολούθησε η προσθήκη 200 μl συζεύγματος (πολυκλωνικό αντι-proANP αντίσωμα συζευγμένο (conjugate) με HRPO (Horseradish peroxidase). Μετά από επώαση 3 ωρών στο σκοτάδι και πλυσιμάτων με παρεχόμενο από το kit διάλυμα (wash buffer) προστέθηκαν 200 μl υποστρώματος (διάλυμα TMB, substrate). Ακολούθησε νέα επώαση για 30 λεπτά, κατόπιν προστέθηκαν 50 μl διαλύματος παύσης της αντίδρασης (θειικό οξύ, stop solution) και τελικά η απορρόφηση μετρήθηκε στα 450 nm. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν

σαν fmol/l σύμφωνα με την καμπύλη των διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης.

Για την μέτρηση του NT-proBNP 200 μl δείγματος ασθενών ή δείγματος γνωστής συγκέντρωσης (control) ή των προτύπων διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης (standards) προστέθηκαν στα αντίστοιχα βοθρία του ELISA kit και ακολούθησε η προσθήκη 50 μl συζεύγματος (πολυκλωνικό αντι-NT-proBNP αντίσωμα συζευγμένο (conjugate) με HRPO. Μετά από επώαση 24-25 ωρών στο σκοτάδι και πλυσιμάτων με παρεχόμενο από το kit διάλυμα (wash buffer) προστέθηκαν 200 μl υποστρώματος (διάλυμα TMB, substrate) σε όλα τα βοθρία. Ακολούθησε νέα επώαση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι, κατόπιν προστέθηκαν 50 μl διαλύματος παύσης της αντίδρασης (θειικό οξύ, stop solution) και τελικά η απορρόφηση μετρήθηκε στα 450 nm. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν fmol/ml σύμφωνα με την καμπύλη των διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης.

Για τις μετρήσεις των sFAS, sFAS-L, TNF α , TNF-RI και TNF-RII χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαθέσιμα ELISA kits της Εταιρείας R&D Systems (Μινεάπολη, ΗΠΑ, www.rndsystems.com) για τα περισσότερα εκ των οποίων ισχύουν παραπλήσια πρωτόκολλα.

Εν συντομία, μετά την προσθήκη σε κάθε βοθρίο 100 μl ενός ειδικού διαλύματος (assay diluent), ακολούθησε η προσθήκη στα αντίστοιχα βοθρία 100 μl δείγματος ασθενών ή δείγματος γνωστής συγκέντρωσης (control) ή των προτύπων διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης (standards). Μετά από επώαση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου σε οριζόντιο ανακινητή (500+50 rpm) και πλυσιμάτων με παρεχόμενο από το kit διάλυμα (wash buffer), προστέθηκαν 200 μl συζεύγματος (πολυκλωνικό αντι- sFAS, sFAS-L, TNF α , TNF-RI, TNF-RII αντίσωμα συζευγμένο (conjugate) με HRPO. Μετά από επώαση 1 ώρας στον ανακινητή και πλυσιμάτων, προστέθηκαν 200 μl υποστρώματος (διάλυμα TMB, substrate) σε όλα τα βοθρία. Ακολούθησε νέα επώαση για 30 λεπτά στον πάγκο σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι και κατόπιν προστέθηκαν 50 μl διαλύματος παύσης της αντίδρασης (θειικό οξύ, stop solution). Η απορρόφηση μετρήθηκε στα 450 nm και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν pg ή ng/ml σύμφωνα με την καμπύλη των διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης.

Ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας των ασθενών υπολογίστηκε με ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία ύστερα από έγχυση αυτόλογων ραδιοσημασμένων με Τεχνήτιο-99 (Tc-99) ερυθρών

αιμοσφαιρίων. Οι τιμές του κλάσματος εξώθησης μικρότερες του 50% θεωρήθηκαν παθολογικές. Επίσης, οποιαδήποτε μείωση του κλάσματος εξώθησης σε επίπεδα μεγαλύτερα από 10% υποδήλωνε καρδιοτοξικότητα. Το κλάσμα εξώθησης προσδιορίστηκε πριν την έναρξη και μετά το τέλος των 6 κύκλων χημειοθεραπείας των ασθενών των ομάδων Α και Β.

Καρδιολογική παρακολούθηση

Οι ασθενείς των ομάδων Α και Β υποβλήθηκαν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη και κάθε 3 κύκλους χημειοθεραπείας. Επίσης, υποβάλλονταν σε λεπτομερή κλινική εξέταση πριν από κάθε συνεδρεία χημειοθεραπείας. Στη συνέχεια οι ασθενείς παρακολουθούσαν ανά τρίμηνο. Σε ό,τι αφορά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μετρήθηκε το διάστημα QT και διορθώθηκε με βάση τη φόρμουλα του Bazett's ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$). Οποιοδήποτε διάστημα QT_c μεγαλύτερο από 440 msec θεωρήθηκε παρατεταμένο και υποδήλωνε καρδιοτοξικότητα.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (sd) για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή και εύρος (25° , 75° εκατοστημόριο) για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή και ως ποσοστό (%) για τις ποιοτικές μεταβλητές. Ο έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκε με τον μη παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης Spearman. Η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών πριν και μετά τη θεραπεία έγινε με τον έλεγχο Wilcoxon signed-rank test. Οι διαφορές ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες ελέγχθησαν με τη δοκιμασία του Student's t test για τις κανονικές μεταβλητές ή με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis για τις μη κανονικές μεταβλητές. Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία του X^2 ή του Fisher exact test. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 8.0 (Stata Corp.) ενώ ως επίπεδο σημαντικότητας ορίσθηκε το $p < 0.05$ (διπλής κατεύθυνσης, 2-tailed).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφή του δείγματος

Ο πληθυσμός της παρούσας εργασίας αποτελούταν από 40 γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού και 33 «μάρτυρες» του ίδιου φύλου και ηλικίας. Η μέση ηλικία του εξεταζόμενου πληθυσμού ήταν τα 53 έτη (sd= 12). Μεταξύ των ομάδων Α και Β δεν υπήρχε διαφορά ως προς την ηλικία ($p= 0.82$). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 50 μήνες (εύρος: 44-56). Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Νατριουρητικά πεπτίδια

Στην ομάδα Α τα επίπεδα του proANP αυξήθηκαν από 192.25 fmol/ml (εύρος: 147-243) σε 287.84 fmol/ml (εύρος: 215-383) ($p= 0.0001$, Εικόνα 1). Επίσης τα επίπεδα του NT-proBNP αυξήθηκαν από 152.50 (εύρος:121-189) σε 242 fmol/ml (εύρος: 191-335) ($p <0.0001$, Εικόνα 2). Στην ομάδα Α καταγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξήσεων των proANP ($r=0.8$, $p=0.0001$), NT-proBNP ($r=0.7$, $p=0.0001$) και της ελάττωσης του LVEF.

Αντίθετα, στην ομάδα Β οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά προ και μετά θεραπείας ($p=0.80$ για το proANP (Εικόνα 3) και $p=0.43$ για το NT-proBNP (Εικόνα 4)). Στον πίνακα 2 φαίνονται οι διάμεσες τιμές και το εύρος των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς και σε «μάρτυρες».

Μεταξύ των ομάδων Α και Β δεν υπήρχαν διαφορές στα αρχικά επίπεδα των proANP και BNP (Εικόνα 5,6 αντίστοιχα), αλλά μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας οι τιμές των proANP και NT-proBNP ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς της ομάδας Α ($p=0.0002$ και $p=0.0087$, αντίστοιχα) (Εικόνα 7,8 αντίστοιχα).

Μεταξύ των ομάδων Β και Γ, οι τιμές των proANP και NT-proBNP διέφεραν στατιστικά σημαντικά τόσο πριν ($p=0.001$ και $p=0.019$, αντίστοιχα) όσο και μετά τη θεραπεία ($p= 0.001$ και $p=0.025$, αντίστοιχα).

Μεταξύ των ομάδων Α και Γ, οι τιμές των proANP και NT-proBNP διέφεραν πριν ($p=0.001$ και $p=0.002$, αντίστοιχα) τη θεραπεία,

ενώ μετά τη θεραπεία διαφορά διαπιστώθηκε μόνο για τις τιμές του proANP ($p=0.008$). Τα επίπεδα του NT-proBNP μετά τη θεραπεία δεν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας A και στους «μάρτυρες» της ομάδας της καρδιακής ανεπάρκειας ($p=0.743$) (Πίνακας 2).

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς των ομάδων A και B και στους υγιείς «μάρτυρες» (Ομάδα Δ). Αντίθετα μετά τη χορήγηση της δυνητικά καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας τα επίπεδα των proANP και NT-proBNP ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς της ομάδας A (υψηλού κινδύνου) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου Δ ($p=0.0001$ and $p=0.0002$, αντίστοιχα) (Πίνακας 2).

Από τους λοιπούς παράγοντες που μελετήθηκαν (στάδιο, μεταστάσεις, ηλικία, ER, PgR, HER-2) κανείς δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα των proANP και NT-proBNP.

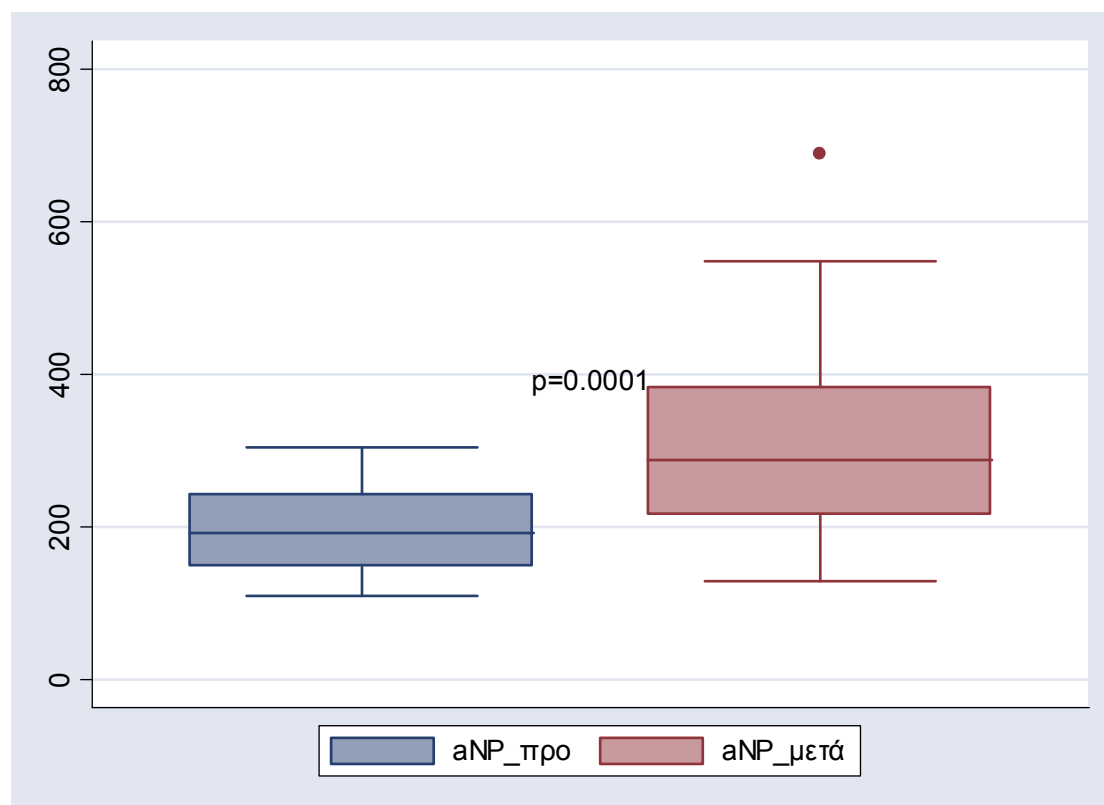
Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	Ομάδα A		Ομάδα B	
	N	%	N	%
Σύνολο	26		14	
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (sd)	54 (10)		53 (11)	
Οιστρογονικοί υποδοχείς				
Θετικοί	12	46.15	4	28.57
Αρνητικοί	14	53.84	10	71.42
Προγεστερονικοί υποδοχείς				
Θετικοί	11	42.31	3	21.42
Αρνητικοί	15	57.69	11	78.57
HER-2 γονίδιο				
Θετικοί	10	38.46	3	21.42
Αρνητικοί	16	61.53	11	78.57

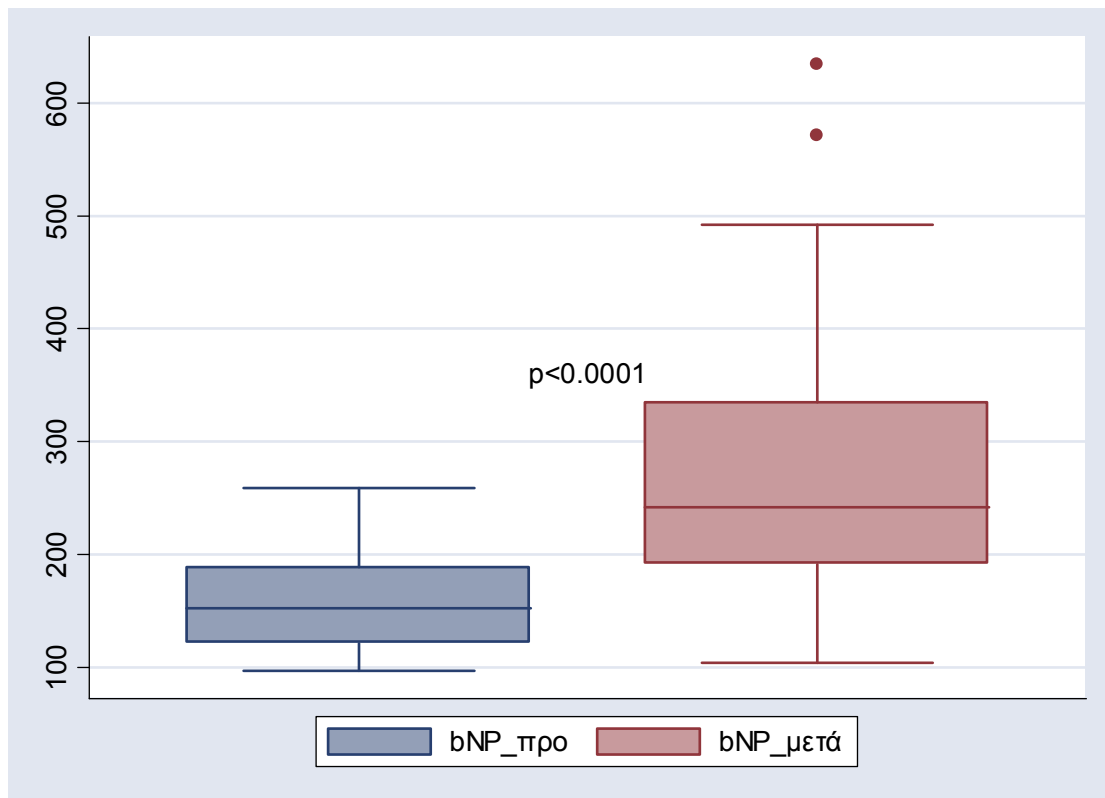
Πίνακας 2. Νατριουρητικά πεπτίδια σε ασθενείς (προ και μετά θεραπείας) και «μάρτυρες»

	Ομάδα Α		Ομάδα Β		Ομάδα Γ	Ομάδα Δ
	<i>ΠΡΟ</i>	<i>ΜΕΤΑ</i>	<i>ΠΡΟ</i>	<i>ΜΕΤΑ</i>		
ANP ,διάμεσος	192.25	287.84	178.26	183.50	811	154.50
εύρος	147-243	215-383	135-211	116-207	318-3663	116-211
BNP ,διάμεσος	152.50	242	108.87	113.78	641	138.96
εύρος	121-189	191-335	35-257	36-257	171-426	94-184

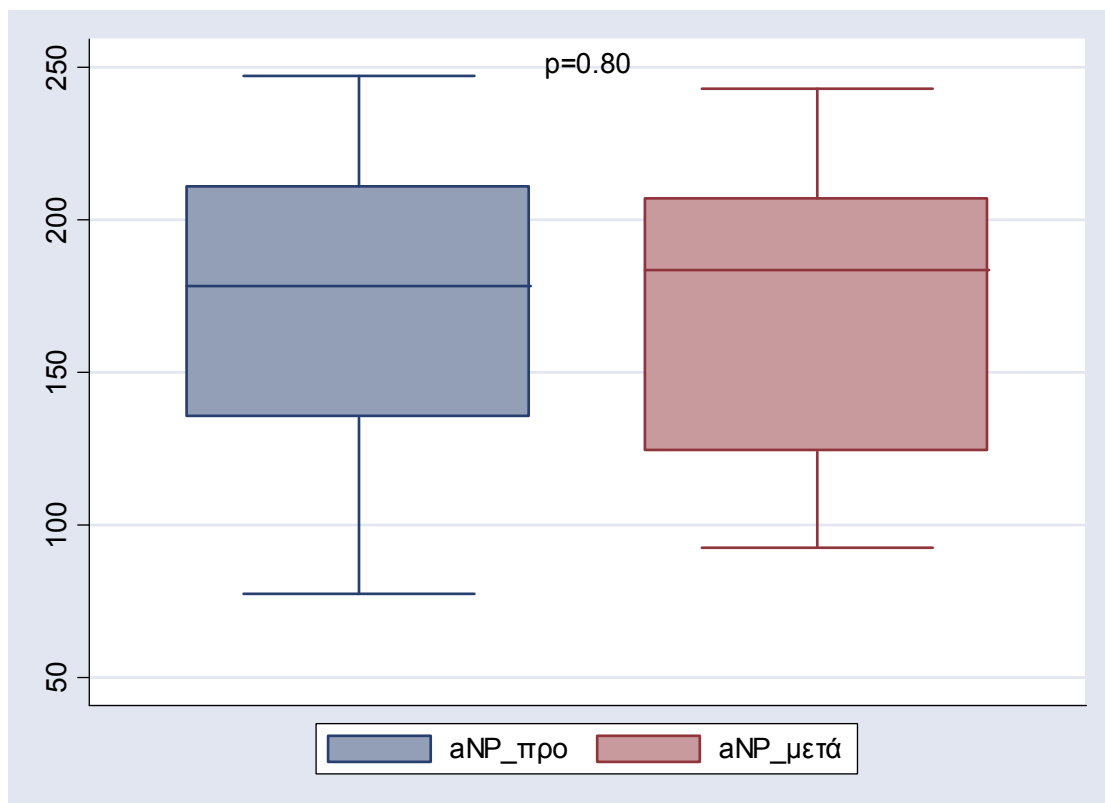
Εικόνα 1. Επίπεδα proANP στην ομάδα Α , προ και μετά θεραπείας



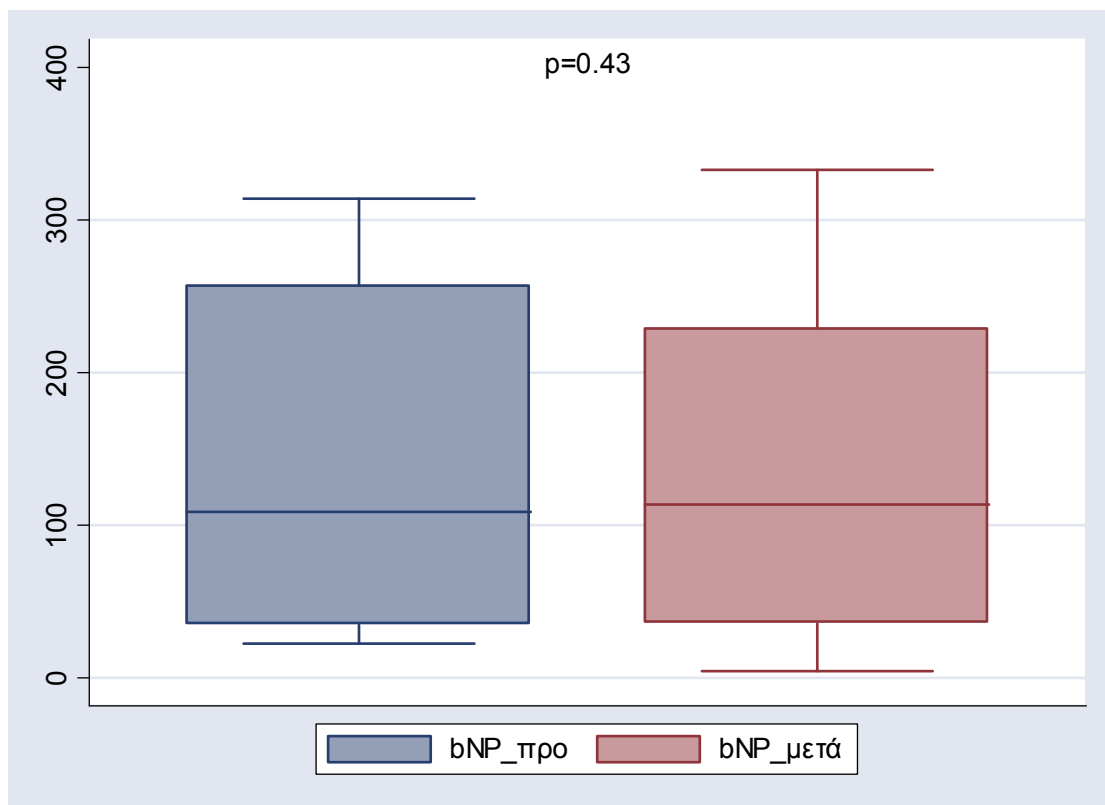
Εικόνα 2. Επίπεδα NT-proBNP στην ομάδα Α , προ και μετά θεραπείας



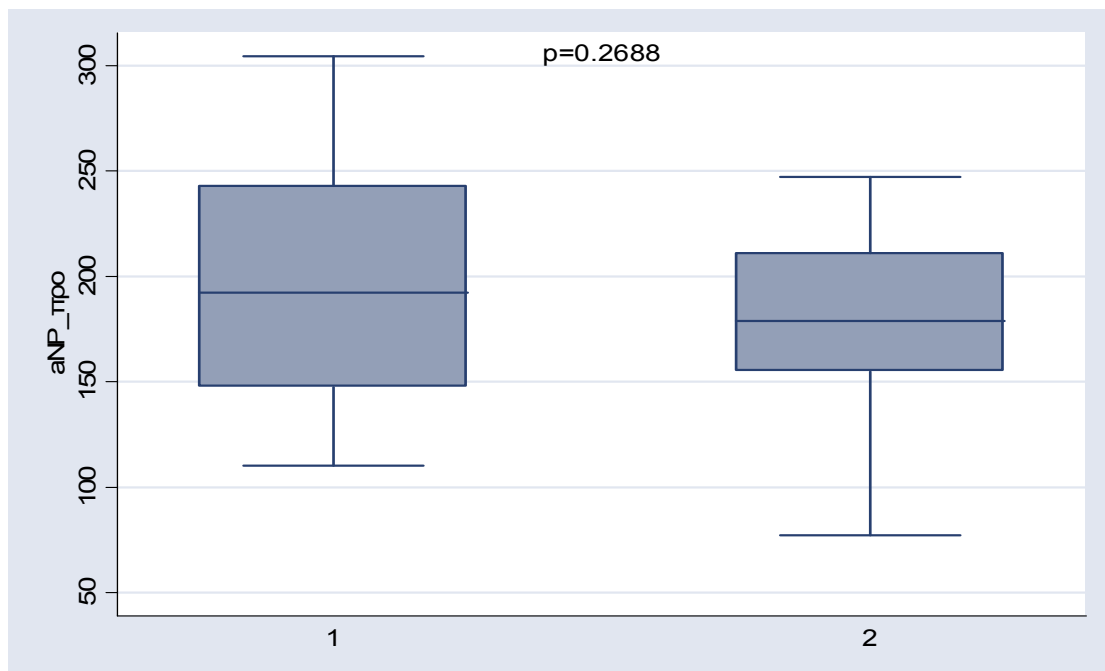
Εικόνα 3. Επίπεδα proANP στην ομάδα Β, προ και μετά θεραπείας



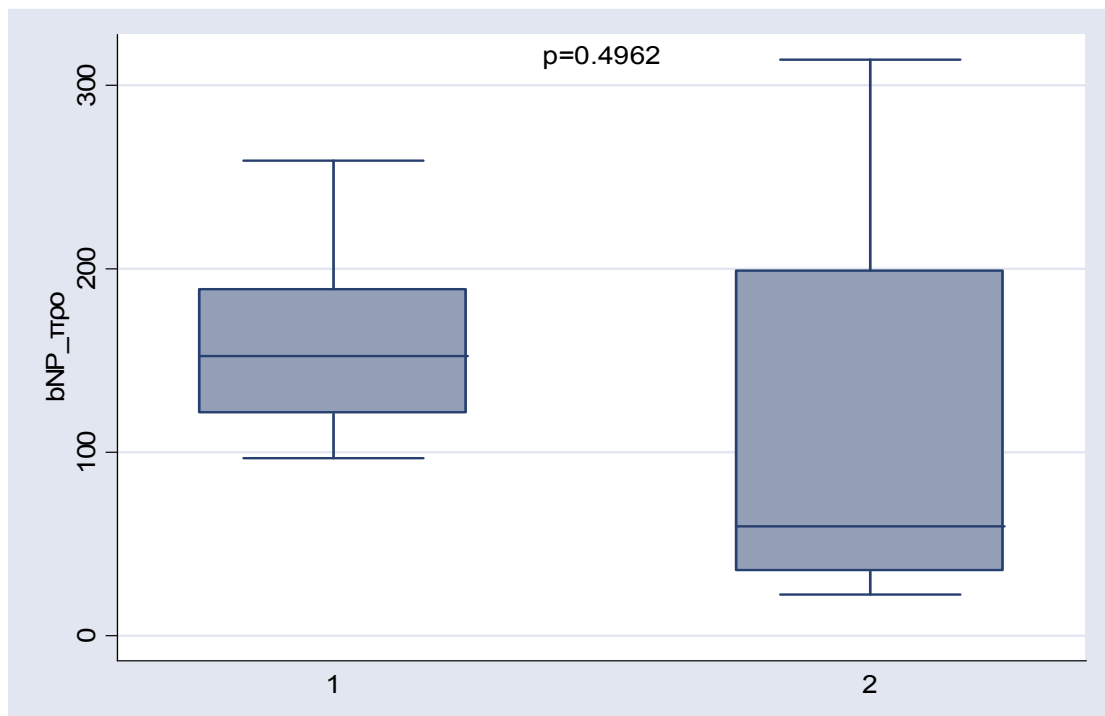
Εικόνα 4 Επίπεδα NT-proBNP στην ομάδα Β, προ και μετά θεραπείας



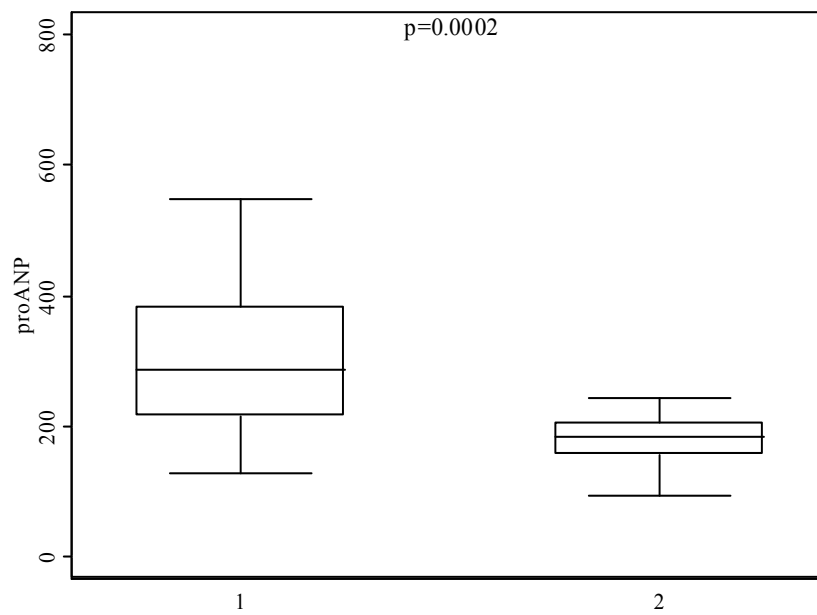
Εικόνα 5. Σύγκριση των επιπέδων του proANP πριν από τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(2)



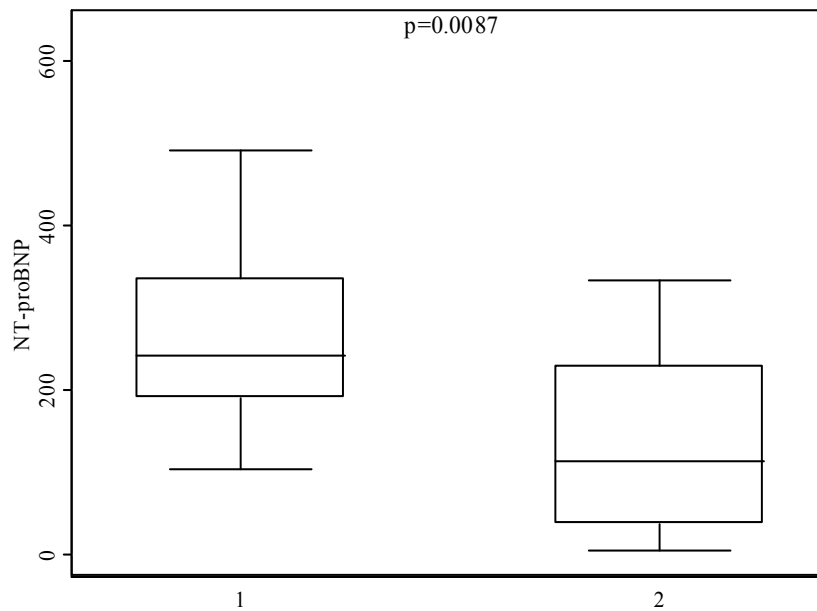
Εικόνα 6 Σύγκριση των επιπέδων του NT-proBNP πριν από τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(2)

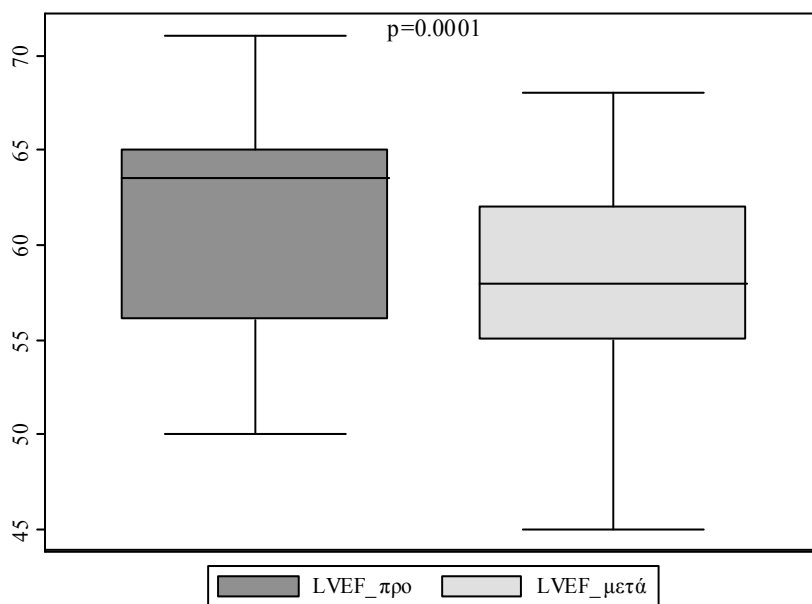


Εικόνα 7. Σύγκριση των επιπέδων του proANP μετά τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(2)



Εικόνα 8. Σύγκριση των επιπέδων του NT-proBNP μετά τη θεραπεία ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(2)



Εικόνα 9. Σύγκριση του LVEF στην ομάδα A, προ και μετά θεραπείας

Κυτοκίνες

Στην ομάδα A μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας το sFas αυξήθηκε σημαντικά (Εικόνα 10), ενώ το sFasL μειώθηκε (Εικόνα 11). Οι τιμές του TNF- α , του sTNF-RI και του sTNF-RII δεν παρουσίασαν διαφορές πριν και μετά τη ΧΜΘ (Πίνακας 3).

Στην ομάδα B μετά τη ΧΜΘ οι τιμές του sFas αυξήθηκαν επίσης (Εικόνα 12), ενώ οι τιμές του sFasL (Εικόνα 11) δεν διέφεραν σημαντικά προ και μετά θεραπείας (Πίνακας 4). Οι τιμές του TNF- α και του sTNF-RII δεν μεταβλήθηκαν πριν και μετά τη ΧΜΘ, ενώ οι τιμές του sTNF-RI αυξήθηκαν με οριακή σημαντικότητα.

Μεταξύ των ομάδων A και B δεν υπήρχαν διαφορές στα αρχικά επίπεδα των sFas και sFasL ($p=0.0889$ και $p=0.09774$, αντίστοιχα), αλλά μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας οι τιμές των sFas και sFasL διέφεραν σημαντικά (Εικόνα 14, 15). Ως προς τα επίπεδα των διαλυτών μορφών του TNF- α , του sTNF-RI και του sTNF-RII δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες A και B.

Οι αρχικές τιμές και οι τελικές τιμές του sFas, και TNF- α διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς της καρδιακής ανεπάρκειας (ομάδα Γ) και τους

ασθενείς των ομάδων Α και Β. Οι τιμές του sFasL πριν από τη θεραπεία δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας Α και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ διέφεραν μετά τη θεραπεία. Οι τιμές του sFasL πριν και μετά από τη θεραπεία δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας Β και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι τιμές του sTNF-RI δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά πριν και μετά από τη θεραπεία ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας Α και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι τιμές του sTNF-RII διέφεραν στατιστικά σημαντικά πριν και μετά από τη θεραπεία. Αντίστοιχα, οι αρχικές τιμές και οι τελικές τιμές του sTNF-RI και sTNFR-II διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας Β και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι αποπτωτικοί δείκτες ήταν αυξημένοι στις ομάδες των ογκολογικών ασθενών και στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών «μαρτύρων» (ομάδα Δ). Οι τιμές του sFas (Εικόνα 16) και του TNF-a (Εικόνα 17) στους ασθενείς που έλαβαν την πιο ισχυρή ΧΜΘ αυξήθηκαν περισσότερο σε σχέση με τους υγιείς. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι τιμές των αποπτωτικών δεικτών στις ομάδες Γ και Δ.

Στην Ομάδα Α καταγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξήσεων των sFas ($r=0.45$, $p=0.018$), TNF-a ($r=0.40$ $p=0.04$) και της μείωσης του LVEF. Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης του sFasL και του LVEF ($r=0.54$ $p=0.0037$). Δεν υπήρχε συσχέτιση του TNF-a με το στάδιο της νόσου, την ηλικία, τις μεταστάσεις, τα νατιουρητικά πεπτίδια και το αποπτωτικό ογκογονίδιο p53. Οι τιμές του sFas προ θεραπείας συσχετιζόταν με το στάδιο της νόσου ($p=0.0274$), ενώ μετά θεραπείας συσχετιζόταν με την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων ($p=0.0253$). Δεν υπήρχε συσχέτιση του sFas με την ηλικία ($p=0.0992$). Μεταξύ sFas και NT-proBNP, ενώ δεν υπήρχε σχέση προ της χημειοθεραπείας, μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας υπήρχε θετική συσχέτιση ($r=0.43$, $p=0.0298$). Δεν βρέθηκε σχέση του sFas και του αποπτωτικού ογκογονιδίου p53.

Στην Ομάδα Β δεν υπήρχε συσχέτιση sFas προ ή μετά χημειοθεραπείας με τον TNF-a με το στάδιο της νόσου, την ηλικία, τις μεταστάσεις και το αποπτωτικό ογκογονίδιο p53. Επιπλέον, προ και μετά χημειοθεραπείας δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του sFas και το NT-proBNP ($p=0.0954$ και $p=0.1571$, αντίστοιχα). Μεταξύ του παράγοντα TNF-a και το στάδιο της νόσου, την ηλικία, το p53 και τα νατιουρητικά πεπτίδια δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις.

Κλάσμα εξώθησης (LVEF)

Στην ομάδα A, έξι ασθενείς (23%) είχαν σημαντική μείωση στο LVEF. Η διαφορά στο LVEF, πριν και μετά τη χορήγηση «υψηλού κινδύνου» καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας, ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.0001$, Εικόνα 9). Όλοι οι ανωτέρω ασθενείς παρουσίαζαν μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα των proANP και NT-proBNP (μέση αύξηση = 270.31 ± 124 fmol/ml και 303.57 ± 108 fmol/ml, αντίστοιχα). Μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του proANP και της μείωσης του LVEF υπήρχε σημαντική συσχέτιση ($r=0.8$, $p<0.0001$). Επιπλέον, ανάμεσα στην αύξηση των επιπέδων του NT-proBNP και στην μείωση του LVEF υπήρχε επίσης σημαντική συσχέτιση ($r=0.7$, $p<0.0001$). Αντίθετα, στην ομάδα B δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του proANP ή των επιπέδων του NT-proBNP και της μείωσης του LVEF ($p=0.46$ and $p=0.82$, αντίστοιχα). Σε ό,τι αφορά την ομάδα B δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές του κλάσματος εξώθησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία.

Παρακολούθηση ασθενών

Δώδεκα ασθενείς (12) (46,1%) της ομάδας A ($n=26$) απεβίωσαν λόγω προόδου της νόσου τους. Δύο (2) από αυτές (16,6%) παρουσίασαν συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια, περιφερικά οιδήματα) και νοσηλεύτηκαν για πέντε (5) και επτά (7) ημέρες, δώδεκα (12) και δεκατέσσερις μήνες (14) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας αντίστοιχα. Και στις δυο περιπτώσεις μετά το τέλος της χημειοθεραπείας καταγράφηκε μια σημαντική πτώση του LVEF με 18% μείωση (από 65% σε 47%) για την πρώτη ασθενή και 11% (από 70% σε 59%) για τη δεύτερη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας το LVEF υπολογίστηκε σε 40% για την πρώτη ασθενή και 45% για τη δεύτερη γεγονός που υποδεικνύει περαιτέρω ελάττωση, συμβατή με την κλινική συμπτωματολογία. Όσον αφορά στα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, το proANP αυξήθηκε από 134.5 fmols/ml πριν τη ΧΜΘ σε 460.7 fmols/ml για την πρώτη ασθενή και από 143.5 fmols/ml σε 383.45 fmols/ml για τη δεύτερη, ενώ οι τιμές του NT-proBNP παρουσίασαν αύξηση από 152 σε 492 fmols/ml και 153 σε 571 fmols/ml αντίστοιχα. Τα επίπεδα του sFas αυξήθηκαν από 2.32 σε 6.7 ng/ml για την πρώτη ασθενή και από 17.47 σε 22.59 ng/ml για τη δεύτερη. Οκτώ (8) ασθενείς (30.7%) αντιμετωπίζονται στην παρούσα στιγμή με δεύτερης και τρίτης γραμμής χημειοθεραπευτικά σχήματα. Τέσσερις (4) ασθενείς (15.3%)

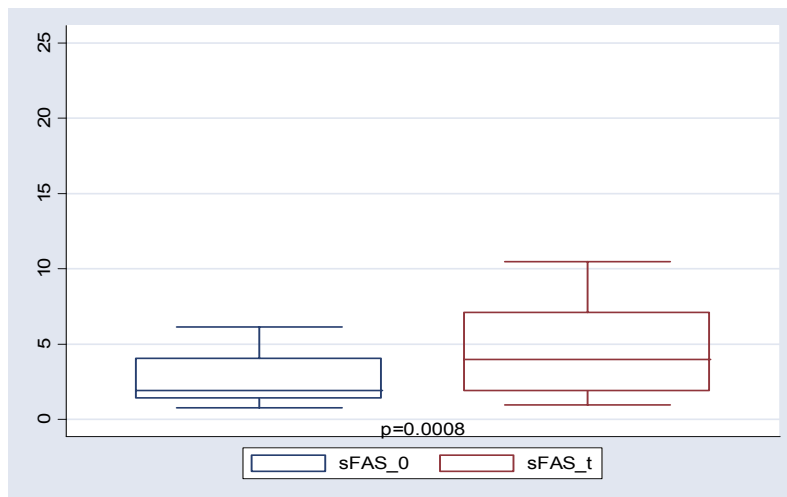
παραμένουν ελεύθερες νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Καμία από τις παραπάνω ασθενείς δεν παρουσίασε συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Δε βρέθηκαν στοιχεία για δύο ασθενείς (2) στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Καμία ασθενής της ομάδας Β (n=14) δεν απεβίωσε εξαιτίας της νόσου. Τέσσερις ασθενείς (4) παρουσίασαν υποτροπή της νόσου και έλαβαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία. Δεν διαπιστώθηκε υποτροπή της νόσου σε οκτώ (8) ασθενείς, ενώ για τις υπόλοιπες δύο δεν υπήρχαν στοιχεία στη διάρκεια της παρακολούθησης. Καμία από τις ασθενείς της ομάδας Β, δεν παρουσίασε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

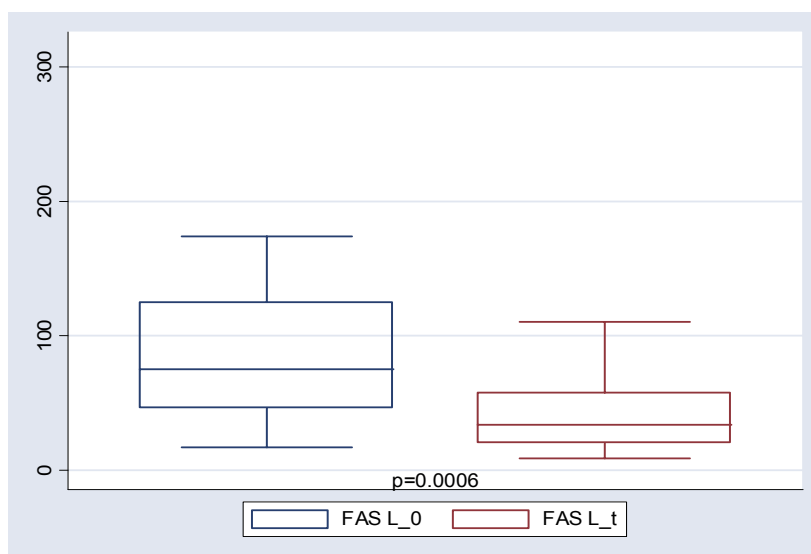
Πίνακας 3. Επίπεδα TNFa, TNFRI, TNFRII, sFas, sFasL στην ομάδα Α προ και μετά ΧΜΘ

	Ομάδα Α		p
	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ	
sFas , διάμεσος	1.92	3.97	0.0008
Εύρος	1.35-4.07	1.85-7.11	
sFasL , διάμεσος	75.09	33.93	0.0006
Εύρος	45.81-125.17	20-57.67	
TNF , διάμεσος	1.97	2.79	0.3605
Εύρος	1.42-3.39	1.42-3.90	
TNF-RI , διάμεσος	1.44	1.46	0.7605
Εύρος	1.24-1.88	1.33-1.86	
TNF-RII , διάμεσος	2.37	2.67	0.8291
Εύρος	1.97-3.38	2.09-3.10	

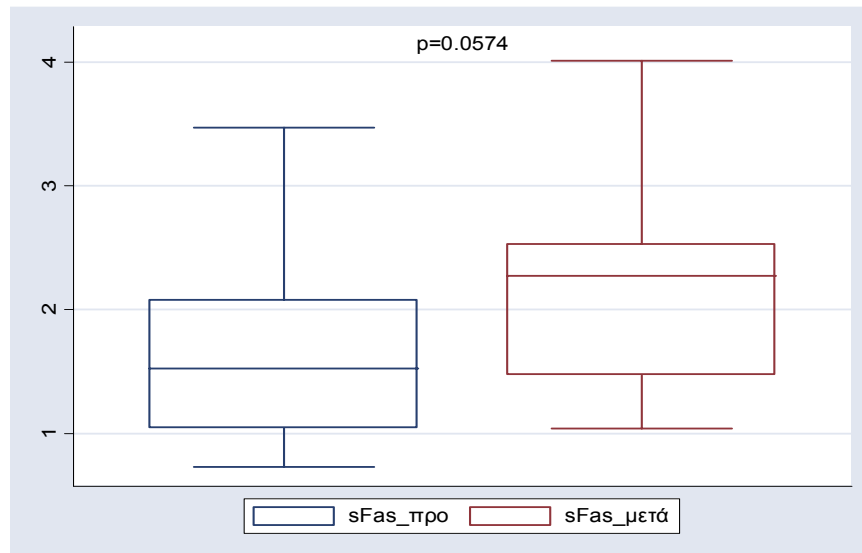
Εικόνα 10. Επίπεδα του sFas στην ομάδα Α, προ και μετά ΧΜΘ



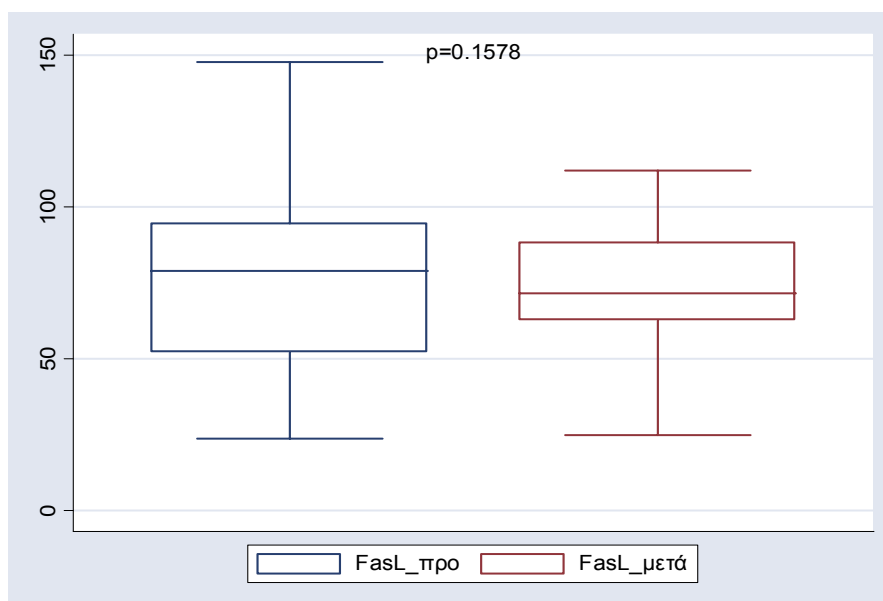
Εικόνα 11. Επίπεδα του sFasL στην ομάδα Α, προ και μετά ΧΜΘ



Εικόνα 12. Επίπεδα του sFas στην ομάδα Β, προ και μετά ΧΜΘ



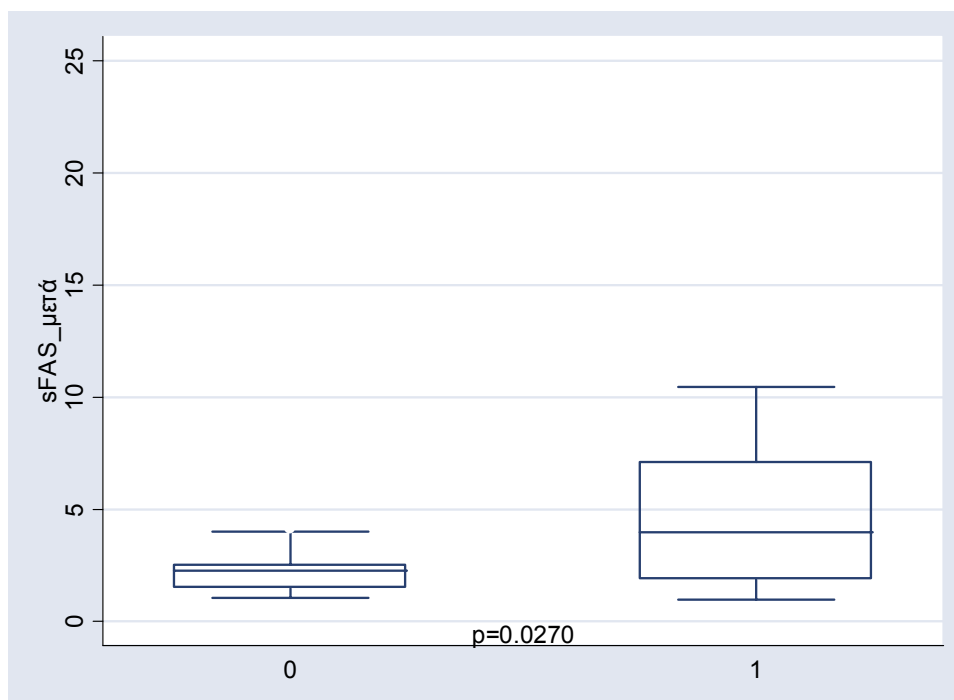
Εικόνα 13. Επίπεδα του sFasL στην ομάδα Β, προ και μετά ΧΜΘ



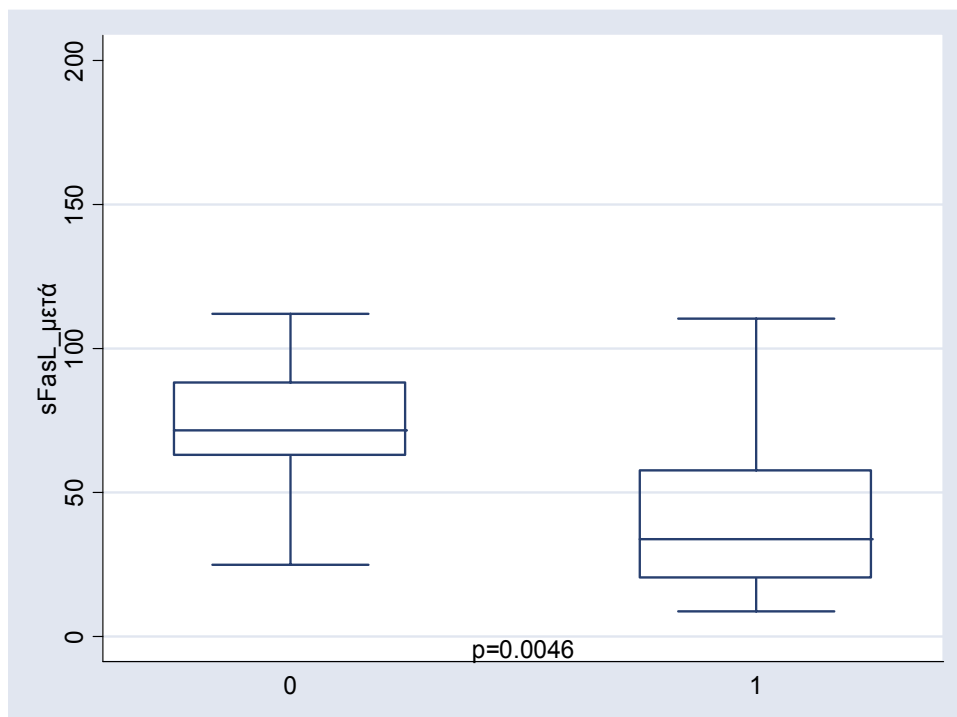
Πίνακας 4. Επίπεδα TNF α , TNFR1, TNFR2, sFas, sFasL στην ομάδα B προ και μετά ΧΜΘ

	Ομάδα B		p
	<i>ΠΡΟ</i>	<i>ΜΕΤΑ</i>	
sFas, διάμεσος	1.52	2.27	0.0574
εύρος	1.04-2.08	1.47-2.53	
SFas, διάμεσος	78.95	71.56	0.1578
εύρος	51.95-94.58	62.49-88.30	
TNF, διάμεσος	1.79	1.76	0.5509
εύρος	1.05-2.54	1.29-2.58	
TNF-RI, διάμεσος	1.10	1.41	0.0570
εύρος	0.9-1.47	1.22-1.64	
TNF-RII, διάμεσος	1.88	2.21	0.2858
εύρος	1.66-2.47	1.93-2.63	

Εικόνα 14. Σύγκριση των επιπέδων sFas μετά τη ΧΜΘ ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(0)



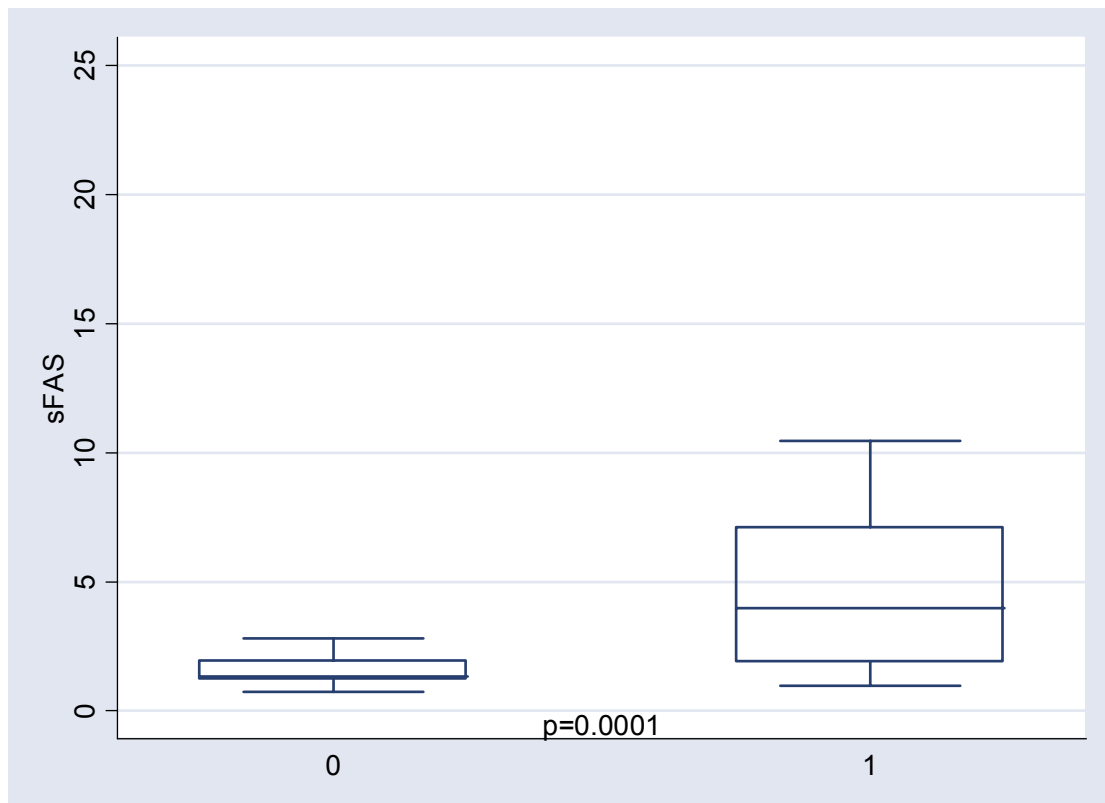
Εικόνα 15. Σύγκριση των επιπέδων sFasL μετά τη ΧΜΘ ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) και B(0)



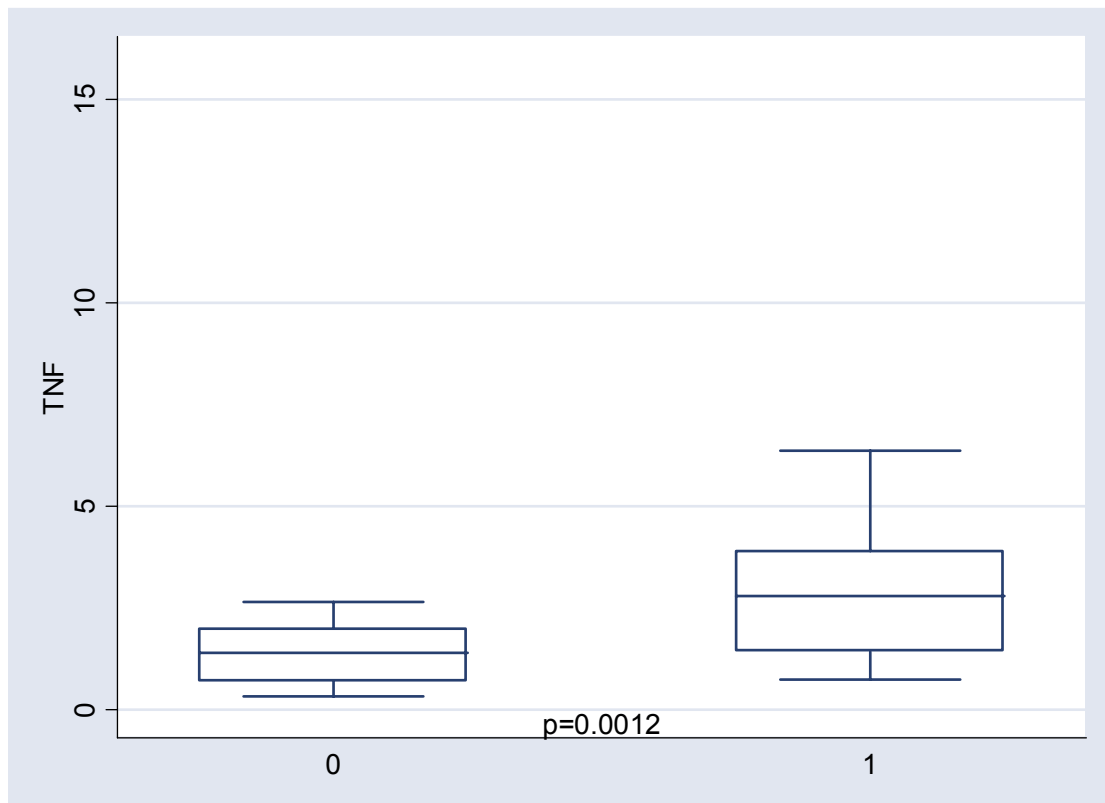
Πίνακας 5. Τιμές των TNFα, TNFR1, TNFR2, sFas, sFasL στους «μάρτυρες»

	Υγιείς Ομάδα Δ	CHF Ομάδα Γ	P
sFas , διάμεσος	1.34	7.01	<0.0001
εύρος	1.17-1.94	6.56-7.78	
sFasL , διάμεσος	66.13	73.73	0.1174
εύρος	51.69-77.87	66.72-85.98	
TNF , διάμεσος	1.41	13.53	<0.0001
εύρος	0.68-1.99	11.97-20.21	
TNF-RI , διάμεσος	1.03	1.6	<0.0001
εύρος	0.78-1.17	1.51-1.67	
TNF-RII , διάμεσος	1.96	3.14	<0.0001
εύρος	1.87-2.12	2.97-3.48	

Εικόνα 16. Σύγκριση των επιπέδων sFasL ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) μετά τη ΧΜΘ και τους υγιείς «μάρτυρες»(0)



Εικόνα 17. Σύγκριση των επιπέδων TNF ανάμεσα σε ασθενείς της ομάδας A(1) μετά τη ΧΜΘ και τους υγιείς «μάρτυρες»(0)



Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη καλούμαστε να απαντήσουμε στους παρακάτω προβληματισμούς: πόσο πρώιμα μεταβάλλονται τα νατριουρητικά πεπτίδια καθώς και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μετά τη χορήγηση καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας; ποιες από τις ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματικά νοσήματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας μετά από καρδιοτοξική χημειοθεραπεία; Τα παραπάνω ερωτήματα αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, όταν με τη διάγνωση της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, προλαμβάνονται οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.

Είναι γνωστό ότι ο συνδυασμός ανθρακυκλινών και πακλιταξέλης, ως πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο μαστού, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός και εξαιρετικά δραστικός, συγκρινόμενος με τη μεμονωμένη χορήγηση των δύο φαρμάκων [365,366].

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση των ανθρακυκλινών ολοένα και περιορίζεται εξαιτίας της δόσοξερωτώμενης τοξικής βλάβης που προκαλούν στο μυοκάρδιο [120].

Στην παρούσα μελέτη είναι σαφές, ότι ο συνδυασμός επιρουβικίνης και πακλιταξέλης (ομάδα Α) θεωρείται περισσότερο καρδιοτοξικός συγκριτικά με εκείνον που περιλαμβάνει δοσιταξέλη και μιτοξαντρόνη (ομάδα Β). Η συνολική δόση της επιρουβικίνης κυμαινόταν από 480 mg/m² έως 540 mg/m², ενώ αυτή της πακλιταξέλης ήταν 900 mg/m².

Οι Lefrak και συν. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε 399 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει δοξορουβικίνη. Σε ένα ποσοστό 30% των ασθενών, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν η συνολική δόση του φαρμάκου ξεπερνούσε τα 550 mg/m² [117]. Η καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών, αποτελεί τη σημαντικότερη μη αιματολογική τοξικότητα, προκαλεί μη αναστρέψιμη βλάβη στο μυοκαρδιακό κύτταρο και εκδηλώνεται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας [367].

Η αντικατάσταση της δοξορουβικίνης από την επιρουβικίνη (4-επιδοξορουβικίνη) δεν εκμηδενίζει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας, αλλά σε αντίστοιχες ή ακόμη και υψηλότερες δόσεις, έχει αποδειχθεί λιγότερο μυελοτοξική και καρδιοτοξική [368]. Οι Conte και συν. [369] έδειξαν ότι ο συνδυασμός επιρουβικίνης και πακλιταξέλης ως πρώτης-γραμμής

χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού απεδείχθη ιδιαίτερα αποτελεσματικός, με συνολική ανταπόκριση περί το 84% και χαμηλό ποσοστό εμφάνισης καρδιοτοξικότητας. Στη μελέτη αυτή το 6% των ασθενών ανέπτυξε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σημαντική αύξηση του μεταβολίτη της επιρουβικίνης, της επιρουβικινόλης στο πλάσμα παρατηρείται σε μέγιστη ανεκτή δόση πακλιταξέλης (maximum tolerated dose) έως 200 mg/m² [370]. Παρά το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης τοξικής δράσης στο μυοκαρδιακό ιστό, η επιρουβικίνη σε αθροιστική δόση μεγαλύτερη των 1000mg/m² προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια σε 16% έως 35% των ασθενών, με το ποσοστό θανάτου που σχετίζεται με αυτήν να κυμαίνεται από 20% έως 38% [123,371,372].

Στη μελέτη των Gennari και συν. [373] συμπεριελήφθησαν 105 ασθενείς που έπασχαν από μεταστατικό καρκίνο του μαστού και έλαβαν συνδυασμό επιρουβικίνης με πακλιταξέλη ή επιρουβικίνης με πακλιταξέλη και γεμισιταβίνη. Η δόση της επιρουβικίνης ήταν 90mg/m² και για τις δύο ομάδες. Οι ασθενείς ετέθησαν υπό καρδιολογική παρακολούθηση (κλινική εξέταση, δυσδιάστατο υπερηχογράφημα καρδιάς). Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλός για το διάστημα των 17 μηνών παρακολούθησης μετά τη χημειοθεραπεία. Το παραπάνω ποσοστό όμως αυξανόταν δραματικά σε περίπτωση που η συνολική δοσολογία της επιρουβικίνης έφθανε ή ξεπερνούσε τα 990 mg/m² ιδιαίτερα στους ασθενείς που προηγήθηκε ένας τουλάχιστον παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ακτινοθεραπεία στο αριστερό ημιθώρακιο. Συνολικά εννέα (9) ασθενείς (ποσοστό 8,5%) ανέπτυξαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίστηκε σε 7,7% με συνολική δόση επιρουβικίνης 720 mg/m² και 48,7% με συνολική δόση 990mg/m² [373].

Η μεταγενέστερη μελέτη των Grasselli και συν. σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, οι οποίες έλαβαν επιρουβικίνη 90mg/m² και πακλιταξέλη 200mg/m² συμφωνεί με την προηγούμενη μελέτη των Gennari και συν. στα ποσοστά εμφάνισης καρδιακής δυσλειτουργίας σε συνάρτηση με την αθροιστική δόση της επιρουβικίνης [374].

Λίγα χρόνια αργότερα, οι Baldini και συν., σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη ασθενών με προχωρημένο καρκίνο μαστού, ανέδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μυοκαρδιοπάθειας και εν τέλει συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εξαρτάται μόνο από την αθροιστική δόση της επιρουβικίνης και όχι από τον τρόπο, τον χρόνο χορήγησης ή τη δοσολογία της πακλιταξέλης [375].

Νωρίτερα, οι Ryberg και συν. είχαν υπολογίσει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιοτοξικότητας μετά από χορήγηση επιρουβικίνης είναι μικρότερος από 1% σε δόση μικρότερη των 550 mg/m², ενώ αυξάνεται στο 4% σε δόση 900 mg/m², και στο 15% στα 1000 mg/m² [123].

Τέλος, μία πολύ πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού που έλαβαν σε εβδομαδιαίο σχήμα συνδυασμό επιρουβικίνης και πακλιταξέλης σε αθροιστικές δόσεις $600\text{mg}/\text{m}^2$ και $1760\text{mg}/\text{m}^2$ αντίστοιχα, έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας (24 εβδομάδες) δεν καταγράφηκαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, ούτε υπερηχογραφικά ευρήματα, που να υποδηλώνουν καρδιακή δυσλειτουργία [376].

Ο συνδυασμός δοσιταξέλης και μιτοξαντρόνης έχει φανεί ότι είναι ασφαλής και δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας και ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν οι αθροιστικές δόσεις των δύο φαρμάκων δεν ξεπερνούν τα $100\text{mg}/\text{m}^2$ και τα $22\text{mg}/\text{m}^2$ αντίστοιχα [377]. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν οι ασθενείς, οι οποίοι πριν τη χορήγηση του άνω συνδυασμού φαρμάκων, έχουν λάβει χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες, ή έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου, ή αναφέρουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου [97].

Όσον αφορά στα νατριουρητικά πεπτιδία, στη παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων και δη των βιβλιογραφικά αποδεδειγμένα πιο ευαίσθητων και αξιόπιστων proANP και NT-proBNP είναι αυξημένα στους πάσχοντες μόνο από καρδιακή ανεπάρκεια (ομάδα Γ) και σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.

Οι Yasue και συν. υποστήριξαν ότι τα επίπεδα των ANP και BNP αυξάνονται σε αναλογία με τη βαρύτητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [286]. Οι Burnett και συν. συσχέτισαν τα επίπεδα του ANP με τις πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς και τη βαρύτητα της συστολικής δυσλειτουργίας [378]. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα αυξάνονται σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συνεπεία της αυξημένης παραγωγής και έκκρισης του πεπτιδίου από τις κοιλίες. Το παραπάνω τεκμηριώθηκε αρχικά από τον Mikoyama, ο οποίος παρατήρησε ότι η σχετική αύξηση του BNP στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερη από αυτήν του ANP, όπως μετρήθηκε στους στεφανιαίους κόλπους των ασθενών [296].

Η έκκριση των ANP και BNP φαίνεται να ρυθμίζεται κυρίως από την τοιχωματική τάση. Η ελεύθερη προορμόνη του ANP (proANP) έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και μεγαλύτερη σταθερότητα από το ANP και έχει διαπιστωθεί ότι είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Lerman και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα του proANP είναι σημαντικά αυξημένα ακόμη και σε ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, διότι η χρήση του συγκεκριμένου πεπτιδίου μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας [379].

Σε μια μεταγενέστερη μελέτη οι Mc Donagh και συν. επιβεβαίωσαν σε ένα πολύ μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ότι τα επίπεδα τόσο του proANP, αλλά και του BNP, ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Το BNP στη συγκεκριμένη μελέτη αποδείχθηκε ακριβέστερος δείκτης πρόγνωσης [380].

Επειδή η απελευθέρωση του BNP στο πλάσμα επηρεάζεται λιγότερο από τις κολπικές πιέσεις πλήρωσης, παρέχει καλύτερη αντανάκλαση της μυοκαρδιακής νόσου. Το BNP του πλάσματος αποδεκνύεται χρήσιμο στη διάκριση των καρδιακών από τα μη καρδιακά αίτια δύσπνοιας, όπως φάνηκε από μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1586 ασθενείς που προσήλθαν στα επείγοντα με οξεία δύσπνοια [381]. Επίσης, μια πιο πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμμετείχε εξίσου υψηλός αριθμός ασθενών ανέδειξε ότι τα επίπεδα του BNP ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που διατηρούν φυσιολογική συστολική λειτουργία, συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η συστολική λειτουργία είναι επηρεασμένη [382].

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τους Lubien και συν. [383], οι οποίοι απέδειξαν ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φυσιολογική συστολική λειτουργία, που διαπιστώνεται όμως υπερηχογραφικά διαστολική δυσλειτουργία, τα επίπεδα του BNP είναι επίσης αυξημένα. Οι μεταβολές στο BNP του πλάσματος μπορεί επίσης να αντανakλούν επωφελείς επιδράσεις της φαρμακευτικής θεραπείας όπως φάνηκε στη μελέτη (Val-HeFT) Valsartan Heart Failure Trial [254]. Όπως και με το ANP, το N-τελικό τμήμα του πεπτιδίου (N-terminal proBNP), το οποίο αποκόπτεται για τη δημιουργία της ενεργού ορμόνης, μπορεί να είναι πιο σταθερός και αξιόπιστος δείκτης στην πρόιμη διάγνωση της συμπτωματικής αλλά και της ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας [384].

Εξάλλου, έχει φανεί ότι οι αυξήσεις στα επίπεδα των proANP και NT-proBNP σχετίζονται θετικά με την ελάττωση του κλάσματος εξώθησης (LVEF) και ότι ο βαθμός αύξησης τους συνδέεται με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας [385-387]. Προγενέστερες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η αύξηση των πεπτιδίων ανιχνεύεται αρκετά προ της εκδήλωσης των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και πριν την πτώση του LVEF [388,389].

Η βιβλιογραφία που αφορά στις μετρήσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ογκολογικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς πάσχοντες από νεοπλάσματα μαστού, στους οποίους χορηγείται καρδιοτοξική χημειοθεραπεία, είναι περιορισμένη.

Οι Meinardi και συν. [390] μελέτησαν ασθενείς με καρκίνο μαστού που έλαβαν προφυλακτική χημειοθεραπεία βασισμένη στην

επιρουβικίνη. Μετά τη χημειοθεραπεία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μετρήθηκαν στο περιφερικό αίμα αμέσως πριν την έναρξη, ένα μήνα μετά, ένα μήνα μετά το πέρας και ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Η καρδιολογική παρακολούθηση περιελάμβανε, εκτός του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της κλινικής εξέτασης, τον προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς με ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία. Οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους διαπιστώθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης μεγαλύτερη από 10%, ακόμη κι αν οι απόλυτες τιμές του παρέμεναν εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά και εκείνοι όπου το κλάσμα εξώθησης ανευρίσκονταν μικρότερο του 50%, διέτρεχαν μακροπρόθεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Το γεγονός ότι στη μελέτη μας η αθροιστική δόση της επιρουβικίνης ήταν μικρότερη από 550mg/m² (480-540 mg/m²), σε συνδυασμό με την επηρεασμένη συστολική λειτουργία που καταγράφηκε σε ορισμένους από τους ασθενείς, υποδηλώνουν ότι η επιρουβικίνη ακόμη και σε χαμηλές δόσεις είναι δυνατό να προκαλέσει τοξική βλάβη στο μυοκάρδιο.

Παρά το ότι σε έξι ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης, κανείς από αυτούς δεν παρουσίασε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Αντίθετα στη δική μας μελέτη, όπου το διάστημα παρακολούθησης ήταν σαφώς μακρύτερο (μέσος όρος 50 μήνες) δύο ασθενείς νοσηλεύτηκαν με συμπτωματολογία συμβατή με καρδιακή ανεπάρκεια, δώδεκα και δεκατέσσερις μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας αντίστοιχα, και παρουσίασαν περαιτέρω επιδείνωση της ήδη επηρεασμένης λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Σε αυτούς τους ασθενείς τα επίπεδα των proANP και NT-proBNP καταγράφηκαν ιδιαίτερα αυξημένα.

Σε συμφωνία με τη μελέτη του Meinardi, στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς που έλαβαν «υψηλού κινδύνου» καρδιοτοξική χημειοθεραπεία με επιρουβικίνη και πακλιταξέλη. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκε με «χαμηλού κινδύνου» καρδιοτοξική χημειοθεραπεία, οι τιμές των πεπτιδίων δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές.

Εξάλλου, οι Bauch και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα του ANP ήταν σημαντικά αυξημένα σε παιδιά με καρκίνο που είχαν λάβει χημειοθεραπεία βασισμένη στη δοξορουβικίνη. Η πιο εντυπωσιακή αύξηση παρατηρήθηκε σε μία ομάδα έξι παιδιών, όπου τα δύο εκδήλωσαν καρδιακή ανεπάρκεια, δίχως προηγούμενη ελάττωση του κλάσματος εξώθησης [388].

Ποικίλες μελέτες αναδεικνύουν το BNP ως πιο ευαίσθητο δείκτη ανίχνευσης πρώιμης καρδιακής ανεπάρκειας, συγκριτικά με το ANP [391,392]. Οι Cowie και συν. διαπίστωσαν ότι το BNP παρουσιάζει 97% ευαίσθησία και 87% ειδικότητα στην ανίχνευση της καρδιακής ανεπάρκειας και έχει 70% θετική προγνωστική αξία στην αναγνώριση της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [393]. Στη δική μας μελέτη οι αυξήσεις στο περιφερικό αίμα και των δύο νατριουρητικών πεπτιδίων συσχετίστηκαν με την ελάττωση του κλασμάτος εξώθησης, αλλά και την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των sFas, sFasL, TNFa, TNFR-I, TNFR-II αυξάνονται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η αύξηση αυτή συνδέεται με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA (New York Heart Association).

Ειδικότερα, όταν επιδεινώνεται το λειτουργικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνονται κατ' αντιστοιχία οι τιμές των κυτταροκινών. Αυτό συμβαίνει διότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια διαδικασία όπου εμπλέκονται παράγοντες φλεγμονής και απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, με συνέπεια να αυξάνονται οι προφλεγμονώδεις, όπως καλούνται, κυτταροκίνες. Οι παραπάνω συσχετίσεις έχουν απασχολήσει τους ερευνητές από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 [394].

Στη παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η αύξηση των κυτταροκινών, πλην του Fas-Ligand, στο περιφερικό αίμα των ασθενών της ομάδας Γ, που έπασχαν από διαφορετικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι παραπάνω αυξήσεις συσχετίζονται με το προχωρημένο στάδιο της νόσου.

Οι Levine και συν. [332] πρώτοι συνέδεσαν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) με την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα, παρατήρησαν ότι σε καχεκτικούς ασθενείς τελικού σταδίου, που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα του TNF βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, και σχετίζονταν με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Εξάλλου, οι Mann και συν. [331] ανέδειξαν πέραν του TNF, ότι και οι υπόδοχοί του, TNFR-I και TNFR-II, διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Λίγο αργότερα, οι Nishigaki και συν. [351] παρατήρησαν ότι ορισμένοι δείκτες όπως το Fas και το Fas-Ligand, όταν συνδέονται μεταξύ τους προάγουν τη διαδικασία απόπτωσης, αυξάνονται στο περιφερικό αίμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και η αύξηση τους συνδέεται με τη βαρύτητα της νόσου.

Παράλληλα, οι Nozaki και συν. επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των προηγούμενων ερευνητών, αποδεικνύοντας ότι ορισμένες κυτταροκίνες

όπως ο TNF και οι διαλυτοί υποδοχείς του, ανευρίσκονται αυξημένοι στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η αύξησή τους σχετίζεται με την αύξηση των νατριουριτικών πεπτιδίων, τα οποία αποτελούν πιο ειδικούς και ευαίσθητους δείκτες καρδιακής δυσλειτουργίας [395].

Τέλος, οι Deswal και συν. σε μία ανάλυση δεδομένων των κυτταροκινών της μελέτης VEST (Vesnarinone Trial), παρατήρησαν σε μία σειρά 1200 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίων II-IV κατά NYHA, ότι ο TNF και οι διαλυτοί υποδοχείς του αυξάνονται στην περιφέρεια ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την αύξηση της ηλικίας και αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας [396].

Εξάλλου, οι παραπάνω κυτταροκίνες αυξάνονται στις διάφορες νεοπλασματικές νόσους και η αύξηση τους σχετίζεται συνήθως με χειρότερη πρόγνωση ή τη βαρύτητα της νόσου. Αρχικά, οι Aderka και συν. δημοσίευσαν ότι οι αυξημένες τιμές των διαλυτών υποδοχέων του TNF, TNFR-I και TNFR-II, στο περιφερικό αίμα ογκολογικών ασθενών, σχετίζονται με το προχωρημένο στάδιο της νεοπλασματικής νόσου [397].

Η μελέτη των Ugurel και συν. κατέγραψε αύξηση των επιπέδων του sFas σε ασθενείς που είχαν προσβληθεί από μελάνωμα ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι τιμές του συγκεκριμένου δείκτη αυξήθηκαν ιδιαιτέρως μετά τη χημειοθεραπεία και συνδέθηκαν με την πτωχή πρόγνωση των ασθενών [398].

Σε μια άλλη μελέτη οι Tesavona και συν. ανακοίνωσαν ότι, οι τιμές του TNFα μειώθηκαν μετά τη χημειοθεραπεία, ενώ οι τιμές των TNFR I TNFR II παρέμειναν ανεπηρέαστες [399].

Βέβαια, τα επίπεδα του sFas παρουσιάζουν αύξηση στους ογκολογικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς ανεξαρτήτως χημειοθεραπείας Αυτό σημαίνει ότι η νεοπλασματική νόσος από μόνη της προάγει την απόπτωση, με συνέπεια να αυξάνονται στο πλάσμα οι παραπάνω δείκτες. Επιπρόσθετα, παρατηρείται ακόμα μεγαλύτερη αύξηση μετά τη χημειοθεραπεία γεγονός που υποδηλώνει ότι η γενικευμένη βλάβη που προκαλείται στα κύτταρα από τα χημειοθεραπευτικά ενισχύει τον προγραμματισμένο τους θάνατο (απόπτωση). Στην παρούσα μελέτη υπάρχει συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα. Συγκεκριμένα οι τιμές του sFas αυξάνονται περισσότερο μετά τη χορήγηση του πιο καρδιοτοξικού σχήματος στην ομάδα Α, ενώ οι αυξήσεις του μορίου sFas είναι μικρότερες μετά τη χημειοθεραπεία στην ομάδα Β.

Η αύξηση των επιπέδων του sFas μετά τη χημειοθεραπεία, αποδίδεται τόσο στον ίδιο τον καρκίνο, όσο και στη χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα στο είδος αυτής. Στην ομάδα Α που έλαβε καρδιοτοξική χημειοθεραπεία οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες, συγκριτικά με την ομάδα

B, όπου το σχήμα ήταν λιγότερο τοξικό για το μυοκάρδιο και οι ασθενείς της είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο ολικής εξαίρεσης της νόσου πριν τη θεραπεία.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στις μεταβολές των κυτταροκινών σε ασθενείς πάσχοντες από νεοπλασία μαστού είναι περιορισμένα.

Μια μελέτη των Sheen-Chen και συν. έδειξε ότι τα επίπεδα του sFas στο περιφερικό αίμα ασθενών με καρκίνο μαστού βρέθηκαν αυξημένα και συνδέθηκαν με τη βαρύτητα της νόσου [400].

Οι Perik και συν. μελέτησαν ασθενείς με καρκίνο μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη στην επιρουβικίνη, δηλαδή δυνητικά καρδιοτοξική, και τους χωρίσαν σε δύο ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε περισσότερο ή λιγότερο τοξική χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα, η μία έλαβε 5-φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (FEC), ακολουθούμενη από μυελοκατάλυση και καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη και θειοτέπα (CTC). Η δεύτερη, έλαβε μόνο το πρώτο σχήμα (FEC). Στην πρώτη μελέτη μετρήθηκαν οι διαλυτές μορφές των TNF α , TNFR-I, TNFR-II, sFas, sFasL, στο περιφερικό αίμα των ασθενών, όταν ήταν ελεύθεροι νόσου 6 χρόνια μετά τη χημειοθεραπεία. Οι τιμές των TNF α , sFas, sFasL βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με τους υγιείς. Ιδιαίτερα αυξήθηκαν οι τιμές του sFas στους ασθενείς που έλαβαν την πιο τοξική χημειοθεραπεία. Οι παραπάνω αυξήσεις δε βρέθηκε να σχετίζονται με καρδιακή δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε δύο ασθενείς στους οποίους εκδηλώθηκε συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια [401].

Σε μία επόμενη τους μελέτη [402], μετρήθηκαν τα ίδια μόρια όπως και στην παρούσα μελέτη πριν από τη χημειοθεραπεία, ένα μήνα μετά και ένα χρόνο μετά από τη θεραπεία με επιρουβικίνη. Οι τιμές των TNFR-I, TNFR-II αυξήθηκαν ένα μήνα μετά τη χημειοθεραπεία, όπως επίσης και οι τιμές του sFas, ενώ οι τιμές του sFasL μειώθηκαν μετά από ένα μήνα, όπως συνέβη και στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς της ομάδας A. Εξάλλου οι τιμές του TNF- α δεν μεταβλήθηκαν συγκριτικά πριν και μετά τη χημειοθεραπεία, σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, όπου αυξήθηκαν δίχως όμως η μεταβολή να είναι στατιστικά σημαντική, πιθανότατα λόγω του μικρού δείγματος των ασθενών. Οι παραπάνω δείκτες απόπτωσης δε διέφεραν στους ασθενείς που παρατηρήθηκαν μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, όπου καταγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ δύο δεικτών και του LVEF. Επίσης στη μελέτη των Perik και συν. [402] προσδιορίστηκαν οι τιμές των ANP και BNP οι οποίες παρουσίασαν αύξηση στις περιπτώσεις μείωσης του κλάσματος εξώθησης, ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτών και των κυτταροκινών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι TNFR-I, TNFR-II, sFas μειώθηκαν ένα χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία.

Η αύξηση των δεικτών δε συσχετίστηκε με την καρδιακή δυσλειτουργία, παρά το ότι σε κάποιους ασθενείς καταγράφηκε ασυμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με μείωση του κλάσματος εξώθησης. Έτσι, στη μελέτη των Perik και συν. [402], η χρήση των δεικτών απόπτωσης στην έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι περιορισμένη. Δε μπορεί όμως να αποκλεισθεί η σχέση των αποπτωτικών αυτών μορίων με την ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας, δεδομένου ότι αυτή μπορεί να εμφανισθεί αρκετά χρόνια μετά το πέρας της χημειοθεραπείας.

Επίσης, το γεγονός ότι στη μελέτη των Perik και συν. ορισμένοι δείκτες μειώνονται ένα χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία, υποδηλώνει ότι η κυτταρική βλάβη που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία αποκαθίσταται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Στην παρούσα μελέτη οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν πριν από τη χημειοθεραπεία και μετά από περίπου 6 μήνες, οπότε και έλαβε τέλος η χημειοθεραπεία. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι αυξήσεις των συγκεκριμένων δεικτών εξαρτώνται τόσο από το είδος του φαρμάκου, όσο και από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη χημειοθεραπεία μέχρι την αιμοληψία.

Το ερώτημα βέβαια που προκύπτει στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι εάν η δυνητικά καρδιοτοξική χημειοθεραπεία προκαλεί βλάβη και θάνατο και στα υγιή κύτταρα συμπεριλαμβανομένων και των μυοκαρδιακών. Στην παρούσα μελέτη αποδείχθηκε ότι οι αυξήσεις ορισμένων δεικτών πέρα από τη νεοπλασματική νόσο και τα χορηγούμενα φάρμακα μπορεί να οφείλονται και στη μυοκαρδιακή τοξικότητα ενώ οι Perik και συν. δεν ανέδειξαν τέτοιου είδους συσχέτιση.

Εξάλλου, σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές η αύξηση του sFas και η ταυτόχρονη μείωση του sFasL, αποδίδονται στην φυσική προστασία ή την αντιστάθμιση που προβάλλει ο οργανισμός μετά το εξωτερικό ερέθισμα, το οποίο εκφράζεται με τη χημειοθεραπεία.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, και με δεδομένη την αποδεδειγμένη συσχέτιση με την ελάττωση του κλάσματος εξώθησης, ορισμένες κυτταροκίνες θα μπορούσαν να αποτελέσουν δείκτες πρόγνωσης της νεοπλασματικής νόσου, αλλά και πρώιμης διάγνωσης ασυμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Στα μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης συγκαταλέγονται ο μικρός αριθμός των ασθενών, η αδυναμία προσδιορισμού των επιπέδων κυτταροκινών και πεπτιδίων κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, καθώς και το γεγονός ότι συνιστά μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών θα ισχυροποιούσε φυσικά το στατιστικό αποτέλεσμα. Από την άλλη λόγω δυσκολιών στη προσέγγιση των ασθενών κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση των επιπέδων

κυτταροκινών και πεπτιδίων, που πιθανόν να οδηγούσε σε χρήσιμα συμπεράσματα.

Βέβαια η παρούσα μελέτη αποτελεί τη μοναδική μέχρι τώρα μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που έπασχαν από νεοπλασία μαστού, καθώς και ασθενείς που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μακρύτερος (50 μήνες) συγκριτικά με παρόμοιες μελέτες.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι τα νατριουρητικά πεπτιδία proANP και NT-proBNP, καθώς και οι κυτταροκίνες sFas και TNF- α συνιστούν αξιόπιστους βιοχημικούς δείκτες για την πρόιμη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας από τη χημειοθεραπεία, συμβάλλοντας στην ανίχνευση της καρδιακής δυσλειτουργίας πριν την εμφάνιση των κλινικών της εκδηλώσεων. Το γεγονός ότι, η εφαρμογή των παραπάνω δεικτών αφορά σε μια ιδιαίτερα επιβαρημένη ομάδα ασθενών, αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία, διότι η έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση των καρδιακών επιπλοκών της χημειοθεραπείας, ελαττώνει τη νοσηρότητα και θνητότητα που συνδέεται με αυτές, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών με νεοπλασματικές παθήσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50-57.
2. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.
3. Kaufman D, Chabner BA. Clinical strategies for cancer treatment: the role of drugs. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy*. New York: Lippincott-Raven, 1996:1.
4. Grever MR. Cancer drug screening. In: Schilsky RL, ed. *Principles of antineoplastic drug development and pharmacology*. New York: Marcel Dekker Inc, 1996:1.
5. Neidhart JA, Gochnour D, Roach R et al. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:672-680.
6. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:57-63.
7. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:560-570.
8. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588-600.
9. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385-2393.
10. Robert J, Gianni L. Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv* 1993; 17:219-230.
11. Smith PJ, Soues S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors. *Br J Cancer* 1994; 23:S47.
12. Hopkins SJ . Epirubicin. *Drugs Future* 1983; 8:402-406.

13. Plumbridge TW, Brown JR. Studies on the mode of interaction of 4-epidoxorubicin and demethoxydaunomycin with DNA. *Biochem Pharmacol* 1978; 27:1881-1882.
14. Young CR, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 1981; 305: 139-153.
15. Camaggi CM, Strocchi E, Tamassia V, et al. Pharmacokinetic studies of 4-epi-doxorubicin in cancer patients with normal and impaired renal function and with hepatic metastases. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1819-1824.
16. Weenen H, Lankelma J, Penders PGM, et al. Pharmacokinetics of 4-epidoxorubicin in man. *Invest New Drugs* 1983; 1:59-64.
17. Natale N, Piazza E, Italia C, et al. The kinetics of anthracyclines in human plasma and tissues: Daunomycin, doxorubicin and 4-epidoxorubicin. *Drugs Exp Clin Res* 1983; 9:775-779.
18. Jones WG, Mattsson W. Phase II study of weekly low dose 4-epidoxorubicin in advanced postmenopausal breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:675-677.
19. Hurlteloup P, Bastit P, Mathieu A et al. Phase III chemotherapy comparing FAC v FEC in advanced breast cancer : preliminary results. *International Symposium on Advances in Anthracycline Chemotherapy, Milan Italy, 1984, p24 (abstr).*
20. Cersosimo R, Hong WK. Epirubicin: A Review of the Pharmacology, Clinical Activity, and Adverse Effects of an Adriamycin Analogue. *J Clin Oncol* 1986; 4:425-439.
21. Robutselli Della Guna G, Pavesi L, Preti P, et al. Clinical evaluation of 4-epidoxorubicin in advanced solid tumor. *Invest New Drugs* 1983; 1:349-353.
22. Bonfante V, Villani F, Bonadonna G. Toxic and therapeutic activity of 4-epidoxorubicin. *Tumori* 1982; 68:105-111.
23. Campora E, Vinci P, Vischi M, et al. A phase II study of 4-epidoxorubicin. *Chemotherapia* 1983; 2:226-231.
24. Trope C, Christiansson H, Johnsson JE, et al. Phase II study of 4-epidoxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Proceedings of the 13th International Congress Of Chemotherapy* 1983; 215:36-38.
25. Ferrazzi E, Nicoletto U, Vinante O, et al. Phase II study of 4-epidoxorubicin. *Tumori* 1982; 68:431-435.
26. Kolaric K, Potrebica V, Cervek J. Phase II clinical trial of 4-epidoxorubicin in metastatic solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106:148-152.
27. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggan P, Mcphail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus Brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93:2325-2327.

28. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 1996; 1:334-339.
29. Seidman AD. The emerging role of paclitaxel in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 1995; 1:247-249.
30. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free survival and overall from the addition of sequential paclitaxel, but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a (abstr).
31. Eisenhauer EA, Vermoken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1998; 5:55-59.
32. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13:2643-49.
33. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979; 22:665-671.
34. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:1561-1570.
35. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94:688-699.
36. Rowinski EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: a novel-investigational microtubule agent. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1247-1259.
37. Dustin P. Microtubules. *Sci Am* 1980; 243:66-76.
38. Wilson L. Microtubules as drug receptors: pharmacological properties of microtubule protein. *Ann NY Acad Sci* 1975; 253:213-231.
39. Crossin KL, Carney DH. Microtubule stabilization to taxol inhibits initiation of DNA synthesis by thrombin and by epidermal growth factor. *Cell* 1981; 27:341-350.
40. Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *J Cell Biol* 1981; 91:479-487.
41. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol assembles tubulin in the absence of exogenous guanosine 5'-triphosphate or microtubule-associated proteins. *Biochemistry* 1981; 20:3247-3252.
42. Kumar N. Taxol-induced polymerization of purified tubulin: mechanism of action. *J Biol Chem* 1981; 256:10435-10441.
43. Wilson L, Miller HP, Farrell KW, Snyder KB, Thompson WC, Purich DL. Taxol stabilization of microtubules in vitro: dynamics of tubulin addition and loss at opposite microtubule ends. *Biochemistry* 1985; 24:5254-262.

44. Hamel E, del Campo AA, Lowe MC, Lin C. Interactions of taxol, microtubule-associated proteins, and guanine nucleotides in tubulin polymerization. *J Biol Chem* 1981; 256:11887-11894.
45. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:9552-9556.
46. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *New Engl J Med* 1995; 332:1004-1014.
47. Safa AR, Glover CJ, Meyers MB, et al. Vinblastine photoaffinity labeling of a high molecular weight surface membrane glycoprotein specific for multidrug-resistant cells. *Biochemistry* 1987;262:13685-13693.
48. Grant CE, Validmarsson G, Hipfner R, et al. Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MRP) increases resistance to natural product drugs. *Cancer Res* 1994;54:356-366.
49. Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL. Overexpression of a Mr 110000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res* 1993;53:1475-1486.
50. Greenberger LM, Williams SS, Horwitz SB. Biosynthesis of heterogeneous forms of multidrug resistance associated glycoproteins. *J Biol Chem* 1987;262:13685-13693.
51. Choi K, Chen C, Kriegler M, Roninson IB. An altered pattern of cross-resistance in multidrug-resistant human cells results from spontaneous mutations in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene. *Cell* 1988;53:519-527.
52. Horwitz SB, Cohen D, Rao S, et al. Taxol: mechanisms of action and resistance. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993;15:63-69.
53. Roy SN, Horwitz SB. A phosphoglycoprotein with taxol resistance in J774.2 cells. *Cancer Res* 1985;45:3856-3865.
54. Cole SPC, Sparks KE, Fraser K, et al. Pharmacological characterization of multidrug resistant MRP-transfected human tumor cells. *Cancer Res* 1994;54:5902-5910.
55. Lorico A, Rappa G, Flavell RA, et al. Double knockout of the MRP gene leads to increased drug sensitivity in vitro. *Cancer Res* 1996;56:5351-5360.
56. Cabral FR, Barlow SB. Resistance to the antimetabolic agents as genetic probes of microtubule structure and function. *Pharmacol Ther* 1991;52:159-164.
57. Dumontet C, Sikic B. Mechanism of action and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J Clin Oncol* 1999;17:1061-1067.

58. Cabral F, Wilbe L, Brenner S, Brinkley BR. Taxol-requiring mutants of Chinese hamster ovary cells with impaired mitotic spindle activity. *J Cell Biol* 1983;97:30-38.
59. Rowinsky EK, Chaudhry V, Forastiere AA, et al. Phase I and pharmacologic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: neuromuscular toxicity is dose-limiting. *J Clin Oncol* 1993;11:2010-2020.
60. Sonnichsen DS, Hurwitz CA, Pratt CB, Shuster JJ, Relling MV. Saturable pharmacokinetics and paclitaxel pharmacodynamics in children with solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:532-538.
61. Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology of paclitaxel. *Semin Oncol* 1993;20:Suppl 3:16-25.
62. Gianni L, Kearns C, Gianni A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995;13:180-190.
63. Lasser EC, Walters A, Reuter SR, Lang J. Histamine release by contrast media. *Radiology* 1971;100:683-686.
64. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990;8:1263-1268.
65. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12:2654-2666.
66. Lorenz W, Reimann HJ, Schmal A, et al. Histamine release in dogs by Cremophor E1 and its derivatives: oxethylated oleic acid is the most effective constituent. *Agents Actions* 1997;7:63-67.
67. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. The neurotoxicity of taxol. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993;15:107-112.
68. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994;35:490-501.
69. Gelmon K, Eisenhauer E, Bryce C, et al. Randomized phase II study of high-dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:30-38.
70. Capri G, Munzone E, Tarenzi E, Fulgaro F, Gianni L. Optic nerve disturbances: a new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1099-2007.
71. Hofstra LS, de Vries EG, Williemse PH. Ophthalmic toxicity following paclitaxel infusion. *Ann Oncol* 1997;8:1053-1060.

72. Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, Shpall EJ. Acute encephalopathy: a new toxicity associated with high-dose paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999;5:501-509.
73. Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, Tucker RW, Ettinger DS, Donehower RC. Phase I and pharmacodynamic study of taxol in refractory adult acute leukemias. *Cancer Res* 1989;49:4640-4647.
74. Hurwitz CA, Relling MV, Weitman SD, et al. Phase I trial of paclitaxel in children with refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:2324-2329.
75. Pestalozzi BC, Sotos GA, Choyke PL, Fisherman JS, Cowan KH, O' Shaughnessy JA. Typhlitis resulting from treatment with taxol and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1993;71:1797-1800.
76. Kennedy MJ, Armstrong D, Donehower R, et al. The hematologic toxicity of the taxol/cytosan doublet is sequence-dependent. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:137. abstract.
77. Ajani JA, Dodd LG, Daugherty K, Warkentin D, Ilson DH. Taxol-induced soft-tissue injury secondary to extravasation: characterization by histopathology and clinical course. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:51-53.
78. Shenkier T, Gelmon K. Paclitaxel and radiation-recall dermatitis. *J Clin Oncol* 1994;12:439-448.
79. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995;13:2643-2650.
80. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1993;4:610-617.
81. Eisenhauer EA, Vermorken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1998;55:5-13.
82. Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:3426-3432.
83. Piccard MJ, Klijn J, Paridaens R, et al. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:149-157.
84. Zimmerman GC, Keeling JH, Barris HA, et al. Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol* 1995;131:202-209.
85. Vukeljia SJ, Baker WJ, Burris HA III, Keeling JH, Von Hoff DD. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with Taxotere. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1432-1440.

86. Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M, et al. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:557-566.
87. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, Burris H, Barohn RJ. Peripheral neurotoxicity secondary to docetaxel. *Neurology* 1996;46:108-117.
88. Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996;46:104-112.
89. Paridaens R, Bignazoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-731.
90. Winer EP, Berry DA, Woolf S, et al. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004; 22:2061-2073.
91. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:4216-4227.
92. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3353-3367.
93. Figgitt DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs* 2000; 59:621-651.
94. Goble S, Bear HD. Emerging role of taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer: the potential and the questions. *Surg Clin North Am* 2003; 83:943-971.
95. Conlin AK, Seidman AD. Taxanes in breast cancer: an update. *Curr Oncol Rep* 2007; 9:22-30.
96. White RJ, Durr FE. Development of mitoxantrone. *Invest New Drugs* 1985; 3:85-93.
97. Faulds D, Balfour J, Chrisp P, Langtry D. Mitoxantrone. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in the Chemotherapy of Cancer. *Drugs* 1991; 41:400-449.
98. Alberts DS, Peng YM, Bowden GT, Mackel C, Dalton WS. Mechanism of action and pharmacokinetics of Novantrone in intravenous and intraperitoneal therapy. *Proceedings of the Symposium on the current status of Novantrone Mar 21-24, 1985b.*
99. Brodie GN, Elefanty A. Breast cancer. *Advances in management.* *Drugs* 1988; 35:584-595.
100. Fidler JM, DeJoy Quinn S, Smith FR, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent Mitoxantrone. II.

- Nonspecific adherent suppressor cells derived from Mitoxantrone-treated mice. *Journal of Immunology* 1986b; 136:2747-2754.
101. Wang BS, Lumanglas AL, Silva J, Ruzsala-Mallon VM, Durr FE. Inhibition of the induction of alloreactivity with mitoxantrone. *International Journal of Immunopharmacology* 1986; 8:967-973.
 102. Frank P, Novak RF. Effects of mitoxantrone and bisantrene on platelet aggregation and prostaglandin/thromboxane biosynthesis in vitro. *Anticancer Research* 1986; 6:941-948.
 103. Arlin Z, Case Jr DC, Moore J, Wiernik P, Feldman E et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4:177-183.
 104. Guglielmi C, Gherlinzoni F, Amadori S, Mazza P, Mantovani L, et al. A phase III comparative trial of m-BACOD vs m-BNCOD in the treatment of stage II-IV diffuse non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1989; 74:563-569.
 105. Crossley RJ. Clinical safety and tolerance of mitoxantrone. *Seminars in Oncology* 1984; 11(Suppl. 1):54-58.
 106. Longueville J. Mitoxantrone: review of effectiveness and side effects. *Proceedings of the International Symposium of Senology, Belgium, 1985*, pp. 343-363.
 107. Von Hoff DD, Turner JN, McConnel KI, Coltman Jr CA. The acute toxicities of Novantrone. *Proceedings of the Symposium on the Current Status of Novantrone. March 21-24, 1985*, pp. 29-34.
 108. Brusamolino E, Bertini M, Guidi S, Vitolo U, Inveradi D, et al. CHOP versus CNOP (N=mitoxantrone) in non-Hodgkin's lymphoma: an interim report comparing efficacy and toxicity. *Haematologica* 1988; 73:217-222.
 109. Cassidy J, Merrick MV, Smyth JF, Leonard RCF. Cardiotoxicity of mitoxantrone assessed by stress and resting nuclear ventriculography. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988; 24:935-938.
 110. Poirier TI. Mitoxantrone. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1986; 20:97-105.
 111. Dukart G, Iatropoulos MJ, Yacobi A. Comment on mitoxantrone. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985; 19:216-218.
 112. Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, et al. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin. *Cancer Res* 1970; 30:2572-2579.

113. Tan C, Etcubans E, Wollner N, et al. Adriamycin an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic disease. *Cancer* 1973; 32:9-19.
114. O' Bryan RM, Luce JK, Tally RW, et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1973; 32:1-8.
115. Blum RH, Carter SK. Adriamycin, a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974;80:249.
116. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, et al. Cardiotoxicity of adriamycin in children. *Cancer Chemother Rep* 1975;6:75-85.
117. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-310.
118. Von Hoff DD, Layard M, Basa P. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:701-707.
119. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med* 1977;62:200-211.
120. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, et al. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873-881.
121. Bristow MR. Pathophysiologic basis for cardiac monitoring in patients receiving anthracyclines. In: Crooke ST, Reich SD, eds. *Anthracyclines: current status and new developments*. New York: Academic Press, 1980:255-264.
122. Levine MN, Bramwell VH, Pitchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-2658.
123. Ryberg M, Nielsen D, Skovgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombrowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-3508.
124. Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, et al: Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long term follow-up: The M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 43:471,1999-2008.
125. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Comm* 1993;195:945-957.

126. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem* 1990;35:247-258.
127. Fu LX, Waagstein F, Hjalmarson A. A new insight into adriamycin-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 1990;29:15-23.
128. Kapelko VI, Saks VA, Novikova NA, et al. Adaptation of cardiac contractile functions to conditions of chronic energy deficiency. *J Moll Cell Cardiol* 1989;21:79-87.
129. Myers CE, Mc Guire WP, Liss RH, et al. Adriamycin : The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977;197:165-171.
130. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart : implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1988;48:4766-4775.
131. Myers CE, Gianna L, Simone CB, Klecker R, Greene R. Oxidative destruction of erythrocyte ghost membranes catalyzed by the doxorubicin-iron complex. *Biochemistry* 1982;21:1707-1715.
132. Gutteridge GM. Lipid peroxidation and possible hydroxyl radical formation stimulated by the self-reduction of a doxorubicin-iron (III) complex. *Biochem Pharmacol* 1984;33:1725-1734.
133. Pessah IN, Durie EL, Schiedt MJ, Zimanyi I. Anthraquinone-sensitized Ca^{2+} release channel from rat cardiac sarcoplasmic reticulum: possible receptor-mediated mechanism of doxorubicin cardiomyopathy. *Mol Pharmacol* 1990;37:503-514.
134. Dodd DA, Atkinson JB, Olson RD, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. *J Clin Invest* 1993; 91:1697-1709.
135. Cappelli V, Moggio R, Monti E, et al. Reduction of myofibrillar ATPase activity and isomyosin shift in delayed doxorubicin cardiotoxicity. *J Moll Cell Cardiol* 1989;21:93-99.
136. Allen A: The cardiotoxicity of the chemotherapeutic drugs. *Sem Oncology* 1992; 19, 5:529-542.
137. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al: Antracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer.Treat. Rep* 1978; 62:865-872.
138. Kantowitz NE, Bristow MR: Cardiotoxicity of antitumor agents. *Prog. Cardiovasc. Dis* 1984; 27:195-200.
139. Rosenthal D, Braunwald E: Hematological oncological disorders and heart disease. In: *Heart Disease*, fourth ed. WW Saunders Ed., Philadelphia, 1992 pp 1742-1766.

140. Steinherz LJ, Yahalom J: Cardiac complications of cancer therapy. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. VT De Vita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds), Lippincott, 1993.
141. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823-831.
142. Bristow MR, Minobe WA, Billingham ME, et al. Anthracycline-associated cardiac and renal damage in rabbits. Evidence for mediation by vasoactive substances. *Lab Invest* 1981;45:157-166.
143. Wortman JE, Lucas VS, Schuster E, et al. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer* 1979;44:1588-1600.
144. Dindogru A, Barcos M, Henderson ES, et al. Electrocardiographic changes following Adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol* 1978;5:65-74.
145. Porembka DT, Lowder JN, Orłowski JP, Bastulli J, Lockrem J. Doxorubicin cardiotoxicity. *Crit Care Med* 1989;17:569-577.
146. Gottlieb SL, Edmiston WA, Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest* 1980;78:880-890.
147. Goorin AM, Borow KM, Goldman A, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: it's natural history in children. *Cancer* 1981;47:2810-2817.
148. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-286.
149. Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arc Intern Med* 1982;142:1570-1578.
150. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1987;106:814-822.
151. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet* 1991;337:816-827.
152. Billingham ME, Masek MA. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents, and adults. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, eds. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, 1993;17-24.
153. Gaudin PB, Hruban RH, Beschoner WE, et al. Myocarditis associated with doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Clin Pathol* 1993;100:158-167.
154. Steinherz L, Murphy ML, Steinherz P, et al. Long term cardiac follow up 4-13 years post anthracycline therapy. In: Doyle

- E, Engle MA, Gersony W, Rashkin W, Talner N, eds. Pediatric cardiology. New York: Springer Verlag, 1986:1058-1066.
155. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiotoxicity 4-20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266: 1672-1677.
 156. Steinherz LJ, Steinherz PG. Delayed anthracyclines cardiac toxicity. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology, PPO updates*. 1991; 5:1-9.
 157. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood Cancer: the Pediatric Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-1556.
 158. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin in childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl Med* 1991;324:808-815.
 159. Steinherz LJ. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1996;126:827-833.
 160. Hausdorf G, Morf G, Beron G, et al. Long-term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *Br Heart J* 1988;60:309-318.
 161. Stoddard MF, Seeger J, Liddel NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-70.
 162. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:352-360.
 163. Jakacki RI, Larsen RL, Barber G, Goldwein JW, Silber JH. Cardiac function following cardiotoxic therapy during childhood: assessing the damage. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, eds. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, 1993;87-95.
 164. Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, eds. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, 1993:73-80.
 165. Brouty-Boye D, Kolonias D, Lampidis TJ. Antiproliferative activity of taxol on human tumor and normal breast cells vs. effects on cardiac cells. *Int J Cancer* 1995;60:571-582.
 166. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenhein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989;111:273-280.

167. Rowinsky EK, Bilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991;9:1692-1700.
168. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky EK, et al. A reassessment of the cardiac toxicity associated with taxol. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993;15:117-126.
169. Markman M, Kennedy A, Webser K, et al. Paclitaxel administration to gynecologic cancer patients with major cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 1998;16:3483-3493.
170. Gianni L, Munzone E, Capri G, 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; 13:2688-2699.
171. Gehl J, Boesgard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: Effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996; 17:687-693.
172. Amadori D, Frassineti GL, Zoli W, et al. A phase I/II study of sequential doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1996; (suppl 11) 23:16-22.
173. Valagussa P, Gianni L, Capri G, et al. Three-year follow up in women with metastatic breast cancer after bolus doxorubicin and paclitaxel infused over 3 hours (AT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; (abstr 429) 17:111.
174. Gianni L, Vigano L, Locatelli A, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1906-1915.
175. Minotti G, Cavalliere AF, Mordente A, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines: Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest* 1995; 95:1595-1605.
176. Palma M, Mancuso A, Grifalchi F, et al. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori* 2002; 6:527-529.
177. Ekholm E, Rantanen V, Syvanen K, et al. Docetaxel does not impair cardiac autonomic function in breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs* 2002; 4:425-429.
178. Minotti G, Saponiero A, Licata S, et al. Paclitaxel and Docetaxel Enhance the Metabolism of Doxorubicin to Toxic

- Species in Human Myocardium. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1511-1515.
179. Salvatorelli E, Menna P, Cascegna S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 1:424-433.
 180. Lemez P, Maresova J. Efficacy of dexrazoxane as a cardioprotective agent in patients receiving mitoxantrone and 10):61-69.
 181. Saletan S. Mitoxantrone: an active new antitumor agent with an improved therapeutic index. *Canc Treat Rev* 1987;14:297-304.
 182. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, et al. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 1985; 3:123-131.
 183. Ewer MS, Ali MK, Abraham K, et al. Electrocardiographic (ECG) changes in patients receiving mitoxantrone previously treated with adriamycin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:315-321.
 184. Villani F, Galimberti M, Crippa F. Evaluation of ventricular function by echocardiography and radionuclide angiography in patients treated with mitoxantrone. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:501-511.
 185. Yeh E, Tong A, Lenihan D, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis and Management. *Circulation* 2004; 109:3122-3131.
 186. Gustavsson A, Bendahl PO, Cwikiel M, et al. No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in premenopausal women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:745-754.
 187. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27:766-773.
 188. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, et al. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48:185-190.
 189. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Saunders, 7th Edition 2004; pp 2125.
 190. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1036-1045.
 191. Muren LP, Maurstad G, Hafslung R, et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and

- conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62:173-182.
192. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, et al. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 160:602-613.
193. Duong M, Dubois C, Buisson M et al. Non- Hodgkin's lymphoma of the heart in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1997; 20:497-509.
194. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technicium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:286-292.
195. Brosius FC III, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519-530.
196. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, et al. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority if histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:857-864.
197. Haq MM, Legha SS, Choksi J ,et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985; 56:1361-1365.
198. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989; 118:92-98.
199. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol* 1994; 33:433-437.
200. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin-T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96:2641-2648.
201. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-374.
202. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984; 2:112-117.
203. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs* 1997; 54:22-29.
204. Von Hoff DD. Phase I trials of dexrazoxane and other potential applications for the agent. *Semin Oncol* 1998; 25:31-36.

205. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17:3333-3355.
206. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20:447-455.
207. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
208. Cleland JK, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22:623-626.
209. McMurray J, McDonagh TA, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14:1158-1162.
210. Cleland JG, Gemmel I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:229-241.
211. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26:1115-1140.
212. Στεφαναδης X. Παθήσεις της καρδιάς. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2005.
213. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6-17.
214. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics -2004 Update. Dallas, American Heart Association, 2003.
215. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:3068-3085.
216. Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice: The case of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159:1690-1702.
217. Minino AM, Arias E, Kochanek KD, et al. Deaths: Final Data for 2000. National Vital Statistics Reports. Vol 50, No 15. Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics,2002.
218. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Transplant* 1994; 13:S107.
219. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997; 87:643-655.

220. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001; 161:2337-2347.
221. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factor for congestive heart failure in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001; 161:996-1009.
222. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Saunders, 7th Edition 2004; pp. 529-555.
223. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function : Epidemiology, clinical characteristics and prognosis *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:317-325.
224. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105:1503-1512.
225. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-1399.
226. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107:659-667.
227. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287:628-639.
228. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110:37S.
229. Floras JS. Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous system in heart failure. In Mann DL (ed): *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia WB Saunders, 2004 pp 247-278.
230. Sam F, Colucci WS. Role of endothelin-1 in myocardial failure. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111:417-421.
231. Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:2118-2129.
232. Meerson FZ,. The myocardium in hyperfunction, hypertrophy, and heart failure. *Circ Res* 1969 25(Suppl 2):1.
233. Cohn JR, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling- Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-570.

234. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-63.
235. Gerdes AM. Cardiac myocyte remodelling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail* 2002; 8:S264.
236. Marguiles KB, Houser SR. Myocyte abnormalities in human heart failure. . In Mann DL (ed): *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia WB Saunders, 2004 pp 41-56.
237. Flesch M, Schwinger RH, Schnabel P, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} ATPase and phospholamban mRNA and protein levels in end-stage heart failure due to ischemic or dilated cardiomyopathy. *J Mol Med* 1996; 74:231-239.
238. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-1410.
239. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435-1447.
240. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction : Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948-1956.
241. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation* 2000; 101:1152-1165.
242. Dazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-582.
243. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: Results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103:375-387.
244. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1002-1012.
245. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:943-955.

246. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:421-453.
247. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-69.
248. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1682.
249. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789-796.
250. Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, et al. Usefulness of left ventricular mass in predicting recovery of left ventricular systolic function in patients with symptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85:624-632.
251. Cohn JN, Jonhson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87:VI-5.
252. Neglia D, Micchelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105:186-199.
253. Francis GS, Cohn JN, Jonhson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87:VI-40.
254. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278-1289.
255. Goldsmith SR. Vasopressin: A therapeutic target in congestive heart failure? *J Card Fail* 1999; 5:347-356.
256. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587-1599.
257. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients

- with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:942-955.
258. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32:695-707.
259. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:614-632.
260. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure? (Abstract). *Heart* 2000; 83:30-40.
261. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
262. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect on captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
263. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2:133-139.
264. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
265. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
266. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
267. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.

268. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative Trial. *Lancet* 2003; 362:772-776.
269. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421.
270. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196-202.
271. Levy S, Breidhardt G, Campell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19:1294-1320.
272. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333:77-82.
273. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90:1-14.
274. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81:1161-1172.
275. Mann DL. Mechanisms and models of heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100:999-1008.
276. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodelling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101:2981-2988.
277. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-2113.
278. Devereaux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. A population-based assesement of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141:439-446.

279. Deveraux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001; 38:417-423.
280. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20:447-455.
281. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137:631-639.
282. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676.
283. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:2052-2058.
284. Wang T, Levy D, Benjamin E, et al. The epidemiology of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction: Implications for Screening. *Ann Intern Med* 2003; 138:907-916.
285. Vesely DL. Atrial natriuretic hormones originating from the N-terminus of the atrial natriuretic factor prohormone. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:108-114.
286. Yasue H, Yoshimura M, Sunida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and those with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195-203.
287. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett*. 1990;259:341-345.
288. Sudon T, Maekawa K, Kojima M, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;159:1427-1434.
289. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:91-96.
290. Koller K, Goeddel D. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992;86:1081-1088.

291. Nussenzveig D, Lewicki J, Maack T. Cellular mechanisms of the clearance function of Type C receptors of atrial natriuretic factor. *J Biol Chem.* 1990;265:20952-20958.
292. Globits S, Frank H, Pacher B, et al. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J.* 1998;135:592-597.
293. Edwards B, Zimmerman R, Schwab T, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principle determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res.* 1988;62:191-195.
294. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998;135:825-832.
295. Yoshimura M, Yassue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with CHF. *Circulation* 1993;87:464-469.
296. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest.* 1991;87:1402-1412.
297. Vesely DL, Douglas MA, Dietz JR, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor hormone lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation.* 1994;90:1129-1140.
298. Martin DR, Pevahouse JB, Trigg DJ, et al. Three peptides from the ANF prohormone NH₂-terminus are natriuretic and/or kaliuretic. *Am J Physiol.* 1990;258:F1401-F1408.
299. Jabs K, Zeidel M, Silva P. Prostaglandin E₂ inhibits Na-K-ATPase activity in the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol.* 1989;257:F424-F430.
300. Gunning ME, Brady HR, Otuechere G, et al. Atrial natriuretic peptide (31-67) inhibits Na transport in rabbit inner medullary collecting duct cells: role of prostaglandin E₂. *J Clin Invest.* 1992;89:1411-1417.
301. Vesely DL, Bayliss JM, Sallman AL. Human prepro atrial natriuretic factors 26-55, 56-92, and 104-123 increase renal guanylate cyclase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;143:186-193.
302. Green M, Ruiz OS, Kear F, et al. Dual effect of cyclic GMP on renal brush border Na-H antiporter. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198:846-851.

303. Mendez RE, Dunn R, Troy JL, et al. Atrial natriuretic peptide and furosemide effects on hydraulic pressure in the renal papilla. *Kidney Int* 1988; 34:36-42.
304. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, et al. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250:963-966.
305. Winters CJ, Sallman AL, Baker BJ, et al. The N-terminus and a 4000-MW peptide from the midportion of the N-terminus of the atrial natriuretic factor prohormone each circulate in humans and increase in congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80:438-449.
306. Ackerman BH, Wyeth RP, Vesely DL, et al. Pharmacokinetic characterization of the postdistribution phase of prohormone atrial natriuretic peptides amino acids 1-98, 31-67, and atrial natriuretic factor during and after rapid right ventricular pacing in dogs. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:415-421.
307. Kambayashi Y, Nakao K, Kimura H, et al. Biological characterization of human brain natriuretic peptide (BNP) and rat BNP: species-specific actions of BNP. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:599-605.
308. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3871-3876.
309. Koesling D, Bohme E, Schultz G. Guanylyl cyclases, a growing family of signal-transducing enzymes. *FASEB J* 1991; 5:2785-2791.
310. Seymour AA, Abboa-Offei BE, Smith PL, et al. Potentiation of natriuretic peptides by neutral endopeptidase inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22:63-69.
311. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24. 11:equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271:373-380.
312. Vesely D, Douglass M, Dietz J, et al. Negative feedback of atrial natriuretic peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1128-1134.
313. Conelly TP, Francis GS, Williams KJ, et al. Interaction of intravenous atrial natriuretic factor with furosemide in patients with heart failure. *Am Heart J* 1994; 127:392-401.
314. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion

- in patients with congestive heart failure: A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Circulation* 1996; 94:3184-3198.
315. Colluci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:246-255.
316. Mills RM, Hobbs RE, Young JB. 'BNP' for heart failure: Role of nesiritide in cardiovascular therapeutics. *Congest Heart Fail* 2002; 8:270-280.
317. Abramson BL, Ando S, Notarius CF, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure. *Circulation* 1999; 99:1810-1819.
318. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy: Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure.: The PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002; 44:1102-1112.
319. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide vs nitroglycerine for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531-1544.
320. Chen HH, Grantham JA, Schirger JA, et al. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1706-1711.
321. Chenn HH, Nordstrom LJ, Redfield MM, et al. Subcutaneous BNP administration in symptomatic human heart failure: A novel therapeutic strategy for congestive heart failure (abstract) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:240-252.
322. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS eds. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 1991;225-243.
323. Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. *Chest* 2000; 118:503-508.
324. Mann DL, Young JB: Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105:897-904.
325. Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:585-594.

326. Wu CJ, Lonett M, Wong-Lee J, et al. Cytokine gene expression in rejecting cardiac allografts. *Transplantation* 1992;54:326-332.
327. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J*. 1998;135:181-186.
328. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985;230:630-632.
329. Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol*. 1992;10:411-452.
330. Giroir BP, Johnson JH, Brown T, Allen GL, Beutler B. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90:693-98.
331. Mann DL, Young JB. Recognizing the Role of Proinflammatory Cytokines. *Chest* 1994; 105:897-904.
332. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;223:236-241.
333. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989;321;280-287.
334. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H, Arthur KA, Imamura K, Wilmore D, et al. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion: a phase I and pharmacologic study. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1039-1044.
335. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1987;47:2986-2989.
336. Bristow MR. Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1340-1341.
337. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, You Li Y, Mc Tierman C. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-544.
338. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth SRN, Hayes FA, Bloch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-3226.
339. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 1994;76:959-962.

340. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;4:359-362.
341. De Groote D, Gran GE, Dehart I, Franchimont P. Stabilization of functional tumor necrosis factor- α by its soluble TNF receptors. *Eur Cytokine Netw* 1993;4:359-362.
342. Torre-Amione G, Kapadia S, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor- α and tumor factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-711.
343. Van Zee K, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer L, Lowry S. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4845-4849.
344. Kapadia S, Torre-Amione G, Yokoyama T, Mann DL. Soluble TNF binding proteins modulate the negative inotropic properties of TNF- α in vitro. *Am J Physiol* 1995;268:H517-H525.
345. Nagata S, in *Apoptosis II, The Molecular Basis of Cell Death*. Tomei LD, Cope FC, eds. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1993;313-326.
346. Itoh N, Yonehara S, Ishii A, et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991; 66:233-243.
347. Inazawa J, Itoh N, Abe T, et al. Assignment of the human antigen gene (Fas) to 10q24.1. *Genomics* 1992; 14 :821-822.
348. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Itoh N, et al. *J Immunol* 1992; 148:1274-1279.
349. Falk MH, Trauth BC, Debatin KM, et al. *Blood* 1992; 79:3300-3306.
350. Rouvier E, Luciani MF, Goldstein P. *J Exp Med* 1993; 177:195-200.
351. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, Asano K, Noda T, Yasuda N, et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1214-1220.
352. Dong C, Wilson JE, Winters GL, McManus BM. Human transplant coronary artery disease: pathological evidence for Fas-mediated apoptotic cytotoxicity in allograft arteriopathy. *Lab Invest* 1996;74:921-931.
353. Sliwa K, Skudicky D, Bergerman A, Candy J, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome,

- left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/ APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:701-705.
354. Wollert KC, Heineke J, Westermann J, Lüdde M, Fielder B, Zierhurt W, et al. The cardiac Fas(APO-1/CD95) receptor/Fas ligand system: relation to diastolic wall stress in volume-overload hypertrophy in vivo and activation of the transcription factor AP-1 in cardiac myocytes. *Circulation* 2000;101:1172-1178.
355. Rensing-Ehl A, Frei K, Flury R, Matiba B, Mariani SM, Weller M, Aebischer P, Krammer PH, Fontana A. Local Fas/APO-1 (CD95) ligand-mediated tumor cell killing in vivo. *Eur J Immunol* 1995;25:2253-2258.
356. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, et al. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas ligand in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1500-1503.
357. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *The American Journal of Pathology* 1997; 1:88-95.
358. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-249.
359. Wyllie AH. The patient and the cell: and appreciation of Sir Alastair Currie. *Cancer search campaign scientific yearbook* 1994; 95:6-20.
360. Howie SE, Sommerfield AJ, Gray E, et al. Periferal T lymphocyte depletion by apoptosis after CD4 ligation in vivo. Selective loss of CD44 and 'activating' memory T cells. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:195-201.
361. Fraser A, McCarty N, Evan GI. Biochemistry of Cell death. *Current Opinion in Neurology* 1996; 6:71-79.
362. Weil M, Jacobson M, Coles H, et al. Constitutive expression of the machinery for programmed cell death. *J Cell Biol* 1996; 128:1173-1180.
363. Cleveland JL, Ihle JN. Contenders for FasL/TNF signaling. *Cell* 1995; 81:479-487.
364. Canman CE, Gilmer TM, Coutts SB, et al. Growth factor modulation of p53-mediated growth arrest versus apoptosis. *Genes Dev* 1995; 9:600-608.
365. Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995;13:1152-1159.
366. Awada A, Paridaens R, Bruning P, et al: Doxorubicin or Taxol as first line chemotherapy for metastatic breast cancer:

- Results of an EORTC-IDBBC/ECSG randomized trial with crossover (EORTC 10923). *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:23-24 (abstr 2).
367. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-173.
368. Coukell AJ, Faulds D. Epirubicin: An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer. *Drugs* 1997; 53:453-482.
369. Conte PF, Baldini E, Gennari A, et al. Dose-finding study and pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel over 3 hours: A regimen with high activity and low cardiotoxicity in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2510-2517.
370. Danesi R, Conte PF, Del Tacca M, et al. Pharmacokinetic optimization of treatment schedules for anthracyclines and paclitaxel in cancer patients. *Clin Pharmacokin* 1999; 9:135-211.
371. Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:818-826.
372. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, et al. Epirubicin cardiotoxicity: A study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1806-1810.
373. Gennari A, Salvadori B, Donati S, et al. Cardiotoxicity of Epirubicin/Paclitaxel-Containing Regimens: Role of Cardiac Risk Factors. *J Clin Oncol* 1999;17:3596-3602.
374. Grasselli G, Vigano L, Capri G, et al. Clinical and Pharmacological Study of the Epirubicin and Paclitaxel Combination in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2222-2231.
375. Baldini E, Prochilo T, Salvadori B, et al. Multicenter randomized phase II trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety. *Br J Cancer* 2004; 1:45-49.
376. Nistico C, Bria E, Cuppone F, et al. Troponin-T and myoglobin plus echocardiographic evaluation for monitoring early cardiotoxicity of weekly epirubicin-paclitaxel in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2007; 2:227-232.
377. Kouroussis C, Androulakis N, Kakolyris S, et al: Dose-escalation study of docetaxel in combination with mitoxantrone as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 862-869.

378. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231:1145-1147.
379. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker of symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-1109.
380. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
381. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.
382. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 11: 2010-2017.
383. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.
384. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):345-353.
385. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170-179.
386. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure :higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996;17:1694-1702.
387. Selvais PL, Donckier JE, Robert A, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure :influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998;28:636-642.
388. Bauch M, Ester A, Kimura B, et al. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer* 1992;69:1492-1497.

389. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-363.
390. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective Evaluation of Early Cardiac Damage Induced by Epirubicin-Containing Adjuvant Chemotherapy and Locoregional Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:2746-2753.
391. Omland T, Aakwaak A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1963-1969.
392. Omland T, Aakwaak A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with left ventricular impairment. *Heart* 1996;76:232-237.
393. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1347-1351.
394. Cohn JN, Levine TB, Olinari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-823.
395. Nozaki N, Yamaguchi S, Shirikabe M, et al. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors are Elevated in Relation to Severity of Congestive Heart Failure. *Jpn Circ J* 1997; 61:657-664.
396. Deswal A, Petersen N, Feldman A, et al. Cytokine and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.
397. Aderka D, Engelmann H, Hornik V, et al. Increased Serum Levels of Soluble Receptors for Tumor Necrosis Factor in Cancer Patients. *Cancer Res* 1991; 51:5602-5607.
398. Ugurel S, Rappl, G, Tilgen W, et al. Increased soluble CD95 (sFas/CD95) serum level correlates with poor prognosis in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:1282-1286.
399. Tesarova P, Kvasnicka J, Umlaufova A, et al. Soluble TNF and IL-2 receptors in patients with breast cancer. *Med Sci Monit* 2000; 4:661-667.
400. Sheen-Chen SM, Chen HS, Eng HL, Chen WJ. Circulating soluble Fas in patients with breast cancer. *World J Surg* 2003; 1:10-13.

401. Perik P, Van Der Graaf W, De Vries E, et al. Circulating apoptotic proteins are increased in long-term disease-free breast cancer survivors. *Acta Oncol* 2006; 45:175-183.
402. Perik P, De Vries E, Boomsma F, et al. The Relation between Soluble Apoptotic Proteins and Subclinical Cardiotoxicity in Adjuvant-treated Breast Cancer Patients. *Anticancer Res* 2006; 26:3803-3812.
403. Ewer MS, Benjamin RS. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. *The Chemotherapy Source Book*, 2nd edition 1996; 33:649-663.
404. Minow R, Benjamin R, Lee E, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* 1977; 39:1397-1402.
405. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274(Suppl):F63-72.
406. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of Atrial Natriuretic Peptide, B-Type Natriuretic Peptide, and N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide as Indicators of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77: 828-831.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



Vol. 121, No. 3, 30 November 2007, ISSN 0165-5273
www.ijc.elsevier.com

International Journal of CARDIOLOGY

IN THIS ISSUE

Influence on aerobic fitness on aortic stiffness in apparently healthy Caucasian and African-American subjects

R. Arora, B.-F. Ni, J.A. Protano, K.A. Witt

Individual patient meta-analyses of restrictive diastolic filling pattern and mortality in patients post acute myocardial infarction and in patients with chronic heart failure

C.A. Wu, C.B. Granger, J.E. Ding, A.L. Blom, J.E. Muller, W. Quiñones-Cabrera, K.S. Douglas, On behalf of the Auto-Ambly Research Group in Echocardiography (AAACE) Collaborators

Value of VDD pacing systems in patients with atrioventricular block: Experience over a decade

B.A. Wilson, M. Steinbock, M.J. Fabbro, G. Strohriegel, S. Oswald

Editor-in-Chief:
Andrew J. Coats

Associate Editors:





ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy

Alexandros Kouloubinis, Loukas Kaklamanis, Nikolaos Ziras, Sofia Sofroniadou, Konstantinos Makaritsis, Stamatios Adamopoulos*, Ioanna Revela, Athanasios Athanasiou, Dimitrios Mavroudis, Vasillios Georgoulas

Onassis Cardiac Surgery Center, 2nd Department of Cardiology, 356 Siggrou Avenue, 17674, Athens, Greece

Received 27 August 2006; accepted 2 November 2006
Available online 7 February 2007

Abstract

Background: Cardiac function impairment is a known side effect of epirubicin-based chemotherapy. Activation of natriuretic peptides is demonstrated in patients with heart failure.

Aims: To identify prospectively the cardiotoxic profile of epirubicin-based chemotherapy in breast cancer patients and to evaluate the sensitivity of proANP and NT-proBNP as early biochemical markers of cardiac dysfunction.

Methods: Forty cancer patients divided in two nonrandomized groups received either epirubicin and paclitaxel (Group A, $n=26$) or mitoxantrone and docetaxel (Group B, $n=14$). Control groups, Group C ($n=13$) and Group D ($n=20$), consisted of female patients with heart failure and healthy women respectively. Natriuretic peptides and LVEF were determined in all patients.

Results: A statistically significant difference was recorded regarding LVEF before and after treatment in Group A patients ($p=0.0001$). Three patients had a significant LVEF decline between 10% and 18% from baseline values, while three reached an LVEF value below 50%. All of them presented an increase in proANP and NT-proBNP values (mean increase 270.31 ± 124 fmol/ml and 303.57 ± 108 fmol/ml, respectively). A significant correlation between the increase in plasma proANP ($r=0.8$, $p<0.0001$), as well as NT-proBNP ($r=0.7$, $p<0.0001$) and the decrease in LVEF was observed. Regarding Group A, levels of proANP increased from 192.25 fmol/ml before treatment to 287.84 fmol/ml after treatment ($p=0.0001$), whereas NT-proBNP increased from 152.50 to 242 fmol/ml ($p<0.0001$) respectively. During follow up, two Group A patients developed congestive heart failure twelve and fourteen months after the completion of chemotherapy respectively. A significant LVEF decline was recorded in both patients during the episode. Regarding Group B, no statistically significant differences were demonstrated.

Conclusion: ProANP and NT-proBNP levels might be used as reliable and sensitive markers in the detection of early cardiac impairment caused by epirubicin-based chemotherapy.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: proANP; NT-proBNP; Cardiac function; Breast cancer; Taxane and anthracycline chemotherapy

1. Introduction

Cardiotoxicity of various chemotherapeutic regimens is a side effect of special interest as it may be disabling or life threatening and therefore may necessitate a major modification of treatment. Most antineoplastic drugs demonstrating

cardiac toxicity can be grouped as: i) drugs producing decrease in myocardial contractility or relaxation (cardiomyopathy), ii) drugs causing or exacerbating ischemia, iii) drugs affecting the cardiac conduction system [1].

Anthracyclines, such as doxorubicin and epirubicin, have been implicated as causative agents of chemotherapy induced cardiomyopathy [2,3]. The incorporation of anthracyclines in combination regimens has increased the response rate, remission duration and survival of patients with advanced breast

* Corresponding author. Tel.: +30 2109 956141; fax: +30 2109 493373.
E-mail address: koulsof@hotmail.com (S. Adamopoulos).

cancer but their clinical value has been limited in some patients due to late onset ventricular dysfunction and subsequent congestive heart failure (CHF) [4].

Although the majority of patients with impaired cardiac function due to anthracyclines develop clinically overt CHF within the first year after discontinuation of chemotherapy [5] in some patients this may take many years [6,7]. Among the two most commonly used anthracyclines, epirubicin is considered to be less cardiotoxic than doxorubicin [8]. The exact mechanism of epirubicin-induced cardiac damage is still unclear.

Recent studies have shown that the combination of epirubicin and paclitaxel is a highly effective regimen, which improves the prognosis of patients with metastatic breast cancer [9,10]. Although paclitaxel's cardiac effects are rare, limited mainly to disturbances of cardiac rhythm and conduction [11], several studies have demonstrated that the combination of these two antineoplastic drugs increases the risk of cardiac toxicity, especially when administration of epirubicin exceeds cumulative doses of 550 mg/m² [12,13].

Atrial natriuretic peptide (ANP) and B-type natriuretic peptide (BNP), are secreted by the atria and ventricles, respectively, in response to wall stress. Their main biological actions are: a) natriuresis, b) diuresis, c) arterial vasodilation, d) suppression of sympathetic activity and RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) and e) inhibition of endothelin release [14,15]. They also demonstrate antimitogenic and lusitropic effects [16]. ProANP (1–98) and (NT) N-terminal proBNP have been shown to be sensitive markers in predicting early cardiac dysfunction and their plasma levels are significantly elevated in patients with heart failure [17,18].

The early detection of cardiac dysfunction in patients receiving cardiotoxic chemotherapy is of major clinical importance. Evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) by means of radionuclide ventriculography (MUGA scan), has been demonstrated to be a reliable index of left ventricular function, and electrocardiograph (ECG) along with clinical examination, remain so far the routine procedures for testing and monitoring cardiac function.

The present study was undertaken in order to evaluate the cardiotoxicity of anthracyclines in combination with taxanes in breast cancer patients and to elucidate the possible role of proANP and N-terminal proBNP in the early diagnosis of clinical heart failure. The administered treatment included either a "high risk" cardiotoxic regimen containing epirubicin and paclitaxel, or a "low risk" cardiotoxic regimen consisted of mitoxantrone and docetaxel. LVEF, ECG as well as proANP (1–98) and NT-proBNP plasma levels were assessed in all patients, in order to evaluate cardiac function prospectively.

2. Materials and methods

2.1. Study population

Between August 2001 and December 2002, forty consecutive female patients, with histologically confirmed breast

cancer, were enrolled in the study. All patients provided an informed consent. The study was approved by the scientific ethical committee of "Metaxa Anticancer Hospital", where patients were diagnosed and managed. The investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Study eligibility criteria included: i) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0, 1 and 2, ii) LVEF values above 50% determined by MUGA scan, iii) normal renal (serum creatinine <1.3 mg/dL) and normal or slightly abnormal hepatic function (aspartate aminotransferase <80 IU/L or alanine aminotransferase <80 IU/L), iv) absence of any underlying cardiac disease, such as coronary artery disease, arrhythmias, valvular disease, severe hypertension and congestive heart failure and v) no history of any other malignant disease. Patients, who had received any chemotherapeutic and/or hormonal agents or local radiotherapy 6 months prior and during the study period, were excluded.

All patients had undergone either total or partial mastectomy with axillary lymphadenectomy. Liver, lung, brain and lymph node metastases were diagnosed by computed tomography scan. Bone metastases were diagnosed by X-ray and bone scintigraphy. Staging was determined according to the TNM (Tumor–Node–Metastasis) classification. Detection of ER (estrogen receptors), PgR (progesterone receptors) and *HER-2 gene* (encodes the human epidermal growth factor receptor HER2) was done by immunohistochemistry.

Cancer patients were divided into two nonrandomized groups, according to the administered treatment. Group A included patients treated with a "high risk" cardiotoxic regimen containing epirubicin and paclitaxel and Group B patients treated with a "low risk" cardiotoxic regimen containing mitoxantrone and docetaxel. For comparison two more groups were used as controls; Group C, containing female patients with diagnosed heart failure and Group D which included healthy women. Both control groups were matched for age.

2.2. Natriuretic peptides

In order to determine proANP (1–98) and NT-proBNP levels in Groups A and B, venous blood was drawn into sterile 10 mL EDTA containing tubes, before the onset and right after the end of chemotherapy. Concerning control groups C and D, only one sample of venous blood was taken. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 min, serum was separated and stored at (–70 °C) until the day of measurement. ProANP (1–98) and NT-proBNP levels were measured in fmol/mL, by using an enzyme immunoassay (BIOMEDICA, Austria).

2.3. Radionuclide ventriculography

LVEF was determined by Radionuclide Ventriculography by injection of Tc99-labeled autologous RBC's. LVEF values lower than 50% were considered abnormal. An LVEF decline from baseline levels greater than 10% was considered

to indicate significant cardiac toxicity. LVEF was determined in Group A and B patients before the onset and within one week after the end of chemotherapy. Control group C patients had LVEF values 15% to 30% and control group D had normal LVEF values higher than 50%.

2.4. Cardiac evaluation and ECG

A standard 12 lead ECG was recorded, every three chemotherapy cycles in all patients. The QT time was corrected for heart rate (QTc) with Bazett's formula ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). A QTc time more than 440 ms was considered prolonged. Physical examination was performed for all cancer patients, before each chemotherapy cycle and every three months after the end of treatment.

2.5. Statistical analysis

Results are expressed as mean (standard deviation) for normally distributed continuous variables, as median (interquartile range) for skewed variables and as frequency (%) for categorical variables. Continuous variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Correlations were assessed by Spearman's test. Differences, before and after treatment, were assessed by Wilcoxon signed-rank test. Comparisons between groups were studied with Student's *t* test for normally distributed variables; otherwise Kruskal–Wallis test was applied. Categorical data were compared by χ^2 -test or Fisher exact test where appropriate. A probability value <0.05 (2-tailed) was considered significant. All analyses were performed with the statistical software package STATA version 8.0 (Stata Corp.).

3. Results

A total of forty (40) cancer patients and thirty three (33) controls matched for sex and age were enrolled in the trial. Patient's characteristics are listed in Table 1. The mean age of study population was 53 years (SD=12). No difference was demonstrated regarding age between groups A and B

Table 1
Patients characteristics

	Group A		Group B	
	N	%	N	%
Total number	26		14	
Age in year, mean (SD)	54 (10)		53 (11)	
Estrogen receptor status				
Positive	12	46.15	4	28.57
Negative	14	53.84	10	71.42
Progesterone receptor status				
Positive	11	42.31	3	21.42
Negative	15	57.69	11	78.57
HER-2 status				
Positive	10	38.46	3	21.42
Negative	16	61.53	11	78.57

Table 2
Natriuretic peptides in patients and control groups

	Group A		Group B		Group C	Group D
	Before	After	Before	After		
ANP						
Median	192.25	287.84	178.26	183.50	811	154.50
Range	147–243	215–383	135–211	116–207	318–3663	116–211
BNP						
Median	152.50	242	108.87	113.78	241	138.96
Range	121–189	191–335	35–257	36–257	171–426	94–184

($p=0.82$). The median follow-up period for all patients was 50 months (range: 44–56).

Group A ($n=26$) consisted of patients with advanced or metastatic breast cancer (Stages IIIA, IIIB and IV). They were treated with six cycles of epirubicin 80–90 mg/m² given as bolus intravenous infusion and paclitaxel 150 mg/m² given as an intravenous 3-hourly infusion, on day one. The cycles were repeated every three weeks. None of the Group A patients had previously received any chemotherapeutic regimen containing anthracycline. Two (2) patients had been treated with left-sided chest wall irradiation and three (3) with right-sided chest wall irradiation at least six months prior to their enrollment in the study. Metastatic sites before treatment, in Group A patients were liver ($n=7$), lung ($n=4$), bone ($n=2$), and lymph node ($n=1$).

Group B ($n=14$) consisted of patients with no residual disease after surgical treatment, (Stages IIA, IIB, IIIA). They received six cycles of chemotherapy consisted of mitoxantrone 7.5–8.5 mg/m² intravenously as an 1-hour infusion and docetaxel 75–85 mg/m² intravenously as an 1-hour infusion, as well, on day one. The cycles were repeated every three weeks. None of Group B patients had any metastases before the onset of treatment.

Group C ($n=13$), consisted of female patients with New York Heart Association (NYHA) classification II–IV heart failure. The mean age of Group C was 50 years (SD=11). Group D ($n=20$) consisted of healthy women with mean age 56.5 years (SD=16).

3.1. ProANP (1–98) and NT-proBNP analysis

In Group A plasma levels of proANP increased from 192.25 fmol/ml (range: 147–243) to 287.84 fmol/ml (range: 215–383) ($p=0.0001$), whereas NT-proBNP increased from 152.50 (range: 121–189) to 242 fmol/ml (range: 191–335) ($p<0.0001$). On the contrary, in Group B values of natriuretic peptides before and after treatment were not significantly different ($p=0.80$ for proANP and $p=0.43$ for NT-proBNP) (Table 2).

Among Groups A and B no differences were recorded at the initial proANP and NT-proBNP levels, but after the completion of chemotherapy proANP and NT-proBNP levels were significantly increased in patients of Group A ($p=0.0002$ and

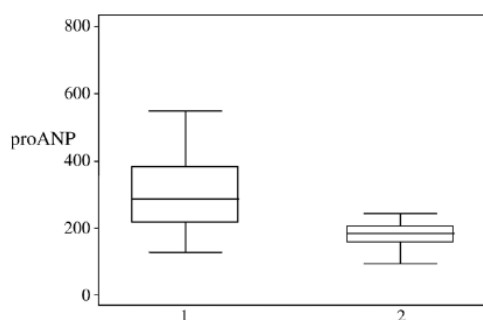


Fig. 1. Comparison of proANP values after treatment between Groups A (1) and B (2).

$p=0.0087$, respectively) (Figs. 1, 2). Between Groups B and C, proANP and NT-proBNP levels were different before ($p=0.001$ and $p=0.019$, respectively) and after treatment ($p=0.001$ and $p=0.025$, respectively). Between Groups A and C, proANP and NT-proBNP levels were different before treatment ($p=0.001$ and $p=0.002$, respectively) but after chemotherapy difference was limited only to proANP ($p=0.008$). Levels of NT-proBNP after the end of chemotherapy were not significantly different between patients of Group A and control group of heart failure ($p=0.743$) (Table 2).

No statistically significant difference was demonstrated regarding the levels of natriuretic peptides before treatment between cancer patients and healthy controls (Group D), but after the completion of therapy proANP and NT-proBNP were significantly elevated in Group A compared with Group D ($p=0.0001$ and $p=0.0002$, respectively) (Table 2).

None of the factors that were studied (grade, ER, PgR, HER-2, metastases, age), was found to be significantly related to proANP and NT-proBNP.

3.2. LVEF analysis

A statistically significant decrease in LVEF was observed after treatment with “high risk” cardiotoxic regimen

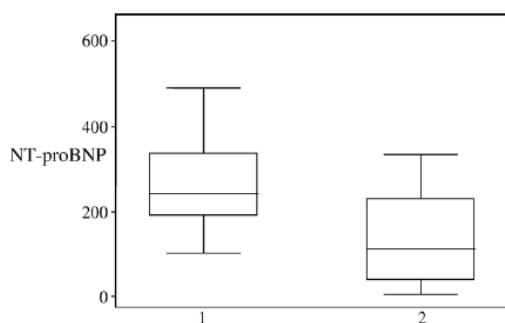


Fig. 2. Comparison of NT-proBNP values after treatment between Groups A (1) and B (2).

($p=0.0001$, Fig. 3). Regarding “low risk” cardiotoxic regimen no difference was demonstrated concerning LVEF changes before and after treatment ($p=0.08$).

In Group A, three patients (11,5%) had a significant LVEF decline between 10% and 18% from baseline values (65 to 47%, 70 to 60% and 70 to 59% respectively), while two more and one common with the above three (11,5%) reached an LVEF value below 50% (65 to 47%, 50 to 45% and 50 to 43% respectively). All of the above five patients presented an increase in proANP and NT-proBNP values (mean increase 270.31 ± 124 fmol/ml and 303.57 ± 108 fmol/ml, respectively). There was a significant correlation between the increase in plasma proANP and the decrease in LVEF ($r=0.8$, $p<0.0001$), and between the increase in NT-proBNP and the decrease in LVEF ($r=0.7$, $p<0.0001$). Conversely, in Group B no correlation between proANP, NT-proBNP alterations and LVEF values was found ($p=0.46$ and $p=0.82$, respectively).

3.3. ECG analysis

There were no significant ECG changes in any of the patients in both groups during the study period. Concerning determination of QTc time, no significant prolongation was found.

3.4. Follow up

Concerning Group A ($n=26$): twelve (12) patients (46,1%) died due to progressive metastatic disease. Two (2) of them (16,6%) developed symptoms of congestive heart failure (dyspnoea, peripheral oedema), and had to be admitted to the hospital for five (5) and seven (7) days, twelve (12) and fourteen (14) months after the completion of chemotherapy, respectively. A significant LVEF decline was demonstrated after chemotherapy in both cases with an 18% (65 to 47%) drop in the former patient and an 11% (70 to 59%) drop in the latter. During hospitalization echocardiographic study showed a further decrease in LVEF with 40% in the first patient and 45% in the second. Regarding natriuretic peptide levels proANP increased from 134.5

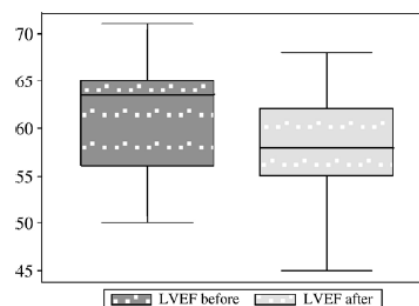


Fig. 3. Comparison of LVEF before and after treatment in Group A.

before chemotherapy to 460.7 fmol/ml after chemotherapy concerning the former patient and 143.5 to 383.45 fmol/ml for the latter one, whereas NT-proBNP levels increased from 152 to 492 fmol/ml and 153 to 571 fmol/ml, respectively.

Eight (8) patients (30.7%) are still being treated with second and third line chemotherapeutic regimens. Four (4) patients (15.3%) remain free of disease since the completion of chemotherapy. None of the above patients developed symptoms of congestive heart failure. Two (2) patients were lost from follow up.

Regarding Group B patients ($n=14$), none of them has died of disease progression. Four (4) patients relapsed and subsequently received second line chemotherapy. There was no evidence of disease relapse in eight (8) patients whereas two (2) patients were lost from follow up. None developed symptoms of cardiac dysfunction.

4. Discussion

The combination of anthracyclines and paclitaxel as first line treatment for metastatic breast cancer has been explored in several studies, showing high efficacy and superior level of activity, compared to anthracyclines and paclitaxel as single drugs [19–22]. Generally, the use of anthracyclines has been limited by the development of dose-dependent cardiomyopathy, which is among the most severe side effects associated with these drugs [23]. Anthracycline induced cardiotoxicity results in irreversible myocyte damage which is demonstrated as reduced contractility and subsequent clinical heart failure [24]. Epirubicin demonstrates less myelotoxicity and cardiotoxicity than doxorubicin allowing patients to tolerate higher doses of the anthracycline [25,26]. The reduced cardiotoxicity of the combination of epirubicin and paclitaxel is probably based upon their limited interaction on pharmacokinetics, as well as the lower cardiotoxic potential of epirubicin [27]. The estimated risk for epirubicin-induced CHF has been reported to be less than 1% at doses below 550 mg/m² but it increases to 4% at 900 mg/m² and to 15% at 1000 mg/m² [12,13]. However, Meinardi et al. have demonstrated that although the observed degree of subclinical cardiotoxicity with epirubicin-containing chemotherapy may be low in the short term, it probably increases in the long term, resulting in the late development of cardiac dysfunction in certain patients [25].

The combination of docetaxel and mitoxantrone has not been associated with an increased risk of cardiotoxicity and or the development of CHF even in cumulative doses of 100 mg/m² and 22 mg/m², respectively [28]. The concurrent administration of these two drugs seems to be safe for patients with normal baseline cardiac function. Special concern is necessary for patients with prior anthracycline therapy, mediastinal irradiation or cardiovascular disease [29].

In the present study, it is clearly confirmed that the epirubicin-paclitaxel regimen represents a more cardiotoxic combination than the docetaxel-mitoxantrone one.

Although the mean LVEF remained within normal range, a decrease from 63% to 57% was recorded immediately after

chemotherapy. Meinardi et al. have pointed out that a reduction in LVEF of more than 10%, even if LVEF values remain within the normal limits, as well as an absolute LVEF value below 50% may be risk factors for the development of CHF in the long term [25]. Although the cumulative dose of epirubicin was <550 mg/m² (480–540 mg/m²), the observed drop in LVEF in our study indicates that even at low doses epirubicin containing regimens can cause myocardial damage, that is expressed as an impairment in systolic function. Although the clinical value of LVEF is referred to be limited, as its sensitivity and specificity seems to be rather low in predicting the subsequent occurrence of CHF [30,31] we have demonstrated that significant LVEF decline after chemotherapy was associated with the development of CHF in two patients few months later.

Concerning natriuretic peptides several studies have demonstrated that ANP and BNP levels, are found elevated in patients with heart failure [32–34]. In cardiac impairment the proportional and absolute increment above normal levels of the proANP and NT-proBNP peptides suggest that these molecules might be more sensitive markers of early cardiac dysfunction than BNP and ANP respectively [17,18]. Plasma proANP and NT-proBNP levels are reported to be negatively correlated with LVEF [35] and the degree of increase in their concentrations correlates with the severity of heart failure [36,37].

Previous studies have shown that their levels become elevated before the development of CHF and even before a decline in LVEF occurs [38,39].

In the present study a statistically significant increase of proANP and NT-proBNP was found after chemotherapy in Group A patients treated with the “high risk” regimen of epirubicin-paclitaxel. We have also demonstrated that increases in proANP and NT-proBNP levels are strongly related to decreases in LVEF values. Moreover, levels of proANP and NT-proBNP were found excessively increased after chemotherapy in the two patients that developed CHF during follow up. Thus, proANP and NT-proBNP levels might be used as sensitive markers for the detection of either early or late-onset cardiotoxicity.

In agreement with our findings, Meinardi et al. have reported a significant increase of proANP and NT-proBNP levels after chemotherapy with epirubicin-containing regimens [25]. Although none of the patients in his study developed overt CHF within one year of follow up, several findings of mild cardiotoxicity were detected indicating a possible risk for late-onset cardiac dysfunction. Late onset cardiotoxicity with the development of CHF was demonstrated in our study where the follow up period was longer.

Bauch et al. have shown that ANP levels were significantly increased in children with cancer that received doxorubicin-based chemotherapy [38]. The most impressive increase was recorded in a group of six children, included two of them that went into CHF without a previous LVEF decline.

Several previous studies have shown that an increase in BNP concentration seems to be more sensitive than ANP in detection of left ventricular dysfunction [40–42].

Cowie et al. have demonstrated that plasma BNP was 97% sensitive and 87% specific for identifying heart failure and had a positive predictive value of 70% for identifying left ventricular systolic dysfunction [43].

Our study recorded significant increases in both NT-proBNP and proANP in accordance with LVEF decline and CHF development.

Although several studies have shown that QTc time prolongation is a sign of cardiotoxicity indicating disturbances in the repolarization of myocardium and probably predisposing patients to arrhythmias, in the present study neither QTc time prolongation nor arrhythmias was recorded [44,45].

In conclusion, our findings indicate that even at low cumulative doses of epirubicin, cardiac dysfunction as determined by LVEF decline, proANP and NT-proBNP increases and demonstrated clinically as CHF, presents as a serious side effect. ProANP and NT-proBNP levels might be used as reliable and sensitive markers in the detection of early as well as late cardiac impairment caused by epirubicin-based chemotherapy. The latter fact is of great importance taking into consideration the already compromised quality of life of patients with advanced metastatic disease.

Acknowledgements

We would like to thank D. Degiannis MD and A. Kapsalis, Department of Immunology Onnasis Cardiac Surgery Center, for their valuable assistance regarding the enzyme

References

- Ewer MS, Benjamin RS. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. The Chemotherapy Source Book, 2nd edition, vol. 33; 1996. p. 649–63.
- Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302–14.
- Minow R, Benjamin R, Lee E, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* 1977;39:1397–402.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900–5.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
- Steinherz LJ, Steinherz PJ, Tan CT, Heller G, Murphy LM. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–7.
- Lipshutz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808–15.
- Coukell AJ, Faulds D. Epirubicin: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer. *Drugs* 1997;53:453–82.
- Conte PF, Baldini E, Gennari A, et al. Dose-finding study and pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel over 3 hours: a regimen with high activity and low cardiotoxicity in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2510–7.
- Grasselli G, Vigano L, Capri G, et al. Clinical and pharmacological study of the epirubicin and paclitaxel combination in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2222–31.
- Rowinski E, McGuire W, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during administration of Taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704–12.
- Levine MN, Bramwell VH, Pitchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651–8.
- Ryberg M, Nielsen D, Skovgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombrowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502–8.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246–53.
- Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998;274:F63–72 [Suppl].
- Kirkwood FA, Vandana SM, Gheorghide M. B-Type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J* 2003;145:534–46.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):345–53.
- Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828–31.
- Seidman AD. The emerging role of paclitaxel in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 1996;1:247–56.
- Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995;13:1152–9.
- Awada A, Paridaens R, Bruning P, et al. Doxorubicin or Taxol as first line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of an EORTC-IDBBC/ECSG randomized trial with crossover (EORTC 10923). *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:23 [abstr 2].
- Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995;13:1152–9.
- Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels J. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873–9.
- Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168.
- Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:2746–53.
- Danesi R, Conte PF, Del Tacca M, et al. Pharmacokinetic optimization of treatment schedules for anthracyclines and paclitaxel in cancer patients. *Clin Pharmacokin* 1999;9:135–211.
- Gennari A, Salvadori B, Donati S, et al. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 1999;17:3596–602.
- Kouroussis C, Androulakis N, Kakolyris S, et al. Dose-escalation study of docetaxel in combination with mitoxantrone as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:862–9.
- Faulds D, Balfour JA, Chrisp P, Langtry HD. Mitoxantrone. A review of its pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991;41:400–49.
- McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuhl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983;106:1048–56.
- Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278–83.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumidan H, et al. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195–203.

- [33] Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757–8.
- [34] Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis* 2003;5:215–23.
- [35] Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170–9.
- [36] Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996;17:1694–702.
- [37] Selvais PL, Donckier JE, Robert A, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998;28:636–42.
- [38] Bauch M, Ester A, Kimura B, et al. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer* 1992;69:1492–7.
- [39] Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362–3.
- [40] McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *The Lancet* 1998;351:9–13.
- [41] Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996;76:232–7.
- [42] Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1963–9.
- [43] Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1347–51.
- [44] Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, et al. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1906–10.
- [45] Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;72:25–25B.

