الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة فعالية السبيرونولاكتون في الوقاية من التأثيرات السمية للأنتراسيكلينات على العضلة القلبية

The protective effect of Spironolactone in Anthracycline induced cardiotoxicity

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في أمراض القلب عند الأطفال

بإشراف

رئيس قسم الأطفال

الأستاذ الدكتور سمير سرور

إعداد الدكتورة

آسي عبد السلام هلال

2016

الفـــــهرس

الدراســــــــــــة النظريـــــــــة:

أولاً : تعريف الاعتلال التوسعي.....(3)

ثانياً: الآلية المرضية للاعتلال التوسعي .....(4)

ثالثاً :أسباب الاعتلال التوسعي .....(5)

رابعاً: اعتلال العضلة القلبية التوسعي العائلي.....(6)

خامساً : الأعراض والتظاهر .....(11)

سادساً : الفحص السريري والتشخيص التفريقي .....(13)

سابعاً :دراسة الوظيفة الانقباضية والانبساطية.....(14)

ثامناً: العـــــــــــــــلاج .....(16)

تاسعاً: الإنـــــــــذار .....(18)

عاشراً: تعريف بالأدريامايسين .....(20)

الحـادي عشـــر: الأشكـــــال الســـــريرية لاعتـــــــــلال العضلـــة القلبيـــــــة بالدوكسوروبسين .....(22)

الثاني عشر: آلية عمل الدوكسوروبسين .....(23)

الثالث عشر :الوقاية من السمية القلبية .....(29)

الرابع عشر : آلية عمل السبيرونولاكتون .....(31)

الدراسة العملية.....(33)

أولا : هدف الدراسة .....(34)

ثانيا : طريقة الدراسة .....(37)

ثالثا: الخلاصة والنتائج .....(40)

رابعا: التوصيات .....(42)

خامسا: المراجـــــــــــع.....(58)

أولاً : تعريف الاعتلال التوسعي

الاعتلال التوسعي : هوعبارة عن توسع بالأجواف القلبية الأربعة خاصة البطين الأيسر مع تناقص الوظيفة الانقباضية ± سوء الوظيفة الانبساطية.

تبقى الصمامات القلبية طبيعية بالبنية لكن تتوسع الحلقات وبالتالي يحدث سوء إطباق الوريقات في الانقباض مع درجات مختلفة من قصور الصمام التاجي أو مثلث الشرف.

– تقدر نسبة الحدوث ب $\frac{36,5}{100,000}$

يشـــكل الاعتلال التوسعي 1% من الأمراض القلبية بعمر الطفولة وهو مسؤول عن حوالي 10% من الوفيات بأسباب قلبية .

-عمر التظاهر : يمكن أن تصاب كل المجموعات العمرية ولكنه أشيع بعمر أقل من سنة

-التظاهر الجنيني غير شائع

-الجنس : يصاب الذكور بشكل أشيع من الإناث، كما أن هناك بعض الأشكال الموروثة X-Linked

يجب تحديد سبب الاعتلال التوسعي عند كشف موجودات صدوية تثبت تشخيص الاعتلال التوسعي عند رضيع أو طفل لوجود تشخيص تفريقي واسع في هذه الفئة العمرية، و يكون السبب البدئي للاعتلال غير معروف بنسبة 66%من الأطفال و50%من البالغين.

-لاتزال معظم الأحداث الخلوية والجزيئية قبل الإصابة السريرية غير مفهومة بشكل واضح والواسمات الحساسة للإصابة قبل السريرية ناقصة بينما تبقى الإصابة العائلية الأداة الوحيدة لإجراء مسح بالإيكو وتشخيص الإصابة قبل حصول الأعراض وذلك في الأشكال الوراثية من الاعتلال التوسعي.

يستطب زرع القلب بنسبة 31%من الرضع و64%عند الأطفال الأكبر.

46% من الأطفال المصابين ب DCM الأحياء لم يتم زرع قلب لديهم خلال 10 سنوات من المتابعة .

توسع الأجواف القلبية:

تتحدد الوظيفة القلبية بالحمل القبلي، الحمل البعدي، القلوصية، والسرعة.

في القلب الطبيعي التوسع مثل الضخامة يمثل استجابة مناسبة للمتطلبات الفيزيولوجية حسب قانون(فرانك – ستارنغ لو) فعلى سبيل المثال زيادة حجم نهاية الانبساط للبطين الايسر قد يكون تكيف لعدم كفاية استخلاص الأوكسجين الجهازي عند مرضى فقر الدم المزمن أو اضطراب قلوصية كما في الأذيات الاقفارية للبطين. من غير المعروف فيما إذا كان التوسع هواستجابة تكيفية لسوء وظيفة الخلايا القلبية أو أنه موجود بشكل مبدئي أو أنه استجابة مرضية لعملية ال Remodiling

ثانياً: الآليـــــة المرضيـــــة للاعتـــــلال التوســـــعي:

تعتبر ضخامة الخلايا القلبية والموت الخلوي المبرمج المظاهر المسيطرة في عملية Remodeling في الأشكال المكتسبة من قصور القلب بسبب الإقفار أو زيادة الحمل البعدي.

ضخامة العضلة القلبية تكون الاستجابة التكيفية للحفاظ على الأداء القلبي، كما أن كتلة العضلة القلبية تزداد عند مرضى الاعتلال التوسعي بسبب زيادة المحتوى الخلالي من ألياف الكولاجين(1) حيث تعاوض الخلايا القلبية الحية بالضخامة ولكن مع استمرارالموت الخلوي بالترافق مع توسع الحجرات المترقي الذي يساهم بنقص المعاوضة.

إن تناقص الخلايا القلبية عند مرضى الاعتلال يحدث بآليتين:

1- الموت الخلوي المبرمج Apoptosis

2- النخرNecrosis : تحت السريري الذي يكشف بإطلاق أنزيمات قلبية

- **زيادة النسيج خارج الخلوي :Extracellular Matrix Remodeling**

تشكل الخلايا العضلية القلبية ثلث الحجم الكلي للنسيج القلبي، أما القسم المتبقي فيتشكل من الفيبروبلاست، عضلات الأوعية الملساء، الخلايا البطانية النسيج خارج الخلوي extracellular matrix والذي يتألف من بروتينات النسيج الضام مثل الكولاجين، اللامنين، Laminin فيبرونيكتين Fibronictin(2) تشكل بروتينات النسيج خارج الخلوي حماية ودعم وتناسق للخلايا القلبية وتنقل القوى الميكانيكية من الخلايا القلبية .

عملية Remodling عملية مرضية تتكاثر فيها خلايا الفيبروبلاست، تتنكس ألياف الكولاجين المتصالبة والثابتة ميكانيكيا بوساطة أنزيمات Metalloproteinase وبالتالي تزداد كمية الكولاجين الضعيف ميكانيكيا في النسيج الخلالي(1).

Remodling Myocardial :(20) أظهرت الدراسات الجزيئية في السنوات العشر الأخيرة وجود آليات مرضية مخاتلة مسؤولة عن ترقي الاعتلال التوسعي، هذه التغيرات المرضية

تحدث بتحريض الكاتيكولامينات الأدرينرجية، وتفعيل محور الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون.

تفعيل هذه الأنظمة يحدث بسبب نقص حجم الدوران الفعال، الناتج عن هبوط الضغط ضمن الأبهر بسبب نقص النتاج الانقباضي للعضلة القلبية.

هذه الاستجابة الهرمونية العصبية تخدم بالحفاظ على مقوية الأوعية المحيطية وإيصال الإرواء الكافي للأعضاء الحيوية.

مع مرور الوقت تصبح هذه الآليات المعاوضة محرض لحدوث تغيرات مرضية على المكونات الدقيقة للعضلة القلبية على مستوى الخلية والنسيج خارج الخلوي. سلسلة هذه التغيرات تعرف بعملية Remodling ،وهي عملية مرضية معقدة تتضمن إعادة ترتيب المكونات الدقيقة للعضلة القلبية بتواسط عوامل عصبية هرمونية متعددة تتحرر من الخلايا الليفية كاستجابة لتنبيه مستقبلات الشد الميكانيكية بسبب وجود فرط حمل هيموديناميكي مزمن .

المظاهر النموذجية لعملية Remodling :ضخامة الخلايا القلبية والموت الخلوي المبرمجAapoptosis،تغيرات بالنسيج خارج الخلوي Matrix ،تليف ميزانشيمي ،عودة تفعيل التعبير المورثي الجنيني للخلايا القلبية .من العوامل المحرضة لعملية Remodling بالإضافة للكاتيكولامينات الأدرينرجية و الألدوستيرون والأنجيوتنسينII ، الإندوثيلين،-TNF a ،IL-B ،IL-6وعوامل النمو الوعائية myocytic and vascular growth factors. هذه الوسائط الالتهابية تتحرر من الخلايا القلبية بعد تنبيه مستقبلات الشد الميكانيكية عند مرضى الاعتلال بسبب زيادة الحمل الحجمي والضغطي على جدران العضلة القلبية.

Myocardial Remodeling as Leading cause of Progressive Cardiac Dysfunction

أحد النقاط الهامة في عملية Remodlingهو عودة تفعيل النظام المورثي الجنيني والذي يتظاهر بإعادة التعبير عن المورثات التي كانت مفرطة الفعالية في الحياة الرحمية مثل مورثة الميوزين–B (بروتين ذو فعالية منخفضة في عملية القلوصية ،وله بعض الخواص المورثيةproaptotic)تثبيط المورثات مفرطة الفعالية مثل مورثات Sarcotubular ATPaseالأنزيم المسؤول عن إعادة قبط شاردة الكالسيوم Ca من لييفات التقلص ،هذا الأنزيم ضروري في الوظيفة الانبساطية.

على مستوى النسيج خارج الخلوي extracellular matrix يحدث فرط تصنع في الخلايا المولدة لليف Fibroblasthyperplasiaوبالتالي زيادةتصنيع الكولاجين الصلب الألياف نمط I التي تنقص مطاوعة البطين وبالتالي نقص بالنسيج القلوصي بسبب الموت الخلوي المبرمج للخلايا العضلية القلبية والتليف الميزانشيمي بسبب زيادة

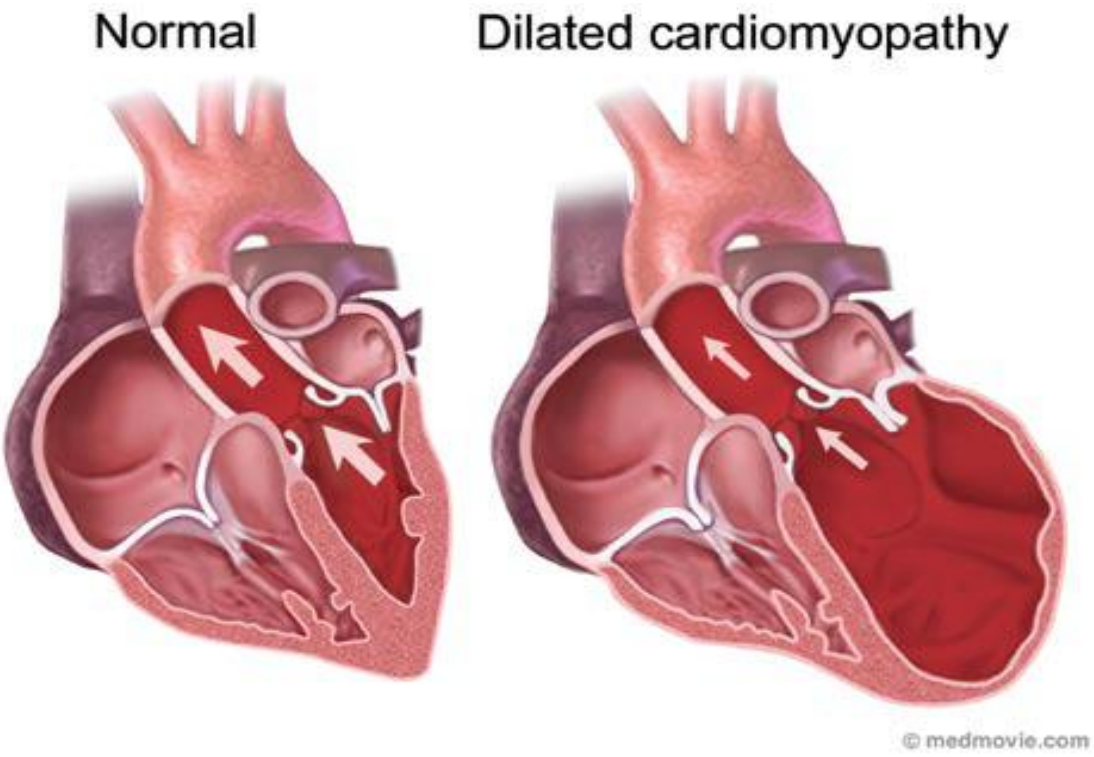
تصنيع الكولاجين .

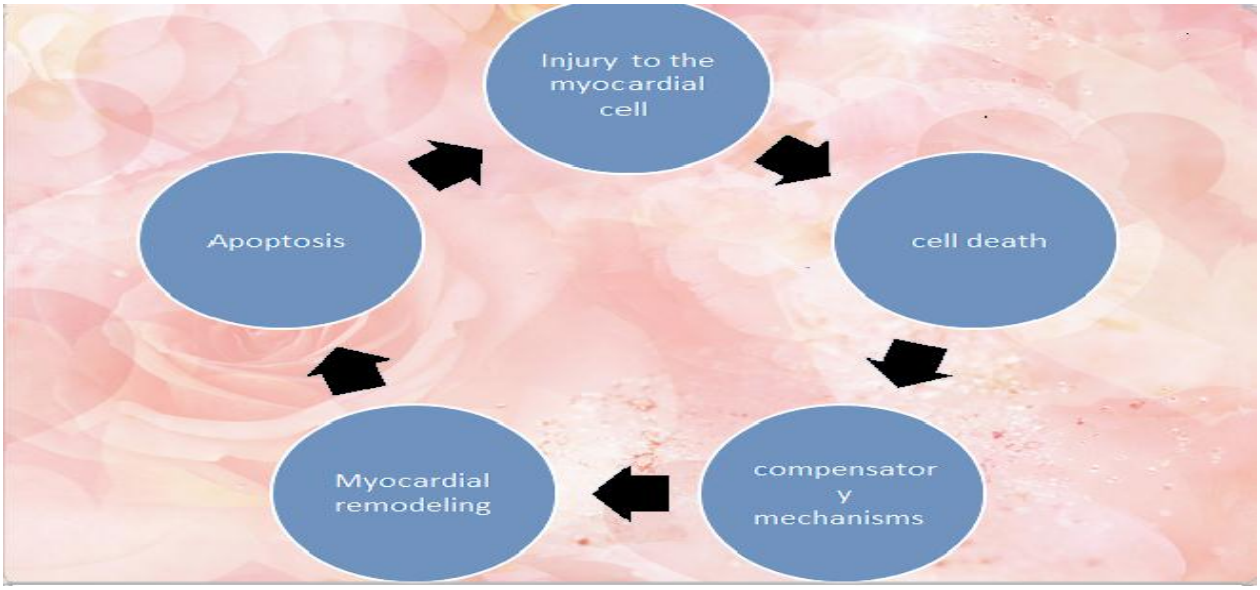
Myocardial Remodeling

- **Cardiomyocites hypertrophy and Apoptosis**
- **Cytoskeleton alteration**
- **Extracellular matrix alteration**
- **Fetal genetic program reactivation**

ثالثاً :أسباب الاعتلال التوسعي

أســـــــــباب اعتـــــلال العضـــــــــلة القلبيـــــــة
1-التهاب عضلة قلبية حاد أومزمن
2-مرض مناعي ذاتي
3-أدوية سامة للعضلة القلبية الأنتراسيكلينات
4-اضطراب نظم تسارعي
5-المراحل الأخيرة من الاعتلال الضخامي
6-مشاكل غدية عوز هرمون النمو أمراض الدرق نقص كلس داءسكري
7-وراثي:جسدية مسيطرة،مقهورة،متقدريةX-linke
8-أمراض ارتشاحية:خزن الغليكوجين،هيموكروماتوز،أميلوئيد
9-أذية اقفارية،داءكاوازاكي شذوذمنشاالشريان الإكليلي الأيسرمن الشريان الرئوي
10-أعواز التغذية :عوزالكارنتين ،الثيامين ،السيلينيوم،الفيتامين د
11-حثول عضلية
12-أمراض استقلابية
Preipartum-13


Normal
Dilated cardiomyopathy
© medmovie.com



الآليـــــــــــات المعـــــــاوضة:

1- جهاز الرينين -أنجيوتنسين- ألدوستيرون

2- تفعيل الجهاز الودي

3- إنتاج الهرمون المضاد للإدرار

4- إفراز الببتيد المدر الأذيني:

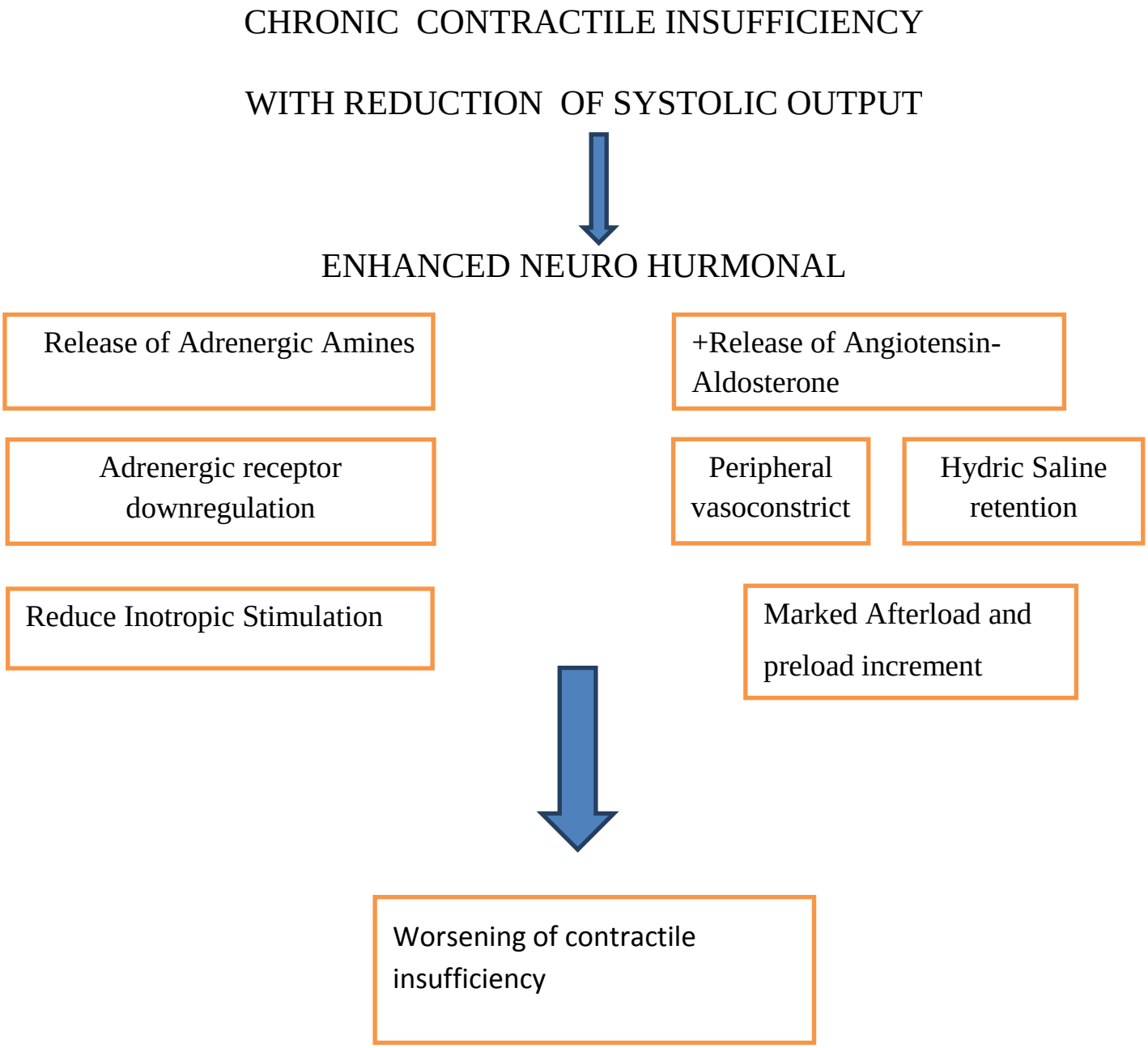
(Atrial natriuretic peptide ANP)

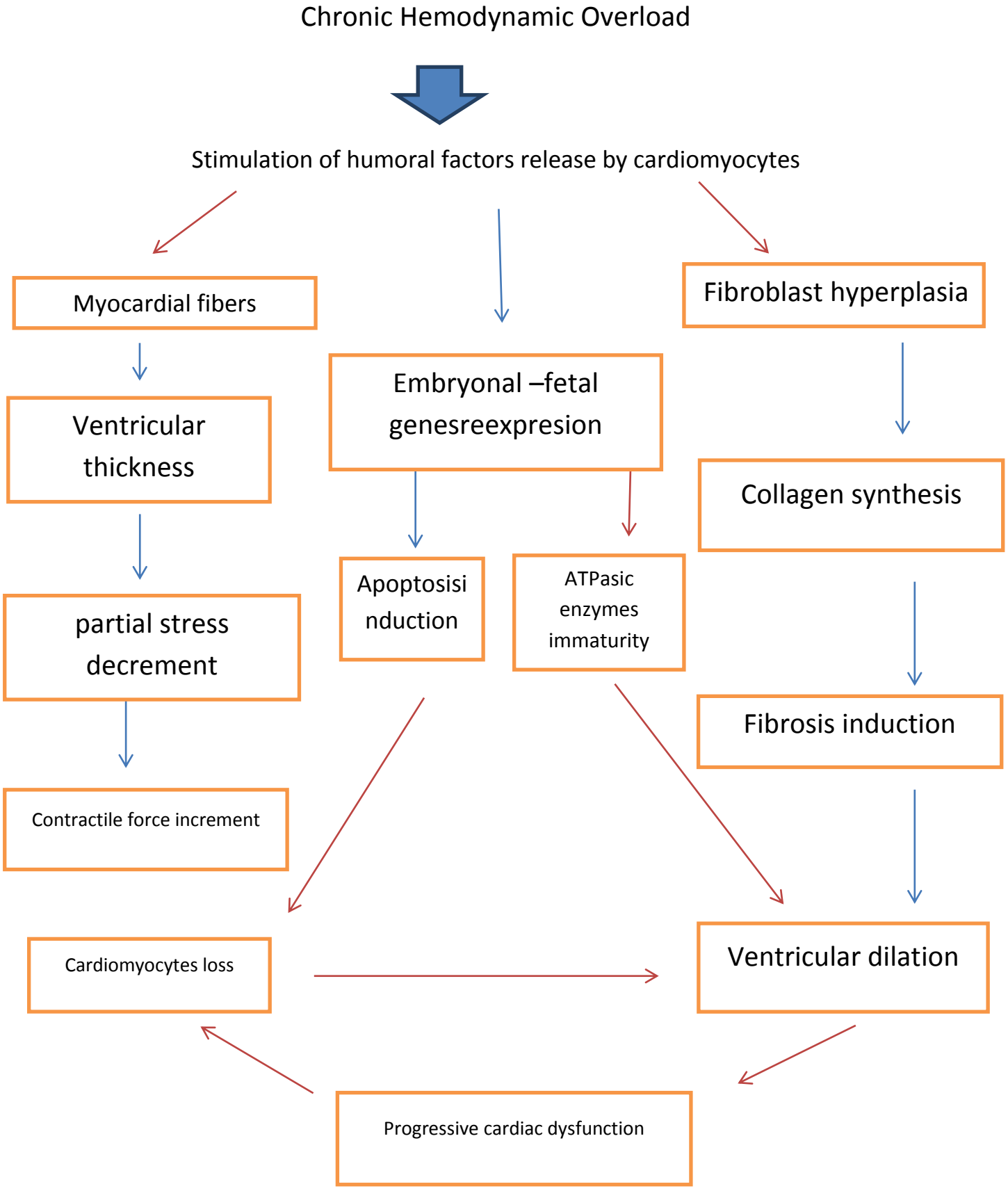
5-Brain Natriuretic Peptide BNP: الببتيد المدر للصوديوم البطيني

مستوياته في المصل أكثر فائدة ة من ANP في تقيم معدلات الوفيات عند مرضى قصور القلب المزمن وبالتالي يؤمن معلومات هامة عن الإنذار(19)

حسب الدراسة(19)فقط المستويات العالية من BNP والضغط الاسفيني الرئوي تشكل مشعرات مستقلة وهامة تعبر عن معدلات الوفيات عند مرضى CHF

المزمن. تسيء هذه الآليات المعاوضة للوظيفة القلبية مع الوقت ،اشباع المستقبلات الأدرينرجية الناتج عن وجود مفرط للأمينات (الكاتيكولامينات)يثبط الاستجابة القلوصية الكافية لتنبيه المستقبلات الأدرينرجية (Down Regulation).تفعيل محور الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون يؤدي لزيادة حبس الماء والملح وزيادة تقبض الأوعية المحيطية وبالتالي يزداد الحمل القبلي والحمل البعدي وبالتالي الدخول بحلقة مفرغة من سوء وظيفة قلبية مترقي .




Chronic Hemodynamic Overload
Stimulation of humoral factors release by cardiomyocytes
Myocardial fibers
Ventricular thickness
partial stress decrement
Contractile force increment
Embryonal –fetal genesreexpresion
Apoptosisi nduction
ATPasic enzymes immaturity
Fibroblast hyperplasia
Collagen synthesis
Fibrosis induction
Cardiomyocytes loss
Ventricular dilation
Progressive cardiac dysfunction

اعتــلال العضــلة القلبيـــة التوســـــعي العـــائلي :

تزايد الاهتمام بالعوامل الوراثية للاعتلال التوسعي بعد عام 1992 من خلال دراسة أقارب المرضى من الدرجة الأولى المشخص لهم اعتلال توسعي بإجراء إيكو مسحي لوحظ أن القصة العائلية إيجابية ب6-8%من الحالات (4) ،وفي دراسات أخرى كانت القصة العائلية إيجابية بنسبة 25%(5) ،تساهم معرفة الطفرات المسؤولة عن الإصابة في تمييز العائلات عالية الخطورة خاصة الأفراد غير العرضيين والذين لديهم موجودات صدوية طبيعية هؤلاء يجب أن يخضعوا لمراقبة صدوية منتظمة أما الوراثة فقد تكون جسدية قاهرة وبالتالي يكون خطر إصابة طفل 50%في حال كان احد الوالدين مصاب بالاعتلال التوسعي ,وبشكل أقل شيوعا يورث الاعتلال التوسعي بشكل x-linkedعند الذكور الذين يرثون الطفرات من الأمهات ،كما أن هناك أشكال جسدية مقهورة أووراثة متقدرية وهي أشكال نادرة تترافق مع أمراض عصبية عضلية أواضطرابات استقلابية .

النفوذيـــة والتعبيـــر:Penetrance and expression

معظم الدراسات عن الحالات العائلية للاعتلال التوسعي سجلت كاضطراب معزول أوجزء من تناذر وراثي ،وأظهرت هذه الدراسات تغايرية ونفوذية مختلفة حسب العمر بين أفراد العائلة الواحدة بعض الحملة لطفرة المورثة قديكونوا غير مصابين أولديهم اعتلال خفيف يتظاهر بتوسع بطين أيسر معزول أو اضطرابات بالجهاز

الناقل وبالتالي تفسير موجودات الإيكو أوالتخطيط أنهاطبيعية أوغير مشخصة عند طفل أومراهق على خطورة لاعتلال عضلة قلبية توسعي عائلي يجب أن يوضع في الحسبان. حيث أن النفوذية للطفرات في هذه المجموعة العمرية تكون منخفضة ونسبتها5-20%(6)

المورثات المسؤولة عن DCM:

التقدم في تقنيات الDNAوPCRكشف البنية الحلزونية للDNAومعرفة كامل الجينات البشرية من خلال هذا التقدم بالتحاليل الوراثية بالإضافة لمعرفة أساس مورثي للاعتلال التوسعي تم كشف 37مورثةتسبب أهبةللإصابة بالDCM(7)،

لا يوجد جين مشترك(تغايرية- جينية)أوطفرة مشتركة.

الجين المرمزبLMNAيرمز لبروتين اللامين ،الجين SCN5Aيرمزلقنوات الصوديوم هذان الجينان موجودان عند مرضى DCMمع اللانظميات الأذينية واضطرابات الجهاز الناقل.

هذه العيوب الجينية تسبب أذية العضلة القلبية بـ 8طرق:

1-انقطاع وتمزق البنيةالخلويةالهيكلية Cytoskeletal: وعددالمورثات13

2-تغير في قوى القلوصية توليدها أونقلها عددالمورثات 8

3-عيوب في بنية النواة عددالمورثات3

4-تغير في نسخ أونقل الجين عددالمورثات3

5- اضطراب في معدل تدفق الشوارد عدد المورثات3

6-تغير واضطراب في بنية النسيج خارج الخلوي عدد المورثات2

7-عيوب في التفاعلات البروتينية –البروتينية عددالمورثات4

8-عيوب في التكيف مع قوى الشد عددالمورثات1

التغايريةالمورثية والسريرية:

هناك تداخل سريري وجيني بين الأشكال العائلية من الاعتلال التوسعي مع الاضطرابات القلبية وغيرالقلبية ،على سبيل المثال الطفرة في نفس الجين قدتؤدي إلى حثل عضلي مع درجات مختلفة من الإصابة القلبية ،أواعتلال توسعي مع إصابة تحت سريرية للعضلات الهيكلية حيث يعبر عنها فقط بارتفاعCK، بشكل مشابه العيوب الموروثة في قوى القلوصية وبروتينات أخرى تسبب اعتلال توسعي أوضخامي أو حاصر.

-التهاب العضلة القلبية :

أسباب فيروسية : الفيروسات المتهمة

Coxsackievirus B, human immunodeficiency virus, echovirus, rubella, varicella, mumps, Ebstein-Barr virus cytomegalovirus, measles, polio, adenovirus

أسباب جرثومية:

Diphtheria, tuberculosis, Lyme diseasesepticemia,

الريكتسيا:Psittacosis, Rocky Mountain spotted fever

الفطور:Histoplasma, coccidioidomycoses, Actinomyces

الطفيليات :Toxoplasma Toxocara, Cysticercus ,

كشفت الدراسات الوبائية والمصلية والجزيئية وجود خمج بالفيروسات المعوية بشكل خاص Coxsackievirus B في 20%-25%من حالات التهاب العضلة القلبية ،لكن الحقيقة أن شيوع الفيروسات المسببة لالتهاب العضلة القلبية الفيروسي يختلف مع الوقت .

الآلية الدقيقة لأذية الخلايا القلبية بالانتان الفيروسي غير محددة فيما إذا كانت تخرب سريع للخلايا القلبية أو تخرب طويل الأمد لوظيفة الخلايا القلبية.

-**اضطرابات الوصل العصبي العضلي**:حثل دوشين ،حثل بيكر ،رنح فريدرايخ

-**أسباب تغذوية**:كواشيركور،بلاغرا،عوز التيامين،عوز السيلينيوم

-**أمراض الغراء**:حمى رثوية،داء رثياني،ذئبة حمامية

-**أمراض دموية**:تلاسيميا ،عوز الحديد،داء منجلي

-**أمراض غدية**:قصور درق،فرط نشاط درق

-**أمراض استقلابية**:أدواء خزن الغليكوجين ،عوز الكارنتين،عيوب أكسدة الحموض الدسمة

-الأدوية :الأنتراسيكلينات،سيكلوفوسفاميد،كلوروكين ،فرط حمل بالحديد

-أسباب غدية:قصور درق ،فرط نشاط الدرق،قصور جارات الدرق، فيوكروموسيتوما.

-اعتلال توسعي محرض باضطراب نظم:تسارعيأوتباطؤيوعادةالاعتلال التوسعي يبدأبعد 24-36 ساعة من اضطراب النظم غير المسيطر عليه.

-Idiopathic DCM

القصة والتظاهر:

يكون البدء مخاتل عادة ونلاحظ في 50%من المرضى قصة انتان فيروسي سابق وفي ربع الحالات يكون التظاهر حادا، قد يكون CVA التظاهر الأول للإصابة ،وفي 25% من الحالات يلاحظ وجود إصابة عائلية مماثلة .

السعال ،ضعف رضاعة،هياج،قصرنفس قدتكون الأعراض البدئية ،شحوب ،تعرق، سهولة تعب، فشل كسب وزن ،تناقص الصبيب البولي،الوزيز علامة سريرية هامة لقصور القلب عند الرضع.

أعراض أخرى توجد عند 20%من المرضى ألم صدري،خفقان، زلة اضطجاعية، نفث دموي، غشي.

من ضمن آليات المعاوضة لنقص الإرواء وهبوط الضغط:

1-زيادة تنبيه الودي وبالتالي زيادة إفراز الكاتيكولامينات وزيادة تنبيه مستقبلات Bالتي تزيد القلوصية وتزيد سرعة القلب

2-نقص الإرواء يؤدي لنقص الحجم الدوراني الفعال في الكليتين ويحرض إفراز الرينين من الكليتين وإفراز أنجيوتنسين I والذي يتحول في الرئتين إلى أنجيوتنسين II (مقبض وعائي قوي) ويحرض إفراز الألدوستيرون وبالتالي رفع المقاومة الجهازية والضغط الجهازي .

الفحص السريري

تسرع تنفس ،تسرع قلب،قلق، نبض محيطي ضعيف،نقص ضغط النبض،برودة نهايات الأطراف ،الطحة تحدث لانقاص انخماص الأسناخ الثانوي للاحتقان الوريدي الرئوي ،ضخامة كبديةبالحالات الشديدة يأتي المريض بحالة صدمة ،الأطفال الأكبر ربما يظهرون وذمات انطباعية ،ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي

،خراخر ناعمة في قاعدة الرئتين ،نظم خبب ،نفخات قصور التاجي و قصور مثلث الشرف النفخات قد لاتكون ظاهرة في البداية اذاجاء المريض بحالة قصور قلب.

التشخيص التفريقي:

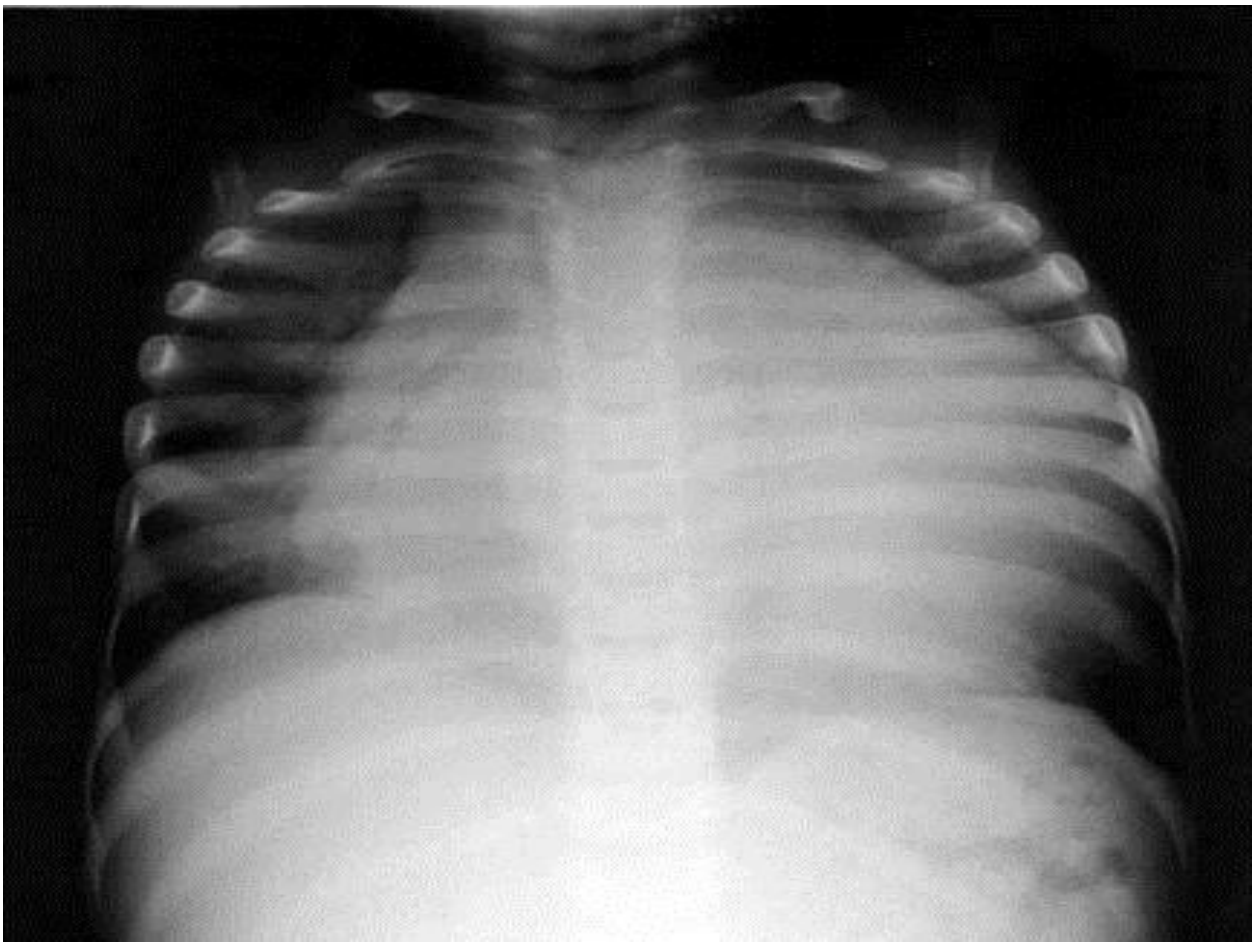
شذوذ منشأ الشريان الإكليلي الأيسر من الشريان الرئوي

تضيق الصمام الأبهر ،تضيق برزخ الأبهر ،احتشاء عضلة قلبية

الدراسة الدموية: تظهر التحاليل المخبرية وجود حالة التهابية بارتفاع CBC,CRP,ESR, في حال وجود التهاب عضلة قلبية وبشكل مشابه ارتفاع كرياتين كيناز المركبة القلبية ،ارتفاع عيارات الأضداد الفيروسية في المصل ،أوزروعات فيروسية إيجابية من مفرزات البلعوم الأنفي أو البراز تقترح السبب الفيروسي للإصابة ،معايرة الكارنتين الكلي أو الحر تكون منخفضة في حال عوز الكارنتين

صورة الصدر: تظهر ضخامة بظل العضلة القلبية بشكل مشابه لانصباب التأمور مع سيطرة قمة البطين الأيسر، تبارز قطعة الجذع الرئوي ،ارتفاع القصبة الرئيسية اليسرى يعكس توسع الأذينة اليسرى ،وهذا يسبب انضغاط قصبة الفص الفص السفلي الأيسروبالتالي انخماص فص سفلي أيسر

احتقان التوعية الوريدية الرئوية بشكل شبكي أو وذمة رئة صريحة،انصباب جنب ،الصورة بوضعية الاستلقاءالجانبي أفضل في تحديد مكان تجمع السائل .



تخطيط القلب الكهربي:

تسرع جيبي،ضخامة وتوسع الأذينة اليسرى والبطين الأيسر،

موجات Qعميقة بالمساري avl-v5-v6-l فرط حمل حجمي على البطين الأيسر.

بالحالات المتقدمة انحراف محور أيمن، توسع أذينة يمنى توسع وضخامة بطين أيمن الناتجة عن فرط التوتر الرئوي،الدورالأساسي للتخطيط بكشف(موجات Q مرضية ،ارتفاع STانقلاب Tبالمساري avl-v5-v6-l)

والتي تشير لحالة ALCAPA شذوذ منشأالشريان الإكليلي الأيسر من الشريان الرئوي كسبب للاعتلال التوسعي

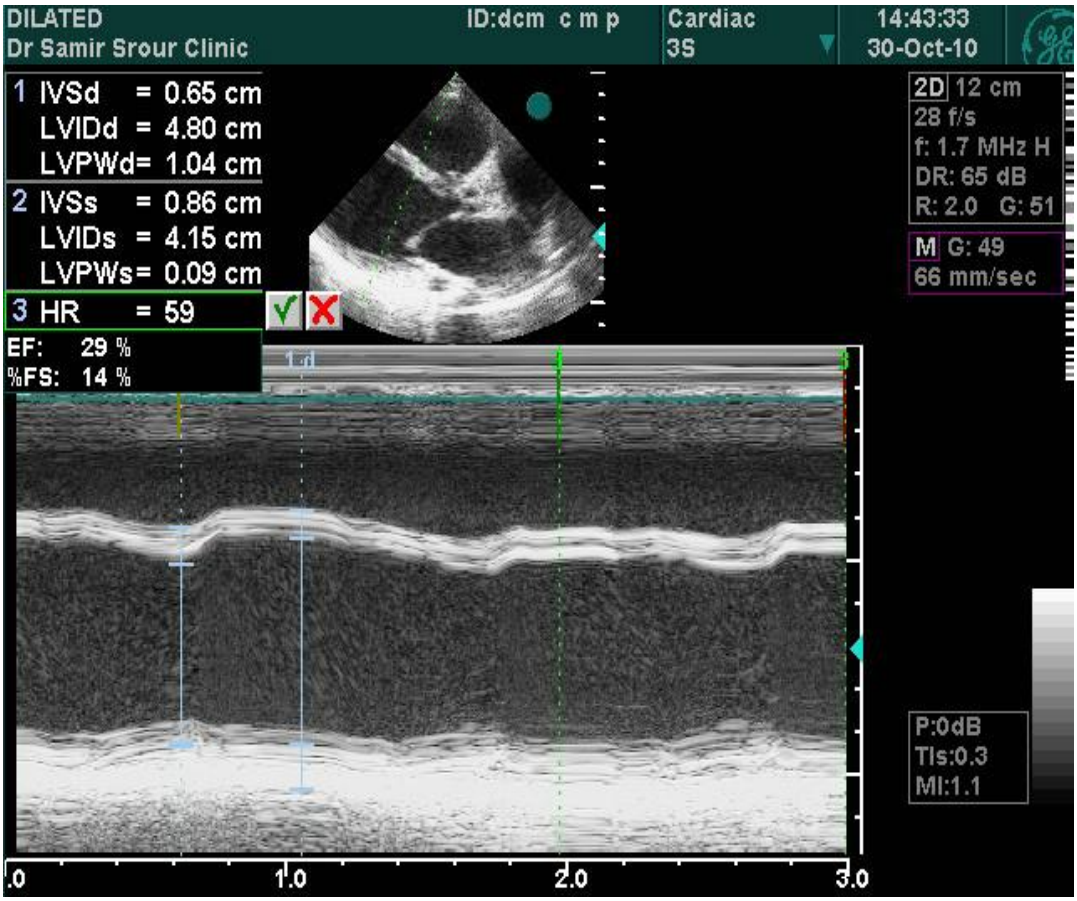
الإيكو والدوبلر:

هام لتقييم مرضى الاعتلال التوسعي ،توسع الأجواف القلبية خاصة اليسرى الوظيفة الانقباضية تكون ناقصة ويتم تحديدها من خلال FS-EFالطبيعي FSبين 42-27% ،EF< 55%

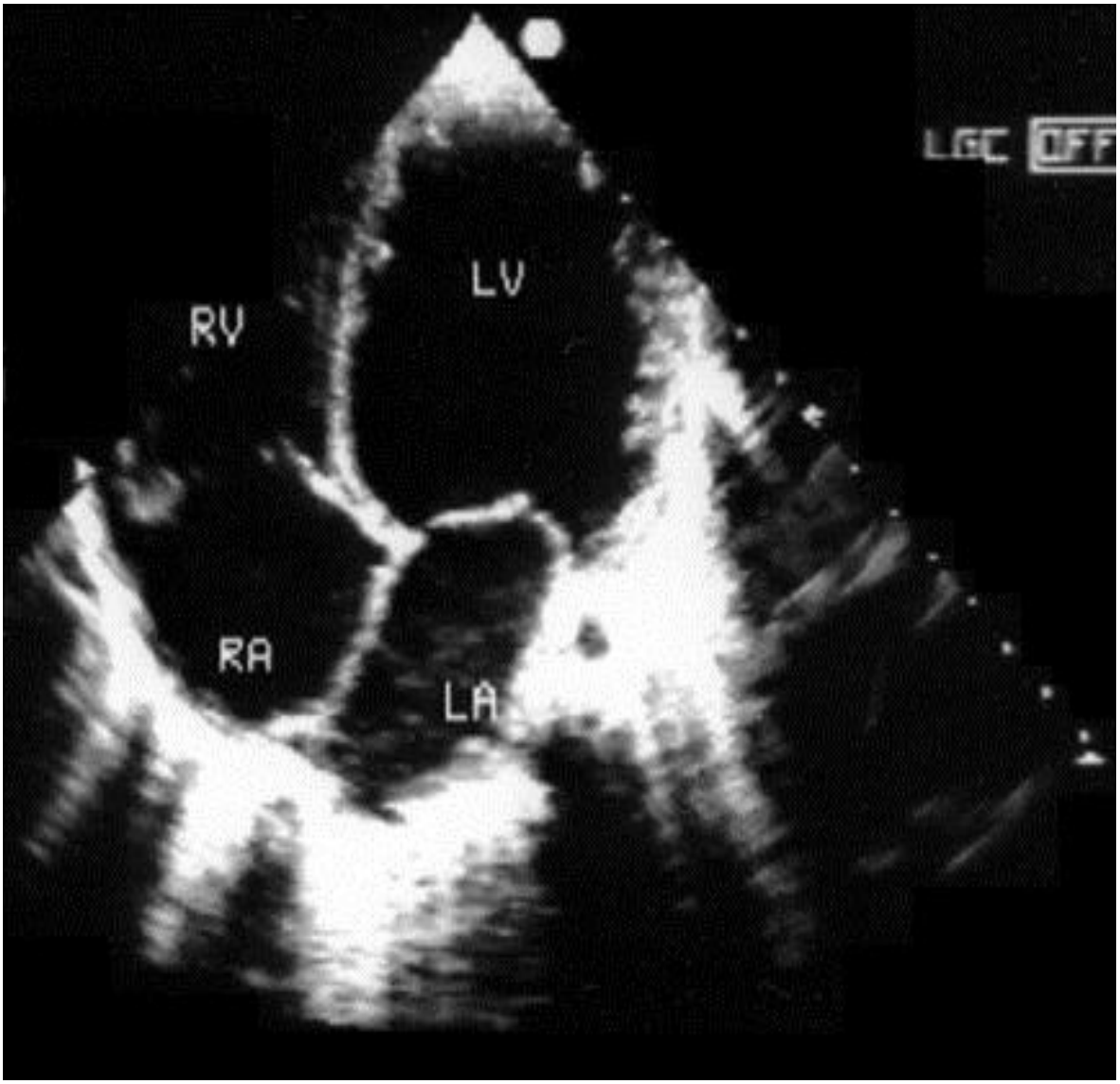
1_ EF(40-55%)اعتلال خفيف
2_EF(30-40%)اعتلال متوسط
3 _ EF <30% اعتلال شديد
4_EF>70%قلوصية مفرطة الحركية

يعتبر التوسع الملحوظ بجدران البطين الأيسر مع نقص الحركية المعمم هوالعلامة الأساسية للإصابة. جدران البطين الأيسر تكون مترققة،كما أن وجود مناطق سيئة الحركية يقترح السبب الاقفاري للاعتلال ،توسع الأذينة اليسرى ،في الحالات المزمنة نجد فرط توتر رئوي مع توسع وضخامة الأجواف اليمنى.

EPSS: مقدار انفتاح الصمام التاجي(EPSS=E-Point to septal separation) بغياب قصور تاجي هام بشكل طبيعي الانفتاح الباكر للصمام التاجي يقترب ضمن 6مم من الجانب الأيسر للحجاب البطيني بوجود تناقص بالحجم المقذوف وريقات الصمام التاجي تظهر حركة بطيئة الوريقة الأمامية لاتقترب من الحجاب البطيني وبالتالي يحدث زيادة نسبة EPSS عن 6مم



توسع وزيادة أقطار نهاية الانبساط ونهاية الانقباض تناقص جزء التقوصر والحجم المقذوف


LGC OFF
LV
RV
RA
LA

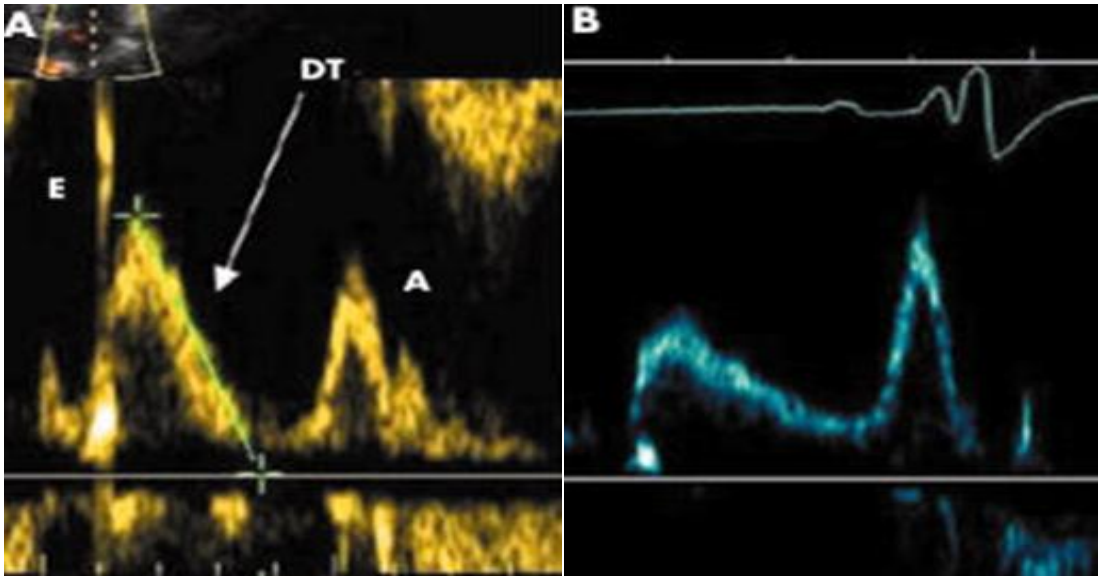
دراســـــــة الوظيفـــــــة الانبســـــــاطية :

يقصد باضطراب الوظيفة الانبساطية وجود قصور قلب مع وظيفة انقباضية طبيعية (EF طبيعي)مع ارتفاع ANP.

هناك 3مراحل من اضطراب الوظيفة الانبساطية :تقيم حسب موجات الجريان المأخوذة عبر التاجي

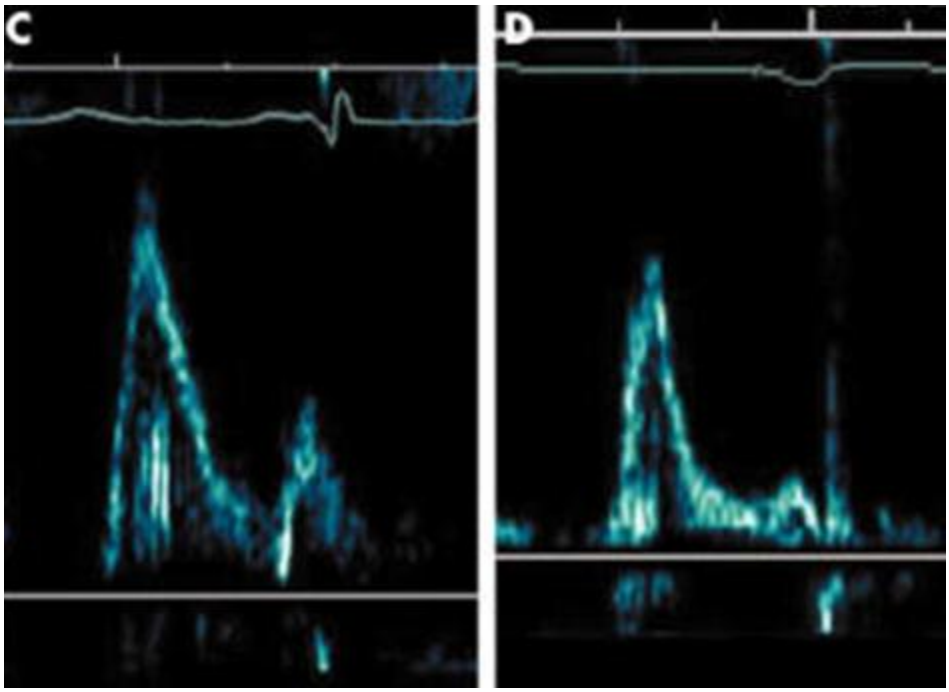
1-اضطراب استرخاء دون ارتفاع ضغوط الامتلاء :هذا النموذج يتطور بشكل طبيعي مع العمر انعكاس نسبة E/ A تصبح أقل من 1

(الطبيعي E/ A =1-2) تطاول IVRT(زمن الاسترخاء متساوي الحجوم)أكثر من 80 ميلي ثانية



نموذج اضطراب استرخاء الشكل الطبيعي لموجة الجريان عبر التاجي

2- نموذج طبيعي كاذب : شكل متوسط من اضطراب الوظيفة الانبساطية يترافق مع ارتفاع ضغوط إملاء LAالمريض عرضي
E/ A طبيعي مع توسع LA
3-نموذج حاصر عكوس وغير عكوس تمثل أشكال شديدة من اضطراب الوظيفة الانبساطية ،المريض لديه أعراض متقدمة توسع أذينة يسرى LAبعضهم لديهم تناقص EF للبطين الأيسروهذا يقترح تشارك اضطراب الوظيفة الانقباضية . E/ A أكثر من 2 قصر IVRT(زمن الاسترخاء متساوي الحجوم) أقل من 60 ميلي ثا موجة A قصيرة جدا أوغائبة



النموذج الحاصر العكوس وغير العكوس

يبدي الدوبلر درجات مختلفة من قصور التاجي بسبب توسع الحلقة وسوء وظيفة العضلات الحليمية،إن متابعة قصور التاجي هامة في معرفة فعالية العلاج ،نقص في زمن الانقباض،في الحالات المزمنة من الاعتلال التوسعي نجد فرط توتر رئوي مع توسع وضخامة الأجواف اليمنى سرعات موجات قصور مثلث الشرف وقصور الرئوي تعطي توثيق للضغوط الانقباضية والانبساطية الرئوية على التوالي .في الحالات الشديدة من الاعتلال قد نجد زيادة صدوية وتباين وقد نشاهد خثار في قمة البطين الأيسر أو الأذينة اليسرى،توسع الأجوف السفلي واحتقان الأوردة الكبدية قد نشاهد سائل بالتامور،بالإيكو يجب نفي الأسباب البنيوية للاعتلال مثل تضيق الأبهر الشديد،تضيق برزخ الأبهر،شذوذ منشألشريان الإكليلي الأيسر من الشريان الرئوي والذي يتظاهر بوجود جريان انبساطي ضمن الجذع الرئوي باتجاه المسبار كمايجب تمييز شذوذات الشرايين الإكليلية مثل وجود أمهات دم أوتوسع فيها.

الأذينة اليسرى	LA
نسبة جريان موجة الإملاء الباكر على موجة الانقباض الأذيني	E/ A
زمن الاسترخاء متساوي الحجوم	IVRT

القثطرة القلبية:

يعتبر التحضير لزرع القلب والحاجة لأخذخزعة وتصويرالشرايين الإكليلية هي الاستطبابات الرئيسية لإجراء القثطرة عند مرضى الاعتلال التوسعي مع الانتباه لتقليل المناورات بالقثطارلأنها تحرض اضطرابات نظم خطيرة.الموجودات هي ارتفاع ضغوط الإملاء بكل الحجرات خاصة وارتفاع الضغط الاسفيني الرئوي ،بعد أخذالخزعة القلبية قد يحصل انصباب تأموري بسبب ترقق الجدار البطيني يجب نفيه بإجراءايكو بعد القثطرة القلبية .

العلاج: (21)

الصورة السريرية لمرضى الاعتلال تتظاهر بنقص نتاج القلب،حبس السوائل،زيادة تقبض الأوعية المحيطية بسبب تفعيل الجهاز الهرموني الودي للحفاظ على ضغط إرواء. أهداف العلاج تتحدد بالمحاور السابقة بمشاركة الأدوية المقوية القلبية والموسعات الوعائية .

- **مثبطات فوسفو دي استراز**:(21)ميلرينون ،أمرينون تزيد عمل المضخة القلبية وتنقص المقاومة الوعائية الجهازية والرئويةهذه الأدوية تؤثر على استرخاء ومطاوعة البطين حاليا الميلرينونهوالدواء الأكثر استخداما حاليا وهو يزيد تركيز الكالسيوم ضمن الخلية بتثبيط فوسفو دي استرازIIIومن أهم آثاره الجانبية نقص الصفيحات ،هبوط الضغط، اللانظميات أهم استخداماته بعد الجراحة القلبية للوقاية من متلازمة LCOS(Low Cardiac Output Syndrome)

العديد من الأطباء السريرين يشاركون الميلرينون مع الدوبامين والدوبوتامين هذا التآزر بين هذه الأدوية يزيد النتاج القلبي بآليات متعددة ويستفاد من دور الميلرينون في إنقاص المقاومة الوعائية الرئوية ،نصف عمر الميلرينون يختلف حسب عمر المريض لكن بشكل عام يتراوح بين 1-4 سا ويجب الانتباه لضبط الجرعة حسب التصفية الكلوية في حال وجود قصور كلوي.

- **الكاتيكولامينات**: (21)

وهي عوامل مقلدة للودي مثل الدوبامين ،الدوبوتامين ،الإيبينفرين وهي تنبه مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينرجية ،نصف العمر الوسطي لهذه الأدوية يتراوح بين 2-7 دقائق

- **الديجوكسين**:(21)غليكوزيد قلبي يثبط مضخة Na-KATPasوبالتالي يزيد تركيز الكالسيوم ضمن الخلية وتحسين القلوصية بالإضافة لتأثيره المركزي بإنقاص فعالية الجهاز الودي وبالتالي إنقاص سرعة القلبHRوالسماح بفترة إملاء بطيني كافية يجب الحذر عند استخدام الديجوكسين عندالمرضى ناقصي الوظيفة الكلوية حيث احتمال السمية بالديجوكسين أكبر ،وكذلك عند مرضى التهاب العضلة القلبية لأنه يحرض اللانظمياتالبطينيةوبالتالي يجب انقاص جرعة الديجوكسين عند هؤلاء المرضى ثلثي الجرعة الأصلية كمايجب اصلاح الاضطراب الشاردي وخاصة البوتاسيوم لإنقاص سمية الديجوكسين ،استخدام الديجوكسين عند الأطفال غيرالعرضيين(ليس لديهم سوءوظيفةبطين أيسر)مثارجدل ولكنه مسستطب عند المرضى العرضيين(8)

من علامات الاشباع بالديجوكسين قصر الفاصلة cQTانخفاض قطعة ST تناقص فولتاج موجة Tبطء قلب

- **المدرات**: (21)الفورسمايد هوالعامل المختار في حال فرط حمل من السوائل آلية عمله بحصر عود امتصاص الشوارد على مستوى عروة هانلة لذلك يجب مراقبة الشوارد أثناء العلاج بالمدرات يمكن تجنب حالات نقص البوتاسيوم باستخدام معيضاتkclأوضافة السبيرونولاكتون

عند المرضى البالغين استخدام السبيرونولاكتون حسن معدل البقيا وأنقص فترات الاستشفاء آلية العمل معقدة وتعود إلى تخفيف تأثير الألدوستيرون على العضلة القلبية وتخفيف التليف (9)(10)

- **العوامل الموسعة للأوعية:**(21)

النتروبروسايد-الهيدرالازين:توسع الأوعية المحيطية بشكل فعال وتنقص الحمل البعدي وتزيد النتاج القلبي وتنقص ضغوط الاملاء آلية عمل هذين العاملين باحداث استرخاء بخلايا العضلات الملساء في الطبقة العضلية للشرينات استخدام النتروبروسايدالمطول قد يسبب تراكم السيانيد ،من الآثار المحتملة للهيدرالازين حدوث ارتكاس شبيه بالذئبة إن اعطاء العوامل الموسعة للأوعية فمويا شائعة الاستخدام عند الأطفال خاصة مثبطات

ACE-I(**الأنزيم المثبط لتحول الأنجيوتنسين**) منها كابتوبريل ،إينالابريل ،ليزينوبريل.آلية عمل (ACE-I)تثبيط اصطناع الأنجيوتنسينIIوهومقبض وعائي قوي وإنقاص تحطم وتقويض البراديكينين وهوموسع وعائي قوي فوائد إضافية للACE-I إنقاص طرح البوتاسيوم بالبول وذلك بإنقاص إفراز الألدوستيرون .استخدام مثبطات ACE لاقى قبول واسع في علاج الاعتلال التوسعي وهذاالقبول تم دعمه بدراسات في مراكز كبيرة أثبتت دور الACE-I في تحسين نسبة البقيا عند مرضى قصور القلب .حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين درست عند المرضى الكبار ولاتوجد دراسات حول استخدامها عند الأطفال الدراسات عند الكبار أظهرت عدم وجود فروق كبيرة بين الACE-I والARBs(**حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين**)سواء بالفعالية أو الأمان لكن هناك ميزة للARBs بأنها لاتسبب تراكم البرادي كينين وبالتالي لاتسبب السعال كتأثير جانبي كمايحدث عند استخدام ACE-I (8).

- **حاصرات بيتا:**

دراسات سريرية اقترحت أن الكارفيدلول حاصر مستقبلات بيتا له فعل موسع وعائي يحسن من وظيفة البطين الأيسر والحالة السريرية عند مرضى قصور القلب

- **خيارات علاجية أخرى:**

ينصح باستخدام مضادات الخثار

في حال FS<20%،EF<35-40%

استخدام الأسبرين3-5 مغ /كغ /اليوم أومانعات التخثر له دور عند مرضى الاعتلال التوسعي حيث الركودة والأهبة للخثار وفي حال وجود خثرة دموية يجب علاجها باستخدام الهيبارين(IV-SC)بجرعة 2-5مغ /كغ /اليوم ثم الوارفارين(0,1-0,3مغ /كغ / اليوم)

- **الراحة في السرير :**للمرضى الحرجين ،تحديد الوارد من الماء والملح ،التعويض بالكارنتين ضروري في حال إثبات العوز،أدوية مضادة لاضطرابات النظم أوإجراء التخثير الكهربي Radiofrequency ablation
- **Cardiac Resynchronization Therapy:(ناظم خطا)**

زرع ناظم خطا عند المرضى مع حصار غصن أيسرLBBB(QRS<130ميلي ثا)مع وظيفة انقباضية ناقصة EF<35%يحسن من الأعراض ويقلل الاستشفاء .

- ICD Implantation:(مزيل رجفان)

زرع مزيل رجفان كوقاية ثانوية من اضطراب نظم سابق ولاتزال التقارير عن تطبيق ICD عند الأطفال مع اعتلال توسعي محدودة من استطبابات زرع ICD الوقاية من الموت المفاجئ والذي نسبته عند مرضى الاعتلال التوسعي 1%وبالتالي كوقاية مبدئية غير مستطب زرع ICD (11)

- ***زرع القلب.***

الانذار:السير الطبيعي لمرضى الاعتلال التوسعي صعب التنبؤ به أما في حال عرف سبب الاعتلال مثل عوز الكارنتين أوعوز الفيتامين د فإن معدل الشفاء عالي أما حالات DCMمجهول السبب فالإنذارضعيف معدل البقيا في هذه المجموعة 63-90%بعد سنة 20-80%بعد 5سنوات

حسب دراسة Taliercioetal (12)في حال وجود قصة انتان فيروسي خلال3أشهر من الأعراض نسبة الشفاء أفضل .

وجود اللانظميات لايعتبر مشعر إنذاري سيء وكذلك وجود الخثار (12)

مشعرات الانذار السيء:1-نسبة المشعر القلبي الصدري 2-ضخامة LV

3-تبدلات تخطيطية في موجة T وقطعة ST 4-توسع LA

5-توسع وضخامة RA-RV

أسباب الوفيات :لانظميات بطينية،قصور قلب معند.

الأدرياماييسين :

صاد مضاد للأورام اكتشف 1960 حقق تقدم كبير في علاج الأورام وهودواء فعال جدا في علاج الأورام الرخوة والصلبة من آثاره الجانبية الخطيرة اعتلال عضلة قلبية وبالتالي قصور قلب احتقاني أثناء المرحلة السريرية الباكرة من العلاج بالدوكسوربسين ،التغيرات التخطيطية تتضمن تسرع قلب انخفاض قطعة ST وتغيرات موجة T ،بدراسة راجعة ل399مريض أظهرت أن قصور القلب معتمد على الجرعة (22)

نسبة الحدوث >5%بجرعات 500-550مغ /م2،وتزداد >30%بجرعات 600مغ /م^2 لذلك اعتبرت جرعة 500مغ /^{2}مد أعلى لإنقاص خطر اعتلال العضلة القلبية بالدوكسوروبسين عند البالغين (22) ،دراسات أخرى أظهرت حدوث اعتلال عضلة قلبية بجرعات أصغر من الدوكسوروبسين عند المرضى مع عوامل خطورة (العمر الصغير ،مرض قلبي مستبطن ،إشعاع سابق أو مرافق لتطبيق الأدرياماييسين)

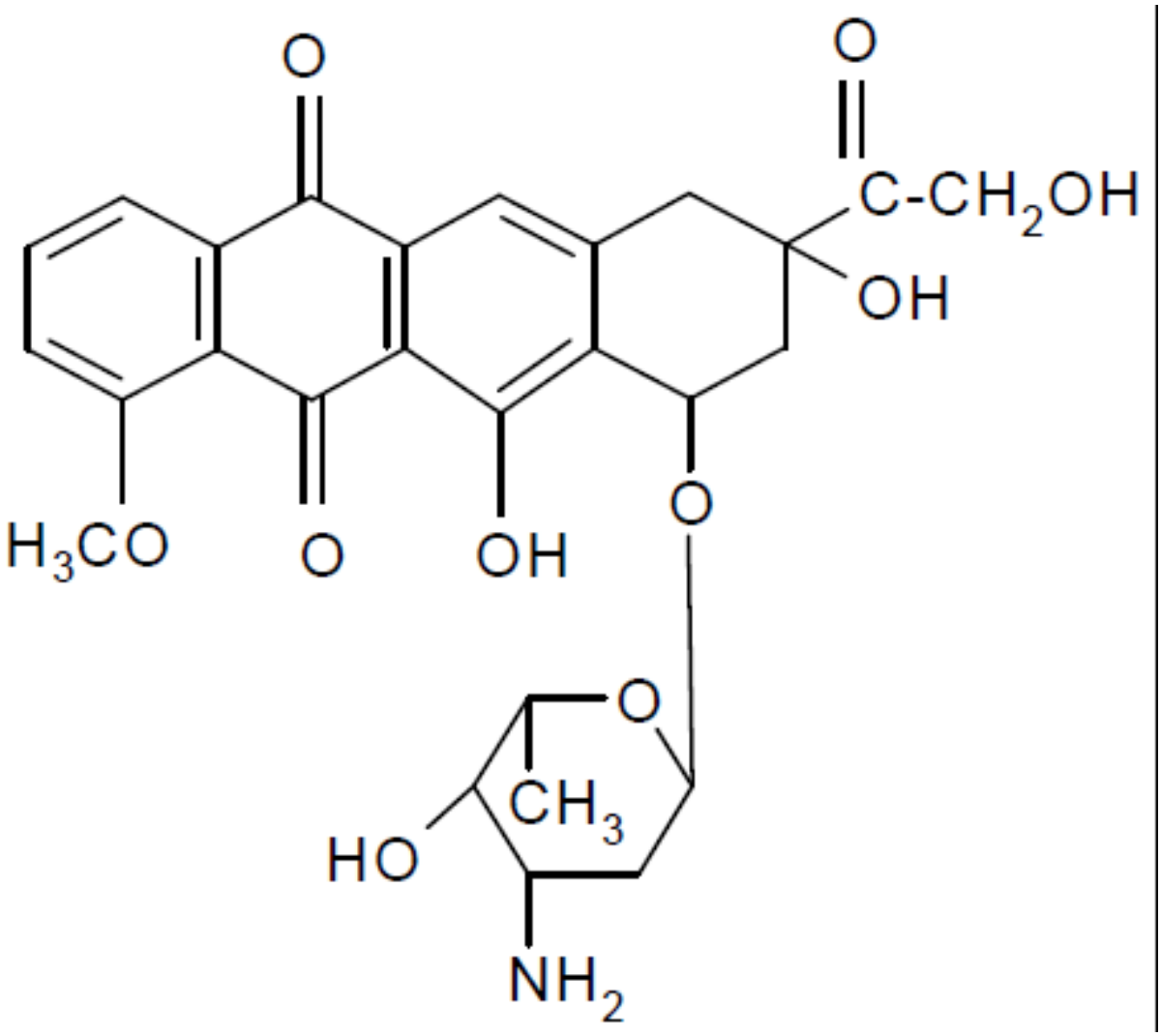
بسبب فعاليته الورمية بقي الأدرياماييسين ضمن الاستخدام لذلك لاتزال هناك حاجة لإيجاد طرق لإنقاص الآثار الجانبية القلبية للدوكسوروبسين في علاج مرضى الأورام

تركيب الدوكسوروبسين :

5,12-Naphthacenedione,10-[(3 – amino2,3,6-
trideoxy- alpha - L - lyxohexopyranosyl)oxy] - 7, 8, 9,

10 - tetrahydro - 6, 8, 11- trihydroxy - 8 –hydroxylacetyl

-1-methoxy-, hydrochloride (8S-cis)


O
O
C-CH2OH
OH
H3CO
O
OH
O
O
CH3
HO
NH2

الحرائك الدوائية للدوكسوروبسين:

يعطى تسريب وريدي خلال 1-4 ساعات مع تركيز مصلي أعظمي يتراوح بين 5-15 ميكرومول /ل وعمر نصفي يتراوح بين 20-30 سا

البنية الكيميائية للدوكسوروبسين تتألف من جذر تتراسيكلين مرتبط بجذر أميني سكري ،يخضع الدوكسوروبسين لتغيرات استقلابية لمشتقات عديدة منها الكحول ينتج من إرجاع الكاربونيل ومشتقات glycone متعددة

الدوكسوروبسينول وهوأكثر سمية من الدوكسوروبسين

الأشكال السريرية لاعتلال العضلة القلبية بالدوكسوروبسين :

الإصابة القلبية الحادة: (22)

تحدث أثناء تطبيق الأنتراسيكلينات أومباشرة بعد إنهاء العلاج ،الإصابة عابرة،تحدث تغيرات غيرنوعية تخطيطية بقطعة ST وموجة T، تطاول QTاضطراب الوظيفة الانبساطية يبدأ أولا بعد العلاج بالدوكسوروبسين اضطراب الوظيفة الانبساطية يترقى أكثر ويترافق مع تغيرات الوظيفة الانقباضية ،بالدوبلر النسيجي زمن IVRT زمن الاسترخاء متساوي الحجوم وجد أنه أقل من

80 ميلي ثاعند المرضى الذين يطورون لاحقا EF<55% (14).

الإصابة القلبية المزمنة: (22)

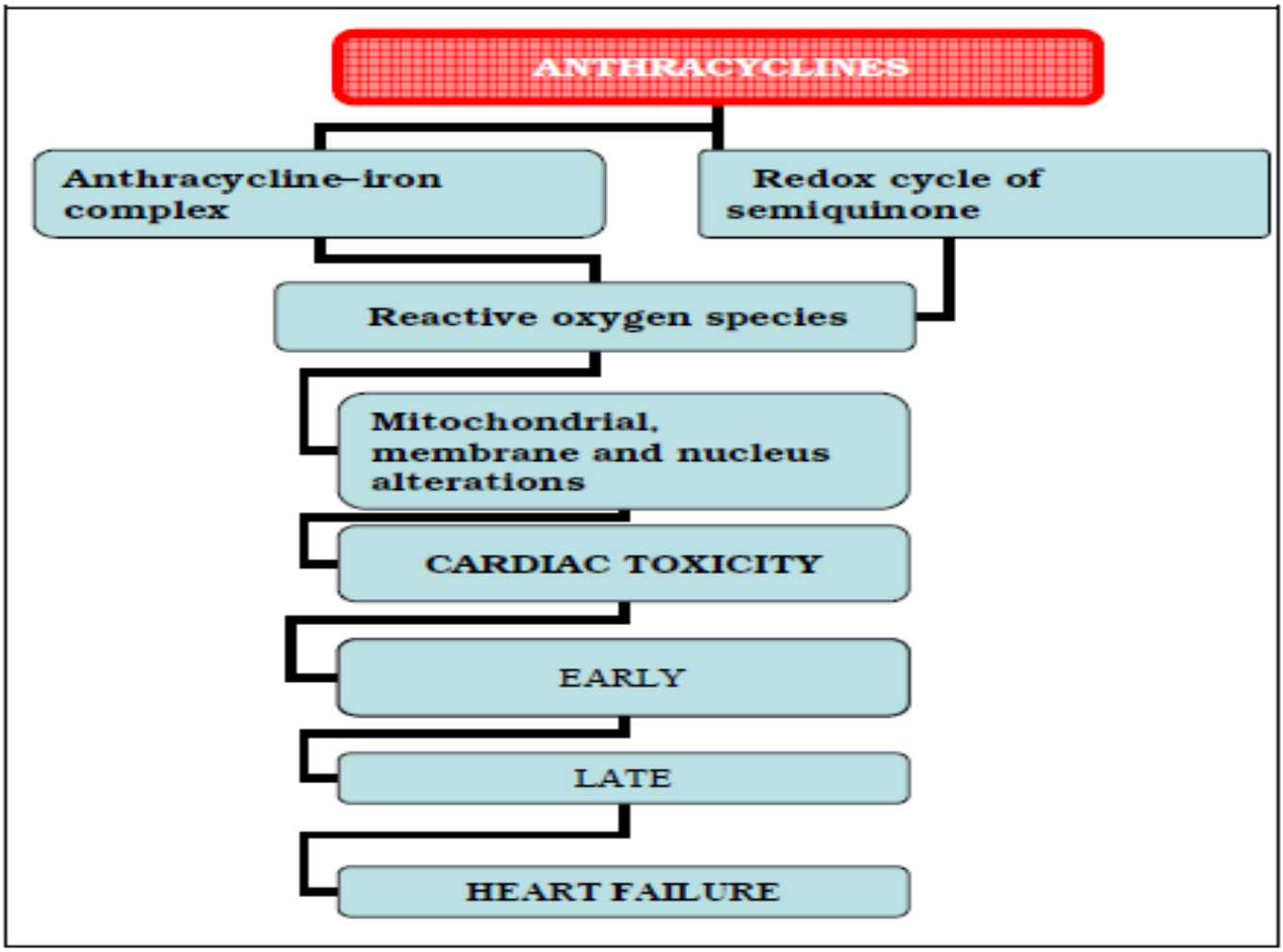
عادة تحدث بالسنة الأولى من العلاج (البدء الباكر)،لكن الغالب هوالحدوث المتأخر بعد السنة الأولى السمية القلبيةالمتأخرة وثقت بشكل خاص عند الأطفال تزداد

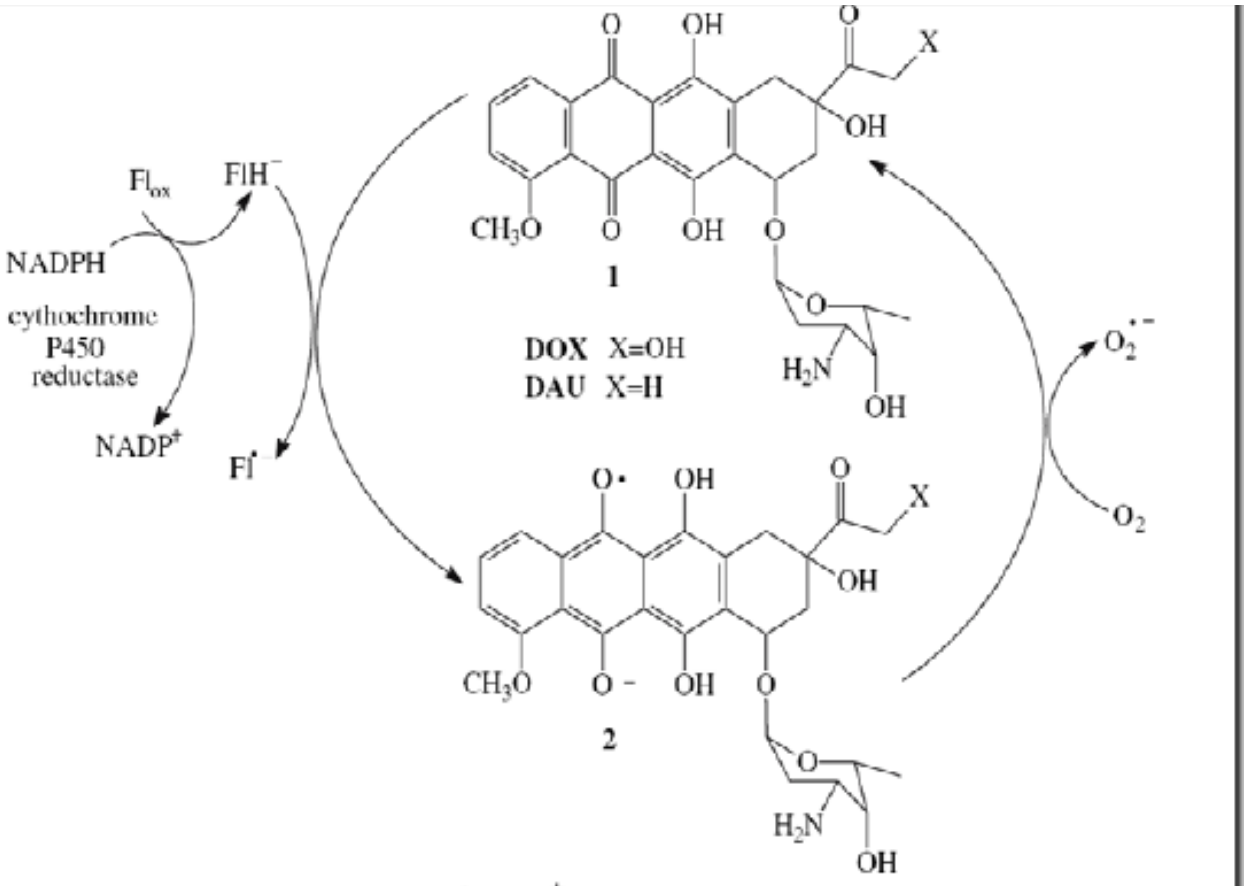
احتمالية حدوث اعتلال عضلة قلبية بشكل معتمد على الجرعة خاصة بجرعة 550 مغ /م^2،تصل نسبة الإصابة القلبية حتى 7%

آلية عمل الدوكسوروبسين:(23)

يحرض الدوكسوروبسين تشكل الجذور الحرة ROSوبالتالي أذية الجذور الحرة هي المسؤولة عن الفعل المضاد للورم للدوكسوروبسين وعن أذية الخلايا السليمة أيضا مثل الخلايا القلبية هناك نقطة هامة تدعم الجذور الحرة كسبب مضادللورم
.الدوكسوروبسين يرتبط بسهولة مع الحديد ويتشكل معقد حديد –دوكسوروبسين هذه المعقدات تحرض تشكل أشكال مرجعة من الجذور الحرة هذه الجذور تتشكل بجوار سلاسل ال DNAوتساهم بتخريب وتثبيط انتساخ DNAالخلاياالانحشار المباشر للدوكسوروبسين بين سلاسل ال DNA يتداخل بانتساخ الDNA

معقد أدرياميسين -Topoisomerase II DNA وبالتالي يمنع اصلاح سلاسل الDNA المحطمة وبالتالي الدوكسوروبسين له فعل مضاد للورم دون إنتاج جذور حرة الفعل المضاد للورم بجرعات منخفضة مستقل عن الجذور الحرة ،الأذية المتواسطة بالجذور الحرة تشاهد بجرعات تراكمية أعلى


ANTHRACYCLINES
Anthracycline–iron complex
Redox cycle of semiquinone
Reactive oxygen species
Mitochondrial, membrane and nucleus alterations
CARDIAC TOXICITY
EARLY
LATE
HEART FAILURE



$$2\,O_2^{\bullet -} + 2\,H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2 \qquad (1)$$

$$O_2^{\bullet -} + H_2O_2 \longrightarrow HO^{\bullet} + HO^- + O_2 \qquad (2)$$

and/or

$$H_2O_2 + \mathbf{2} \longrightarrow \mathbf{1} + HO^{\bullet} + HO^- \qquad (3)$$

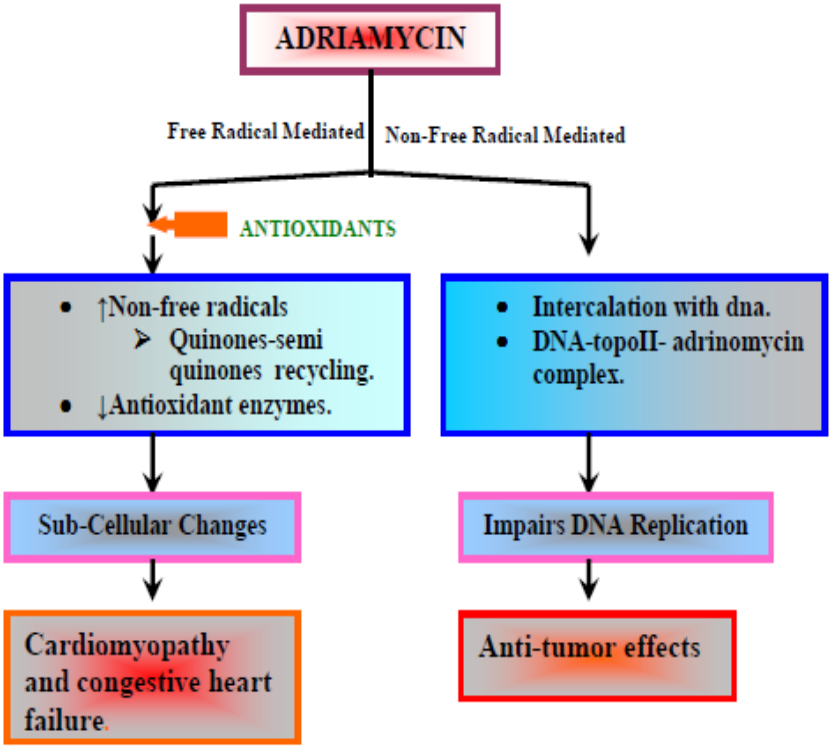
and/or

$$O_2^{\bullet -} + Fe^{3+} \longrightarrow O_2 + Fe^{2+} \qquad (4)$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^{\bullet} + HO^- \qquad (5)$$

Fe^{2+}/Fe^{3+} is complexed by both **1** and **2**

آلية تشكل الجذور الحرة



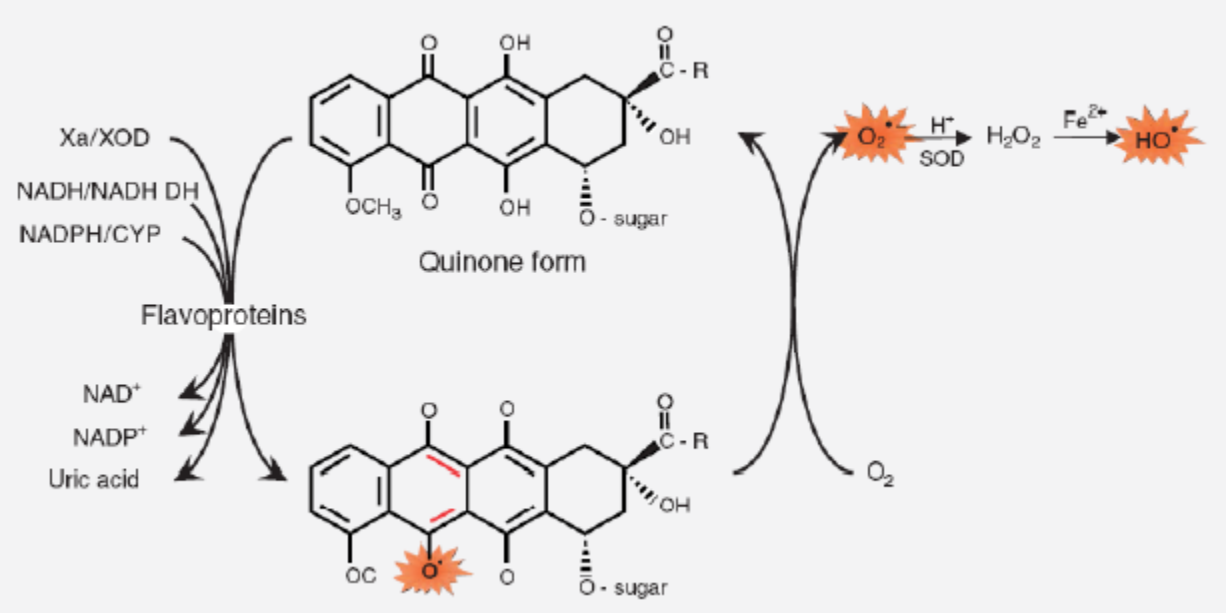
الآلية الجزيئية لسمية الدوكسوروبسين:(23)

1-الارتباط الى Cardiolipin –DNA:الألفة العالية للدوكسوروبسين للارتباط بالكارديوليبينوهوفوسفو ليبيد نوعي لغشاء المتقدرات الداخلي ،وهوفوسفو ليبيد أساسي في استقلاب الطاقة وفي بنية المتقدرات ووظيفتها

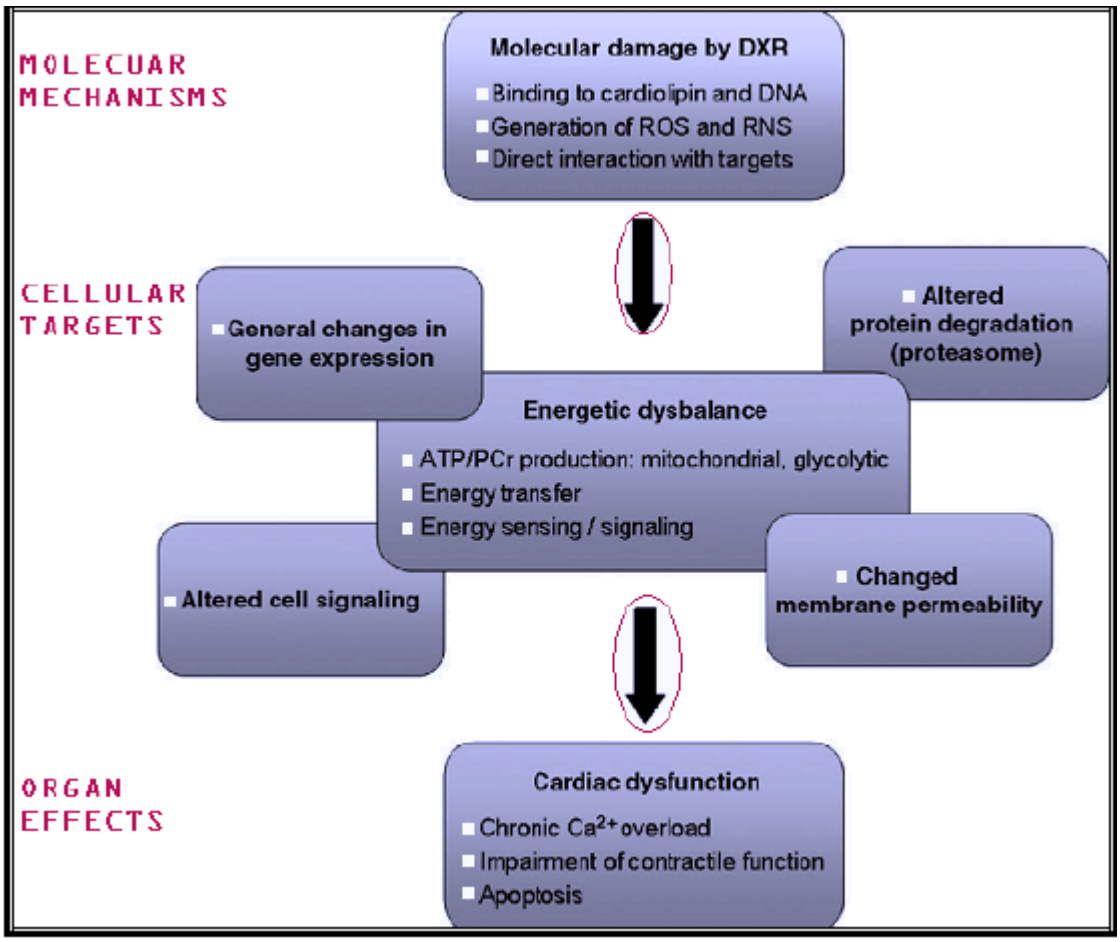
ارتباط الدوكسوروبسين يغير من صفات الغشاء وسلامة بروتينات الغشاء المتقدري ويسبب افتراق البروتينات المحيطية المشاركة للكارديوليبين في تشكيل الغشاء المتقدري مثل Cytochrome,Mtckوهذايؤثر على نقل الالكترون وقنوات الطاقة بالإضافة لبدء عملية الموت الخلوي المبرمج

العضلة القلبية غنية بالمتقدرات والتي تعتمد بشكل خاص على الاستقلاب التأكسدي وبالتالي تنتج كميات هامة من الجذور الحرة الأوكسجينيةوالنتروجينية بآلية الأكسدة المرجعة

2-توليد الجذور الحرة الأوكسجينية و النتروجينية ROS,RNS عبر سبل أنزيمية(الأكسدة المرجعة)NADH،معقد السيتوكرومP450،كسانتين أوكسيداز ،وعبرسبل أنزيميةمتضمنة مركبات تحوي Fe^{+3}،إرجاع أحد الالكترونات لجذر quinone بالأكسدة المرجعة وينتج عنه جذر semiquinon وينتقل بشكل تالي جزيء O2 ليشكل جذر فوق أوكسيد$O2^{-}$ وهذه نقطة البدء لتفعيل شلال تشكل الجذور الأوكسجينيةوالنتروجينية الأخرى.



هذه الجذور تتفاعل مع عدد من مكونات المتقدرات بشكل مجاوروهذايؤدي لأذية الجينوم المتقدري بشكل خاص mt DNAوهذايؤدي لاستمرار سوء وظيفة المتقدرات وبالتالي السمية القلبية للأدرياميسين.



الوقاية من السمية القلبية :(23)

هناك العديد من الإجراءات استخدمت لإنقاص السمية القلبية

1-تجزئة جرعة الدوكسوروبسين إلى جرعات أصغر أوتسريب مستمر :

في دراسات المقارنة عند الأرانب والفئران لوحظ أن اعتلال العضلة القلبية أشد عندما يعطى الدوكسوروبسين بجرعات البالغ الكبيرة مقارنة بالحالات التي أعطيت نفس الجرعة التراكمية بجرعات أصغر ،هذه المراقبات تشير إلى أن السمية القلبية

لهاعلاقة بذروة الدوكسوروبسين في المصل .استخدم هذا المبدأبشكل تالي لإنقاص سمية الدوكسوروبسين القلبية بإعطائه تسريب مستمر خلال 24 -72 ساعة ولكن هذه المقاربة صعبة نسبيا وأي ارتشاح نسيجي بالدوكسوروبسين يؤدي لتنخر النسج بالإضافة أن بعض الآثار الجانبية مثل التهاب مخاطية الفم تزداد بالتسريب المستمر

2- تعديل شكل جزيئة الدوكسوروبسين لإنقاص تركيزه بالنسيج القلب(23)

تم تعديل أشكال الأنتراسيكلينات بمركبات مختلفة مثل Liposomes,Dextran,Albumin هذه المركبات تعمل كمركبات بطيئة التحرر تمنع ارتفاع مستوى ذروة الدوكسوروبسين المصلي ،من هذه الأشكال Liposomal incorporation of Doxorubicin أثبتت فعاليتها في تناقص السمية القلبية عند تقديم الدوكسوروبسين بالشكل الليبوزومي في دراسات المقارنة عند الفئران والكلاب ،لأن الخلايا القلبية لها سعة محدودة للقبط داخل الخلوي لليبوزومات وبالتالي التركيز القلبي لهذه العوامل المعطاة بشكل الليبوزومي يكون منخفض كما أن الآثار الجانبية الأخرى للدوكسوروبسين مثل الحاصة ونقص الوزن تناقصت باستخدام الشكل الليبوزومي عند حيوانات التجربة ،الدراسات على الفئران أظهرت عدم تغير الفعالية المضادة للورم باستخدام الأشكال الليبوزومية(17) ،معدل النجاة أفضل مع تناقص أذية الخلايا القلبية والسمية الكلوية عند الفئران المعالجين بالشكل الليبوزومي مقارنة مع الفئران المعالجين بالدوكسوروبسين المعياري

3-إعطاء حاميات للعضلة القلبية أثناء تسريب الدوكسوروبسين (23)

مركبات عشوائية عديدة تم تجريبها في دراسات تجريبية متعددة لمعرفة دورها في إنقاص سمية الدوكسوروبسين ،قائمة هذه المركبات :Adenosine,Amrinone,Dextranجرعات عالية من الفيتامين E،ن أستيل السيستين وجد أنها فعالة في وقاية العضلة القلبية من سمية الدوكسوروبسين

مشتقات Dioxopiperazine:استخدام Dexrazoxaneيمنع الجرعات التراكمية من الدوكسوروبسين ومعدل حدوث CHFعند الملرضى المعالجين

بDexrazoxaneفقط 3%مقارنة بنسبة 22% في مجموعة الشاهد (18)

4-استخدام أدوية تخفف السمية القلبية للأنتراسيكلينات على العضلة القلبية مثل حاصرات بيتا الكارفيدلول (15)، ACE-|, ARBs استخدام مضادات الألدوستيرون التي تثبط الخطوة الأخيرة من جهاز الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون (16)

دور السبيرونولاكتون في إنقاص التليف الخلالي وضخامة الخلايا القلبية:

أثبتت الدراسات المجراة بين عامي 2005-2014(15_16) أن تنبيه مستقبلات الستيروئيد المعدنية يترافق مع تغيرات في matrixالنسيج الخلالي والموت المبرمج للخلايا القلبية وأنارتفاع مستويات الألدوستيرون في المصل يرتبط مع زيادة نسبة الوفيات عند مرضى قصور القلب.

كما أثبتت دور الألدوستيرون في عملية ال Remodeling،المترافقة بالتليف الخلالي والموت الخلوي المبرمجبشكل مستقل عن قيمة الضغط الشرياني أومستوياتالأنجيوتنسين.قصور القلب يترقى مع الموت المبرمج للخلايا القلبية وتنكس بروتينات ال Matrix.الألدوستيرون يؤثر على مستقبلات الستيروئيد المعدنية تنبيه هذه المستقبلات يحرض الموت المبرمج في الزجاج وفي النسيج الحي ،بالإضافة انها تفعل Matrix metalloproteinase MMP هذه الأنزيمات تؤدي إلى تنكس مكونات النسيج الخلالي Matrix وهي مرحلة سابقة قبل توسع البطين الأيسر.

وبالتالي التليف الخلالي مرحلة عابرة للانتقال إلى مرحلة (HF-PEF)قصور قلب مع وظيفة انقباضية محافظ عليها .إعطاء حاصرات مستقبلات الستيروئيد المعدنية أدى إلى تراجع في ضخامة LV عند مرضى اعتلال العضلة القلبية بفرط الضغط الشرياني (16)الدراسة الأميركيةالمجراة سنة 2014 عن دور السبيرونولاكتون في إيقاف اعتلال العضلة القلبية بفرط الضغط في حيوانات التجربة حيث أعطيت مجموعة من الفئران مادة L-NAME مادة رافعة للضغط وضعت في ماء الشرب ومجموعة أخرى أعطيت مادة L-NAME +السبيرونولاكتون ،تم إجراء مرنان قلبي قبل إعطاء الدواء وبعد 7 أسابيع من العلاج بالسبيرونولاكتون ،أظهرت مجموعة الفئران المعالجة بالسبيرونولاكتون تناقص ECV(حجم السائل خارج الخلوي)أخذت القياسات خلال الزمن وهذايشير لنقص التليف الخلالي وتناقص (Ticعمر الماء الحيوي) ضمن الخلية القلبية والذي يتوافق مع نقص أبعاد الخلية القلبية وتناقص الضخامة القلبية

Myocardial ECV السبيرونولاكتون 0,03±0,25

Myocardial ECV لمجموعة الشاهد 0,09±0,43 P<0,001

Ticلمجموعة الشاهد 0,11±0,42

بينما مجموعة السبيرونولاكتون 0,05±0,12

التليف الخلالي هو العلامة الواسمة للانتقال إلى قصور القلب إن فائدة العلاجات المضادة للتليف عند المرضى الكبار الذين تعرضوا لفرط توتر شرياني مزمن ولديهم HF-PEFمحدودة لذلك تؤكد الدراسات على أهمية العلاجات المضادة للتليف في المراحل الباكرة لقصور القلب Stage A(مرحلة وجود عامل خطر فقط دون تغيرات بنيوية أو وجود أعراض عند المريض)هذه الدراسة أظهرت ولأول مرة التغيرات الديناميكية في حجم السائل خارج الخلويMyocardial ECV والذي يعكس وبشكل دقيق تمدد الحيز خارج الخلوي الناتج عن تراكم الكولاجين .نتائج هذه الدراسة زادت الاهتمام بدور مضادات الستيروئيدات المعدنية في معالجة HF-PEF بإنقاص التليف الخلالي والضخامة الخلويةللخلايا القلبية وتحسين أداء الوظيفة القلبية وتحسين معدل البقيا بشكل مستقل عن إنقاص الضغط الشرياني أوتركيز الألدوستيرون في المصل(17).

الدراسة العملية

هدف الدراسة :

الأنتراسيكلينات أدوية مضادة للأورام اكتشفت منذ 1960وحققت تقدم كبير في علاج الأورام وهي من الأدوية الفعالة جدا في علاج الأورام الرخوة والصلبة، لكن من آثارها الجانبية الخطيرة السمية على العضلة القلبية. و بسبب فعاليتها في علاج الأورام لم يحد هذا الأثر الجانبي من استخدامها في خطط العلاج الكيماوي، لذلك ركزت الدراسات في البحث عن أدوية تخفف من سمية الأنتراسيكلينات على العضلة القلبية وقد ثبت دور ACE-I,ARBs في الوقاية من سمية الأنتراسيكلينات، كما تم إثبات دور السبيرونولاكتون الذي يثبط الخطوة الأخيرة من محور الرينين –أنجيوتنسين –ألدوستيرون حسب الدراسة المنشورة 2014 (18) وعليه أجريت دراستي لمعرفة دور السبيرونولاكتون في وقاية العضلة القلبية من سمية الأنتراسيكلينات عند الأطفال ومقارنة النتائج بالدراسة (18)

طريقة الدراسة :

دراسة مستقبلية أجريت على30 طفل من مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد متوسط الخطورة (العمر بين 1-10 سنوات ،تعداد الكريات البيض عندالتشخيص أقل من 50000 كرية /مم٣ ،عدم وجود ارتشاح سحائي أوخصوي عند التشخيص ،ابيضاض من النمط البائي استجابة جيدة على الستيروئيدات باليوم الثامن من العلاج الهجومي)

في الفترة الزمنية بين 1-2-2015 إلى 1-4-2016

معايير الاستبعاد من الدراسة:

1- قصة تعرض سابق للأنتراسيكلينات

2- LVEF < 50%

3- Creat > 2 مغ /د ل

4- وجود قصور كلوي مزمن

5- وجود قصور كبدي شديد

6- K > 5,3 مغ /دل

7- وجود إصابة إكليلية مرافقة

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: الشاهد15 مريض، ومجموعة السبيرونولاكتون بجرعة 3 مغ /كغ أيضا 15 مريض تم اختيارهم بطريقة عشوائية بعد أخذ موافقة الأهل المستنيرة على دخول أطفالهم في مجموعة السبيرونولاكتون وإخبارهم بعدم حدوث الضرر وعدم تعارض هذا الدواء مع فعالية العلاج الكيماوي حسب الدراسات المثبتة (18)، مدة العلاج بالأنتراسيكلينات 29 أسبوع.(فترة العلاج الهجومي ،وإعادة الهجومي والصيانة)

تم إجراء الصدى القلبي الملون لكل طفل في الدراسة باستخدام جهاز الإيكو المتوفر في مشفى الأطفال (Philips®) باستخدام (Prope7Hz)

باستخدام المقطع الطويل جانب القص لقياس أبعاد البطين الأيسر ووظيفته FS - EF

واستخدام المقطع الرباعي وأخذ الجريان عبر الصمام التاجي باستخدام الدوبلرCW=Continous wave Doppler

لقياس نسبة E/A

قبل البدء بتطبيق الأدريامايسين ومع كل تطبيق للأدريامايسين وبعد الانتهاء من تطبيق الأدريامايسين أي مايقارب 10 قياسات أخذ فيها معايير الوظيفة الانقباضية _ أبعاد البطين الأيسر LVIDd_LVIDs_FS_EF مع أخذ معايير الوظيفة الانبساطية E/A, تمت مراقبة هذه المعايير _FS_EF _LVIDd_LVIDs _E/A قبل العلاج بالأدريامايسين ومع كل تطبيق له وبعد إنهاء العلاج بالأنتراسيكلينات

مجموعة الشاهد15مريض ابيضاض لمفاوي متوسط الخطورة لم يتلقوا السبيرونولاكتون أثناء العلاج الكيماوي بالأدريامسين تمت مراقبة نفس المعايير E/A _LVEDD_LVESD_FS_EF_ مقارنة وتحليل النتائج بشكل إحصائي بين المجموعتين لإثبات دور السبيرونولاكتون في الحفاظ على معايير الوظيفة الانقباضية والانبساطية للعضلة القلبية

النتائج :

قمنا باستخدام برنامج

Statistical Package For Social Sciences(Spss)

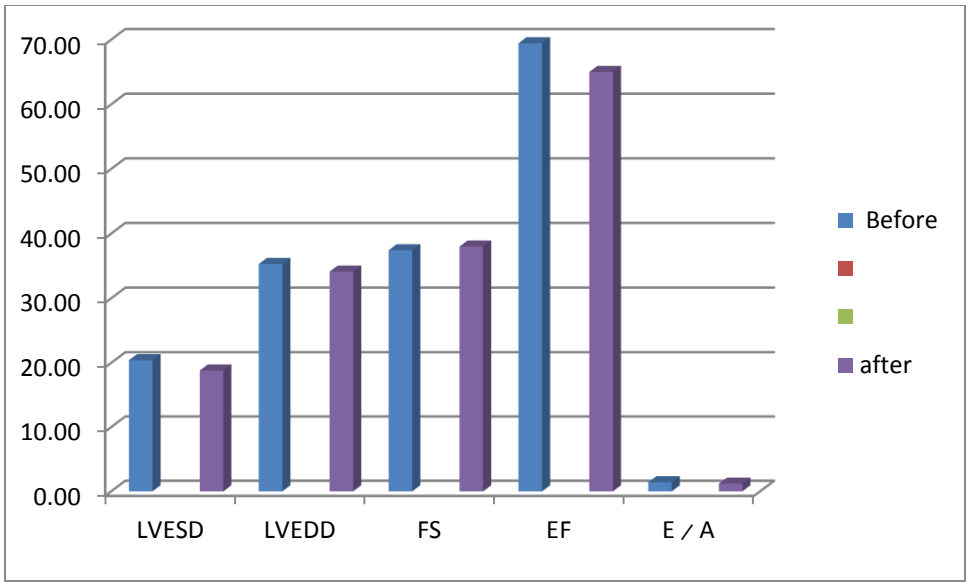
(الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية) ، وذلك لتحليل بيانات العيّنة علمياً بحيث طُبّق على العيّنة الاختبارات التالية :

- اختبار (Normality Test) وذلك لمعرفة فيما إذا كانت العيّنة تتّبع التوزيع الطبيعي (أي التوزيع الذي يأخذ الشكل الجرسي) ،وكانت النتيجة هي عدم توزّع بيانات العينة طبيعياً ونتيجة لذلك سنستخدم الإختبارات الاوسيطية لإتمام الدراسة.
- اختبار(Mann – Whitney U) المخصص للبحث عن وجود أو عدم وجود فروق معنوية بين متوسطي مجموعتين فقط .
- اختبار(Spearman's Rank): الذي يظهر مدى ارتباط متحولين بين بعضهما في حال كانت العينة لا تتوزع طبيعياً .

❖ فيما تم استخدام الخيارات (Frequencies-Descriptive-Explore) لحساب التكرارات الخاصة بهذه العينة .

التحليل الإحصائي:

	مجموعة السبيرونولاكتون			مجموعة الشاهد			
	قبل	بعد	P value	قبل	بعد	P value	P value*
LVEF	69±5,6	66,9±2,1	0,074	66,7±6,5	60±4,3	<0,001	<0,001
LVEIDd	4,8±0,5	5,1±0,5	0,021	4,6±0,5	5,2±0,4	<0,002	O,002
LVEIDs	2,7±0,2	3,0±0,2	0,017	3,1±0,5	3,9±0,7	<0,001	<0,001
E/ A	1,20±0,34	1,09±0,35	0,O59	1,27±0,31	0,96±0,32	<0,002	0,515



مجموعة الشاهد تراجعت نسبة EFمن 66,7±6,5% إلى 60±4,3 وبالتالي قيمة P-Value <0,001

أقطار البطين الأيسر بنهاية الانقباض والانبساط ازدادت كالتالي

LVIDdازداد من 4,6±0,5 cm إلى 5,2±0,4cm

وقيمة p-value>0,002

LVIDsازداد من 3,1±0,5 cm إلى 3,9±0,7cm

قيمة P-Value <0,001

نسبة E/ A تغيرت كالتالي من 1,27±0,31 إلى 0,96±0,32

وقيمة p-value>0,002

أخذت القيم بالوسطي ±SD

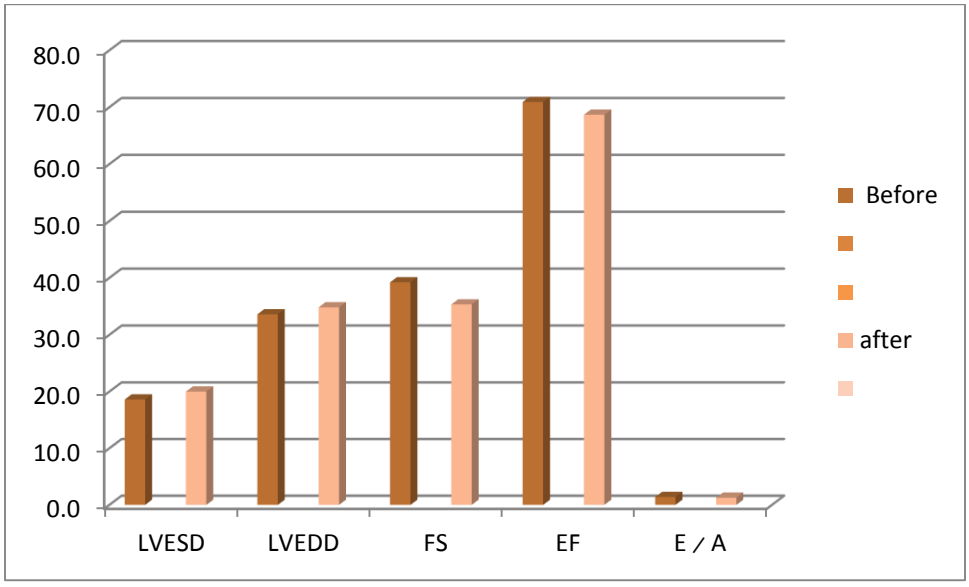
أما مجموعة السبيرونولاكتون تراجعت نسبة EFمن 69,2±5,6% إلى 66,3±2,3%وبالتالي قيمة P-Value (0,074)

أقطار البطين الأيسر بنهاية الانقباض والانبساط ازدادت كالتالي

LVEDDازداد من 4,8±0,5cm إلى5,1±0,5cm قيمة P-Value (0,021)، القطر بنهاية الانقباض LVESDازداد من 2,7±0,2cmإلى 3,0±0,2cm قيمة P-Value(0,017)

نسبة E/ A تغيرت كالتالي من1,2±0,34 إلى 1,09±0,35 PValue(0,059).

مجموعة السبيرونولاكتون



المناقشة:

في هذه الدراسة الأنتراسيكلينات لها آثار جانبية على العضلة القلبية وتسبب تدهور الوظيفة الانقباضية والانبساطية بالإضافة لدور الأنتراسيكلينات pro-oxidant ،حسب دراستي تراجع نسبة EF بنسبة 2,9±3,3%في مجموعة السبيرونولاكتون مقابل تراجع نسبةEFفي مجموعة الشاهد 6,7±2,2% تناقص EFفي مجموعة الشاهد أعلى من مجموعة السبيرونولاكتون (0,001)P-Value في هذه الدراسة وثقت أنه يمكن حماية مايقارب 5-6%من الوظيفة القلبية في حال استخدام السبيرونولاكتون. أثناء العلاج بالسبيرونولاكتون تمت مراقبة الشوارد ووظيفة الكلية لمعرفة وجود اضطراب شاردي متوسط قيم شاردة البوتاسيوم في مجموعة السبيرونولاكتون (k=4,2ممكافئ /ل) (Na=140ممكافئ/ل)

(البولة الدموية=23مغ/دل) (الكرياتينين = 0,9مغ /دل)

بالمقارنة مع الدراسة التركية المجراة 2014(18)تراجعت نسبة LVEFبسب سمية الأنتراسيكلينات على العضلة القلبية بما يعادل (13±7%SD) في حال عدم استخدام علاج واقي للعضلة القلبية ،بينما باستخدام السبيرونولاكتون تم حماية

في هذه الدراسة يوجد 3 موجودات كبرى

1-السبيرونولاكتون يحمي الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية ليس فقط EFوإنما معايير الوظيفة الانقباضية والانبساطية تم الحفاظ عليها في مجموعة السبيرونولاكتون

2-السبيرونولاكتون له فعل مضاد للأكسدة ضد الشدة التأكسدية المحدثة بالأنتراسيكلينات

3-السبيرونولاكتون يحمي درجة الوظيفة الانبساطية من تأثيرالأنتراسيكلينات

التوصيات والمقترحات:

محور الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون هو المحور الأهم في عملية ال Remodling يسهل هذا المحور الأذية التأكسدية للعضلة القلبية وتم إثبات بدراسات متعددة أن أذية العضلة القلبية يمكن إنقاصها بحصر هذا المحور

تم اثبات دور مثبطات تحول الأنزيم ACE I وحاصرات بيتا في تخفيف سمية الأنتراسيكلينات وكذلك السبيرونولاكتون الذي يثبط آخر خطوة في محور الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون تم إثبات دوره المضاد للتليف والمضاد للأكسدة حسب دراسات آخرها سنة 2014 المرجع (18)

الأنتراسيكلينات تزيد معدلات النجاة في عدة أورام ،السمية القلبية هو الأثر الجانبي الأشيع لمجموعة الأنتراسيكلينات يؤدي بالتالي لتدني نوعية الحياة وزيادة المراضة والوفيات تقديم السبيرونولاكتون **المتزامن** مع إعطاء الأنتراسيكلينات يحمي كلا من الوظيفة الانقباضية والانبساطية

السبيرونولاكتون له فعل مضاد للأكسدة ويحمي العضلة القلبية السمية المحدثة بالأنتراسيكلينات وهوخيار وقائي لحماية العضلة القلبية من سمية الأنتراسيكلينات

المراجع:

1-Gunja-SmithZ,MoralesAR,Romanelli R,etal.Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy.Role of metalloprotinases and pyridinoline cross-links.Am J Pathol 1996,148:1639-1648.

2-Weber KT,Brilla CG,Janicki JS.Myocardial remodeling and pathologic hypertrophy.Hosp Pract 1991;26:73-80.

3-Michels VV,Moll PP,Miller FA,et al.The Frequency dilated cardiomyopathy in a series of patints with idiopathic dilated cardiomyopathy.N Engle J Med 1992;326:77-82.

4-Michels VV,Driscoll DJ,Miller FA,et al.

Progression of Familial and non Familia

dilated cardiomyopathy:long term Follow up.Heart 2003;89:757-761.

5-Keeling PJ,Gang Y ,Smith G ,et al.Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom .Br Heart J1995;73:417-421.

6-Mestroni L,KrajinovicM,SeveriniGM,et al .Familial dilated cardiomyopathy.Br HeartJ 1994;72:S35-S41.

7-Olson TM,KishimotoNY,WhitbyFG,etal.Mutations that alter the surface charge of alpha –tropomyosine are associated with dilated cardiomyopathy.JMol Cell Cardiol 2001;33:723-732.

8-Olson TM,MichelsVV,ThibodeauSN,et al .Actin in dilated cardiomyopathy,a heritable form of heart failure.Science1998;280:750-752.

9-Rosenthal D,ChrisantMRK,EdensE,etal.International Society for Heart and lung Transplantation:practice guidelines for management of of heart failure in children.J Heart Lung Transplant2004;1313-1333.

10-Pitt B,ZannadF,RemmeWJ,etal.The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.NEngl J Med 1999;341:709-717.

11-Ezekowitz JA,McAlisterFA.Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction:a systemic review of randomized clinical trials.Eur Heart J 2009;30:469-477.

12-Rosenthal D,ChrisantMRK,EdensE,etal.International Society For Heart and Lung Transplantation:practice guidelines for management of heart failure in children .J Heart lung Transplant2004;23:1313-1333.

13-Taliercio CO,SewardJB,DriscollDJ,etal.Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young:clinical profile and natural history. J Am CollCardiol 1985;6:1126-11.

14-Kenichi Watanabe 1,*, WawaimuliArozal 1,2, Flori R. Sari 1,3, SomasundaramArumugam 1, Rajarajan A. Thandavarayan 1, Kenji Suzuki 4 and Makoto Kodama. The Role of Carvedilol in the Treatment of Dilated and Anthracyclines-Induced Cardiomyopathy. *Received: 4 March 2011; in revised form: 11 May 2011 / Accepted: 19 May 2011 /*
Published: 24 May 2011 .

15- Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, Sam F. Mineralocorticoid receptor inhibition

ameliorates the transition to myocardialfailure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronicpressure overload. Circulation. 2005;111:427

16-Otavio R. Coelho-Filho, Ravi V. Shah, Tomas G. Neilan, Richard Mitchell, Heitor Moreno, Raymond Kwong and Michael Jerosch-Herold. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Interstitial Myocardial Fibrosis andCardiomyocyte Hypertrophy in Hypertensive Mice Treated With Spironolactone. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000790; originally published June 25, 2014.

17-Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). J Card Fail. 2011;17:634–642.

18- Mahmut Akpek1*, Ibrahim Ozdogru1, Omer Sahin1, Mevlude Inanc2, Ali Dogan1,Cevat Yazici3, Veli Berk2, Halit Karaca2, NihatKalay1,Abdurrahman Oguzhan1, andAli Ergin1. Protective effects ospironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy

Received 13 May 2014; revised 30 September 2014; accepted 10 October 2014; online publish-ahead-of-print 20 November 2014.

19- Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic peptide System in Chronic Heart Failure .Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in patients with Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction .Takayoshi Tsutamoto,MD:AtsuyukiWade,MD;KeikoMaeda,MD:TomokoHisanga,MD,DaisukeFukai,MD:From The First Department of Internal Medicine,Shiga University of Medical Science,Tsukinowa,Seta,Otsu,520-524, 1996, Japan.

20-Giuseppe Distefano,andPitroSciacca,Molecular Pathogenesis of myocardial remodeling and new potential therapeutic targets in chronic heart failure,Department of pediatric,Pediatric Cardiology Service,University of Catania,Via S Sofia 78,Catania 95123,Italy.

21-Ricardo Munzo,Carol G.Schmitt.Stephen J.Roth,Eduardo da Gruz.Hand book of Pediatric Cardiovascular Drugs.Springer-Verlag London Limited.

22-
Kenichi Watanabe 1,*, Wawaimuli Arozal 1,2, Flori R. Sari 1,3, Somasundaram Arumugam 1,
Rajarajan A. Thandavarayan 1, Kenji Suzuki 4 and Makoto Kodama .

The Role of Carvedilol in the Treatment of Dilated and Anthracyclines-Induced Cardiomyopathy. *Published: 24 May 2011*

23-S Gullaiya*1, A.H.M.V. Swamy2 Delhi Institute of Pharmaceutical Sciences and Research (DIPSAR), Pusph Vihar, New Delhi, India1.
KLES College of Pharmacy (KLECOP), Vidyanagar, Hubli, Karnataka, India2.
DOXORUBICIN INDUCED CARDIOTOXICITY: POSSIBLE CAUSE AND PREVENTIONS. *Accepted on 23-10-2010.*