الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الداخلية

توسع الشريان العضدي المتواسط بالجريان كمشعر خطورة باكر ومسحي للسمية القلبيةالمحدثة بالانتراسكلينات

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا

عدنان غانم

بإشراف

الأستاذ الدكتور حسام الدين شبلي

2022م

قرار لجنة الحكم وتوقيع أعضاء لجنة المناقشة

شكر وتقدير

تصريح بعدم التداول

أنا طالب الدراسات العليا عدنان حسن غانم أتقدم بهذا البحث لنيل درجة الماجستير في أمراض القلب والأوعية وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم في هذه الرسالة من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن االاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى –إن وجدت– لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس وهي مبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص «» ومسندة صراحةً إلى مصادرها.

الفهرس :

فهرس الجداول

فهرس الأشكال

الملخص

الجزء التمهيدي 1

المقدمة 1

المشكلة البحثية والتساؤلات 3

أهداف البحث وأهميته 3

حدود البحث 3

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل 3

الدراسات المرجعية وخلاصتها 6

مكونات البحث 7

الباب الأول : القسم النظري 8

الفصل الأول : بنية البطانة الوعائية والدوران الدقيق 9

1- دوران الأوعية الدقيقة : 9

1-1 مقدمة 9

1-2الكنان السكري 10

1-3 سوء وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة التاجية 14

2- البطانة الوعائية : 15

2-1 آلية عمل الخلايا البطانية 15

2-2 الاستتباب الخلوي 16

2-3 التنشيط البطاني وتصلب الشرايين 18

2-4 ارتباط الخلل البطاني بالداء العصيدي 23

2-5 وظيفة البطانة ضمن الحدثية الأمراضية 24

3- التطبيق السريري لدراسة وظيفة البطانة 26

3- 1 المقارنة بين وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة ووظيفة البطانة 26

3- 2 وظيفة البطانة بالمقارنة مع سلالم الخطورة القلبية التقليدية	27
3-3 المعلومات التنبؤية الإضافية التي توفرها الوظيفة البطانية	28
3-4 محددات القيمة التنبؤية للوظيفة البطانية	29
3-5 دور وظيفة البطانة في سياق الوقاية الثانوية مع وجود داء إكليلي مثبت	30
3-6 دور الوظيفة البطانية في تحديد المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج	31
4- اختبار الوظيفة البطانية	32
4-1 معايير الاختبار الأمثل لوظيفة البطانة	32
4-2 طرائق تقويم الخلل البطاني البشري	33
4-3 توسع الأوعية المتواسط بالجريان (FMD)	39
الفصل الثاني : الأنثراسكلينات :	43
1-لمحة عامة	43
1-1 مقدمة	43
1-2 آلية العمل	45
1-3 الآثار الجانبية	47
1-4 مضادات استطباب	48
2- السمية القلبية لانتراسكلين :	49
2-1 نسبة حدوث تسمم القلب الناجم عن الانتراسكيلين	49
2-2 أنواع سمية القلب	53
2-3 آلية حدوث السمية القليبة	53
2-4 تحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بتسمم القلب الناجم عن الانتراسيكلين	57
3- المظاهر السريرية	61
3-1 المظاهر المبكرة	63
3-2 المظاهر المتأخرة	64
3-3 المقاربة والتقويم	65
3-4 وسائل التقويم	67
3-5 التشخيص	70

3-6 آثار الاكتشاف المبكر في الأساليب العلاجية **71**

4- دور صدى القلب لدى مرضى المعالجة الكيماوية **72**

الباب الثاني: القسم العملي **77**

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه **77**

الفصل الثاني: نتائج البحث **90**

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة **94**

الفصل الرابع: مناقشة النتائج **98**

الفصل الخامس : المحددات والمعوقات **112**

الفصل السادس: الخاتمة والمقترحات **113**

الباب الثالث: المراجع **114**

Abstract

فهرس الجداول

الجدول(1): يلخص أهم الفروقات بين وسائل تقويم البطانة المختلفة.	**35**
الجدول (2): أهم أنواع الانتراسيكلين سريريًا.	**43**
الجدول (3): يبين المخاطر المتعلقة بالجرعة لقصور القلب الاحتقاني الناجم عن الدوكسوروبيسين.	**51**
الجدول (4): التصنيف القديم للتسمم القلبي الناجم عن الانتراسيكلين.	**61**
الجدول (5): يلخص بروتوكول مخطط صدى القلب لأمراض القلب والأورام الموصى به.	**73**
الجدول (6): معايير فيرمنغمهم لتشخيص متلازمة قصور القلب.	**83**
الجدول (7): التصنيف السريري لمرضى قصور القلب.	**84**
الجدول (8): القيم الصدوية لمرضى الدراسة.	**94**
الجدول (9): توزع المرضى وفق الأعراض السريرية.	**97**
الجدول (10): قيم الضغط والنبض لمرضى الدراسة وتبدلهم .	**98**
الجدول (11): توزع المرضى وفق مجموعات العمر مع متوسط الوظيفة البطانة الوعائية ومتوسط الوظيفة القلبية بعد 6 شهور.	**99**
الجدول (12): تأثير نمط الحياة ضمن عينة الدراسة كلها.	**100**
الجدول (13): مقارنة مرضى الدراسة مع جرعة أكبر من 400 وفق مشعر الوظيفة البطانية .	**101**
الجدول (14) مقارنة مرضى الدراسة مع جرعة أصغر من 400 وفق مشعر الوظيفة البطانية .	**102**
الجدول (15): يبين قيم المخبرية لمرضى الدراسة.	**103**
الجدول (16): نتائج دراسة Cardinale et al.	**106**
الجدول (17): قيم الوظيفة الانقباضية في دراستنا وتبدلها.	**107**
الجدول (18): تبدل الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الجرعة.	**107**

فهرس الأشكال

الشكل (1):الشرينات والوريدات ما بعد الشعيرات الدموية والشعيرات الدموية ومكوناتها الخلوية.	**9**
الشكل (2): (a) يظهر بنية الأوعية الدقيقة السليمة. (b) يمكن حدوث تلف الدورة الدموية الدقيقة بسبب نقص التروية.	**11**
الشكل (3): فقدان التماسك الديناميكي الدموي يرتبط بأربعة أنماط رئيسة.	**12**
الشكل (4): الشكل **a** إلى اليسار، الحالة الهادئة للبطانة. الشكل b حالة التنشيط البطاني.	**18**
الشكل (5) :اليسار الجسيمات الدقيقة البطانية، على اليمين دور الخلايا السلفية المنتشرة.	**21**
الشكل (6): العلاقة بين عوامل الخطر والخلل الوظيفي البطاني والخلايا السلفية البطانية المنتشرة في الرجال في منتصف العمر.	**22**
الشكل (7): يبين المواد النشطة في الأوعية المشتقة من البطانة.	**34**
الشكل (8): تخطيط التغيرات في حجم الجريان في الأصبع	**37**
الشكل (9): يمثل عرضًا توضيحيًا لطريقة تخطيط التحجم بالغلق الوريدي.	**38**
الشكل (10): يبين توسع الأوعية الدموية بوساطة التدفق.	**39**
الشكل (11): الدراسة الانبساطية للجريان عبر التاجي.	**85**
الشكل (12): تقويم ال EF باستخدام طريقة Teicholz	**86**
الشكل (13): تقويم ال EF باستخدام طريقة Simpson (المعدلة).	**87**
الشكل (14): طريقة قياس FMD.	**88**
الشكل (15): توضح تطور خلل في الوظيفة الانقباضية لدى إحدى المريضات.	**96**

فهرس المخططات

المخطط (1): يوضح توزع الوظيفة البطانة الوعائية والمختلة ضمن عينة الدراسة كلها إذ عُد الحد هو 7.5	**92**
المخطط (2): توزع نقص الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الوظيفة البطانية.	**92**
المخطط (3): توزع حدوث الخلل الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الخلل البطاني.	**93**
المخطط (4): يظهر مقدار التغير في الوظيفة الانقباضية لدى المرضى جميعًا مع المتابعة.	**95**
المخطط (5): تبدل القيم الانبساطية لدى المرضى الذين طوروا خلل وظيفة انقباضية مقارنة مع المرضى مع وظيفة انقباضية سوية موضحة.	**95**
المخطط (6): الفرق في الحساسية بين الطريقتين Teicholz و Simoson	**97**
المخطط (7):. توزع المرضى وفق تصنيف ABCD سلم لقصور القلب.	**98**
المخطط (8): يوضح توزع عوامل الخطورة القلبية بالنسبة إلى العمر.	**99**
المخطط (9): توزع الإصابة القلبية المهمة بالنسبة إلى العمر وعوامل الخطر.	**100**
المخطط (10): توزع المرضى بحسب جرعة الأنثراسكلينات.	**101**
المخطط (11): التبدل في قيمة الكسر الحجمي بالنظر إلى جرعة المعطاة ووظيفة البطانة.	**102**

الاختصارات Abbreviations

DOX	الدكسوروبوسين
CTRCD	سوء الوظيفة القلبية اللاحق للعلاج الكيماوي
FMD	التوسع اللاحق لزيادة الجريان عبر الشريان
EF	الكسر الحجمي للقلب
A/E	نسبة الجريان عبر التاجي المنفعل / الفعال
e'/E	نسبة الجريان عبر التاجي المنفعل / سرعة الحلقة الوحشية للتاجي
BMI	مشعر كتلة الجسم
BSA	مساحة سطح الجسم

الملخص

خلفية البحث :السمية القلبية للانتراسكلينات اختلاط معروف في الممارسة الطبية. تعد المقاربة المتبعة حاليًا لتقويم القلب عن طريق الصدى غير كافية لتوقع سوء وظيفة قلبية لاحقة للمعالجة الكيماوية (CTRCD)، وهذا يؤخر الاستراتيجيات الوقائية. تطوير مشعر وظيفي سهل وقابل للقياس يمكن تطبيقه عند المرضى جميعاُ قبل المعالجة، يساعدنا في التنبؤ بتطور CTRCD ويوسع أفق العلاج بالانتراسكلينات ويخفف آثارها الجانبية.

الطرائق و النتائج : قوّم مشعر FMD ضمن المرضى المراجعين لمشافي جامعة دمشق جميعاُ في المدة بين 2021 و 2022 مع تقويم أولي للوظيفة القلبية صدويًا ومتابعة كل مريض مستقبليًا بقياس للوظيفة الانقباضية والانبساطية بعد 3 و6 أشهر. ضمّ البحث 35 مريضة بأعمار >14 سنة استطب لهن العلاج بالانتراسكلينات وبجرعة كلية أكبر من 300 مغ/م مع استبعاد المرضى أصحاب عوامل الخطورة للسمية بال انتراسكلينات ومتعددات عوامل الخطورة القلبية في دراسة طولانية /مستقبلية. بلغ متوسط قيم المشعر FMD 7.328±0.838. لوحظ حدوث نقص الوظيفة القلبية EF بمعدل أعلى لدى مريضات في الفئة مع FMD <7.5% بنسبة 61.53% ولوحظ أن أفراد الدراسة مع وظيفة بطانة الجيدة التي تتعدى 8.3% كانوا محميين من تطور CTRCD مهم لكن دون فرق إحصائي P>0.06. وجد ميل لحدوث سوء وظيفة الانبساطية لكن دون أية قيمة إنذارية لتطور CTRCD، إذ لم يوجد فرق مهم إحصائيًا P>0.12 في الوظيفة الانبساطية لدى المريضات اللواتي طورن اختلالًا مهمًا تاليًا ومستديمًا في الوظيفة الانقباضية.

الخلاصة :خلل الوظيفة البطانية عامل مهم للتنبؤ بتأثر القلب بالمعالجة الكيماوية، وتطور الأذية القلبية على المدى البعيد

كلمات مفتاحية: وظيفة البطانة الوعائية، القلوصية القلبية، السمية القلبية، تمدد الشريان العضدي المتواسط بالجريان FMD، المعالجة الكيمياوية، العلاج بالانتراسكلينات، سوء الوظيفة القلبية اللاحق للعلاج الكيماوي CTRCD

الجزء التمهيدي:

المقدمة

تعد الانتراسكلينات ولاسيما الدوكسوروبسين مضادات انقسام فعالة وقوية واسعة الاستخدام في طيف كبير من الأورام، لكن الاستخدام السريري لها محدود بالسمية القلبية المعتمدة اعتمادًا أساسيًا على الجرعة، التي قد تتظاهر باعتلال عضلة قلبية توسعي وقصور قلب احتقاني حتى 10 – 15 سنة بعد الانتهاء من العلاج [1]. تعتمد آلية عمل دوكسوروبوسين (DOX) على أذية الخلايا الورمية، وقد أشار Kalayanaraman وزملاؤه [2] إلى أذية كل من الخلايا البطانية وخلايا عضلة القلب حتى مع تراكيز منخفضة من الDOX عن طريق إنتاج H_2O_2 المحفز بالمعادن. من المعروف جيدًا أن الإجهاد التأكسدي القلبي الناجم عن حمض النيكوتيناميد الأدينين ثنائي أكسيد الكلوتيد الفوسفات [3] ومصادر الميتوكوندريا [4] يسهم اسهامًا كبيرًا في المضاعفات المرتبطة بالدوكسوروبسين وأن الاضطرابات المبكرة في التكون الحيوي للميتوكوندريا وتلف حمض الميتوكوندريا ديوكسيبرونوكليكس تمثل علامات مميزة أخرى للسمية القلبية [5]. مع التقارير المتضاربة، فإن عوامل الخطر المقترحة لسمية القلب بالإنتراسيكلين تشمل:

1. الجرعة التراكمية للدواء (عامل خطر مستقل هو الأهم)، 2. العمر أقل من 3 سنوات أو أكثر من 65 سنة، 3. قصة تشعيع للمنصف، 4. الجمع مع العلاجات الكيميائية الأخرى، 5. الإناث، 6. أذية قلبية ناجمة عن مرض آخر (تصلب الشرايين التاجية، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، داء السكري، أمراض القلب الصمامية)، 7. طريقة إعطاء الدواء [6]. تحدث السمية التراكمية للاننتراسكلينات في قصور قلب احتقاني بنسبة تتجاوز 5% عندما تكون الجرعة المقدرة وفق مساحة سطح الجسم من 500 إلى 550 مغ/م^2، لذلك فإن الجرعة القصوى في العديد من البروتوكولات هي 500 مغ/م^2 [7]، إلا أن السمية القلبية قد تحدث بجرعات أقل عند وجود عوامل خطورة مرافقة [8,9]، ولوحظت سوء الوظيفة القلبية عند مرضى تلقوا جرعة ابتداءً من 300 مغ/م^2 [10].

يمكن تمييز شكلين من التسمم القلبي عادة:

1– التسمم الحاد وتحت الحاد: يحدث حدوثاًا أقل تواترًا في أي وقت من بدء العلاج وحتى أسبوعين بعد انتهاء العلاج. يوجد طيف واسع من التظاهرات السريرية في هذ الشكل، كاضطرابات في عود الاستقطاب البطيني، أو تغيرات القطعة QT، أو اللانظميات البطنية وفوق البطينية، أو المتلازمات الإكليلية الحادة، أو فشل القلب الحاد، أو المتلازمة شبيهة بالتهاب عضلة القلب والتهاب التامور.

2– التسمم المزمن: هو الشكل الأكثر تواترًا ويعتمد على الجرعة التراكمية، يمكن تقسيم السمية القلبية المزمنة إلى شكلين فرعيين بناءً على توقيت ظهور الأعراض السريرية: شكل مبكر يحدث في عام واحد من انتهاء العلاج، وشكل ومتأخر يحدث بعد عام من انتهاء العلاج [11]، حتى إن هذه الإصابات قد تأتي بعد مدة مطولة غير عرضية تصل إلى عشر سنوات [12]. تبقى العلامات النموذجية لهذه السمية هي سوء الوظيفة الانقباضية غير العرضي أو سوء المطاوعة الانبساطية. أظهرت الدراسات نسب حدوث مختلفة تتراوح بين 5 و65%، يعود هذا الاختلاف بالدراسات إلى اختلاف عوامل الخطورة واختلاف مدة المتابعة، والمعايير المستخدمة في تشخيص

السمية القلبية وطرائق التشخيص. هناك معايير مختلفة لتشخيص السمية القلبية. عرفت السمية القلبية اللاحقة للعلاج الكيميائي في دراسة Seidman بتوافر أحد المعايير الآتية على الأقل: (1) نقص الكسر الحجمي للعضلة القلبية (LVEF) سواء معمم أو موضع في الحاجز بين البطينين (2) أعراض أو علامات المرتبطة بقصور القلب (HF) (3) انخفاض LVEF بمقدار أكثر من 5% من القيمة القاعدية على أن تكون قيمة الLVEF أقل من 55٪ مع وجود علامات أو أعراض HF، أو انخفاض LVEF بمقدار أكثر من 10٪ من القيمة القاعدية مع قيمة LVEF أقل من 55٪ من دون علامات أو أعراض HF [13]. على حين حدد تقرير إجماع الخبراء من الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والأوعية الدموية والجمعية الأوروبية على أنه انخفاض في LVEF بنسبة 10٪ مع قيمة LVEF أقل من 53٪ [14]. على رغم اعتماد معظم التوصيات العالمية على التصوير بالصدى القلبي إلا أنه لم يثبت حساسيته التشخيصية ولا قدرته التنبوئية بالأذيات التحت سريرية للعضلة القلبية [15]، على حين أن الاستخدام لوسائل أخرى كخزعة العضلية القلبية لايزال يحمل اشكاليات عالية بالممارسة السريرية، وهناك وسائل واعدة كاستخدام الرنين المغناطيسي ولكنه لايزال بحاجة إلى مزيد من الدراسات فضلًا عن كلفته العالية. لايزال استخدام الواسمات المخبرية للتحري الباكر وتحديد أصحاب الخطورة العالية لتطور أذية بالانتراسكلينات يواجه العديد من التحديات [16]. أكدت جمعية قصور القلب في الهيئة الأوربية لأمراض القلب عام 2011 الضرورة الملحة لاعتماد واسمات مخبرية للأذية القلبية، على حين أنه يمكن استخدام المشعرات البسيطة كالتربونين وعيار الببتيد المدر الأذيني دون أن تكون بديلًا لوسائل التقويم الموضوعية الأخرى كتخطيط القلب والتصوير بصدى القلب، إذ أوصت بالاستخدام الروتيني للمشعرات المتوفرة منها وإدماجها بتصميم التجربة [17]. توجد اهتمامات متزايدة بتطوير المزيد من الوسائل الاقتصادية غير الغازية والفعالة في الكشف المبكر للمرضى أصحاب الخطورة العالية لتطوير أذية قلبية محرضة بالانتراسكلينات، وعلى هذا الصعيد أشارت الدراسات الحديثة إلى وجود فروقات شخصية بالحساسية للانتراسكلينات [18] ولاسيما فيما يتعلق بالإجهاد بالمؤكسدات والتوازن على مستوى بطانة الأوعية [19]، إذ وضح Finkelman أن معدل حدوث سوء وظيفة القلبية اللاحق للمعالجة الكيمياوية (CTRCD) يرتبط بوجود تبدلات باكرة في عيار مستقلبات الأرجنين وأوكسيد النترات في البلازما وهذا يقترح أنها تؤدي دورًا أساسيًا في تطور الأذية [20]. وأظهرت دراسة أخرى حدوث اضطراب باكر في وظيفة البطانة الوعائية بعد اعطاء الجرعة الأولى من الانتراسكلينات، وترافقه بتطور سوء الوظيفة القلبية اللاحق للعلاج الكيماوي (CTRCD) مع وجود تغايرية فردية توضح وجود سعات مختلفة مضادة للأكسدة عند الأفراد، علمًا أنه قوّمت وظيفة البطانة الوعائية في هذه الدارسة بقياس التوسع اللاحق لزيادة الجريان في الشريان العضدي [18]. نلاحظ مما سبق وجود حاجة كبيرة إلى تطوير مشعر آمن غير غازي يحدد المرضى الأكثر عرضة لتطور أذية قلبية بالانتراسكلينات، ومن ثمّ المرضى الذين قد يستفيدون من تعديل نظام جرعة المضادات الورمية أو اعطاء مضادات الأكسدة للحماية القلبية. نهدف في دراستنا هذا إلى تقويم مشعر توسع الشريان العضدي اللاحق لزيادة الجريان كعامل خطورة قابل للقياس ودراسة ترافقه مع تطور أذية قلبية محدثة بالانتراسكلينات، مع إقران هذه الموجودات بالمشعرات المخبرية المناسبة.

المشكلة البحثية والتساؤلات

هل يوجد علاقة إحصائية مهمة بين سلامة وظيفة البطانة الوعائية قبل العلاج وبين تطور سوء وظيفة قلبية بعد العلاج بالانتراسكلينات؟ وهل يمكن توظيف هذه العلاقة لتطوير مشعر سهل للتنبؤ بالمرضى أصحاب الخطورة المرتفعة والمنخفضة؟

أهداف البحث وأهميته

نهدف في بحثنا هذا إلى تطوير مشعر وظيفي سهل وقابل للقياس يمكن تطبيقه عند قبول المرضى قبل تطبيق المعالجة بالانتراسكلينات،ليساعدنا هذا المشعر على التنبؤ باحتمال تطور سوء وظيفة قلبية لاحق للمعالجة بهذه المركبات.

بالاعتماد على الدراسات ذات الصلة بهذه الدراسة مثل (دراسة التوسع اللاحق لزيادة الجريان عبر بوصفه العضدي كمشعر خطورة باكر ومسحي عند المرضى قيد البدء بالعلاج بالانتراسكلينات) فمن المتوقع إيجاد علاقات إحصائية مهمة قد تسمح لنا بالتنبؤ بالمرضى عاليي الخطورة ومنخفضيها بالاعتماد على هذا المشعر.

حدود البحث

يعطى المرضى باختلاف برتكولات العلاج أدوية مختلفة بالمشاركة مع الانتراسكلينات التي قد يكون لها تأثير إضافي على السمية القلبية، لكن وفقًا للأدب الطبي فإن الانتراسكلينات هي الأكثر تأثيرًا عن طريق الإجهاد التأكسدي. بما أن الدراسة الصدوية للقلب والأوعية تختلف اختلافًا كبير وفق الفاحص لذلك سوف نلجأ إلى إجراء القياسات من فاحص واحد ووفق التوصيات العالمية. كون الدراسة طولانية قد يوجد صعوبة بالمتابعة من المرضى ولاسيما مرضى الأورام الذين يعانون العديد من الصعوبات البدنية والنفسية.

مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل

- إجراء دراسة صدوية للشريان العضدي وللقلب قبل البدء بالعلاج بالانتراسكلينات.
- متابعة المرضى جميعًا بعد 3 و6 أشهر من بدء العلاج بإجراء دراسة لصدوية للقلب.
- دراسة علاقة قيمة التوسع اللاحق لزيادة الجريان (Flow-Mediated Dilation FMD) في الشريان العضدي مع سوء الوظيفة.
- مقارنة النتائج المتوفرة بالمخبريات المدروسة (تربونين وCRP).

معايير الدخول بالدراسة Inclusion criteria:

1. المرضى الإناث > 14سنة.
2. استطباب للمعالجة بالانتراسكلينات لاسيما الدوكسوروبسين.
3. جرعة دوكسوربوسين > 300 مغ / م^2.
4. موافقة المريض على المشاركة في الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة Exclusion criteria:

1. المرضى الذكور.
2. العمر < 14 سنة.
3. مرضى سبق لهم المعالجة بالانتراسكلينات.
4. متعددو عوامل الخطورة القلبية الوعائية.
5. متعددو عوامل الخطورة للانسمام بالانتراسكلينات.
6. مرضى قصور القلب المشخص وفق الجمعية الأميركية لأمراض القلب
7. رفض المريض المشاركة في الدراسة.

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث وقبوله بالمشفى يجرى مايأتي:

القصة السريرية والفحص السريري والتحاليل المخبرية:

أخذ قصة سريرية مفصلة:

1. الهوية الشخصية (الاسم، العمر، الجنس).
2. العادات الشخصية)وأهمها التدخين وفي هذه الدراسة يعد المريض مدخنًا في حال كونه مدخنًا حاليًا أو مدخنًا سابقًا أقلع عن التدخين في أقل من 6 أشهر).
3. الداء السكري: يعد المريض مصابًا بالداء السكري [21] بحال كونه مريضًا مصابًا بالداء السكري سابقًا أو إذا كان لديه إحدى الموجودات المخبرية الآتية:
   - سكر الدم الصيامي أكثر أو يساوي 126 مغ/د.ل.
   - الخضاب الغلوكوزي HbA1c أكثر أو يساوي 6.5%.
   - سكر الدم بعد اختبار التحمل بساعتين أكثر أو يساوي 200 مغ/د.ل.
4. الداء القلبي الإكليلي
5. اضطراب شحوم الدم: إذا كان المريض لديه اضطراب شحوم دم مشخص سابقًا أو أظهرت تحاليله المخبرية القيم الآتية [22]:
   - كولسترول كلي ≤ 200 مغ/د.ل.
   - كولسترول منخفض الوزن الجزيئي LDL ≤ 130 مغ/د.ل.
   - الشحوم الثلاثية ≤ 150 مغ/د.ل.
   - كولسترول مرتفع الوزن الجزيئي HDL ≥ 40 مغ/د.ل.

6. ارتفاع التوتر الشرياني يعد المريض مصابًا بارتفاع توتر شرياني في حال كونه مريضًا معروفًا ومشخصًا مسبقًا بأنه مريض مصاب بارتفاع توتر شرياني أو يتناول أحد الأدوية الخافضة للضغط الشرياني أو بحال كان الضغط الانقباضي ≥ 140 مم. زئبقي و/ أو الضغط الانبساطي ≥ 90 مم زئبقي.
7. قصة معالجة سابقة بالانتراسكلينات والأدبيات العلاجية المتبعة حتى استبعد من الدراسة.
8. قصة تشعيع سابق للصدر.

الفحص السريري: سيركز على الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي، النبض في الأطراف الأربعة للتحري عن وجود داء وعائي محيطي. يعد المريض مصابًا في حال وجود شكاية وصفية لعرج متقطع وعائي أو فحص سريري اشى مع ذلك (غياب النبض، برودة أطراف... الخ) أو وجود تداخل سابق على أوعية الطرف السفلي (مجازات شريانية أو شبكات)، فضلًا عن تحري العلامات السريرية الموجهة لوجود قصور قلب احتقاني أو أدواء صمامية.

تخطيط القلب الكهربائي: سيركز على وجود موجات Q مرضية تشير إلى احتشاء سابق، وعلى طول القطعةQT، وعلى وجود لانظميات قلبية، فضلًا عن تحري الوصلة ST وانخفاضها عن خط السواء.

إجراء تصوير القلب بالإيكو عبر جدار الصدر TTE:

- التقويم اعتمادًا على معايير الجمعية الأمريكية في إيكو القلب American Society of Echocardiography في القياسات كافة وفي تقويم وظيفة البطين الأيسر.
- التركيز على الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وتقويم الكسر القذفي للبطين الأيسر Ejection fraction، فضلًا عن تقويم حركية جدر البطين الأيسر وتقويم الوظيفة الانبساطية.
- تقدير الـEF بطريقةeyeballing وطريقة Biplane Simpson Method مع الافتراض أن الإيكو قد قد أجراه فاحص مدرب تدريبًا جيدًا.
- سنقوم الوظيفة الانبساطية بتحديد نموذج الجريان عبر الصمام التاجي قيمة E/e' وقيمةE/A ومساحة الأذينة اليسرى، والضغط الرئوي.

تقويم الفحوص المخبرية:

- التروبونين I مقدرا بالنانوغرام/ مل
- CRP مقدر بالملغرام / ل
- كرياتينين المصل serum creatinine مقدرا بالـ ملغ/د.ل.
- فضلًا عن الفحوصات المساعدة على تشخيص الداء السكري واضطراب شحوم الدم.

معرفة البرتكول العلاجي الذي سوف يتلقاه المريض: جرعة الانتراسكلينات المقدرة وفق مساحة سطح الجسم، وجود معالجات مرافقة قد تكون صاحبة سمية قلبية.

قياس توسع الشريان العضدي اللاحق لزيادة الجريان عبره [23]: ستعتمد معايير الجمعية الأمريكية في القياس إذ سيقياس القطر أولي للشريان العضدي مقدر بالميليمتر ثم تطبيق كم الضغط لمدة 5 دقائق حول العضد وازالته وتقاس الزيادة في قطر الشريان الناتج عن زيادة الجريان بعد زوال الضغط نسبة إلى القطر الأولي.

الدراسات المرجعية وخلاصتها:

تم استعراض الدراسات العالمية المشابهة وكما تم مقارنتها مع الدراسة التي اجريناها كما يلي:

الدراسة الأولى [18]: التوسع المتواسط بالجريان الخاص بالشريان العضدي بوصفها وسيلة استقصاء للسمية القلبية المحدثة بالانتراسكلين وهدفت هذه الدارسة لتطوير مشعر تنبؤي لتوقع مرضى بحدوث السمية القلبية عند المرضى المعالجين بالانتراسكلينات. حيث اكتشفت سوء وظيفة انبساطية لدى المريضات في دراستنا الأمر لكنه لم يظهر في هذه الدراسة. أكدنا في دراستنا على دور العمر والجرعة في حدوث السمية القلبية ولم يبين في هذه الدراسة . **الدراسة الثانية** [20]: دراسة مستقلبات الأرجنين وأوكسيد النترات واختلال الوظيفة القلبية في المرضى مع سرطان الثدي. بينت الدراسة دور العمر والضغط والمشعر كتلة الجسم له دور إنذاري مستقل في تبدل باكر في قيم هذه المستقلبات. في دراستنا لم نستطع إظهار علاقة مهمة إحصائيًا مع تبدل الوظيفة القلبية سوى مع العمر. **الدراسة الثالثة [133]** :الكشف المبكر للسمية القلبية المحدثة بالانتراسكلينات والتحسن السريري بعد المعالجة بأدوية قصور القلب. هدفت هذه الدراسة إلى تقويم التبدل في وظيفة القلبية لدى المرضى المعالجين بالانتراسكلينات وأثر المعالجة اللاحقة باللزوم الخاص بقصور القلب في التحسن السريري، كما وضحت أن الكشف المبكر عن السمية القلبية وعلاجها الفوري ضروريان لتحسين وظائف القلب تحسينًا كبيرًا . بالمقابل أكدت دراستنا لدور الجرعة التراكمية بالمقابل قوّم الصدوي للقلب حتى 6 أشهر فقط لاحقة للعلاج في دراستنا.

مكونات البحث

يتكون البحث من بابين:

الباب الأول: القسم النظري

ويتكون من فصلين يتحدثان عن الإطار النظري لموضوع دراستنا.

الفصل الأول : تحدثنا فيه عن بنية البطانة، والدوران الدقيق، ووظيفة البطانة ضمن الإطار السريري.

الفصل الثاني : تحدثنا فيه عن الانتراسكلينات، واستطباباتها، وآثارها، ومظاهر السمية فيها، وطرائق تقويمها.

الباب الثاني: القسم العملي

تحدث عن جمع العينة وطريقة الدراسة المتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة الناتج وعرضت النتائج ونوقشت وقورنت مع الدراسات العالمية المشابهة التي استطعنا الحصول عليها وتحدثنا عن محددات الدراسة، ومعوقاتها، واختتمت الرسالة بالتأكيد على النتائج النهائية، ووضع الاستنتاجات، والتوصيات، وإدراج المراجع العلمية المعتمدة بالبحث.

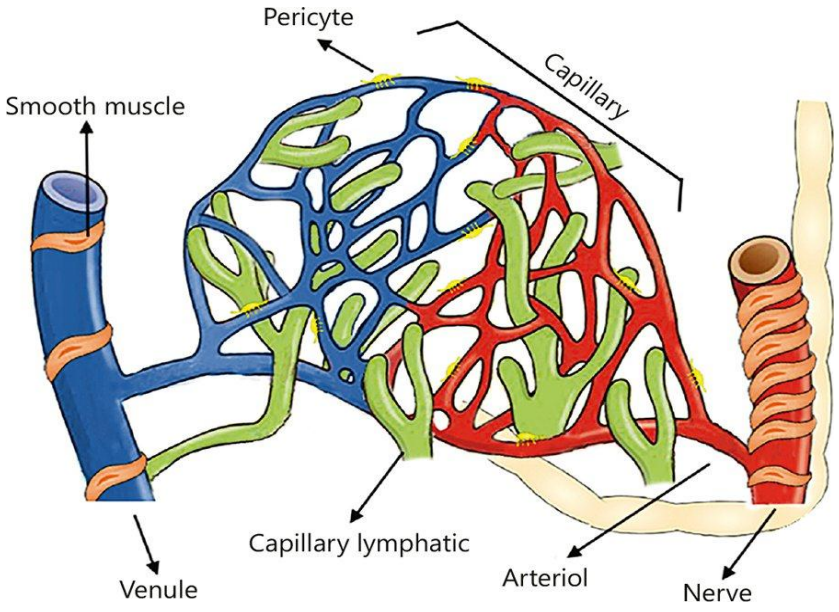
الباب الأول – القسم النظري

الفصل الأول بنية البطانة الوعائية والدوران الدقيق

1- دوران الأوعية الدقيقة:

1-1 مقدمة

هو شبكة الأوعية الدموية الطرفية للدوران الجهازي المكون من أوعية دقيقة بأقطار أقل من 20 ميكرومتر. تتكون هذه الأوعية الدقيقة من الشرينات والوريدات ما بعد الشعيرات الدموية والشعيرات الدموية ومكوناتها الخلوية (الفرعية) كما هو مبين في الشكل (1). إن دوران الأوعية الدقيقة هو الوجهة النهائية لنظام القلب والأوعية الدموية ويكون مسؤولًا في النهاية عن نقل الأكسجين من خلايا الدم الحمراء في الشعيرات الدموية إلى الخلايا المتنيّة إذ يوصل الأكسجين لتلبية متطلبات الطاقة لخلايا الأنسجة لدعم نشاط وظيفتها. تشمل الوظائف الأخرى للدورة الدموية الدقيقة تنظيم التبادل المذاب بين الحيز داخل الأوعية الدموية والأنسجة وهي مسؤولة عن نقل الهرمونات والعناصر الغذائية التي ينقلها الدم جميعًا إلى خلايا الأنسجة بما في ذلك التواسط في النشاط الوظيفي للجهاز المناعي والإرقاء. يمكن القول إنها أهم جزء في نظام القلب والأوعية الدموية، إذ إنها على اتصال مباشر بالخلايا المتنيّة التي تعتمد على وظيفتها المناسبة للحفاظ على قدرتها في دعم وظيفة العضو [24].



الشكل (1): الشرينات والوريدات ما بعد الشعيرات الدموية والشعيرات الدموية ومكوناتها الخلوية.

دوران الأوعية الدقيقة هو جزء من نظام الأوعية الدموية ويتكون من الأوعية الصغيرة التي تسمى الشرينات والشعيرات الدموية والوريدات. تحمل الشعيرات الدموية اللمفاوية السائل خارج الأوعية الدموية إلى الجهاز الوريدي. تكون الشرينات محاطة بخلايا العضلات الملساء الوعائية المسؤولة عن تنظيم توتر جدار الشرايين [24].

ينقل الأكسجين إلى الأنسجة في أثناء جريان كريات الدم الحمراء ضمن الدوران الدقيق بوساطة آليتين أساسيتين: الأولى هي الحملان لكريات الدم الحمراء الحاملة للأكسجين، والثانية هي انتشار الأكسجين من كريات الدم الحمراء إلى الميتوكوندريا التنفسية لخلايا الأنسجة. يمكن توصيف المكون الأول لنقل الأكسجين إلى الأنسجة بوساطة تدفق كريات الدم الحمراء، وعلى حين أنه يحدد الجزء المنتشر لنقل الأكسجين بوساطة كثافة الشعيرات الدموية الوظيفية (FCD) للدوران الدقيق [24].

تكون الأوعية الدقيقة مبطنة بالكامل تقريبًا بالخلايا البطانية إذ تحتوي هذه الخلايا على فتحات ومسام وتثبت معًا بوساطة جزيئات مختلفة يمكن أن يختلف تركيب هذه الخلايا في الكثافة والشكل بين الأعضاء والأوعية المختلفة. تنظم الخلايا البطانية بالتنسيق مع خلايا العضلات الملساء تدفق الدم في الأوعية الدموية الدقيقة في الغالب عن طريق تنظيم درجة تقبض الشرايين و ذلك بثلاث آليات رئيسة عضلية، واستقلابية، وهرمونية [27–25].

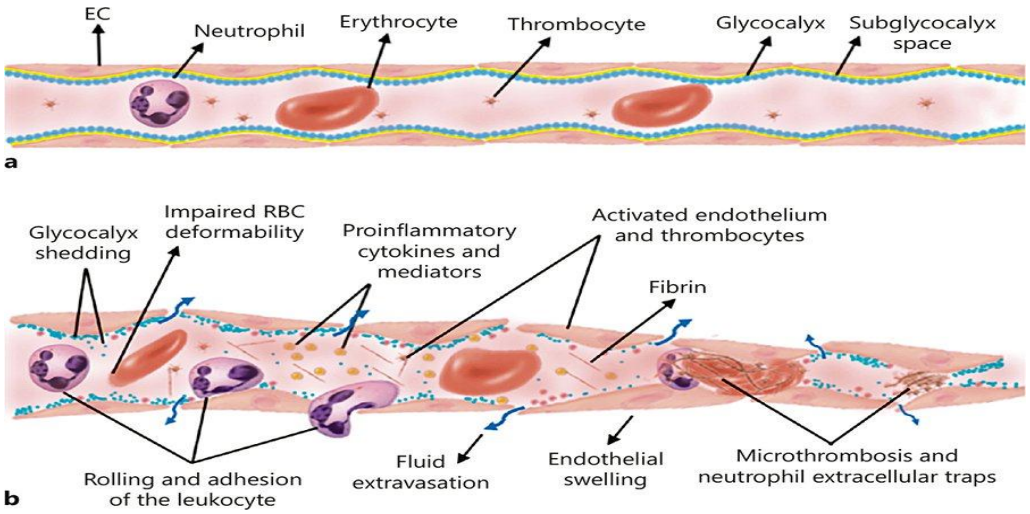
1–2 الكنان السكري

يعد واحدًا من أهم الهياكل الخلوية للبطانة وتتألف من طبقة شبيهة بالهلام من 0.2 إلى 0.5 ميكرومتر تصنع بوساطة الخلايا البطانية وتوجد على الجانب اللمعي من البطانة إذ تكون هذه البنية المسؤول الاساسي عن وظيفة الوعاء [27–25]. تتكون هذه الطبقة من ثلاثة مكونات رئيسة: البروتيوغليكان، الجليكوزامينوجليكان، وبروتينات البلازما، وتحوي أيضًا مواد مختلفة مثل مضاد الثرومبين والأكسيد الفائق ديسموتاز.

يعد الكنان السكري مسؤولًا عن العديد من العمليات الفسيولوجية المهمة بما في ذلك التوازن، والنقل المذاب، والإرقاء، والوظائف المناعية. ومن المعتقد عمومًا أن الخلل الوظيفي البطانة يمكن عده أحد الأحداث الخلوية

الرئيسة المسؤولة عن الانهيار الهيموديناميكي الملحوظ في حالات الصدمة والمسؤول عن عدم فعالية إجراءات الإنعاش الروتينية [27]. يمكن أن تحدث هذه الإصابة المسؤولة عن الأذية الحادة بسبب نقص الأكسجة و/أو الإجهاد التأكسدي و/أو الوسائط الالتهابية، وتؤدي دورًا أساسيًا في هذه العملية [28].

أظهرت النماذج التجريبية الحديثة أن استهداف الالتهاب المحدث، وتوصيل الأكسجين بكفاءة لدوران الأوعية الدقيقة يمكن أن يكون ناجحًا في علاج الأذية الحادة في القصور الكلوي الحاد مثلًا كما بينت هذه النماذج [29,30].

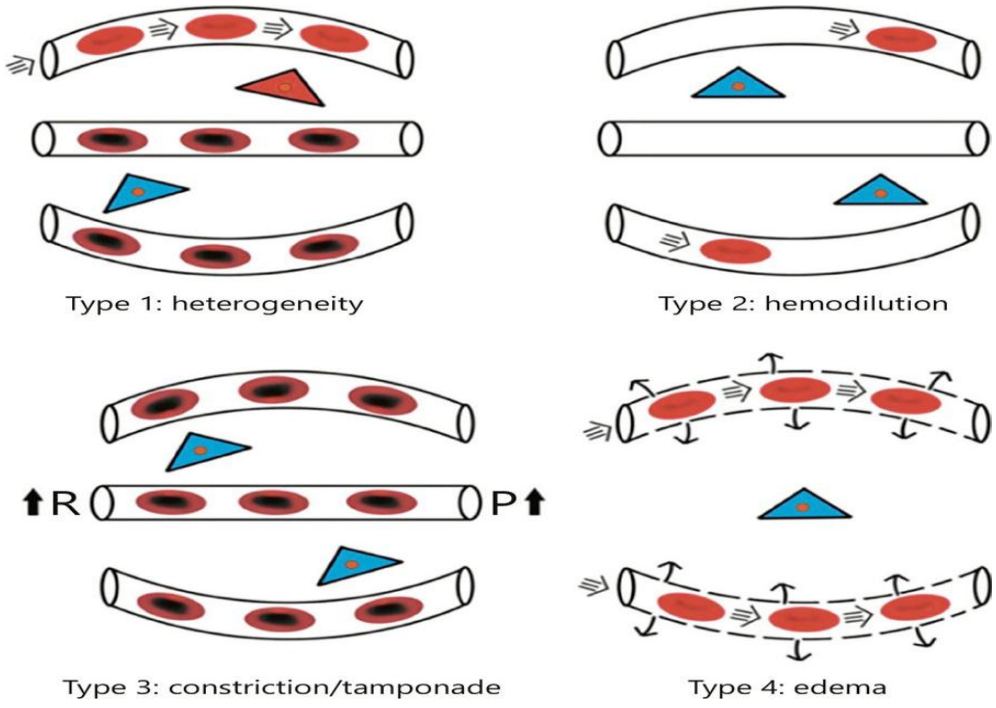


الشكل (2): (a)يظهر بنية الأوعية الدقيقة السليمة. (b) يمكن أن يحدث تلف الدورة الدموية الدقيقة بسبب نقص التروية.

في أثناء الدوران الدقيق وتلف بطانة الأوعية الدموية :(a) يظهر بنية الأوعية الدقيقة السليمة إذ تغطي الخلايا البطانية والكنان السكري تجويف الوعاء الصغير وتتدفق خلايا الدم (الكريات البيض، كرات الدم الحمراء، الصفيحات) مع البلازما داخل هذه الأوعية الدقيقة. (b) يمكن أن يحدث تلف الدورة الدموية الدقيقة بسبب نقص التروية، والالتهاب، ونقص الأكسجة، وهذا يؤدي إلى تلف البطانة والكنان السكري وكريات الدم الحمراء. يؤدي تنشيط الكريات البيض إلى تحفيز الالتصاق والتسرب إلى الأنسجة في النهاية، وهذا يزيد من سرعة الالتهاب. يؤدي انخفاض نفاذية الأوعية الدموية إلى تسرب حول الأوعية الدموية، وتشكيل الوذمة.

في أثناء حالات ضعف النتاج القلبي والوعائي، لا يؤدي التحسن الناجم عن الدعم إلى ديناميكية الدوران في الدورة الدموية الجهازية بالضرورة إلى تحسن موازٍ في دوران الأوعية الدقيقة مثل هذه الحالة يُطلق عليها فقدان " تماسك الدورة الدموية " بين الدوران الجهازي ودوران الأوعية الدقيقة الأمرالذي عند استمراره أثبت أنه مؤشّر مستقل لسوء البقية عند المرضى مع تحسن الدوران الجهازي [31].

وُجد أن فقدان التماسك الديناميكي الدموي يرتبط بأربعة أنماط رئيسة من التغيرات في الدورة الدموية الدقيقة، وكلها مرتبطة بفقدان قدرة الأنسجة على استخلاص الأكسجين كما في الشكل (3). يتميز التغيير في النمط الأول بعدم التجانس في كثافة الشعيرات الدموية، وتدفق الدم والتحويلات في تدفق الدم في الأوعية الدموية الدقيقة (كما يظهر في تعفن الدم). على حين أنه يرتبط التغيير من النمط 2 بنقل الأكسجين غير الكافي إلى دوران الأوعية الدقيقة بسبب فقر الدم التمددي. وينظر إلى التغيير من النمط 3 أنه ركود في تدفق الدم في الأوعية الدقيقة، على سبيل المثال، عن طريق استخدام الكثير من مقبضات الأوعية أو السطام بسبب زيادة الضغط الوريدي المركزي. عادة ما يُرى التغيير من النمط 4 في حالات الوذمة إذ تكون كثافة الشعيرات الدموية الوظيفية منخفضة [32,33].



الشكل (3): فقدان التماسك الديناميكي الدموي يرتبط بأربعة أنماط رئيسة.

حالة التغيرات في دوران الأوعية الدقيقة المرتبطة بفقدان تماسك الدورة الدموية، وانخفاض سعة الأكسجين في الأنسجة. النمط 1: تدفق كريات الدم الحمراء غير المتجانسة الناجم عن كريات الدم الحمراء وإصابة الخلايا البطانية الناجم عن تعفن الدم على سبيل المثال ينتج عنه ركودة في الشعيرات الدموية وهذا يؤدي إلى تقليل قدرة استخراج الأكسجين في الأنسجة. النمط 2: انخفاض في قدرة دوران الأوعية الدقيقة على حمل الأكسجين بسبب فقر الدم التمددي .النمط 3: ركود في تدفق كريات الدم الحمراء بسبب زيادة مقاومة الأوعية الدموية [34] و / أو الضغط الوريدي المرتفع [35]. النمط 4: زيادة مسافات انتشار الأكسجين بسبب الوذمة الناتجة عن متلازمة التسرب الشعري [36].

أظهرت استجابة دوران الأوعية الدقيقة للمركبات النشطة في الأوعية عمومًا أن مقبضات الأوعية التي تستهدف الزيادات في ضغط الدم أن لها تأثيرًا محدودًا في تحسين دوران الأوعية الدقيقة ما لم يكن هناك نقص في تدفق الدم الأولي؛ خلافًا لذلك، يمكن أن تقلل عوامل ضغط الأوعية الدموية من تدفق ضمن الدورة الدموية الدقيقة [33,37,38]. من ناحية أخرى، حققت المركبات النشطة في الأوعية التي لها تأثيرات توسعية مثل الدوبوتامين، والإينوكسيمون، والنيتروجليسرين، فاعلية أكثر ضمن دوران الأوعية الدقيقة [40–38].

بالمقابل أظهرت الدراسات التي أجريت على إنتان الدم أن الدعم الفعال بالسوائل يعزز تدفق الأوعية الدقيقة عندما يكون هذا التدفق منخفضًا في البداية توجد حالة لاسيما لدى مرضى الجراحة القلبية إذ أدى إعطاء السوائل إلى فقدان من النمط 2 في تماسك الدورة الدموية (الشكل 3) فيشير تمديد كريات الدم الحمراء المحسوب بانخفاض الكثافة الوظيفية للشعيرات الدموية إلى انخفاض في قدرة استخراج الأكسجين من دوران الأوعية الدقيقة [41,42]، على حين أن استخدام العلاج المدر للبول يؤدي إلى زيادة كثافة الشعيرات الدموية الوظيفية ما قد ثبت أن عمليات نقل الدم هي خيار فعال لتجنيد دوران الأوعية الدقيقة [43,44]، وعثر في حالات قصور القلب والصدمة القلبية على ترافق مع انخفاض التدفق في الأوعية الدقيقة [40,45].

يتضح من الدراسات المذكورة أعلاه أن المرحلة اللاحقة في دراسة دوران الأوعية الدقيقة يجب أن تكون للتحقيق في فعالية استراتيجيات الموجهة للدوران الدقيق. لكي تكون مثل هذه الدراسات فعالة، هناك حاجة إلى للتقويم الفوري بجانب السرير لتغييرات الدورة الدموية الدقيقة.

1–3 سوء وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة التاجية

في الأدبيات، اقترح عدد كبير من الفرضيات الخاصة بالفيزيولوجيا المرضية لسوء وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة التاجية وأهمها [46]:

- سوء وظيفة بطانة الأوعية الدموية
- سوء وظيفة العضلات الملساء
- تشنج الأوعية الدموية الدقيقة
- ضعف التلقيم الراجع الاستقلابي
- تراجع الطبقة السطحية البطانية والكنان السكري

فيما يخص سوء وظيفة بطانة الأوعية الدموية :

هناك حاجة إلى البطانة الوعائية التي تعمل طبيعيًا من أجل التوسيع المناسب للأوعية الشريانية إذ إن الخلايا البطانية تنتج العديد من الوسطاء ذوات تأثير موسع للأوعية ومضاد التكاثر ومضاد للتخثر [أكسيد النيتريك (NO) والبروستاسكلين وعامل فرط الاستقطاب المشتق من البطانة]. تنظم الخلايا البطانية في القلب أيضًا الحالة الانقباضية لخلايا عضلة القلب عن طريق اشارات هرمونية ذاتية ونظيرة صماوية تتضمن NO و endothelin–1. فضلًا عن ذلك، فإنها تمارس تأثيرات مضادة للموت الذاتي المبرمج، وتعزز الانقباض المتزامن لخلايا عضلة القلب [47].

في "الخلل البطاني" بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي، قد تطلق البطانة مواد ذات تأثيرات معاكسة للسابق، مثل اندوتيلين، والثرموبوكسان A2، والبروستاغلاندينH2 والمؤكسدات الفائقة. ومن ثمّ حولت الاستجابة الموسعة إلى استجابة مضيقة صافية، و يتضمن الخلل البطاني أيضًا التحول من حالة هادئة إلى حالة نشطة تعزز الاستجابات الالتهابية وتزيد التعبير عن جزيئات الالتصاق على سطح البطانة، ومن ثمّ زيادة التفاعل مع الصفائح الدموية والكريات البيض [48].

يسهم انخفاض التوافر الحيوي لأكسيد النيتروجين في عدم كفاءة الخلايا البطانية هذا يؤدي إلى تحويل التوازن بين تكوين الأوعية الدموية وهدمها نحو الهدم، الأمر الذي يعمل على تخلخل بنية الأوعية الدموية الدقيقة وانخفاض كثافتها [49].

2- البطانة الوعائية

2-1 آلية عمل الخلايا البطانية:

تشمل وظيفة الخلايا البطانية أمرًا مهمًا هو تعديل توتر الأوعية الدموية عن طريق إطلاق المواد الفعالة في الأوعية، الأمر الذي يعد أكثر بروزًا في الأوعية الصغيرة ويعمل عن طريق فرط استقطاب خلايا العضلات الملساء (عامل فرط الاستقطاب مشتق من البطانة) [50].

تنشط هذه الآليات في ظروف الراحة، وتعزز استجابةً للمنبهات النشطة في الأوعية (بما في ذلك البراديكينين والأسيتيل كولين [ACh]) أو التحفيز الميكانيكي [51].

ينتج أكسيد النيتريك بوساطة العامل البطاني المفرز لأكسيد النيتريك (eNOS) الذي ينشط تنشيطًا إضافيًا عن طريق الفسفرة. قد يكون المسار الأخير المسؤول عن تمدد الوعاء المتواسط بال NO الناتج عن التحفيز الميكانيكي للخلايا البطانية مثل قوى توتر السحب المطبق على الجدار (التمدد بوساطة التدفق).

في الآونة الأخيرة، جذب عامل فرط الاستقطاب المشتق من البطانة اهتماما كبيرا لأنه قد يعوض عن فقدان NO في ظل نقص توافره الحيوي [52,53]. لكن طبيعته لا تزال مجال نقاش، فضلًا عن عامل فرط الاستقطاب

المشتق من البطانة فإن التمدد قد يتم أيضًا عن طريق فرط الاستقطاب البطاني الذي ينقل مباشرة من الخلايا البطانية إلى العضلات الملساء الأمر الذي يتم عن طريق وصلات بطانية عضلية تسهم إسهامًا أساسيًا في مزامنة التوسع على طبقات جدار الوعاء الدموي كاملة [54].

2-2 الاستتباب الخلوي

على الرغم من كونها مجرد طبقة أحادية الخلايا بسيطة إلا أن البطانة الصحية تكون قادرة على الاستجابة إلى الإشارات الفيزيائية والكيميائية عن طريق إنتاج مجموعة واسعة من العوامل التي تنظم توتر الأوعية الدموية، والالتصاق الخلوي، ومقاومة التخثر، وتكاثر خلايا العضلات الملساء، والتهاب جدار الوعاء الدموي. عرفت أهمية البطانة لأول مرة من خلال تأثيرها في توتر جدار الأوعية الدموية، وتحقق ذلك عن طريق إنتاج وإطلاق العديد من الجزيئات النشطة في الأوعية التي تعمل على إرخاء الوعاء أو تقلصه، وكذلك بالاستجابة للوسطاء النشطين في الأوعية الدموية وتعديلهم مثل البراديكينين والثرومبين. إذ تؤدي هذه الحركية الوعائية دورًا مباشرًا في توازن إمداد الأنسجة بالأكسجين، والطلب الأيضي بتنظيم توتر الوعاء الدموي وقطره، ثم تشارك أيضًا في إعادة تشكيل بنية الأوعية الدموية، ونضح الأعضاء على المدى الطويل [55].

أظهرت التجارب الرائدة لـ Furchgott و Zawadzki لأول مرة عامل استرخاء مشتق من البطانة الذي تبين لاحقًا أنه أكسيد النيتريك NO [56].

ينشأ أكسيد النيتريك من L-arginine عن طريق عامل البطانة المفعل لأكسيد النيتريك مع وجود عوامل مساعدة مثل تتراهيدروبيوبتيرين [57].

ينتشر هذا الغاز إلى خلايا العضلات الملساء الوعائية وينشط محلقة غوانيلات، وهذا يؤدي إلى توسع الأوعية بوساطة.cGMP قوى إجهاد القص هو المنشط الرئيس لعامل البطانة المفعل لأكسيد النيتريك في الحالة الوظيفية الطبيعية، وهذا يسهم في تكيف تروية الأعضاء مع التغيرات في النتاج القلبي [58].

فضلًا عن ذلك، يمكن تنشيط الإنزيم عن طريق إشارات الجزيئات مثل البراديكينين والأدينوزين وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (استجابة لنقص الأكسجة) والسيروتونين (يطلق في أثناء تراكم الصفائح الدموية) [59].

تتوسط البطانة أيضًا فرط استقطاب خلايا العضلات الملساء الوعائية عبر مسار مستقل عن أكسيد النيتروجين، وهذا يزيد من توصيل البوتاسيوم والانتشار اللاحق لإزالة الاستقطاب لخلايا العضلات الملساء الوعائية، للحفاظ على توتر توسع الأوعية [60].

عوامل فرط الاستقطاب المشتقة من البطانة المتضمنة في هذه العملية مفهومة جزئيًا فقط (مثل العوامل المشتقة من السيتوكروم وربما الببتيد الناتريوتريك من النوع(C ، وقد تختلف بين طبقات الأوعية الدموية. ومع ذلك، فمن المسلم به جيدًا أن عامل فرط الاستقطاب المشتق من البطانة يمكن أن يعوض فقد التنظيم الموسع الأوعية الدموية المتواسط بـNO، لاسيما في دوران الأوعية الدقيقة، وهذا يبدو مهمًا عندما ينقص التوافر الحيوي لـ NO [61].

بروستاسكلين المشتق من عمل نظام انزيم سيكلو أكسيجيناز، هو موسع وعائي آخر مشتق من البطانة ويعمل عملًا مستقلًا عن NO مع أنه قد يسهم في بعض الأدوار التنظيمية الأخرى للبطانة، يبدو أن له دورًا محدودًا في الحفاظ على توتر توسع الأوعية في البشر [62].

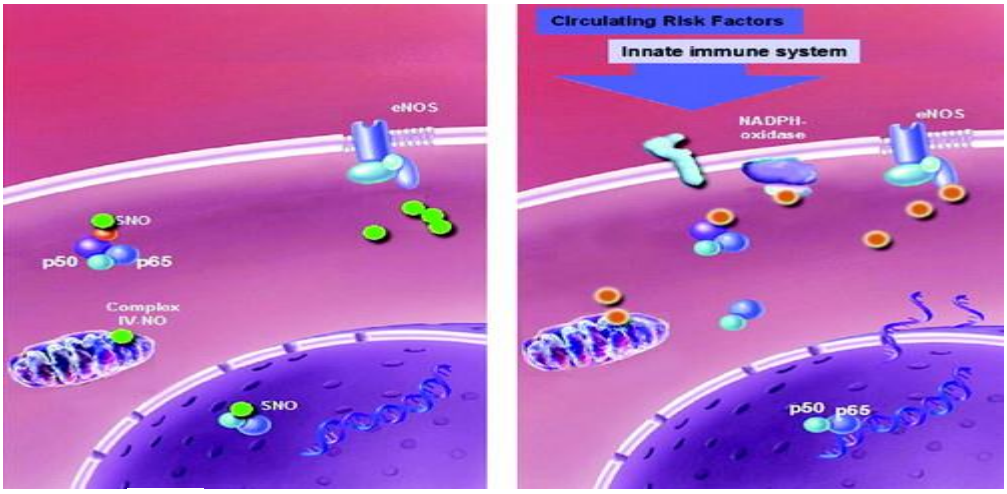
تنظم البطانة حركة الأوعية الدموية، ليس فقط عن طريق إطلاق مواد موسعة للأوعية، ولكن أيضًا عن طريق زيادة توتر التضييق بتوليد الاندوتلين و البروستانيدات مضيقة الأوعية، وكذلك عن طريق تحويل الأنجيوتنسين 1 إلى أنجيوتنسين 2 على السطح البطاني. تعمل العوامل في الغالب موضعيًا، ولكنها قد تمارس أيضًا بعض التأثيرات الجهازية ولها دور في تنظيم بنية الشرايين وإعادة تشكيلها [63]. في الوظيفة الفزيولوجية الطبيعية للأوعية الدموية يؤدي NO دورًا رئيسا في الحفاظ على جدار الأوعية الدموية في حالة هادئة عن طريق تثبيط الالتهاب والتكاثر الخلوي والتخثر. يحقق ذلك جزئيًا عن طريق التفاعل مع بقايا السيستين في مجموعة واسعة من البروتينات، وهذا يقلل من نشاطها البيولوجي [64].

تشمل البروتينات المستهدفة عامل النسخNFκB ، والبروتينات التي تتحكم في دورة الخلية، والبروتينات المشاركة في توليد عامل الأنسجة. علاوة على ذلك، لا يحد NO من الفسفرة المؤكسدة في الميتوكوندريا [65].

من المحتمل أن تكون قوى إجهاد القص المطبقة على البطانة هي العامل الرئيس الذي يحافظ على هذا النمط الظاهري البطاني الهادئ الذي يهيمن عليه NO [66].

3-2 التنشيط البطاني وتصلب الشرايين :

ما يُشار إليه عمومًا بالخلل البطاني يجب النظر إليه أنه تنشيط بطاني الذي قد يسهم في النهاية في الإصابة بأمراض الشرايين عند استيفاء شروط معينة. يمثل التنشيط البطاني تحولا من النمط الظاهري الهادئ إلى النمط الظاهري الذي يتضمن استجابة في دفاعات الجسم شكل (1). في الواقع، تعمل معظم عوامل الخطر القلبية الوعائية على تنشيط الآلات الجزيئية في البطانة التي تؤدي إلى زيادة التعبير عن الكيموكينات والسيتوكينات وجزيئات الالتصاق المصممة للتفاعل مع الكريات البيض والصفائح الدموية وتنشيط الالتهاب الموجه أساسًا ضد العضويات الدقيقة [67].



a b

الشكل (4): الشكل **a**. إلى اليسار، الحالة الهادئة للبطانة. الشكل bحالة التنشيط البطاني.

يمثل الشكل **a.** إلى اليسار، الحالة الهادئة للبطانة، إذ ينشأ NO (الدوائر الخضراء) بوساطة ارتباط الشكل الإسوي البطاني لأنظيم المولد لأكسيد النيتريك (eNOS) بمستقبله الغشائي، يستهدف NO الذي أطلاق مجموعات السيستين في جزيئات المنظم الرئيسة مثل NFκB (p50 / p65) والميتوكوندريا، وهذا يؤدي إلى تهدئة العمليات الخلوية. إلى اليمين، الشكل bحالة التنشيط البطاني إذ تسود إشارات الأكسجين التفاعلية (الدوائر الحمراء). تنشأ هذه الإشارات مثل H2O2 من عمليات الأكسدة بالإضافة جزيئات eNOS غير المرتبطة. تستهدف هذه الجزيئات مثل NO البروتينات التنظيمية الرئيسة مثل NFκB والفوسفاتازات، وهذا يؤدي إلى تنشيط الخلايا البطانية. يمكن أن يحدث هذا التنشيط طبيعيًا في سياق دفاع الجسد ضد العضويات الدقيقة أو مرضيًا في وجود عوامل الخطر القلبية الوعائية.

التغيير الأساسي الذي تنطوي عليه هذه العملية هو التحول في الإشارة من تهدئة العمليات الخلوية بوساطة NO إلى التنشيط عن طريق إشارات الأكسدة. تؤدي جزيئات لأكسجين التفاعلية(ROS) ، في ظل وجود ديسموتاز الفائق، إلى إنتاج بيروكسيد الهيدروجين مثل أكسيد النيتروجين الذي يمكن أن ينتشر بسرعة في أنحاء الخلية ويتفاعل مع مجموعات السيستين في البروتينات لتغيير وظيفتها [68].

ومع ذلك، بسبب اختلاف العملية الكيميائية، ينتج عن هذا عواقب مختلفة تمامًا، مثل فسفرة عوامل النسخ، وتحريض إعادة تشكيل الكروماتين النووي وجينات النسخ، وتنشيط البروتياز. من المثير للاهتمام أنeNOS ، التي تساعد عادةً في الحفاظ على الحالة الهادئة للبطانة، يمكنها أن تتحول لتوليد ROS ضمن ظروف مناسبة بوصفها جزء من عملية تنشيط البطانة. يسمى هذا فصلeNOS ، وينتج عنه تكوين أكسيد فائق في حال غياب المساعد الرئيس رباعي هيدروبيوبترين، أو توليد بيروكسيد الهيدروجين إذا كانت الركيزة L–arginine ناقصة [57]. ومن ثمّ فإن قدرة eNOS على تنظيم كل من النمط الظاهري البطاني الهادئ والمنشط يضع هذا الإنزيم في مركز التوازن البطاني.

على حين أن التنشيط البطاني وإشارات الأكسدة جزءً من دفاع الجسد الطبيعي، قد يكون جدير بالاهتمام نظرًا إلى الظروف التي ضمنها تسهم فيها في تصلب الشرايين. قد يكون هذا الاختلاف بين الدفاع الطبيعي والتنشيط الخلوي الضار نتيجة لطبيعة المحفزات الالتهابية ومداها ومدتها والمزيج منها. على سبيل، ظهر مؤخرًا أن انخفاضًا عميقًا ولكن عابرًا للتوسع الوعائي المعتمد على البطانة قد يرتبط بعدوى خفيفة في مرحلة الطفولة [69].

الأمر الذي يكون هنا تكيفيًا وليس بالضرورة من منشأ مرضي، ولكنه يصبح كذلك في حالة وجود ظروف بيئية معاكسة أخرى. قد تشمل هذه عوامل الخطر مثل فرط كوليسترول الدم، وارتفاع ضغط الدم، وداء السكري التي تؤدي إلى عدم انتظام مزمن في إنتاج NO و ROS [70].

من المحتمل أن تعدل كل هذه الآليات التي تحركها البيئة لتنشيط البطانة بوساطة عوامل وراثية.

في ظروف معينة، عندما يتجاوز الإنتاج المزمن لـ ROS قدرة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية، تحدث الإصابة بأمراض الأوعية الدموية. الأمر الذي من المحتمل أن يقع على عاتق الميتوكوندريا التي تعد مصدرًا مهمًا لـROS ، إذ يوازن فيها عادةً إنتاج ROS وقدرة تفكيك ديسموتاز فوق أكسيد الميتوكوندريا بعناية في أثناء الفسفرة المؤكسدة [71].

هذا التوازن يفسد في أثناء حالات نقص الأكسجة أو حالات العبء الزائد على الركائز الخلوية، كما يحدث في اضطرابات التمثيل الغذائي المرتبطة بالسمنة أو مرض السكري من النوع الثاني التي تتميز بارتفاع السكر في الدم وزيادة الأحماض الدهنية الحرة المنتشرة [72].

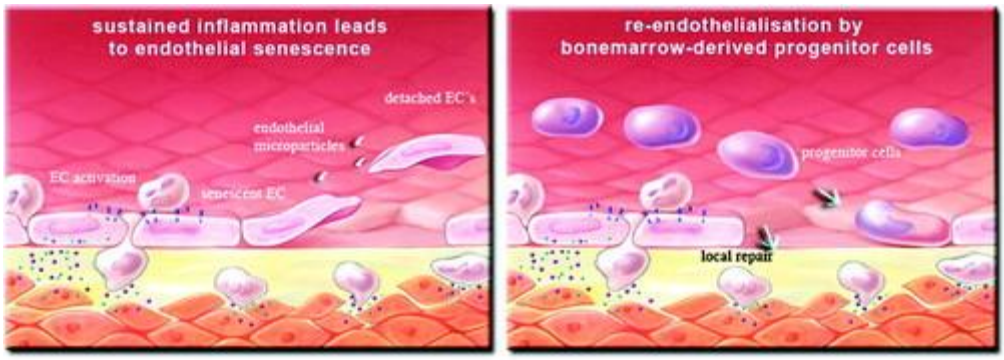
يمكن بدء إشارات ROS البطانية عن طريق التعرض للسيتوكينات الالتهابية وعوامل النمو، وتفاعل البطانة مع الكريات البيض. وبذلك ينشئ التفاعل بين ROS و NO ، بغض النظر عن مصدره، حلقةً مفرغة تؤدي إلى مزيد من تنشيط البطانة والالتهاب.

يمكن أن يؤدي التعرض المطول و/ أو المتكرر لعوامل الخطر القلبية الوعائية إلى استنفاذ التأثير الوقائي للأنظمة المضادة للالتهابات الداخلية داخل الخلايا البطانية. نتيجة لذلك، لا تصبح البطانة مختلة وظيفيًا فوفق،

بل يمكن أن تتراجع سلامة الخلايا البطانية أيضًا، وتتطور سريعًا إلى الشيخوخة، ثم قد تنفصل في الدورة الدموية [73]، كما في الشكل (5).

يشمل المشعرات الدموية، الدالة على تلف الخلايا البطانية، الجسيمات الدقيقة البطانية المشتقة من الخلايا المنشطة أو الخلايا المفعلة للموت المبرمج، و من الخلايا البطانية كاملة. وقد وُجد أن هذه المشعرات تزداد في كل من مرض تصلب الشرايين المحيطي والشرايين التاجي، فضلًا عن حالات الالتهاب الأخرى المرتبطة بزيادة مخاطر الأوعية الدموية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية [74].

هذه الجسيمات الدقيقة البطانية المنتشرة والخلايا البطانية قد يمكن قياس نسبتها في الدم، الأمر الذي سوف يشكل مرشحًا واعدًا في الاختبارات السريرية.



الشكل (5) :اليسار الجسيمات الدقيقة البطانية، على اليمين دور الخلايا السلفية المنتشرة

على اليسار، تؤدي إشارات ROS المستمرة إلى شيخوخة الخلايا البطانية، ينعكس ذلك في انفصال الخلايا البطانية أو أجزاء من غشاء الخلية البطانية (الجسيمات الدقيقة البطانية).

على اليمين، مع تقدم العمر واستمرار إشارات ROS ، تكون قدرة الخلايا البطانية المجاورة لإصلاح إصابة البطانة محدودة، وتصبح سلامة الأوعية الدموية معتمدة على الاستفادة من الخلايا السلفية المنتشرة.

لا تعتمد سلامة البطانة على مدى الإصابة فوفق، بل تعتمد أيضًا على القدرة الذاتية للإصلاح. حددت آليتان تحدث بهما عملية الإصلاح هذه مؤخرًا. يمكن للخلايا البطانية الناضجة المجاورة أن تتكاثر محليًا، وأن تحل محل الخلايا المفقودة والتالفة. اقترحت دراسة حديثة أنه مع أن الخلايا البطانية المحلية ستكون

كافية للحفاظ على سلامة الأوعية الدموية طوال الحياة في ظروف صحية، في ظل وجود عوامل الخطر، فإن فقدان سلامة البطانة سيتطور بسرعة إذا كان النسخ المحلي هو آلية الإصلاح الوحيدة [75].

في الآونة الأخيرة، أصبح من الواضح أن الخلايا السليفة للخلايا البطانية المنتشرة هي آلية بديلة لصيانة البطانة وإصلاحها. جندت هذه الخلايا من نقي العظم، وتدور في الدم المحيطي، ويمكن أن تتمايز إلى خلايا ناضجة ذات خصائص بطانية [76].

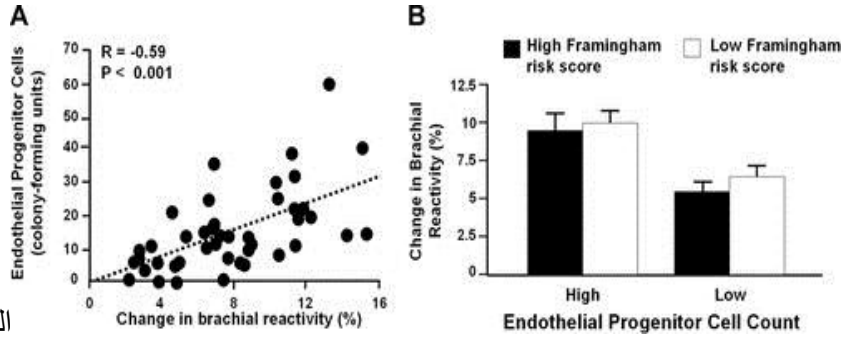
تعتمد تعبئة هذه الخلايا جزئيًا على أكسيد النيتروجين لذلك تضطرب في المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر القلبية الوعائية [77].

على العكس من ذلك، فقد ثبت أيضًا أن العوامل التي ثبت أنها تحسن وظيفة البطانة وعدم التوافر البيولوجي، مثل التمرينات والستاتينات، لها تأثير إيجابي قوي في تعبئة الخلايا البطانية السلفية [78,79].

علاوة على ذلك، أشارت الأدلة الحديثة إلى أن عوامل الخطر لا تتداخل فقط مع تجنيد الخلايا السلفية البطانية المنتشرة، ولكن أيضًا مع تمايز هذه الخلايا ووظيفتها [80].

فقد تؤدي بيولوجيا الخلية البطانية السلفية المنتشرة دورًا رئيسا في التسبب في أمراض الأوعية الدموية بالتأثير في كل من إصابة البطانة والقدرة على إصلاح البطانة [81].

سلط الضوء على أهمية التوازن بين التعرض لعوامل الخطر والقدرة على الإصلاح في تحديد النمط الظاهري للبطانة السريرية بإظهار أن الأشخاص الذين لديهم أعداد متزايدة من الخلايا البطانية السلفية المنتشرة قد حافظوا على الوظيفة البطانية، رغم التعرض لمستويات عالية من عوامل الخطر، كما يبين الشكل (6) [82].



الشكل (6)

يبين الشكل (6): العلاقة بين عوامل الخطر والخلل الوظيفي البطاني والخلايا السلفية البطانية المنتشرة عند الرجال في منتصف العمر.

A الارتباط بين الخلايا البطانية الأولية والتوسع العضدي(FMD)

B الأشخاص الذين لديهم خلايا سلفية بطانية عالية قد حافظوا على الوظيفة البطانية، حتى في وجود درجة عالية من عوامل الخطورة [69,83].

2-4 ارتباط الخلل البطاني بالداء العصيدي:

قد تفسر حقيقة أن الخلل البطاني هو حالة جهازية سبب ارتباط الوظيفة البطانية المحيطية (الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة) بوظيفة البطانة في الشرايين التاجية. إذ تعمل الحدثية المرضية الناتجة عن تغييرات وظيفة البطانة أيضًا على تغييرات هيكلية في بنية الوعاء الدموي مع مرور الوقت [70].

تبين في دراسة مقطعية أجريت على الرجال الأصحاء في منتصف العمر عدم وجود علاقة واضحة بين التوسع المتواسط بالجريان عبر الشريان العضدي (FMD) وسمك الطبقة المتوسطة للسباتي الداخلي(IMT) الذي يستخدم عادة لتقويم وجود داء عصيدي [84].

ومع ذلك، وجد في مجموعة سكانية مماثلة خالية من أمراض القلب والأوعية الدموية على مدى 6 سنوات من المتابعة، ارتباط مشعر (FMD) مع تطور في مشعر IMT . ومن المثير للاهتمام، في هذه الدراسة على عكس

مشعر (FMD)، أن معايير فرامنغمهم، التي تستخدم عادة للتنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية، لم تكن مرتبطًة بتقدم IM [85].

وبالمثل، توقع التوسع المتواسط بالجريان عبر الشريان العضدي (FMD) أيضًا بتطور IMTفي المرضى الأقل صحة كما اتضح بعد عام واحد من المتابعة لمجموعة النساء المصابات بارتفاع ضغط الدم وانقطاع الطمث [86].

هناك أدلة جيدة على أن الخلل البطاني يرتبط ارتباطًا كبير بعبء مخاطر القلب والأوعية الدموية ويمكن عده مقياسًا لعبء المخاطر الإجمالي (مخاطر عوامل الخطر). ومع ذلك، فإن خلل وظيفة البطانة العابر، على سبيل المثال، بسبب أمراضية حادة مرافقة، أو بعد التمرينات الشاقة، أو مع بعض الأطعمة يجب أخذها في الحسبان، وهذا يشكل قيودًا محتملة على التفسير.لذلك يفضل عدم اعتماد قياسات الوظيفة البطانية على اختبار واحد بل على متوسط عدة اختبارات [87].

2-5 وظيفة البطانة ضمن الحدثية الأمراضية:

لم يعد ضعف بطانة الأوعية الدموية في الأطراف وفي الشرايين فقط علامة على مخاطر القلب والأوعية الدموية، بل مهم أيضًا في تطور التصلب العصيدي في الشرايين والحوداث القلبية الوعائية. ومن المثير للاهتمام، أن القطع الوعائية المتصلبة التي تظهر الخلل الأكبر الوظيفي البطاني هي نفسها تلك التي تتميز بخصائص لويحات تصلب الشرايين القابلة للعطب. إذ تتميز هذه الأجزاء بفقدان نشاط أكسيد النيتروجين وزيادة اندوتلين -1، ومن المرجح أن تتطور هذه الأجزاء نفسها إلى داء إكليلي ساد [88].

الأهم من ذلك، قد يسهم الخلل في الأوعية الدموية الدقيقة في ضعف تنظيم تروية عضلة القلب عن طريق تقليل سعة زيادة التروية استجابةً للتمارين الرياضية أو الإجهاد العقلي، وهذا يؤدي إلى نقص تروية عضلة القلب. في سياق احتشاء عضلة القلب، يعد الخلل في الأوعية الدموية الدقيقة البطانية وسيطًا مهمًا للحدث وليس مجرد نتيجة، من المحتمل عبر تقليل الجريان بتغيير قوى إجهاد القص على مستوى أوعية القلب، وخفض وظيفة

البطانية، ومفاقمة تكوين الجلطة. علاوة على ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من ضعف ما قبل العلاج الجراحي في وظائف الأوعية الدموية الدقيقة هم أكثر عرضة للإصابة بضعف الأوعية الدموية الدقيقة بعد الجراحة، والإصابة المرتبطة بالإجراء، مع إنذار أسوأ. وهكذا، يؤدي الخلل البطاني الوعائي الدقيق الموجود مسبقًا إلى زيادة التعرض لإصابة عضلة القلب، وهذا يبرز الدور السريري المحتمل لخلل دوران الأوعية الدقيقة والضررها [89].

8. التطبيق السريري لدراسة وظيفة البطانة:

يعتمد التطبيق السريري لدراسة وظيفة البطانة على عدة أفكار أهمها عدّ وظيفة البطانة علامة على وجود مخاطر قلبية والوعائية، مقدار المعلومات التنبؤية التي توفرها الوظيفة البطانية وهل تتجاوز سلالم المخاطر التقليدية(risk scores) الشائعة الاستخدام في الوقاية الأولية ودورها في المرضى الذين يعانون من الداء الإكليلي المثبت بالفعل.

كما يندرج ضمنها دراسة وظيفة البطانة بوصفها مسهمًا في تطور المرض. ودراسة التحسن في الوظيفة كمؤشرًا على نجاح العلاج أو قدرة هذه الوظيفة على تحديد المستجيبين وغير المستجيبين إلى العلاج

وظيفة بطانة الأوعية الدموية دليل على وجود مخاطر القلب والأوعية الدموية

في الشرايين التاجية، يحدث ضعف في وظيفة البطانة في وقت مبكر في سياق التصلب العصيدي في الشرايين فيما يتعلق بعوامل الخطر الجهازية [90].

وقوى القص (Shear stress) غير السوية في الدورة الدموية [91].

كلما زادت عوامل الخطر القلبية الوعائية المنتظمة، كانت وظيفة الأوعية الدموية النخابية أسوأ [90].

توثق الأدبيات الطبية باستفاضة أن الخلل البطاني يرتبط تقريبًا بكل حالات التصلب العصيدي في الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية. هناك العديد من الدراسات التي تربط الخلل البطاني بمخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. على سبيل المثال، لوحظ الخلل البطاني في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الشرياني، وفضلًا عن الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم مع تاريخ عائلي من ارتفاع ضغط الدم، المدخنين، المدخنين سلبيًا، الأشخاص الذين يعانون من خلل شحميات الدم، والمسنين، مرضى السكري، الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة الذين يعانون من فرط الهوموسستئين في الدم، الأفراد مع مستويات منخفضة من المغنيسيوم داخل الخلايا، والمرضى الذين يعانون من أمراض التهابية أو معدية [92].

الأهم من ذلك، مكن ملاحظة آثار عوامل الخطر القلبية والوعائية على البطانة في الأطفال بدءاُ من عمر 8 سنوات. ومن ثمّ يمكن عدّ الخلل البطاني يمثل تأثيرًا هذه العوامل المرضية في صحة الوعاء الدموي [93].

3– التطبيق السريري لدراسة وظيفة البطانة:

3– 1 المقارنة بين وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة ووظيفة البطانة :

مع أن عوامل الخطر القلبية الوعائية مرتبطة بخلل وظيفي البطانة في كل سرير شرياني تقريبًا، نظرًا لاختلاف الدور الفسيولوجي لشرايين الناقلة للجريان كما في الشرايين المحيطية المدروسة عادةً وشرايين المقاومة في الدوران الدقيق، توجد اختلافات المهمة يجب مراعاتها، على حين أن انخفاض إطلاق NO استجابة للمنبهات يؤدي دورًا رئيسا في الفيزيولوجيا المرضية للخلل البطاني في الشرايين الكبيرة، فإن NO في دوران الأوعية الدقيقة قد يعدل استقلاب الأنسجة تعديلًا كبيرًا.

يعد الإقلاع عن التدخين أحد التعديلات المهمة في نمط الحياة التي لها تأثير في وظيفة البطانة. إذ يظهر الإقلاع عن التدخين تأثيرًا إيجابيًا على وظيفة بطانة الشريان التاجي، الأمر الذي لم يلاحظ في الأوعية الدموية الدقيقة .توضح هذه النتيجة وجود اختلافات في وظيفة الأوعية الدموية الكبيرة ووظيفة الأوعية الدموية الدقيقة وأن تفاعلاتها المعقدة وغير المفهومة كاملة.

علاوة على ذلك، فإن مشعر FMD حساس حساسية خاصة لعوامل الخطر التقليدية (مثل العمر وارتفاع ضغط الدم)، على حين أن مؤشر قياس التوتر احتقان الدم التفاعلي ضمن الشرايين المحيطية (الخاص بتقويم الأوعية الدموية الدقيقة) يكون أكثر حساسية لعوامل الخطر الاستقلابية، ولاسيما مؤشر كتلة الجسم وداء السكري.

بالنظر إلى أن بطانة الأوعية الدموية الكبيرة والأوعية الدموية الدقيقة عرضة لعوامل الخطر المختلفة، يجب تقويم كليهما كلما أمكن ذلك

3– 2 وظيفة البطانة بالمقارنة مع سلالم الخطورة القلبية التقليدية

تستند الإرشادات السريرية وإدارة المخاطر للوقاية حاليًا على عوامل الخطر المحددة في دراسة فرامنغمهم وبعض القياسات مثل IMT السباتي والكالسيوم التاجي. ومع ذلك، فإن درجة فرامنغمهم والنتائج الأخرى توفر نتائج غير متسقة عند تطبيقها على مجموعات سكانية مختلفة، وقد تكون هناك حاجة إلى تعديل بناءً على مجموعات سكانية مختلفة. فضلًا عن ذلك، تقتصر نتيجة فرامنغمهم على حقيقة أن عوامل الخطر قد جمعت منذ سنوات، عندما، على سبيل المثال، لم يكن هناك علاج الستاتين متاحًا وكان معظم الناس يدخنون أو تعرضوا للتدخين السلبي

مع افتراض أن وظيفة البطانة توفر تقويمًا وظيفيًا متكاملًا للمخاطر، فإن مسألة ما إذا كانت وظيفة البطانة قد تكون مؤشرًا أفضل لأحداث القلب والأوعية الدموية من أنظمة التسجيل الفعلية أمر مثير للاهتمام ويجب اختباره بدراسات موسعة

عند استخدام درجة مخاطر Framingham ، فإننا ندرك كيفية التعامل مع المرضى في فئة المخاطر العالية أو المنخفضة. ومع ذلك، ينتهي الأمر بالعديد من المرضى إلى مخاطر متوسطة ؛ بالنسبة إلى هؤلاء المرضى، فإن التوصية أقل وضوحًا. كما يتضح من الدراسات التي نوقشت أعلاه، يبدو أن إعادة تصنيف المرضى ذوي المخاطر المتوسطة وفقًا لوظائفهم البطانية أمر ممكن ومعقول، مع الحاجة إلى مزيد من الدراسات في هذا المجال.

3- 3 المعلومات التنبؤية الإضافية التي توفرها الوظيفة البطانية:

كما هو موضح أعلاه، يعد الخلل البطاني آلية مهمة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ؛ لذلك، فإن ارتباطه بالتشخيص ليس مفاجئًا. ومع ذلك، في البيئة السريرية، من المناسب التساؤل عما إذا كان الخلل الوظيفي البطاني يوفر معلومات إضافية تتجاوز خوارزميات درجة المخاطر التقليدية، المحددة، على سبيل المثال، Framingham, أو Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM), أو Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) أو كان يعكس فقط مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

أظهرت بعض الدراسات المبكرة بالفعل أن الخلل البطاني الذي قيس في الأوعية الدموية التاجية يعد مؤشرًا مهمًا للتنبؤ بحدوث المزيد من الأحداث القلبية الوعائية حتى في المرضى الذين لا يعانون من مرض الشريان التاجي [94].

وبالنظر لكون إجراء هكذا قياسات غازية ضمن سياق الوقاية الأولية، غير ممكن دائمًا، كانت معظم الدراسات التي تقوم وظائف البطانة ضمن الأوعية المحيطية محدودة بسبب حجم العينة الصغير، وتقويم مجموعة فرعية معينة من المرضى، وأوقات المتابعة الطويلة المطلوبة، أو صعوبات في تصحيح تأثير عوامل الخطر القلبية الوعائية الموجودة مسبقًا.

بالمقابل تنبؤ مشعر (FMD) المقاس عبر الشريان العضدي بالحوادث القلبية والوعائية تنبؤًا يتجاوز عوامل الخطر التقليدية في مجموعات فرعية لاسيما من المرضى مثل جراحة الأوعية الدموية الانتخابية، في النساء بعد سن اليأس، وفي المرضى الذين يعانون من آلام في الصدر. وقد لاحظت العديد من الدراسات الموسعة (ولكن ليس كلها) القيمة الإضافية لوظيفة البطانة في سياق الوقاية الأولية. في دراسة واحدة على 435 شخصًا ودراسة أخرى مشابهة على 268 شخصًا، الأشخاص في كلتا الدراستين كانوا سليمين و من دون أمراض قلبية وعوامل خطر سريرية منخفضة، تنبأ مشعر (FMD) عبر الشريان العضدي تنبؤًا مستقل بالحوادث القلبية الوعائية طويلة المدى فضلًا عن تقويم عوامل الخطر التقليدية [95].

وفي دراسة أخرى قيست العلاقة بين وظيفة البطانة (بوساطة FMD)والحوادث القلبية الوعائية اللاحقة في مجموعة من 2700 شخصًا يبدو أنهم تعون بصحة جيدة مع متوسط عمر 72 عامًا. على مدار مدة متابعة قدرها 5 سنوات، كانت نسبة البقاء على قيد الحياة الخالية من الأحداث أعلى علوًا ملحوظًا في المرضى الذين يعانون من وظيفة بطانية طبيعية، وهي العلاقة التي ثبتت صحتها بعد تعديل عوامل الخطر التقليدية.

وبالمثل، في دراسة لاحقة للتصلب العصيدي في الشرايين، أجريت على أشخاص من أعراق مختلفة من البيض، والسود، واللاتينين، والصينين (أكثر من 3000 شخص)، تنبأ مشعر (FMD) مرة أخرى بأحداث القلب والأوعية الدموية المستقبلية، حتى بعد تعديل درجة معايير خطر فرامنغمهم. علاوة على ذلك، ساعد مرض مشعر (FMD) جنبًا إلى جنب مع درجة فرامنغمهم في تصنيف مخاطر القلب والأوعية الدموية تصنيفًا أفضلًا من مشعر (FMD) أو درجة فرامنغمهم وحدها. +59 ومثل الدراسة المذكورة أعلاه، في مجموعة كبيرة أخرى (أكثر من 2000) من النساء بعد سن اليأس الغيرعرضيات، قدم مشعر (FMD)معلومات تنبؤية إضافية عن معايير خطر فرامنغمهم [96].

3- 4 محددات القيمة التنبؤية للوظيفة البطانية

أدت تعديلات عوامل الخطر التقليدية في الدراسات السابقة إلى إضعاف الارتباط بين الوظيفة البطانية والنتائج. هذا ليس مفاجئًا لأن الخلل البطاني هو آلية بيولوجية رئيسة تمارس بواسطتها عوامل الخطر القلبية الوعائية ميلها لتصلب الشرايين والأحداث الضارة. ومع ذلك، كما رأينا في عدد كبير من المرضى في الدراسات المذكورة أعلاه، أضافت الوظيفة البطانية مزيدًا من المعلومات، وهذا يشير إلى أننا لم نعثر بعد على عوامل الخطر الفردية جميعًا وأنه في كل فرد، قد لا تكون عوامل الخطر وحدها مرتبطة ارتباطًا متوقعًا للنتيجة السريرية. يجب أيضًا أن يؤخذ في الحسبان أن المتنبؤين الموجودين في التحليل متعدد المتغيرات قد تكون ذات فائدة سريرية محدودة وتوفر فقط معلومات محدودة لتقويم المخاطر الفردية.

عند مناقشة كون الخلل البطاني قادرًا على التنبؤ بالأحداث المستقبلية التي تتجاوز درجات المخاطر التقليدية، يتعين علينا أن نأخذ في الحسبان حالة السرير الوعائي، ونوعية المرضى الذين أجريت لهم القياسات. على سبيل

المثال في دراسة رجال الإطفاء و البطانة لديهم(FATE) التي شملت 1574 رجلًا في منتصف العمر يبدو أنهم تعون بصحة جيدة ولديهم مخاطر منخفضة على القلب والأوعية الدموية (درجة مخاطر فرامنغمهم، 7.9٪)، لم يكن مشعر (FMD) مرتبطًا بأحداث سريرية مستقبلية.قد يكون التفسير للنتائج المحايدة الخاصة بمشعر (FMD) أن رجال الإطفاء هؤلاء كانوا نشيطين بدنيًا للغاية، وهذا أدى إلى إعادة تشكيل الأوعية الدموية تشكيلًا تكيفيًا ومن ثمّ تقليل مشعر (FMD) من النتائج المثيرة للاهتمام في دراسة FATE أن السرعة المفرطة (مقياس لوظيفة الأوعية الدموية الدقيقة) في الشريان العضدي كانت مرتبطة ارتباطًا كبيرًا بالأحداث في تحليل متعدد المتغيرات (يحتوي أيضًا على درجة مخاطر Framingham) *57 مثل الدراسات المذكورة أعلاه، فإن إضافة السرعة المفرطة (بدلًا من مشعر (FMD)) إلى درجة مخاطر فرامنغمهم أدت إلى تحسين تصنيف عوامل الخطر. وبالمثل، كان ضعف الأوعية الدموية الدقيقة البطاني الذي قيس باستخدام EndoPAT مفيدًا في التنبؤ بتصلب الشرايين التاجي غير الانسدادي، الذي لم يتنبأ به جيدًا بوساطة درجة فرامنغمهم، وفي التنبؤ المستقل بأحداث قلبية عكسية في 270 مريضًا خارجيًا [97].

ومن ثمّ، قد تعطي وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة معلومات إضافية مهمة، تتجاوز عوامل الخطر التقليدية، في مواقف معينة. إذا أخذت الدراسات المذكورة أعلاه معًا، فيبدو أن وظيفة الأوعية الدموية البطانية قد تكون أكثر أهمية في المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين ولكن وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة قد تكون أكثر أهمية في الأشخاص الأصغر سنًا ؛ بمعنى آخر، قد تكون وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة مؤشرًا مبكرًا على الخطر.

3– 5 دور وظيفة البطانة في سياق الوقاية الثانوية مع وجود داء إكليلي مثبت

نظرًا إلى أن الخلل البطاني يؤدي دورًا مهمًا في التسبب في مرض تصلب الشرايين، فليس من المستغرب أن تظهر العديد من الدراسات دورًا تنبؤيًا محتملًا للوظيفة البطانية في الدوران الدقيق والمحيطي ضمن إطار الوقاية الثانوية. جاء الدليل الأول من المرضى الذين يعانون من داء إكليلي غير الانسدادي إذ عثر على حالات أعلى

علوًا ملحوظًا من أمراض القلب والأوعية الدموية والحوادث الوعائية الدماغية لدى أولئك الذين يعانون من وظيفة وعائية مختلة في الشرايين التاجية [98].

وبالمثل قوّم الخلل الوظيفي البطاني المحيطي باستخدام مشعر FMD وتنبأ بأحداث القلب والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من مرض الإكليلي وفي المرضى بعد متلازمات الإكليلية الحادة. في حالة الإصابة بداء إكليلي مستقر، يكون لدى المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي بطانة الأوعية معدلات أعلى من الحوادث القلبية الوعائية مقارنة بأولئك الذين تعون بوظيفة بطانية طبيعية، وقد تبين أن ضعف مشعر FMD هو مؤشر مستقل لتضيق الدعامة بعد التداخلات لإكليلية أحادية الوعاء. في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الإقفاري المتقدم، تعد وظيفة البطانة مؤشرًا قويًا ومستقلًا للوفاة لمدة عام واحد، وفي المرضى الذين يعانون من اعتلال الأوعية الدموية (تصلب الشرايين المرتبط بزرع القلب)، و ترتبط وظيفة البطانة الطبيعية بزيادة أقل في سماكة بطانة الشريان التاجي؛ فضلًا عن ذلك تنبأ الخلل البطاني في الأوعية النخابية تنبؤًا مستقلًا بالبقية لدى هؤلاء المرضى [99].

بالنسبة إلى احتشاء العضلة القلبية الحاد، وثق الخلل البطاني الوعائي الدقيق في الجريان الإكليلي توثيقًا خاصًا ليكون مؤشرًا على سوء التشخيص. على سبيل المثال، حالة no reflow تصوير الأوعية يتنبأ بمعدل وفيات لمدة 5 سنوات تنبؤًا مستقلًا عن حجم الاحتشاء في المرضى الذين يعانون من احتشاء حاد في عضلة القلب بارتفاع قطعة ST ومن المثير للاهتمام، أنه قد تكون حالة no reflow قابلة للعكس في بعض الحالات، هو ما يرتبط بإنذار أفضل [100].

3- 6 دور الوظيفة البطانية في تحديد المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج:

يمكن للعديد من التدخلات الطبية أو المتعلقة بنمط الحياة تحسين وظيفة البطانة وتقليل أحداث القلب والأوعية الدموية. على سبيل المثال، يحسن علاج الستاتين تحسينًا كبير وظائف الأوعية الدموية الطرفية والشرايين التاجية، وتجدر الإشارة إلى أن التأثير في الحد من المخاطر مع أن هذا التدخل الناجح محدود ويتراوح بين 20٪ و 45٪ في التجارب السريرية. حتى مع الجمع بين العلاجات جميعها التي ثبت أنها تقلل المخاطر في الوقاية

الثانوية (أو الوقاية الأولية)، قد يصاب بعض المرضى بأحداث لاحقة ومن ثمّ من الواضح أن علاجهم. لا يمنحهم الحماية الكاملة [101].

لذلك، فإن الهدف النهائي هو تحديد هؤلاء المرضى الذين سيطورون أحداثًا مستقبلية مع أن العلاج (من أجل تصعيد وتكثيف العلاج الحالي لديهم). يمكن أن يكون أحد المفاهيم هو قياس التأثير الفردي للعلاج في وظيفة البطانة بوصفه مشعرًا لأمراض القلب والأوعية الدموية، واستهداف أولئك الذين لم تتحسن وظيفة البطانة الوعائية لديهم.

في دراسة أجريت على 251 من الرجال اليابانيين الذين شخّصوا حديثًا بمتلازمة إكليلية مستقرة ومع وجود خلل بطاني مرافق (منخفض FMD)، عند تكرار مشعر FMD بعد 6 أشهر من العلاج الفردي الأمثل. هؤلاء المرضى الذين لديهم مشعر FMDمختل لديهم معدلات أحداث أعلى علوًا ملحوظًا في مدة المتابعة (26٪ في 31 شهرًا) مقارنة مع أولئك الذين لديهم مشعر FMD العادي (10٪) [102].

في دراسة مماثلة، قومت وظيفة البطانة في 400 امرأة مصابة بارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمث دون دليل على الإصابة داء إكليلي عند عند نقطة البداية وبعد 6 أشهر من معالجة ضغط الدم حتى الوصول إلى قيم الضغط الطبيعي. في هؤلاء النساء اللواتي لم تتحسن وظيفتهن البطانية37.5) ٪(FMD) (، كان هناك ما يقرب من 7 أضعاف الزيادة في أحداث القلب والأوعية الدموية في متوسط المتابعة لمدة 67 شهرًا.

تثبت كلتا الدراستين اثباتًا مقنعًا أن المرضى الذين لا تتحسن وظيفة البطانة لديهم بعد التداخل العلاجي معرضون تعرضًا كبيرًا لخطر حدوث المزيد من الأحداث [103].

4- اختبار الوظيفة البطانية :

4- 1 معايير الاختبار الأمثل لوظيفة البطانة:

على المرء أن يعترف بإن الفيزيولوجيا المرضية لضعف الأوعية الدموية معقدة للغاية، وربما تختلف بين أسرة الأوعية الدموية المختلفة وبين الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة. ومن ثمّ، في تقويم الوظيفة

البطانية السريرية للمستقبل، ينبغي النظر في نهج أكثر تكاملًا، مع إدراج وظيفة البطانية الكبيرة للأوعية الدموية المحيطية وقياسات وظائف الأوعية الدموية الدقيقة [83].

يجب أن يعكس الاختبار المثالي لتحديد المريض المعرض للحالة المرضية حالة المرض ويتبعها، وذلك يشمل :

- يعكس حالة المرض
- قابل للعكس مع التدخلات
- يعكس وظيفة البطانة التاجية
- يحسن تصنيف المخاطر
- قابل للتكرار
- موضوعي
- غير جراحي (لا توجد مخاطر أو مخاطر منخفضة على المريض)
- سهل الاستعمال
- غير مكلف

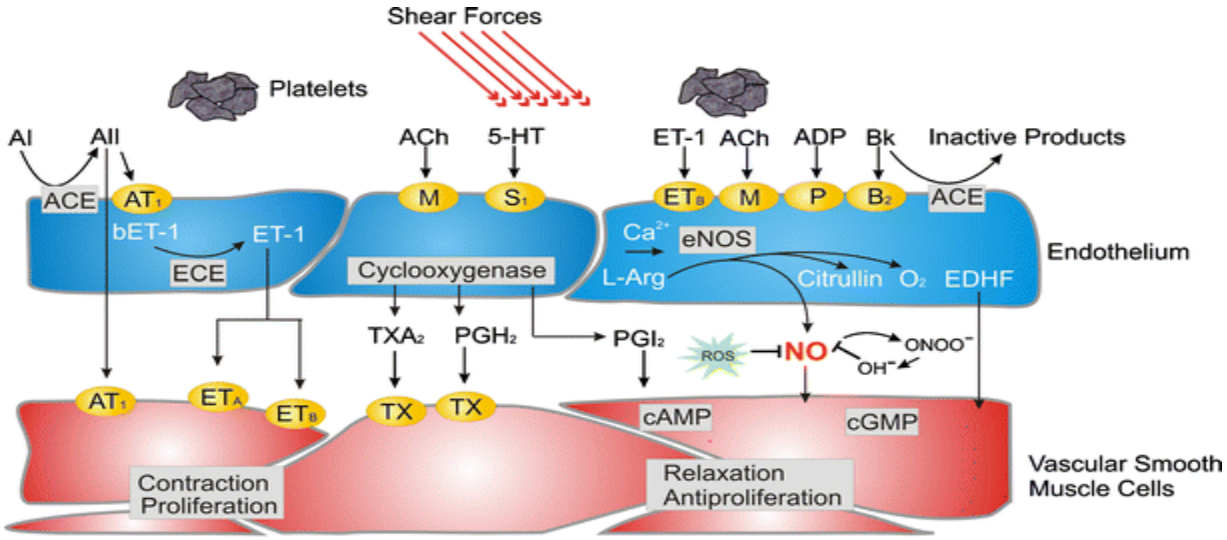
4-2 طرائق تقويم الخلل البطاني البشري :

طورت عدة طرائق في السنوات الأخيرة ؛ ومع ذلك، لا توجد منهجية مثالية حتى الآن، ومن ثمّ، لا يوجد معيار ذهبي واضح. التقنيات المختلفة المستخدمة جميعها لها مزاياها وعيوبها وتسمح بفحص أسرة الأوعية الدموية المختلفة.

يمكن أساسًا للشرايين الناقلة الكبيرة أن تتمدد استجابةً لاحتقان الدم التفاعلي (مثل توسع الأوعية المتواسط بالجريان) أو ناهضات المستقبلات مثل الأسيتيل كولين وذلك في وجود طبقة سليمة من الخلايا البطانية. يتوسط عادة في هذه الاستجابات بإطلاق أكسيد النيتريك (NO) أو مواد أخرى موسعة للأوعية مثل البروستاسيكلين (PGI2)، التي تكون القادرة على تنشيط خلايا العضلات الملساء (الشكل 7). وتجدر الإشارة إلى أنه ليست كل

الأوعية الدموية قادرة على التمدد بالقدر نفسه استجابةً لهذه المنبهات، إذ يؤدي التعبير عن مستقبلات بطانية معينة لهذه المنبهات وكذلك الصلابة الأساسية الخاصة بالوعاء الدموي دورًا مهمًا. ومع ذلك، وبمعزل عن التقنية المستخدمة لتقويم الوظيفة، لوحظ وجود ارتباط كبير بين وظيفة البطانة وعوامل الخطر القلبية الوعائية والمرض.

في الواقع وثق الخلل البطاني في وجود معظم عوامل الخطر القلبية الوعائية الرئيسة بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم الشرياني، لدى الأفراد الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الذين لديهم تاريخ عائلي من ارتفاع ضغط الدم، لدى المدخنين النشطين والمدخنين السلبيون، في عسر شحميات الدم، في الأشخاص المسنين، داء السكري، في السمنة، في فرط الهوموسستئين في الدم، و في المرضى الذين يعانون من أمراض التهابية أو معدية علاوة على ذلك، وثق دور الإنذار للخلل البطاني للشرايين التاجية النخابية، وكذلك دور الدوران المحيطي.



الشكل (7)

يبين الشكل (7) المواد النشطة في الأوعية المشتقة من البطانة. يؤدي قوى إجهاد القص وتنشيط مجموعة متنوعة من المستقبلات إلى إطلاق أكسيد النيتريك (NO) عن طريق تحفيز مُصنِع أكسيد النيتريك البطاني. لدى أكسيد النيتريك (NO) دور في استرخاء خلايا العضلات الملساء الوعائية ويمارس تأثيرات مضادة للتكاثر وكذلك يمنع تراكم الصفيحات والتصاق الكريات البيض. و تعرض عوامل الاسترخاء الأخرى المشتقة من البطانة بما في ذلك

عامل فرط الاستقطاب (EDHF) والبروستاسكلين (PGI2). إنزيم ACE المحول للأنجيوتنسين، Ach acetylcholine، AI angiotensin I، AII angiotensin II، AT1 مستقبل أنجيوتنسين 1، Bk براديكينين، COX سيكلوأوكسيجيناز، إنزيم تحويل ECE، ECE المشتق من البطانة وعامل ETBeptors المشتق من البطانة endothelin-1 ET-1 ECE، L-Arg L-arginine، PGH2 البروستاغلاندين H2، أنواع الأكسجين التفاعلي ROS، مستقبلات هرمون السيروتونين S1، مستقبل الثرموبوكسان TH، Thr الثرومبين، TXA2 الثرموبوكسان، HT-5 السيروتونين

وفيما يأتي جدول (1) يلخص أهم الفروقات بين وسائل تقويم البطانة المختلفة [83]:

الطريقة المتبعة	تخطيط التغيرات في حجم الجريان في الأصبع	توسع الأوعية المتواسط بالجريان (FMD)	تخطيط التحجم بالغلق الوريدي	قياسات الوظيفة البطانية الإكليلية
العامل المحرض للبطانة	الاحتقان الانعكاسي	لاحق لقوى اجهاد القص	حقن مواد فعالة بطانيًا معتمدة على NO	
غير غازية	+	+	−	−
تنبؤية	+	++	++	++
قابلة للعكس	+	+	+	+
قياس مرجعي للمقارنة	++	−	+	+
رخيص الثمن	+\−	+	+	+\−
منخفض الخطورة	++	++	+	+\−
موضوعي	++	−	+\−	+\−
سهل استخدام	+	+	−	−

جدول (1)

- **تحليل الموجة النبضية:**

باستخدام هذه التقنية غير الغازية، قومت الموجة النبضية والسرعة لانتشار شكل الموجة الشريانية والموجة المنعكسة. يحسب الشكل الموجي المركزي للشريان الأبهر أنه مؤشر الزيادة. مع أنها ليست المسهم الوحيد، إلا أن الوظيفة البطانية تؤدي دورًا مهمًا في تصلب الشرايين، ومن ثمّ تؤثر في نتائج هذه الطريقة أيضًا. لذلك فقد استخدامت لتحديد تأثيرات البطانة في تصلب الشرايين [104].

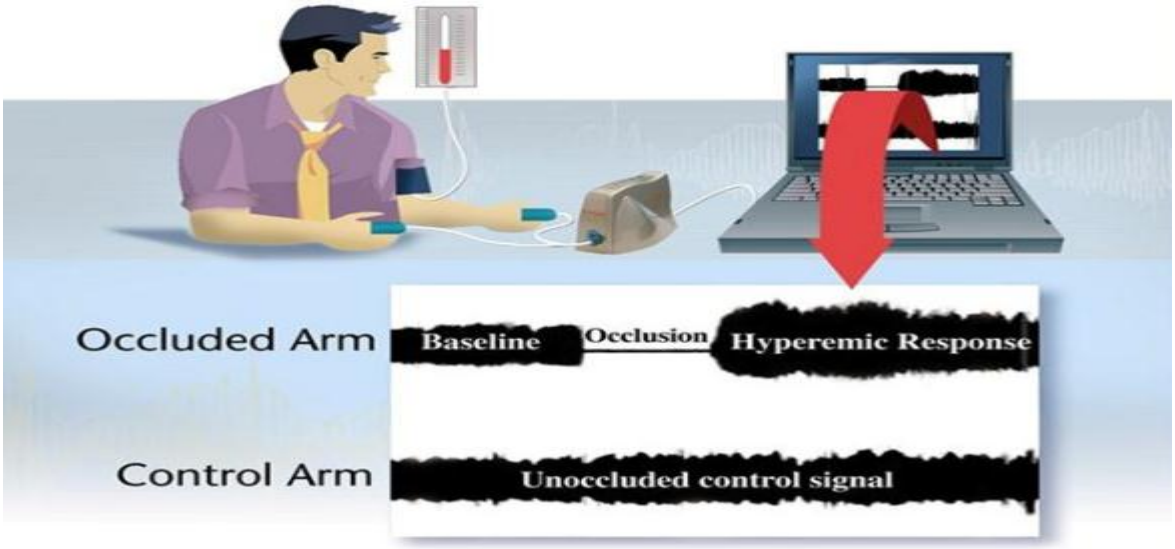
- **تخطيط التغيرات في حجم الجريان في الأصبع:**

في الآونة الأخيرة، أدخل جهاز يسمح باكتشاف التغيرات في حجم النبضة الشريانية. مثل تقويم وظيفة البطانة عبر تقنية FMD عن طريق الموجات فوق الصوتية للشريان العضدي، ثم وضع كم ضغط على أحد الذراعين من الأعلى ، على حين أنه تعمل الذراع الأخرى عنصر تحكم [105].

بعد قياس التغيرات في حجم الدم الأساسي ينفخ كم ضغط الدم فوق الضغط الانقباضي ثم يفرّغ للحث على احتقان الدم التفاعلي في ذراع واحدة. الميزة الرئيسة للنظام هي أن الذراع المقابل بمنزلة مرجع يمكن استخدامه لتصحيح أي انحراف نظامي في نغمة الأوعية الدموية في أثناء الاختبار و يحسب مؤشر بين الذراعين لضبط أي انحراف من هذا القبيل كما في الشكل (8).

ومع ذلك، فإن زيادة سعة النبض بعد احتقان الدم التفاعلي هو استجابة معقدة لنقص التروية. إنه يعكس التغيرات في التدفق، وكذلك في توسع الأوعية الدقيقة الرقمي ويعتمد جزئيًا فقط على أكسيد النيتريك [104].

يمكن قياس تغيرات مماثلة في الحجم بعد النتروجليسرين. تميل هذه التقنية إلى تقويم وظيفة الأوعية الدموية الدقيقة.



الشكل (8) تخطيط التغيرات في حجم الجريان في الأصبع

- **قياسات الوظيفة البطانية الإكليلية:**

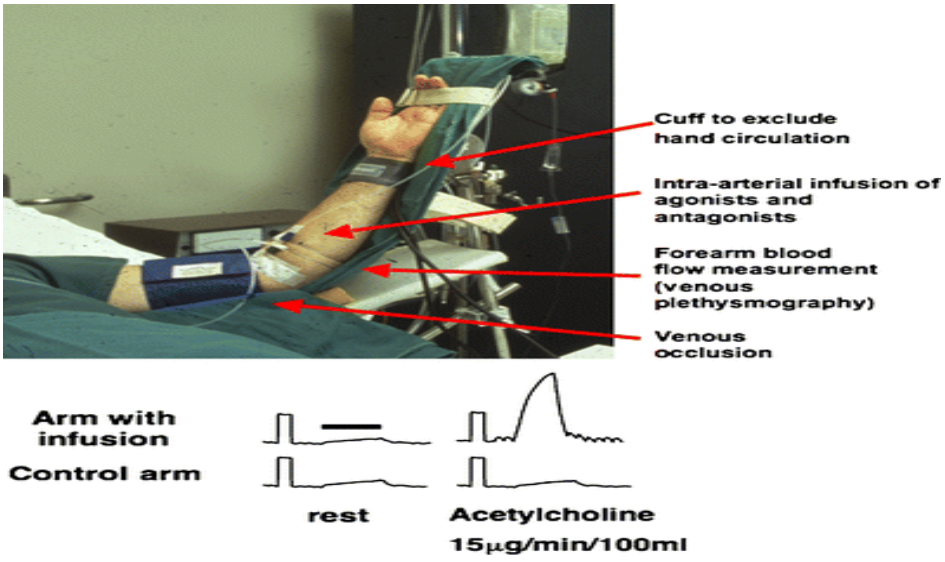
تعوق طبيعتها الغازية تقويم وظيفة البطانة الإكليلية دائمًا. ومع ذلك، إذا أجريتا إجراء مناسبًا من مشغلين ذوي خبرة، فإنها توفر معلومات قيّمة للغاية حول سرير الأوعية الدموية التاجية. في الواقع، يتطلب الأمر قسطرة الشريان الإكليلي الأيسر عادةً باستخدام قسطرة تصوير الأوعية والتسريب داخل الشريان الإكليلي من أستيل كولين أو بابافيرين أو مواد أخرى وتقويم التغيرات في قطر الشريان الإكليلي عن طريق تصوير الأوعية الكمي.

تستجيب البطانة الإكليلية السليمة وظيفيًا إلى تسريب الأسيتيل كولين داخل الشريان الإكليلي الأمر الذي يؤدي إلى استرخاء الأوعية الدموية الدقيقة والنخاب وهذا يسهم في توسع الأوعية وزيادة تدفق الدم التاجي. لكن إذا كانت وظيفية البطانة مختلة، فإن الأسيتيل كولين يؤدي إلى تضيق الأوعية تضيقًا تناقضيًا وانخفاض في تدفق الدم التاجي ضمنها. لذلك تكون الاستجابة للأستيل كولين داخل التاج ذات تأثير تنبؤي مهم وتتنبأ بأحداث القلب والأوعية الدموية في المستقبل [104].

- **تخطيط التحجم بالغلق الوريدي:**

يعد تخطيط التحجم الوريدي في الساعد إجراء غازيًا، إذ يتطلب الأمر عادةً إدخال القنية في الشريان العضدي وإعطاء المواد أو أو الأدوية ضمن الشريان. تقيس هذه التقنية أساسًا التغيرات في حجم الساعد في أوقات وجيزة من الانسداد الوريدي، ومن ثمّ تقيس تدفق الدم بدلًا من التغيرات في قطر الشريان الكبير.تتضمن المواد التي تحقن بما في ذلك الأسيتيل كولين والبراديكينين والسيروتونين أو النتروجليسرين وذلك لقياس توسع الأوعية المعتمد على البطانة والمستقل عن البطانة، على الترتيب [106]. كما يوضح الشكل (9).

تتمثل ميزة هذه التقنية في إمكانية حقن مواد مختلفة بجرعة غير فعالة جهازيًا في الشريان العضدي، مع استخدام الذراع المقابل كعنصر تحكم. تحدد التغييرات في تدفق الدم في الساعد باستخدام تخطيط التحجم الوريدي في كلا الساعدين، و يعبر عن النتائج نسبة بين كلا الذراعين. و مع أن كون دوران الأوعية الدقيقة في الساعد ليس عضوًا مستهدفًا لتصلب الشرايين، يبدو أن الاستجابة للأستيل كولين لها مع ذلك قيمة تنبؤية مستقلة لأحداث القلب والأوعية الدموية في المستقبل [107].

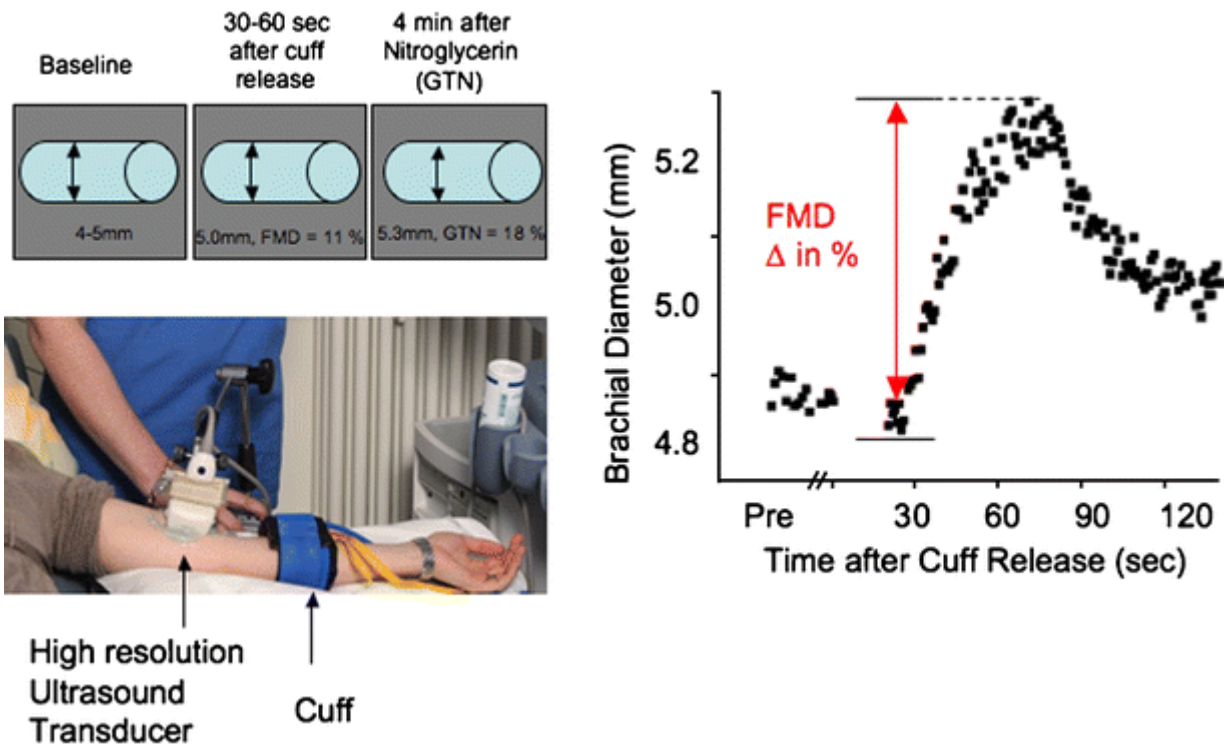


الشكل (9) :يمثل تخطيط التحجم الوريدي اي عرض توضيحي لطريقة تخطيط التحجم بالغلق الوريدي لتقويم وظيفة الأوعية الدقيقة البطانية للإنسان. ويمكن حقن مواد مثل الأسيتيل كولين أو النتروجليسرين وكذلك الأدوية ضمن الشريان العضدي.

6- توسع الأوعية المتواسط بالجريان (FMD):

أهم التقنيات وأكثرها استخداما لتقويم وظيفة البطانة عند الإنسان التي تعتمد على حقيقة أن الخلايا البطانية تطلق NO وعوامل الاسترخاء الأخرى المشتقة من البطانة استجابة لتدفق الدم على السطح البطاني الناجم عن قوى إجهاد القص. و لقياس هذه الاستجابة في الجسم الحي، طور Celermajer et al تقنية أنيقة غير جراحية لتحديد توسع الأوعية المتواسط بالجريان (FMD) عبر الشريان العضدي أو الكعبري استجابة لاحتقان الدم التفاعلي بعد أوقات قصيرة من الانسداد الكامل لتدفق الدم بوساطة كم قياس ضغط الدم [108].

ومن ثمّ، يقدّر التغيير في قطر الوعاء الدموي المدروس بوساطة الموجات فوق الصوتية عند نقطة البداية وفي أثناء احتقان الدم التفاعلي ضمنه، كما في الشكل (10).



الشكل (10)

يبين الشكل (10) توسع الأوعية الدموية بوساطة التدفق، تعرض صور تخطيطية بالموجات فوق الصوتية للشريان العضدي عند نقطة البداية، بعد احتقان الدم التفاعلي الناجم عن توسع الأوعية بوساطة التدفق. يمكن

وضع كف ضغط الدم على الجانب العلوي أو السفلي ومع ذلك، فإن هذا الأخير هو الأسلوب المفضل.، على الجانب الأيمن يظهر المسار الزمني لقياس الحمى القلاعية.

هذه الاستجابة تمت أساسًا بوساطة NO كما يتضح من .Joannides et al، مع أن مسارات موسعات الأوعية الأخرى قد تسهم أيضًا.

وبالمحصلة فإن توسع الأوعية المتواسط بالجريان (FMD) تقيس قدرة الشرايين على الاستجابة بإطلاق بطاني NO في أثناء احتقان الدم التفاعلي (بوساطة التدفق) بعد انسداد الشريان العضدي لمدة 5 دقائق بكفة ضغط الدم.

علاوة على ذلك، ترتبط الوظيفة البطانية المحيطية، على الأقل في مجموعات المرضى، و قومتها بوساطة مشعر (FMD) بوظيفة بطانة الشريان التاجي. رغم ذلك، فإن الطريقة تتطلب تدريبًا وخبرة مكثفة وتعاني من التوحيد القياسي. وقد بذلت عدة محاولات في هذا الصدد [23].

الاعتبارات الفنية في قياسات مشعر (FMD) [83]:

تحضير المريض:

- حالة الصيام (6 سا)
- ممنوع التدخين أو استهلاك التبغ على الأقل 6 ساعات قبل الدراسة
- لا أطعمة / مشروبات تحتوي على كحول أو كافيين أو غنية بالبوليفينول (كاكاو، شاي، عصائر الفاكهة لمدة 12 ساعة)
- لا توجد فيتامينات لمدة 72 ساعة على الأقل
- تجنب الأدوية الأدوية الفعالة وعائيًا في صباح يوم الدراسة مع ملاحظ بعناية استخدام وتوقيت أي عقاقير

- لا تمارين قبل 12 ساعة من الاختبار
- غرفة هادئة يمكن التحكم في درجة حرارتها
- في الإناث، يجب إجراء دراسات متكررة في وقت الدورة الشهرية نفسه (التوقيت المثالي في الأيام 1–7 من الدورة الشهرية)
- الراحة لمدة 10 دقائق على الأقل قبل القياسات
- وضعية الاضجاع
- الذراع بوضعية راحة مع وجود دعامة تحتها مع وجود الشريان المصور على مستوى القلب
- يجب إجراء الاختبار في الوقت من اليوم نفسه (لاسيما إذ كرر اختبار لاحقاُ)

– وضع الكف مقياس ضغط الدم و وقت انسداد الكفة :

- وضع الكفة على بعد 1–2 سم من ثنية الكوع
- وضع الكفة القريب يؤثر في تقدير الاستجابة لموسع الأوعية
- وقت الانسداد: 5 دقائق (المدة الأقصر يخفف من استجابة مشعر (FMD))
- نفخ الكف إلى ما لا يقل عن 50 مم زئبق فوق الضغط الانقباضي

اختيار الموقع تصوير :

- الشريان العضدي بقطر أدنى (عادة أكبر من 2 مم). يصعب قياس الشرايين الصغيرة ومع أن التغيرات المطلقة في القطر تتوافق مع التغيرات النسبية الكبيرة
- إذا خطط للقياسات المتكررة، فيجب تكرار الموقع – ويفضل استخدام المعالم التشريحية

الحصول على الصور:

- تصوير طولاني بوساطة الموجات فوق الصوتية عالية الدقة (7.5–12 ميجاهرتز)

- يجب تحقيق فراغ واضح بين جدار الشرايين الأمامي والخلفي
- يحصل على قياسات القطر في نهاية الانبساط أو متوسطها على مدى دورة القلب
- تسجيل القطر عند البداية لمدة دقيقة واحدة على الأقل
- الاستحواذ المتزامن لتقدير قوى إجهاد القص باستخدام الدوبلر النبضي (التحفيز)، إذا كان ذلك ممكنًا.
- يجب أن تكون زاوية التصوير أقل من 60

القياس:

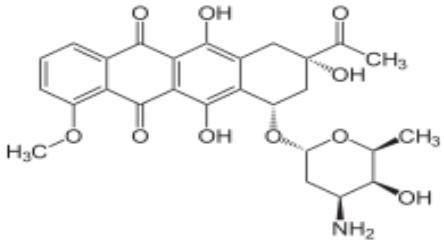
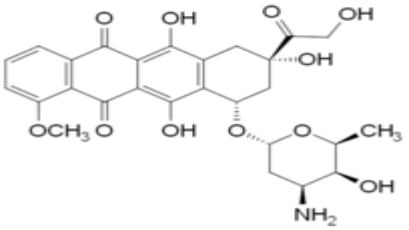
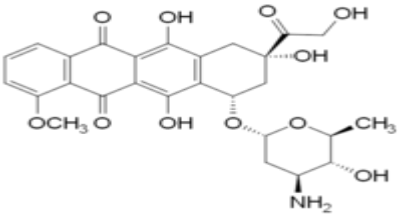
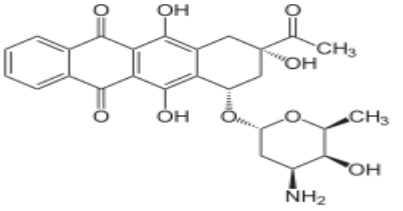
- يجب استخدام الكشف الآلي عن حواف الشريان
- ذكر النتيجة نسبةً مئوية قصوى إلى تغيير من قطر خط الأساس (الأكثر قابلية للتكرار)
- ذكر أيضا قطر خط الأساس، التغيير المطلق
- توصيف المنبه المسبب للتغير (ذكر مشعر تكامل وقت سرعة التدفق على الدوبلر النبضي)

الفصل الثاني: انتراسيكلينAnthracyclines

1– لمحة عامة :

1– 1 مقدمة

الانتراسيكلين هي فئة من عقاقير العلاج الكيميائي تستخدم لعلاج السرطان. تستخدم لعلاج مجموعة واسعة من السرطانات الصلبة وسرطانات الدم. أهم أنواع الانتراسيكلين سريريًا هي دوكسوروبيسين وداونوروبيسين وإبيروبيسين وإيداروبيسين، كما مبين في الجدول (2).

	داونوميسين يستخدم في ابيضاض الدم النخاعي الحاد (AML)ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد(ALL) ، ابيضاض الدم النقوي المزمن(CML) ، وساركوما كابوزي
	دوكسوروبيسين يستخدم في سرطان الثدي والرئة والمبيض والكبد والغدة الدرقية وسرطان الدم والأورام اللمفاوية
	إبيروبيسين يستخدم في سرطانات الثدي والمبيض والمعدة والرئة والأورام اللمفاوية.
	اداروبيسين يستخدم في ابيضاض الدم النخاعي الحاد (AML).

الجدول (2): أهم أنواع الانتراسيكلين سريريًا.

تعمل الأدوية أساسًا عن طريق الإقحام مع الحمض النووي والتدخل في استقلاب الحمض النووي وإنتاج الحمض النووي الريبي.

ترجع السمية الخلوية في المقام الأول إلى تثبيط توبويزوميراز بعد أن يتسبب في حدوث كسر في الحمض النووي، وهذا يمنع التئام الكسر ويؤدي إلى موت الخلية.

التركيب الأساسي للانتراسكلين هو جزيء رباعي الحلقات له عمود فقري أنثراكينون متصل بشق سكر بوساطة ارتباط جليكوزيد. عندما تلتقطها خلية، تقطع بنية الحلقة الأربعة بين أزواج قواعد الحمض النووي، على حين أنه يجلس السكر داخل الأخدود الصغير ويتفاعل مع أزواج القاعدة المجاورة [109].

داونوميسين هو دواء اكتشف في أوائل الستينيات. عزل من سلالة Streptomyces peucetius بوساطة دي ماركو وزملاؤه الذين يعملون في مختبرات أبحاث فارميتاليا في إيطاليا الذين أطلقوا عليها داونوميسين. في الوقت نفسه تقريبًا اكتشف دوبوست وزملاؤه في فرنسا المركب وأطلقوا عليه اسم روبيدوميسين. أعتمد داونوروبيسين كاسم دولي في البداية، لوحظ أن له نشاطًا ضد أورام الفئران، ثم في التجارب السريرية وجد أنه فعال ضد اللوكيميا والأورام اللمفاوية [109].

يختلف Doxorubicin عن daunorubicin فقط عن طريق إضافة مجموعة الهيدروكسيل في موضع الكربون. يغير هذا التعديل نشاط الدواء تغيرًا كبيرًا وهذا يجعله فعالًا للغاية ضد مجموعة واسعة من الأورام الصلبة وسرطان الدم والأورام اللمفاوية [110].

كانت أولى أنواع الانتراسيكلين ناجحة جدًا لدرجة أنه أنتج آلاف من نظائرها في محاولات للعثور على مركبات ذات تطبيقات علاجية محسنة. أعتمد الإيبيروبيسين والإيداروبيسين فقط للاستخدام في أنحاء العالم. يحتوي Epirubicinعلى نشاط مشابه لدوكسوروبيسين، إلا أنه يقلل من الآثار الجانبية السامة للقلب. إنIdarubicin هو نوع قابل للذوبان في الدهون من daunorubicin ومتوفر بيولوجيا عن طريق الفم.

مع مرور 50 عامًا على اكتشاف الانتراسيكلين، ومع التطورات الحديثة في تطوير العلاجات المستهدفة للسرطان، فإن مايقارب 32٪ من مرضى سرطان الثدي، و57٪–70٪ من مرضى سرطان الغدد الليمفاوية المسنين و 50–60٪ من سرطان الأطفال يعالجون المرضى بالانتراسيكلين [110].

1–2 آلية العمل

درس الانتراسيكلين على نطاق واسع لتفاعلاتها مع المكونات الخلوية وتأثيرها في العمليات الخلوية. ويشمل ذلك دراسات في الخلايا المستنبتة وفي أنظمة حيوانية كاملة. وثق عدد لا يحصى من التفاعلات الخلوية الدوائية في المؤلفات العلمية، وهي تختلف فيما يتعلق بخصائص الخلايا المستهدفة، وجرعة الدواء، والوسائط الدوائية المنتجة. نظرًا إلى أنه يمكن ملاحظة آليات العمل الواقعية، فإن الآليات اللاحقة التي تحدث عند تركيزات الأدوية ذات الصلة سريريًا هي الأكثر أهمية.

إقحام الحمض النووي:

يلتقط جزيء الانتراسيكلين بسهولة بوساطة الخلايا ويترجم إلى نواة. يحتوي جزء الكروموفور للانتراسيكلين على وظيفة إقحام ويدرج بين زوج القاعدة المجاور من الحمض النووي. تمنع وظيفة الإقحام تخليق الحمض النووي الريبي (DNA) والحمض النووي الريبي (RNA) في الخلايا شديدة التكرار، ومن ثمّ تمنع عمليات النسخ والنسخ المتماثل. غالبًا ما تتضح سمية الانتراسيكلين مثل سمية توبويزوميراز– II في تركيزات الأدوية ذات الصلة سريريًا.

Topoisomerase–II هو إنزيم يخلق DNA مزدوج الشريطة مؤقتًا (dsDNA) يكسرها ويعيد ختمها بعد إدارة التواء لفائف DNA الفائقة. يقحم الانتراسيكلين في الحمض النووي، ويشكل مركب انتراسيكلين–دنا–توبويزوميراز II مستقر ومن ثمّ "يسمم" الإنزيم ويعيق ارتباط فواصل الحمض النووي المزدوجة الشريطة. يعزز تلف الحمض النووي بوساطة topoisomerase–II هذا لاحقًا توقف النمو، ويجند آلات إصلاح الحمض النووي. عندما تفشل عملية الإصلاح، تبدأ عملية موت الخلية المبرمج [111].

أنواع الأكسجين التفاعلية:

يمكن أن تخضع مجموعة الكينون في الانتراسيكلين لتفاعلات الأكسدة والاختزال لتوليد أنواع أكسجين تفاعلية (ROS) في وجود الإنزيمات المؤكسدة مثل اختزال السيتوكروم P450، نازعة الهيدروجين NADH وأوكسيديز الزانثين. ينتج عن تحويل كينون إلى سيميكوينون جذور حرة تتفاعل بنشاط مع الأكسجين لتوليد أكاسيد فائقة وجذور هيدروكسيل وبيروكسيدات فضلًا عن ذلك، فإن توافر الحديد الخلوي يحفز تفاعلات الأكسدة والاختزال ويولد أيضًا أنواع ROS. ينتج عن ROS المفرط الذي لا يمكن إزالة السموم منه الإجهاد التأكسدي، وتلف الحمض النووي، و بيروكسيد الدهون وهذا يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج. بوساطة رابطة تسهمية واحدة بارتباط أميني من amino–'3 من daunosamine إلى amino exocyclic من الجوانين. يمكن أن يؤدي إمداد الفورمالديهايد خارج الخلية باستخدام عقاقير أولية لإطلاق الفورمالديهايد إلى تعزيز تكوين تقارب الحمض النووي التسهمي. ثبت أن هذه المقاربات تمنع عوامل النسخ المحددة لـ GpC وتحفز استجابات موت الخلايا [112].

سم Topoisomerase–II: هذه هي الآلية الأكثر قبولًا إلى حد بعيد لشرح عمل الانتراسيكلين إذ أن سمية توبويزوميراز –2 تتجلى في تركيزات الأدوية ذات الصلة سريريًا. Topoisomerase–II هو إنزيم يخلق دنا مؤقتًا مزدوج الشريطة(dsDNA) يتكسر ويعيد ختمها بعد إدارة التواء لفائف الحمض النووي الفائقة. يقحم الانتراسيكلينات الحمض النووي، ويشكل مركب انتراسيكلين–دنا–توبويزوميراز II مستقر ومن ثمّ 'تسمم' الإنزيم وإعاقة ارتباط فواصل الحمض النووي المزدوج الشريطة. يؤدي تلف الحمض النووي بوساطة topoisomerase–II هذا لاحقًا إلى تعزيز توقف النمو، وتجنيد آلات إصلاح الحمض النووي. عندما تفشل عملية الإصلاح، تبدأ الآفات في موت الخلايا المبرمج [112].

تشكيل DNA adduct :

يمكن أن تشكل الانتراسيكلين أيضًا روابط مع الحمض النووي بوساطة رابطة تسهمية واحدة بارتباط أميني من 3'–أمينو من الداونوزامين إلى أمينو خارج الحلق من الجوانين. يمكن أن يؤدي إمداد الفورمالديهايد خارج الخلية

باستخدام عقاقير أولية لإطلاق الفورمالديهايد إلى تعزيز تكوين تقارب الحمض النووي التسهمي. وقد ثبت أن هذه المقاربات تمنع عوامل النسخ المحددة لـ GpC ، وتحفز استجابات موت الخلايا المبرمج [113].

1-3 الآثار الجانبية [114]:

- الحساسية
- السعال الشديد
- حساسية للضوء
- فرط تصبغ الجلد والأظافر
- بحة في الصوت
- احمرار الوجه
- إعياء
- ألم المفاصل
- ألم أو صعوبة تبول
- الإسهال المستمر

آثار جانبية أقل شيوعًا [114]:

- براز أسود / قطراني أو دموي
- النوبات
- نخر الأنسجة أو الموت
- عدم انتظام ضربات القلب
- فقر دم
- نقص العدلات
- ضيق التنفس بسبب قصور القلب الاحتقاني

- وذمة في الكاحلين أو القدمين بسبب قصور القلب الاحتقاني
- انخفاض في كسر الحجمي البطين الأيسر (LVEF) أكبر من 10٪أو يساويها
- اعتلال عضلة القلب
- السمية الكبدية
- متلازمة انحلال الورمي

1-4 مضادات استطباب [114]:

- رد فعل تحسسي سابق أو تأق
- الحمل أو إذا كنت تخطط إلى حمل (مضاد استطباب نسبية – يجب استخدامها لعلاج السرطان في أثناء الحمل عند الإشارة إليها بوصفها عامل خط أول)
- العدوى الفيروسية أو البكتيرية النشطة الحالية
- القصور الكبدي الشديد و / أو البيليروبين الكلي في الدم يزيد عن 5.0 مجم / ديسيلتر
- احتشاء عضلة القلب في آخر 30 يومًا قبل العلاج
- المعالجة المسبقة بجرعة قصوى قدرها 550 مجم / م 2 بدوكسوروبيسين أو عوامل انتراسيكلين أخرى
- لم يحسن الخلل الوظيفي الانقباضي / اعتلال عضلة القلب في العلاج الطبي
- الإدارة العضلية أو تحت الجلد

2- السمية القلبية لانتراسيكلين:

تعريف: لا يوجد تعريف موحد لما يشكل سمية القلب التي يسببها الانتراسيكلين. إذ يؤثر غياب المعايير الموحدة في وتيرة التشخيص وحسن توقيته. في الممارسة السريرية، كانت حالات اعتلال عضلة القلب الناجم عن الانتراسيكلين هي الأكثر شيوعًا حدد نتيجة لتشخيص قصور القلب الجديد (HF) و / أو اكتشاف فشل القلب الأيسر ضعف البطين (LV) في الأفراد المعرضين في الأفراد المعرضين. الكسر القذفي LVEF هو المقياس

الأكثر شيوعًا يستخدم للكشف عن السمية القلبية، مع أن القيمة التي كانت تستخدم لتحديد انخفاض كبير في LVEF قد تباينت على تباينًا واسعًا [115].

ومع ذلك، يجب أن يكون الأطباء على دراية بكون التدبير العلاجي محدود للسمية القلبية الناجمة عن الانتراسيكلين التي تعتمد إلى حد كبير وفق التوصيات الحالية على اكتشاف انخفاض في LVEF أو أعراض وعلامات HF. على حين أنه السمية القلبية هي مصطلح أوسع من الخلل الوظيفي القلبي (الذي ينعكس أساسًا بوساطة LVEF المنخفض) لأنه يشمل أي إصابة قلبية ناتجة عن التعرض إلى سموم. إذ أظهرت البيانات وجود إصابة قلبية ثابتة تقريبًا [115].

تتمثل القيود الأخرى لـ LVEF في أنه يتأثر بظروف عابرة، مثل التحميل القبلي، والحمل البعدي، والحالة الأدرينالية، ويخضع إلى تقويم الشخصي. على حين أن نهجنا لتشخيص السمية القلبية لا يزال يعتمد إلى حد كبير على LVEF، قد تكون العلامات الأخرى السابقة والأكثر حساسية مفيدة في إثارة القلق ويمكن أن تؤدي إلى زيادة مراقبة LVEF [115].

2-1 نسبة حدوث تسمم القلب الناجم عن الانتراسكيلين:

مع أن انتشار الدوكسوروبيسين بوصفه أحد أكثر عوامل العلاج الكيميائي فاعلية، فقد لوحظ في وقت مبكر أن استخدامه كان معقدًا بسبب تطور قصور القلب. في تحليل رجعي أجري في عام 1979 لأكثر من 4000 مريض تلقوا دوكسوروبيسين أجراه فون هوف وزملاؤه، طور 2.2 ٪ من المرضى علامات وأعراض سريرية لفشل القلب الاحتقاني. ونظرًا إلى أن الدراسة استندت على علامات وأعراض قصور القلب الاحتقاني التي حددها الطبيب، لم يحدد النقص في وظيفة البطين الأيسر من دون ظهور أعراض علنية، واعترف المؤلفون بإن حدوث خلل في البطين الأيسر تحت السريري الناجم عن الأدوية قد يكون أعلى. استمرت هذه الدراسة لإثبات أن أحد أكبر المحددات لتطور قصور القلب هو الجرعة التراكمية من دوكسوروبيسين، مع زيادة حادة في انتشار قصور القلب بجرعة تراكمية قدرها 550 مجم / م2. تعد الجرعة التراكمية للانتراسيكلين عاملًا سريريًا يستمر حتى اليوم

للتنبؤ بتطور قصور القلب. فضلًا عن ذلك، أدى استخدام جرعات أصغر مقسمة إلى تقليل احتمالية الإصابة بقصور القلب [116].

قامت الدراسات اللاحقة بقياس التغيرات في كسر الحجمي للبطين الأيسر (LVEF) اللاحق للعلاج الكيميائي بال انتراسيكلين وأكدت أن الانخفاض في LVEF معتمد على الجرعة التراكمية, أي الجرعة المعطاة كاملة على مدى الحياة وتقدر بالميليجرام منسوبة إلى مساحة سطح الجسم المقدر بالمتر المربع، لاسيما عند الجرعات التراكمية من دوكسوروبيسين 350 مجم/م2. بالنسبة إلى جزء الأكبر، كان هذا الانخفاض في وظيفة البطين الأيسر غير مترافق مع أعراض، وفي حال عدم تجاوز السمية القلبية المعتدل (أي انخفاض في LVEF بنسبة أقل من 15٪ مع وظيفة LVEF مطلقة بين 30 و 45٪)، فإن استقرار متوقع في وظيفة يحدث عمومًا مع التوقف عن العلاج بالانتراسيكلين [117].

في تحليل بأثر رجعي لثلاث تجارب على علاج دوكسوروبيسين لسرطان الثدي أو سرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة (تجارب متعددة المراكز) التي قيس LVEF فيها عن طريق تصوير الأوعية الدموية بالنويدات المشعة المتوازنة (ERNA) أظهر أن 5.1 ٪ من المرضى لديهم دليل على قصور القلب الاحتقاني أو انخفاض كبير في وظيفة البطين الأيسر وأكدوا الاعتماد التراكمي للجرعة من دوكسوروبيسين السمية القلبية. علاوة على ذلك، على عكس الدراسات السابقة، فقد أظهروا زيادة خطر الإصابة بالسمية القلبية عند تناول جرعات تراكمية من دوكسوروبيسين أكبر من 300 مجم / م2، التي كان يُنظر إليها سابقًا أنه من غير المحتمل أن تسبب ضعف البطين الأيسر (الجدول 3). ومن المثير للاهتمام، أنه يمكن ملاحظة التغيرات النسيجية المرضية في عينات خزعة شغاف القلب من المرضى الذين تلقوا جرعة تراكمية ابتداءً من 240 مجم / م2 من دوكسوروبيسين [118].

يبين الجدول (3) المخاطر المتعلقة بالجرعة لقصور القلب الاحتقاني الناجم عن الدوكسوروبيسين (بناءً على بيانات من 1—2).

الجرعة التراكمية (مجم / م2)	المرضى الذين يعانون من)قصور القلب الاحتقاني) ٪	حدوث انخفاض في الكسر القذفي للبطين الأيسر (٪)
100(Adriamycin)	0	0.5
150(Adriamycin)	0.2	7
300(Adriamycin)	0.6	16
400(Adriamycin)	5 −3	32
550(Adriamycin)	26 −7	65
700(Adriamycin)	48 −18	86
(Idarubicin (>90 mg/m	18−5	
)Epirubicin(>900 mg/m(	11.4−0.9	
Mitoxantrone (>120 mg/m)	2.6	
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m)	2	

الجدول (3): يبين المخاطر المتعلقة بالجرعة لقصور القلب الاحتقاني الناجم عن الدوكسوروبيسين.

إذ يُعرَّف الانخفاض في LVEF بأنه :انخفاض في القيمة المطلقة بنسبة 20 في المئة على الأقل في LVEF من القياس عند نقطة البداية دون الرجوع إلى الحد الأدنى المعين للوظيفة الطبيعية، انخفاض في القيمة المطلقة بنسبة 10 في المئة على الأقل في LVEF من القياس عند نقطة البداية وإلى أقل من الحد الأدنى المعين للوظيفة الطبيعية، انخفاض في القيمة المطلقة LVEF لما لا يقل عن 5 % دون من الحد الأدنى للمؤسسة من الطبيعي، أو حدوث قصور في القلب [119].

تحدث هذه السمية التدريجية للقلب عادة بعد الانتهاء من العلاج بال انتراسيكلين، وقد تظهر في سنة واحدة من الانتهاء من العلاج (عند البداية السمية المزمنة للقلب في وقت مبكر) أو بعد سنوات عديدة من اكتمال العلاج الكيميائي (عند البداية السمية المزمنة للقلب متأخرًا). هذا الجانب الخاص من السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين له أهمية لاسيما في البالغين الناجين من الأورام الخبيثة لدى الأطفال, ما يصل إلى 65 ٪ من المرضى الذين عولجوا بالدوكسوروبيسين من أجل ورم خبيث في مرحلة ما في الطفولة يمكن أن يكون لديهم دليل في إيكو القلب على اضطراب وظيفة انقباضية للبطين الأيسر. في دراسة الناجين من سرطان الأطفال، دراسة أجريت على 14358 ناجيًا لمدة 5 سنوات من الأورام الخبيثة في مرحلة الطفولة، ارتبط استخدام 250 ملغ/ م2 من الانتراسيكلين بزيادة خطر الإصابة بقصور القلب الاحتقاني بمقدار 2.4 ضعف مقارنةً بالمرضى الذين لم يتلقوا الانتراسيكلين. زاد هذا الخطر إلى 5.2 أضعاف باستخدام ≤250 مجم / م2 من دوكسوروبيسين. في المرضى البالغين المصابين بسرطان الثدي الذين عولجوا بالعلاج الكيميائي المساعد الذي يشمل الانتراسيكلين أظهر أن متوسط التغيير المطلق في LVEF من خط الأساس كان −5.5٪ بعد سبع سنوات من تلقي الانتراسيكلين [120].

فضلًا عن هذه السمية القلبية المتأخرة، وصف شكل نادر من السمية القلبية الحادة بأنتراسيكلين في عدة حالات سريرية موثقة او دراسات لسلسلة صغيرة من المرضى. قد تشمل مظاهر هذه السمية القلبية المميتة التهاب التامور ولانظميات فضلًا عن ضعف وظيفة البطين الأيسر. على عكس السمية القلبية المتأخرة للانتراسيكلين، لوحظ حدوث تحسن في وظيفة البطين الأيسر في بعض المرضى. علاوة على ذلك، قد تتضمن الآلية المسؤولة عن السمية الحادة استجابة التهابية، التي تختلف عن السبب المقبول عمومًا للتسمم القلبي المزمن بال انتراسيكلين. اقترحت حالة سريرية موثقة حديثًا أن العلاج باستخدام الانتراسيكلين قد يؤدي أيضًا إلى اعتلال عضلة القلب الناجم عن الإجهاد (تاكوتسوبو) [8].

يمكن وصف السمية القلبية في العلاج الكيميائي إما من النوع 1 أو النوع 2 من السمية القلبية بناءً على تأثير العامل على خلايا عضلة القلب. تحدث السمية القلبية من النوع الأول بسبب موت خلايا عضلة القلب، إما

بالنخر أو موت الخلايا المبرمج، ونتيجة لذلك لا يمكن عكسها. تحدث السمية القلبية من النوع الثاني بسبب اختلال وظيفي عضلة القلب بدلًا من موت الخلايا ومن ثمّ يمكن عكسها. تشمل السمية القلبية طويلة المدى التي تسببها الانتراسيكلين موت خلايا عضلة القلب، ومن ثمّ فهي تمثل سمية من النوع الأول. سمح فهم مسببات هذه السمية القلبية بتطوير استراتيجيات وقائية لمكافحة تطور الأذية القلبية الدائمة [121].

2-2 أنواع سمية القلب [118]:

- النوع 1: أذية عضلة القلب غير قابل للعكس، يعتمد على الجرعة (أي انتراسيكلينات)
- النوع 2: أذية عضلة القلب القابل للعكس، مستقل عن جرعة (مثل تراستوزوماب)
- النوع 3 أذية متعلقة بالداء الإكليلي مثل التعرض إلى إشعاع أوالتشنج (مثل العلاج الإشعاعي و 5- فلورويوراسيل.)
- النوع 4 متفرقات تتعلق بالتهاب العضلة القلبية أو اعتلال العضلة القلبية المتعلق بالشدة (مثل-5 فلورويوراسيل و مثبطات التيروزين كيناز)
- النوع 5 غير المباشر هو ثانوي لاضطرابات التوصيل، وعدم انتظام ضربات القلب، وارتفاع ضغط الدم (فلورويوراسيل، والعلاج القائم على البلاتين).

2-3 آلية حدوث السمية القليبة

لطالما عدت خلايا عضلة القلب الهدف الرئيس للتأثير السام للانتراسيكلين في القلب، إذ ينتج عن أذيتها التطور التدريجي لقصور القلب. ومع ذلك، في الآونة الأخيرة، حددت أنواع أخرى من الخلايا – مثل الخلايا السلفية للقلب، والأورمات الليفية القلبية، والخلايا البطانية – كأهداف إضافية محتملة، وهذا يخلق سيناريو أكثر تعقيدًا ومثيرًا للاهتمام في التسبب في اعتلال عضلة القلب الناجم عن الانتراسيكلين حتى الآن، الآليات الرئيسة، ذات التأثير المحتمل ودرجة المشاركة في أنواع الخلايا المختلفة، هي الإجهاد التأكسدي، وتلف الحمض النووي، والشيخوخة، وموت الخلايا [117].

يُعزى تلف الخلايا العضلية سابقًا إلى إنتاج جزيئات الأكسجين التفاعلي السام (ROS) وزيادة الإجهاد التأكسدي، وهذا يؤدي إلى أكسدة الدهون في الأغشية، وهذا يؤدي إلى تجويف، وتلف لا رجعة فيه، واستبدال الخلايا العضلية بالأنسجة الليفية. ومع ذلك، من غير المرجح أن يكون الإجهاد التأكسدي الوسيط الوحيد لتلف خلايا عضلة القلب، لأن العلاج باستخدام كاسحات ROS لم يمنع باستمرار السمية القلبية المرتبطة بالدوكسوروبيسين [117].

لا تزال الآليات المحددة للتسمم القلبي الانتراسيكلين غير واضحة. تتمثل إحدى الآليات المحتملة في توليد جزيئات الأكسجين التفاعلية (ROS)، والتغيرات في استقلاب الحديد، وإشارات الكالسيوم. في عام 2014، تمت الإشارة إلى توبويزوميراز (أعلى) β2 كوسيط حاسم للتأثير السام على القلب للانتراسيكلين. يمكن لـ Top2 فك خيوط الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA) في أثناء تكرار الحمض النووي أو النسخ أو إعادة التركيب. يتسبب تثبيط الانتراسيكلين لـ Top2β في حدوث خلل وظيفي الميتوكوندريا ويؤدي إلى تنشيط مسارات موت الخلايا ونواتج جزيئات الأكسجين التفاعلية [115].

على حين أن الآليات الأولية المسؤولة عن فعالية دوكسوروبيسين في قتل الخلايا السرطانية سريعة الانقسام مرتبطة بتلف الحمض النووي، فإن سمية دوكسوروبيسين التي تتعرض لها خلايا عضلة القلب مرتبطة بتكوين الجذور الحرة الناجمة عن استقلاب الدوكسوروبيسين. تحديدًا، فإن استقلاب الدوكسوروبيسين بوساطةNADH ديهيدروجيناز في مركب الميتوكوندريا التنفسي 1، يشكل مركبات تتفاعل تالياً مع الأكسجين الجزيئي لتشكيل جذور الأكسيد الفائقة. بعد ذلك، ينتج عن دورة الأكسدة إنتاج بيروكسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيل. فضلًا عن ذلك، قد يؤدي تكوين معقدات دوكسوروبيسين والحديد إلى تحفيز تفاعل Fenton (تحويل محفز لبيروكسيد الهيدروجين إلى شق هيدروكسيل) وهذا يؤدي إلى توليد جزيئات الأكسجين التفاعلية. من المحتمل أن تكون خلايا عضلة القلب هي الأكثر حساسية لهذا الإجهاد المؤكسد الذي يسببه دوكسوروبيسين بسبب اعتمادها الكبير على استقلاب الركائز المؤكسدة إذ أن الجزء الأكبر من الخلية العضلية القلبية تتكون من الميتوكوندريا مقارنة بالخلايا

السرطانية التي تعتمد على تحليل الجلوكوز. في الواقع، إن الضرر المؤكسد بوساطة دوكسوروبيسين في الخلايا السرطانية لا يُلاحظ إلا عند تركيزات دوكسوروبيسين عالية جدًا [122].

أظهرت الدراسات على الفئران المعدلة وراثيًا أيضًا أهمية العمل على تخفيف إنتاج جزيئات الأكسجين التفاعلية في سياق تخفيف التأثيرات السامة للقلب لدوكسوروبيسين. إذ أن الإفراط في التعبير عن ديسموتاز الفائق المعتمد على المنغنيز (Mn–SOD) قلل من موت الخلايا المبرمج وحسن وظيفة البطين الأيسر في الفئران المعالجة بدوكسوروبيسين على حين أنه يؤدي حذف Mn–SOD عمل على تعزيز التأثيرات القلبية لدوكسوروبيسين. أظهر الدراسات الأخيرة أن استقلاب دوكسوروبيسين في خلية عضلة القلب ينطوي على تنشيط عامل النسخ، مستقبلات أريل الهيدروكربونية، وهذا يزيد من التعبير عن بروتينات المحللة للدواء. وأدى حذف هذه المستقبلات من الفئران إلى زيادة جزيئات الأكسجين التفاعلية وموت المبرمج لخلايا عضلة القلب استجابةً إلى علاج بالدوكسوروبيسين فضلًا عن زيادة تدني وظيفة البطين الأيسر. علاوة على ذلك، وجد أن حذف البروتينات التي يمكن أن تحفز إنتاج الجذور الحرة من دوكسوروبيسين (على سبيل المثال، سينثاز أكسيد النيتريك 3) يمكن أن يمنع التدهور في وظيفة البطين الأيسر بعد علاج دوكسوروبيسين [123].

تشير الدراسات اللاحقة إلى أن إنزيم توبويزوميراز (Top2). في الخلايا السرطانية، يستهدف دوكسوروبيسين إنزيم Top2. Doxorubicin يربط كل من Top2 و DNA لتشكيل مركب انقسام Top2– دوكسوروبيسين–DNA، الذي يؤدي إلى موت الخلية. تعبر خلايا عضلة القلب في الثدييات البالغة عن Top2–beta، ولكن ليس Top2–alpha. يمكن لمركب Top2–beta–doxorubicin–DNA أن يحفز انكسارات الحمض النووي المزدوجة، وهذا يؤدي إلى موت الخلايا. الفرضية القائلة بإن اعتلال عضلة القلب بوساطة دوكسوروبيسين توسط بوساطة Top2–beta في خلايا عضلة القلب تدعمها دراسات الفئران التي توضح أن حذف خلايا عضلة القلب المحددة للجين Top2b (الذي يشفر إنزيم Top2–beta) يحمي خلايا عضلة القلب من دوكسوروبيسين الذي يسببه فواصل الحمض النووي. والتغييرات في الترنسكريبتوم المسؤولة عن تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية، وتحمي الفئران من الإصابة بفشل القلب التدريجي الناجم عن الدوكسوروبيسين [124].

تتسبب جزيئات الأكسجين التفاعلية أيضًا التي تنتج عن طريق استقلاب دوكسوروبيسين في الخلايا العضلية القلبية في موت الخلايا بموت الخلايا المبرمج. تحديدًا، يتسبب علاج دوكسوروبيسين لخلايا عضلة القلب في تنشيط كاسباس 9 وكاسبيز 3 علاوة على ذلك، يرتبط دوكسوروبيسين مباشرة بفوسفوليبيد الميتوكوندريا، الكارديوليبين، وهذا يعطل ارتباط بروتينات غشاء الميتوكوندريا الداخلية مع كارديوليبين، الأمر الذي يعزز إطلاق السيتوكروم سي استجابةً إلى إجهاد المؤكسد [125].

يتوسط في تنشيط موت الخلايا المبرمج بوساطة دوكسوروبيسين جزئيًا عن طريق تنشيطp38 MAPK. مع أن وجود دليل على أنه في وقت مبكر بعد التعرض إلى دوكسوروبيسين، يزداد التعبير عن البروتينات المضادة للموت المبرمج للخلايا، Bcl-XL و Bcl-2 لكن هذا الأمر يتبعه لاحقًا بانخفاض في التعبير، إذ أن زيادة التعبير عن Bcl-XL أو Bcl-2 يمكن أن يحمي من السمية القلبية التي يسببها دوكسوروبيسين [126].

يحدد حدوث موت الخلايا العضلية القلب بالتوازن بين المسارات السامة للخلايا المذكورة أعلاه والمسارات الواقية للخلايا وفهم هذه المسارات الوقائية للخلايا قد يوفر نظرة ثاقبة إلى علاجات الجديدة التي قد تقلل من سمية الانتراسيكلين. يمكن أن يتسبب العلاج بمضادات الأكسدة في تنشيطAkt، وقد ثبت أن زيادة نشاط Akt يحسن وظيفة البطين الأيسر بعد العلاج بدوكسوروبيسين. علاوة على ذلك، تشمل التأثيرات الوقائية لتنشيطAkt تثبيط موت الخلايا المبرمج، بتعطيل تنشيط caspase 9 و caspase 3. فضلًا عن ذلك، يرتبط تنشيط Akt بزيادة التعبير عن البروتين المضاد للخلايا2-Bcl. من الأهمية السريرية، أظهرت إحدى الدراسات أن-neuregulin 1β، erbB2، ينشط Akt في الخلايا العضلية القلبية للجرذان ويقلل من اضطراب الخلايا العضلية. يعد ErbB2 هدفًا لعامل العلاج الكيميائي، trastuzumab، الذي يُعتقد أنه يعطل إشارات مستقبلات erbB2 في خلايا سرطان الثدي، وقد ثبت أيضًا أن trastuzumab يسبب ضعف البطين الأيسر هو الآخر [127].

2-4 تحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بتسمم القلب الناجم عن الانتراسيكلين:

كما لوحظ أعلاه، فإن أكبر عامل خطر لتسمم القلب الناجم عن الانتراسيكلين هو الجرعة التراكمية. فضلًا عن الجرعة التراكمية، حددت عوامل خطر أخرى تزيد من خطر السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين، بما في

ذلك التطرف في العمر، والجنس الأنثوي، وقصة تشعيع منصف سابقة، وارتفاع ضغط الدم، علاج مرافق بسيكلوفوسفاميد، أو تراستوزوماب، أو باكليتاكسيل، ووجود أمراض القلب. من الأمور ذات الأهمية الخاصة التفاعل بين الانتراسيكلين، مثل دوكسوروبيسين، وتراستوزوماب، نظرًا إلى استخدام الشائع نسبيًا للأخير في العلاج المساعد لسرطان الثدي. أظهرت مراجعة حديثة لتجربتين كبيرتين تقارن استخدام العلاج الكيميائي مع دوكسوروبيسين وسيكلوفوسفاميد بمفردهما مع استخدام هذين العاملين فضلًا عن عقار تراستوزوماب المساعد حدوث قصور القلب الاحتقاني بنسبة 0.45٪إلى علاج الكيميائي وحده مقابل 2.0٪إلى علاج الكيميائي فضلًا عن تراستوزوماب مساعدًا على حين أنه أن المرضى الذين يعانون من ضعف البطين الأيسر الموجود مسبقًا معرضون لخطر متزايد من الإصابة بسمية القلب التي يسببها الانتراسيكلين، تشير دراسة واحدة على الأقل إلى أن الانخفاض الكبير في LVEF من القيمة الأساسية لا يحدث إلا في الجرعات التراكمية التي تصل إلى 350 مجم / م 2، ومع ذلك، المراقبة المتكررة لوظيفة البطين الأيسر أمر ضروري [128].

نظرًا إلى أن السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين هي نوع من السمية القلبية من النوع الأول، فمن المتوقع أن يحدد اكتشاف إصابة خلايا عضلة القلب هؤلاء المرضى الذين قد يستمرون في تطوير ضعف البطين الأيسر. على حين أنه حقق في العديد من المشعرات المخبرية، فإن التروبونين I لديه أكبر دليل على اكتشاف التغيرات في وظيفة البطين الأيسر مبكرًا. دراسات بوساطة .Cardinale et al أظهر أن المرضى الذين يتلقون جرعة عالية من علاج دوكسوروبيسين و لديهم زيادة في تروبونين البلازما ≤0.5 نانوغرام / مل 12–72 ساعة بعد العلاج مع دوكسوروبيسين كان لديهم انخفاض أكبر في LVEF بعد 7 أشهر. فضلًا عن ذلك، فإن الأفراد الذين لديهم زيادة مستمرة في التروبونين 1 بعد العلاج ب انتراسيكلين لديهم انخفاض أكبر في LVEF مقارنةً بأولئك الذين لديهم فقط إطلاق تروبونين 1 مبكرًا [129].

من المعقول أن نفترض أنه قد يكون هناك استعداد وراثي لتطوير السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين في بعض المرضى وهناك قدر كبير من الاهتمام في تحديد تعدد الأشكال الجينية المرتبطة بحساسية أكبر إلى تأثيرات السامة للقلب للانتراسيكلين. في دراسة أجريت على مرضى ليمفوما اللاهودجكين، وجد Wojnowski et

al. تقويم تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة في 82 جينًا مرشحًا افترضوا أنه قد يكون مرتبطًا بتطور السمية القلبية للانتراسيكلين. حددوا تعدد الأشكال في الجينات التي تشفر ثلاثة بروتينات (H) NAPD :أوكسيديز، المسؤول عن توليد أنواع الأكسجين التفاعلية، وناقلات تدفق دوكسوروبيسين MRP1 و MRP2 على حين أنه ركزت هذه الدراسات على مجموعة معينة من الجينات، لم تكن هناك دراسات ارتباط على مستوى الجينوم لتحديد الجينات الأخرى التي قد تحدد الأفراد المعرضين إلى خطر متزايد إلى إصابة بسمية القلب بالانتراسيكلين[3] .

عوامل الخطر الأساسية لسمية القلب التي يسببها الانتراسيكلين [130]:

مرض عضلة القلب الحالي

- قصور القلب
- نقص وظيفة للعضلة القلبية من دون أعراض(% 50 LVEF)
- دليل على داء إكليلي , احتشاء عضلة القلب السابق، خناق الصدر، مجازات قلبية، نقص تروية عضلة القلب
- مرض قلب صمامي متوسط وشديد مع ضعف وظيفة
- مرض القلب الناتج عن ارتفاع ضغط الدم المصحوب بضخامة بطين
- اعتلال عضلة القلبية الضخامي
- تمدد عضلة القلب
- اعتلال عضلة القلب التحددي
- ساركوئيد القلب مع إصابة عضلة القلب
- عدم انتظام ضربات القلب بشكل كبير (الرجفان الأذيني، عدم انتظام ضربات القلب البطيني).

عوامل خطر الذاتية:

- العمر (5 أو 65 سنة)
- وجود تاريخ عائلي للإصابة بمرض السيرة الذاتية المبكرة (50 عامًا)
- ارتفاع ضغط الدم الشرياني
- السكري
- ارتفاع الكولسترول

العلاج السابق لسرطان القلب:

- استخدام الانتراسيكلين المسبق
- العلاج الإشعاعي المسبق للصدر أو المنصف

عوامل الخطر لنمط الحياة

- التدخين
- تناول كميات كبيرة من الكحول
- السمنة
- قلة الحركة

الأساس المنطقي للتقويم الأولي للمخاطر، والكشف المبكر عن السمية القلبية لدى المرضى الذين يعالجون ب انتراسيكلين هو أن الكشف المبكر عن سمية القلب التحت سريرية والتدخل الباكر يمكن أن يقلل من خطر التقدم إلى قصور القلب ومن ثمّ تحسين نوعية الحياة والنتائج. بالنسبة إلى مرضى الذين يعدون الأكثر عرضة إلى إصابة بسمية القلب التي يسببها الانتراسايكلين و قصور القلب، فإن تحليل المخاطر والفوائد الشخصي مهم جدًا للنظر في بدائل العلاج بالانتراسيكلين

تحديد المرضى المعرضين إلى خطر متزايد كما هو موضح في توصيات الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري (ASCO) حول الوقاية من الخلل القلبي ومراقبته لدى الناجين من سرطانات البالغين [131]، نستخدم المعايير الآتية :

العلاج الذي يشمل أيًا مما يأتي:

- جرعة عالية من انتراسيكلين (على سبيل المثال، دوكسوروبيسين أكثر من 250 مجم / إلى متر المربع من مساحة سطح الجسم، إبيروبيسين أكثر من 600 مجم / م مربع)
- العلاج الإشعاعي بجرعات عالية (RT أكثر من 30 Gy) إذ يكون القلب في مجال العلاج
- جرعة منخفضة من انتراسيكلين (على سبيل المثال، دوكسوروبيسين أقل من 250 مجم / م مربع، إبيروبيسين قل من 600 مجم / م مربع) في تركيبة مع جرعة أقل من 30 Gy إذ يكون القلب في مجال العلاج.

العلاج بجرعة منخفضة من انتراسيكلين (على سبيل المثال، دوكسوروبيسين <250 مجم / م، إبيروبيسين <600 مجم / م) أو تراستوزوماب وحده، ووجود أي من عوامل الخطر الآتية [132]:

- عوامل الخطر القلبية الوعائية المتعددة (أكثر من أثنين من عوامل الخطر)، بما في ذلك التدخين وارتفاع ضغط الدم والسكري واضطراب الشحوم والسمنة وذلك في أثناء العلاج أو بعد الانتهاء منه
- كبار السن (≤60 سنة).
- اختلال وظيفة انقباضية للقلب (على سبيل المثال، الحد الأدنى لكسر الحجمي البطين الأيسر الحدودي [50 إلى 55 في المئة]، قصة احتشاء عضلة القلب، أو مرض صمامات القلب المعتدل أو الأكبر) في أي وقت قبل العلاج أو في أثناءه.
- العلاج بجرعة أقل من انتراسيكلين (على سبيل المثال، دوكسوروبيسين <250 مجم / م، إبيروبيسين <600 مجم / م) متبوعًا بجرعة تراستوزوماب.

3-المظاهر السريرية[133]:

إن فهم بداية السمية القلبية وتواترها التي يسببها الانتراسيكلين محدود نظرًا إلى ندرة بيانات المراقبة المحتملة المتاحة في المرضى المعرضين. تتأثر معدلات الانتشار المبلغ عنها للسمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين تأثرًا ملحوظًا بكيفية اكتشاف السمية القلبية أو تحديدها أو الخلل الوظيفي القلبي، وعوامل الخطر لدى المريض لتطوير اعتلال عضلة القلب، ومدة مدة المتابعة بعد التعرض للانتراسيكلين.

حدد تصنيف سابق ومؤرخ ثلاثة أنواع مميزة من السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين أنظر الجدول(4).

الشكل	السمية القلبية الحادة	السمية القلبية المزمنة المبكرة	السمية القلبية المزمنة المتأخرة
البداية.	في أسبوعين بعد العلاج	في سنة واحدة بعد الانتهاء من العلاج	بعد عام واحد من الانتهاء من العلاج بالتكييف
تعتمد على الجرعة	غير معروف	نعم	نعم
نقص وظيفة عضلة القلب	عادة عكوس	عادة غير عكوس مقاوم للعلاج التقليدي لقصور القلب	عادة غير عكوس مقاوم للعلاج التقليدي لقصور القلب
الإنذار	جيد	ضعيف	ضعيف

الجدول (4): التصنيف القديم للتسمم القلبي الناجم عن الانتراسيكلين

الشكل الحاد يحدث بعد جرعة واحدة أو دورة واحدة، مع ظهور الأعراض في 14 يومًا من نهاية العلاج، التي عادة ما تكون قابلة للعكس ؛ ظهور مبكر مزمن، يحدث في عام واحد، الشكل الرئيس لسمية القلب، من وجهة نظر سريرية ووبائية، يظهر أنه اعتلال عضلة القلب الناقص الحركي المتوسع، مع تطور تدريجي نحو قصور القلب؛ ومتأخر ظهور مزمن يحدث بعد سنوات، وربما عقود، بعد العلاج بال انتراسيكلين.

يعد الشكلان المزمنان لا رجعة فيهما، مع إنذار سيئ وعلاج محدود لقصور القلب. يعود هذا التصنيف إلى أوائل الثمانينيات، هو يعتمد أساسًا على دراسات استرجاعية صغيرة تشير إلى حدوث أعراض قصور القلب لدى الناجين من سرطان الأطفال [134].

تتحدى النتائج الحديثة هذا التصنيف القديم، وهذا يشير إلى أن السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين من المحتمل أن تكون ظاهرة مستمرة، بدءًا من مستوى خلايا عضلة القلب، يليها التدهور الوظيفي التدريجي، وهذا يؤدي تدريجيًا إلى قصور القلب الصريح. (الشكل 2). لكي تكون عمليًا، يُعتقد الآن أن السمية القلبية المرتبطة بال انتراسيكلين تحدث في وقت التعرض الأول، وهي فرضية تدعمها اكتشاف إطلاق تروبونين بعد إعطاء الانتراسيكلين. قد يحدث العرض السريري بعد سنوات من الضرر الأولي [115]. بالنظر إلى الأعراض، قد يستغرق التشخيص سنوات (السمية القلبية "المتأخرة"). بالنظر إلى خلل الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، فقد يستغرق الأمر شهورًا (تسمم القلب "المبكر"). مع استخدام المؤشرات الحيوية المتداولة، مثل تروبونين (تلف خلايا عضلة القلب قبل السريرية)، يكون التحديد الفوري للسمية القلبية ممكنًا، وهذا يسمح بنموذج "حاد". حتى الآن، من المحتمل أننا نلاحظ المراحل المتطورة للظاهرة نفسها وليس ثلاثة أمراض متميزة [116] . تشير الدلائل إلى أن العلاج باستخدام الانتراسيكلين يبدأ عملية إصابة تقدمية تبدأ في وقت التعرض التي تستمر من شهور إلى سنوات. على سبيل المثال، وثقت دراسات كبيرة زيادة كبيرة مبكرة في تروبونين المصل بين 30 إلى 35 في المئة من المرضى المعالجين بال انتراسيكلين وربطت الزيادات المبكرة في التروبونين القلبي بالتدني اللاحق في المقاييس التقليدية للسمية القلبية مثل الكسر الحجمي البطين الأيسر LVEF. في النموذج التقليدي، كان الانخفاض في LVEF حدثًا متأخرًا. ومع ذلك، أشارت البيانات اللاحقة إلى أن هذا النموذج التقليدي قد لا يكون صحيحًا. تحديدًا يمكن أيضًا اكتشاف السمية القلبية، و يتضح من انخفاضLVEF ، في وقت مبكر كما هو موضح في دراسة مستقبلية لـ 2625 مريضًا يتلقون العلاج الكيميائي المحتوي على الانتراسيكلين [117] . في هذه الدراسة، قوم LVEF في الأساس، كل ثلاثة أشهر في أثناء العلاج الكيميائي والسنة اللاحقة، كل ستة أشهر للأربع سنوات اللاحقة، ثم سنويًا بعد ذلك بمتوسط متابعة 5.2 سنوات (النطاق الرباعي، 2.6 إلى 8 سنوات). عرفت السمية القلبية على أنها LVEF <50 بالمئة وانخفاض في 10 <LVEF نقاط مئوية من خط الأساس. كان معدل الإصابة بالسمية القلبية 9 بالمئة. كان متوسط وقت ظهور السمية القلبية بعد نهاية العلاج

الكيميائي 3.5 شهرًا (المدى الربيعي، من ثلاثة إلى ستة أشهر)، وكشف عن 98 بالمئة من السمية القلبية في السنة الأولى .

3-1 المظاهر المبكرة :

تشمل المظاهر السريرية للسمية الحادة للانتراسيكلين شذوذات في تخطيط القلب، لانظميات (فوق البطينية أو البطينية)، الحصار الأذيني البطيني، ومتلازمة التهاب التامور والتهاب عضلة القلب (لاسيما مع ميتوكسانترون). فضلًا عن ذلك، يطور بعض المرضى أدلة مبكرة على ضعف البطين مع أو من دون أعراض وعلامات لقصور القلب .[117] أبلغ عن معدلات أعلى من تسمم القلب المبكر لدى الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا. في مجموعة ألمانية مكونة من 1697 مريضًا تتراوح أعمارهم بين 18 و 75 عامًا يتلقون نظامًا قائمًا على دوكسوروبيسين لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية، طور 55 (3.2 بالمئة) دليلًا على السمية القلبية الحادة. من بين 44 حالة روجعت بالتفصيل، تضمنت المضاعفات الرجفان الأذيني (ن = 12)، قصور القلب الحاد (ن = 5)، التهاب عضلة القلب (ن = 2)، واحتشاء عضلة القلب (ن = 1). أبلغ عن معدلات أعلى من السمية تحت الحادة في الدراسات التي أجريت على كبار السن الذين يتلقون CHOP أو نظام شبيه بـ CHOP لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية ؛ في دراستين من هذا القبيل، كانت معدلات السمية القلبية (انخفاض في LVEF، الرجفان الأذيني، وذمة الرئة الحادة، نقص تروية القلب) في أثناء العلاج الكيميائي 11 و 21 بالمئة .[118]تشير الدراسات إلى أن المظاهر المبكرة لإصابة عضلة القلب (مثل ارتفاع التروبونين أو الخلل الوظيفي البطيني الخفيف) قد تتنبأ بالتطور المستقبلي للخلل الوظيفي البطيني. في الدراسة المستقبلية التي أجريت على 2625 مريضًا التي نوقشت أعلاه، ارتبط LVEF المقاس في نهاية العلاج الكيميائي ارتباطًا مستقلًا للتطور اللاحق للسمية القلبية (يُعرَّف أنه LVEF <50 بالمئة ونقص LVEF أكبر من 10 نقاط مئوية من خط الأساس). ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من البيانات لتحديد القيمة التنبؤية للعلامات المبكرة لسمية القلب .[119]

3-2 المظاهر المتأخرة :

المظاهر السريرية المتأخرة لسمية القلب بال انتراسيكلين تشمل أعراض قصور القلب وعلاماته مثل ضيق التنفس، والتعب، والوذمة، وزلة الاضجاعية. يمكن الكشف عن LVEF المنخفض مع أو من دون أعراض قصور القلب.

و كما هو مذكور أعلاه، قد يكون التفريق بين وجود مظاهر مبكرة ومتأخرة تعسفيًا إلى حد ما لأن إصابة القلب تحت السريرية المبكرة قد تؤدي إلى خلل وظيفي LV واكتشاف قصور القلب لاحقًا .يختلف معدل انتشار السمية القلبية المتأخرة الناتجة عن الانتراسيكلين اختلافًا كبيرًا اعتمادًا على عمر السكان المعالجين ؛ جرعة انتراسيكلين. سرطان الدم وجود عوامل الخطر القلبية الوعائية. تاريخ من أمراض القلب، بما في ذلك LVEF المنخفض أو الضعيف قبل العلاج الكيميائي؛ وطول المتابعة والتعاريف المستخدمة. في البالغين، يظهر قصور القلب المصحوب بأعراض في الغالب في سنتين إلى ثلاث سنوات من التعرض إلى انتراسيكلين .[120]في دراسة أجريت على 135 مريضًا يبلغ متوسط أعمارهم 59 عامًا مصابين بليمفوما لاهودجكين الذين عولجوا بال انتراسيكلين، أصيب 20 بالمئة منهم بحدث قلبي كبير في عام واحد من العلاج. تشير البيانات الأقدم إلى أن إنذار اعتلال عضلة القلب الناجم عن الانتراسيكلين ضعيف، إذ يزيد معدل الوفيات عن 60٪ في عام واحد؛ ومع ذلك، تشير البيانات الحديثة إلى أن إنذار قصور القلب السريري المرتبط بال انتراسيكلين يشبه إنذار قصور القلب الخاص بالعينة غير المرتبطة الانتراسيكلين [121] يعتمد انتشار الخلل الوظيفي للبطين الغير مترافق مع وجود أعراض على العينة المستخدمة، والوسائل المتبعة للتشخيص، والتعريف المستخدم؛ ومع ذلك، فإن معدل انتشاره أعلى بكثير من الخلل الوظيفي للبطين المصحوب بأعراض، إذ تتراوح المعدلات المبلغ عنها من 7 بالمئة باستخدامLVEF إلى 45 بالمئة باستخدام إجهاد القلب. على سبيل المثال، في دراسة تخطيط صدى القلب أجريت على 1853 من الناجين البالغين من سرطان الأطفال بمتوسط عمر 31 عامًا، لوحظ انخفاض من دون أعراض فيLVEF إلى أقل من 50 بالمئة في 7 بالمئة من المشاركين، وكان هؤلاء المرضى جميعًا تقريبًا من دون أعراض. وبالمثل، في دراسة التصوير بالرنين المغناطيسي إلى قلب (CMR) على 114 من الناجين

البالغين من سرطان الطفولة الذين لم تظهر عليهم أعراض القلب والأوعية الدموية، كان معدل الانتشار 14 بالمئة. في دراسة CMR للبالغين الذين عولجوا بجرعات منخفضة إلى معتدلة من العلاج الكيميائي القائم على الانتراسيكلين، كان 26 بالمئة من الأشخاص يعانون من انخفاض من دون أعراض إلى LVEF <50بالمئة في ستة أشهر بعد التعرض إلى انتراسيكلين .[112] وصف التعرف على السمية القلبية في وقت متأخر بعد التعرض إلى انتراسيكلين لاسيما الناجين من سرطانات الأطفال. قد تصل المدة الكامنة بين التعرض لاعتلال عضلة القلب والتعرف عليه إلى 30 عامًا [50،51]. مقارنة بالضوابط الأشقاء، فإن الناجين من سرطان الأطفال لديهم مخاطر أكبر بنحو ستة أضعاف لتطوير قصور القلب (يُعزى إلى حد كبير إلى التعرض إلى انتراسيكلين .[122]

3- 3 المقاربة والتقويم :

تتوفر بيانات محدودة لتوجيه التقويم والمراقبة للمرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي بال انتراسيكلين، وهناك حاجة إلى طرائق محسنة. نظرًا لمحدودية البيانات المتاحة، نوصي باتباع النهج الآتي : يجب أخذ القصة السريرية وفحص القلب وتخطيط القلب على الأفراد جميعًا قبل بدء العلاج الكيميائي القائم على الانتراسيكلين، ويجب تكرار أخذ القصة السريرية و إجراء فحص لدى المرضى كل ثلاثة أشهر على الأقل من الطبيب المعالج في مدة العلاج. مع أن التوصيات لا تتطلب إجراء تخطيط القلب في هذا الإطار، فمن الناحية العملية، وجد بعضهم أنه من المفيد ليكون بمنزلة أساس للمقارنة من أجل التقويم اللاحق .على حين أن التقويم السريري الأساسي له قدرة محدودة على التنبؤ بالسمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين، فإنه يمكن أن يساعد على تحديد الأفراد الذين يحتاجون إلى علاج لعوامل الخطر القلبية الوعائية الموجودة، مثل ارتفاع ضغط الدم، أو الذين يجب عليهم تجنب العلاج الانتراسيكلين، مثل أولئك الذين يعانون من قصور القلب.

يجب إجراء تصوير القلب الأساسي (عمومًا عن طريق مخطط صدى القلب) لتقويم جزء طرد البطين الأيسر (LVEF)قبل بدء العلاج ب انتراسيكلين.

تخطيط صدى القلب هو الاختبار الأولي الموصى به، ويفضل تخطيط صدى القلب ثلاثي الأبعاد إذا كان متاحًا وكانت جودة الصورة مناسبة. خلاف ذلك، يوصى بتخطيط صدى القلب ثنائي الأبعاد، مع إعطاء المواد الظليلة إن اقتضى الأمر.

– في حالات عدم كفاية نتائج تخطيط صدى القلب، يوصى بإجراء اختبار بالرنين المغناطيسي للقلب مع تقدير كمي ل LVEF.

تقويم المتابعة :

يجب إجراء فحص التاريخ والقلب قبل كل شوط علاجي. بالنسبة إلى المرضى الذين تظهر عليهم أعراض أو علامات قصور القلب، يجب إجراء تخطيط صدى القلب إجراءً متكررًا .المدة المثالية لإعادة تخطيط صدى القلب للذين يتلقون العلاج الكيميائي القائم على الانتراسيكلين من دون أعراض أو علامات قصور القلب غير مؤكدة يقترح بعض الخبراء النهج اللاحق:

المرضى الذين يعانون من جرعة تراكمية من دوكسوروبيسين أقل من 240 مجم / م، يجرى تقويم لوظيفة القلب LVEF)و عند البداية، وعند الانتهاء من العلاج، وبعد ستة أشهر بعد ذلك.

للمرضى الذين تتجاوز جرعة دوكسوروبيسين التراكمية أكثر من 240 ملغ/ م يجرى التقويم عند 240 مجم / م وبعد كل 50 مجم / م إضافية أيضًا. يتوافق هذا النهج مع إجماع الخبراء لعام 2014 بين الجمعية الأمريكية لتخطيط صدى القلب والرابطة الأوروبية لتصوير القلب والأوعية الدموية [123] ضمن نهج مشابه يستهدف المرضى المعرضين إلى مخاطر عالية في إرشادات الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري ASCO لعام 2017، التي تشير إلى أنه يمكن إجراء مخطط صدى القلب في أثناء العلاج وبعد 6 إلى 12 شهرًا من الانتهاء من العلاج الموجه إلى سرطان في المرضى الذين لا يعانون من أعراض الذين يعدون معرضين إلى خطر متزايد من ضعف القلب، كما هو موضح أعلاه [112].إن تكرار المراقبة في أثناء العلاج وبعد 6 إلى 12 شهرًا من مخطط صدى القلب متروك لتقدير الطبيب .بعد الانتهاء من العلاج بال انتراسيكلين، يجب أن تشمل المراقبة

على الأقل مراجعة سنوية والفحص السريري. في غياب الأعراض أو النتائج الجسدية التي تشير إلى اعتلال عضلة القلب، لا توجد بيانات واضحة لدعم التصوير الروتيني أو إجراء تحاليل دموية.

3-4 وسائل التقويم :

تقويم الوظيفة القلبية :

كما هو مذكور أعلاه، بالنسبة إلى التصوير القلبي الأساسي والمراقبة للمرضى الذين يتلقون العلاج ب انتراسيكلين، فإننا نفضل تخطيط صدى القلب من بين الطرائق المتاحة نظرًا إلى توافره الواسع وقاعدة الأدلة لاستخدامه في LVEF وفائدته في تشخيص أنواع مختلفة من أمراض القلب .[124]إذا كان متاحًا، يُقترح استخدام تخطيط صدى القلب ثلاثي الأبعاد بدلًا من ثنائي الأبعاد بناءً على دراسات تظهر تباينًا منخفضًا وارتباطًا قويًا بينLVEF المقاس بوساطة تخطيط صدى القلب ثلاثي الأبعاد والمعيار الذهبي السريري CMR ؛ يوفر تخطيط صدى القلب ثنائي الأبعاد مع التباين نتائج تقترب تقريبًا من أولئك الذين يعانون من تخطيط صدى القلب ثلاثي الأبعاد، لا سيما في حالات الخلل الوظيفي الانقباضي في .LV توجد بيانات محدودة حول القيمة التنبؤية للبطين الأيسر المنخفض الوظيفة من إذ حدوث قصور القلب و / أو الوفيات القلبية اللاحقة. وجد في دراسة كبيرة أحادية المركز مع 2285 شخصًا، كان لدى 45 مريضًا مستوى LVEF الأساسي أقل من الحدود الدنيا (52٪ لدى الرجال و 54٪ عند النساء) و 112 مريضًا كان لديهم LVEF في 5٪ من المستوى الأدنى حدود طبيعية. وارتبط وجود LVEF الأساسي أقل من الحدود الدنيا للطبيعي أو (LVEF الكسر القذفي للبطين الأيسر) في حدود 5٪ من الحدود الدنيا الطبيعية بقصور القلب والموت القلبي ؛ فكل انخفاض بنسبة 5 في المئة في LVEF توقع زيادة بنسبة 40 في المئة في خطر الإصابة قصور القلب أو الموت القلبي [125] . يبقى تخطيط صدى القلب هو الطريقة الأكثر استخدامًا لتقويم LVEF في المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي [1]. ويعتمد هذا الاستخدام على التكلفة المنخفضة نسبيًا، والسلامة، والتوافر الواسع، ومدى البيانات الداعمة المنشورة. فضلًا عن ذلك، يتيح تخطيط صدى القلب اكتشاف حالات القلب الموجودة مسبقًا أو البديلة أو المتزامنة وتقويمها مثل مرض التامور وأمراض الصمامات والداء الإكليلي .[126] ومع ذلك، توجد أيضًا عوائق

تشمل في المقام الأول الاعتماد على النافذة الصوتية لدى المريض ومدى دقة الفاحص. التباين الواسع في نتائج القياس في تخطيط الصدى ثنائي الأبعاد لـ LVEF كبير ويقترب من 8 إلى 10 بالمئة تقريبًا في الدراسات البحثية. يمكن معالجة القيود في النوافذ الصوتية وتنوع LVEF جزئيًا عن طريق استخدام المواد الظليلة لتحديد حدود الشغاف استخدامًا أفضلًا أو باستخدام التصوير ثلاثي الأبعاد .[127]يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي للقلب CMR – عندما تكون نتائج تخطيط صدى القلب غير حاسمة أو غير متسقة، واستخدام CMRيتجنب التعرض إلى إشعاع المؤين CMR .هي تقنية التصوير القياسية الذهبية السريرية لقياس أحجام LVو LVEF و أنها تتيح تقويم حالات القلب الأخرى CMR .آمن ويوفر دقة مكانية ممتازة ودقة زمنية جيدة دون التعرض إلى إشعاع المؤين. لا يلزم إعطاء عامل التباين الخارجي لتقويم (LVEF) LV Global والوظيفة الانقباضية الموضعة. يحسن CMR الكشف عن الخلل الوظيفي للضغط المنخفض من دون أعراض بالمقارنة مع تخطيط صدى القلب. ومع ذلك، فإن توافر الخبرة والتكنولوجيا المناسبة لـ CMR محدود أكثر من طرائق التصوير القلبي الرئيسة الأخرى. في الدراسات الأولية، اكتشف CMR انخفاضًا في كتلة LV و LVEF بعد العلاج الكيميائي القائم علىanthracycline ، وكان انخفاض كتلة LV مرتبطًا بتفاقم أعراض قصور القلب؛ لذلك إنه من مطلوب مزيد من الدراسة لتحديد الأهمية السريرية لهذه الملاحظات [128] .

خزعة شغاف القلب :

مع أن خزعة شغاف القلب هي المعيار الذهبي للكشف عن إصابة القلب بعد العلاج الكيميائي، إلا أنها غازية وعرضة لخطأ أخذ العينات. ومن ثمّ، نادرًا ما تستخدم لتشخيص السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين و تشخص عمومًا عن طريق التاريخ والاختبار غير الباضع. وهي مخصصة للحالات التي يكون فيها سبب الخلل الوظيفي القلبي غير مؤكد، أو الحالات المختارة التي ينظر فيها في إعطاء أكبر من الحد الأعلى المعتاد للعوامل، أو الدراسات السريرية لسمية العوامل والأشواط العلاجية الأحدث [129] .

تروبونين :

عادة لا تقاس مستويات التروبونين روتينيًا في المرضى الذين يتلقون الانتراسيكلين بالنظر إلى البيانات المحدودة لدعم هذا النهج .على حين أن بعض البيانات تدعم القيمة التنبؤية لمستويات التروبونين القلبية المرتفعة في أثناء العلاج بالانتراسيكلين للخلل الانقباضي LV اللاحق (الذي حدد بالانخفاض فيLVEF ، لكن كانت الدراسات عمومًا صغيرة وغير متجانسة في العينة والتعاريف، وكان توقيت وتكرار اختبار التروبونين غير موحد [120] . على سبيل المثال، في دراسة تقدمية أحادية المركز مع 703 شخصًا، قومت تركيزات التروبونين القلبية الأولى بعد العلاج الكيميائي مباشرة وبعد شهر واحد من العلاج. ارتبطت الزيادة في تركيزات التروبونين I في نقطة زمنية واحدة بزيادة خطر حدوث انخفاض لاحق في LVEF بنسبة 37 في المئة، على حين أنه ارتبط ارتفاع كلا القياسين للتروبونين I بزيادة مخاطر بنسبة 84 في المئة [108] . وبالمثل، في مجموعة متعددة المراكز من 78 مريضًا، مقابل كل زيادة انحراف معياري في التروبونين الأول شديد الحساسية، كانت هناك زيادة بنسبة 38 في المئة في خطر حدوث انخفاض لاحق في الكسر القذفي للبطين الأيسر. ومازال المزيد من البيانات مطلوبًا لتحديد دور اختبار التروبونين في هذا السياق [130].

الببتيد المدر للصوديوم :

لا يوصي بالقياس الروتيني لمستويات الببتيد افي المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي القائم على الانتراسيكلين، إذ توجد بيانات متضاربة حول دور هذه الببتيدات في توقع حدوث انخفاض. في LVEF أو قصور القلب اللاحق بعد الانتراسيكلينات [131] . التشخبص يجب الاشتباه في السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين في مريض لديه تاريخ من التعرض إلى انتراسيكلين الذي تظهر عليه أعراض قصور القلب وعلاماته (قصور القلب) و تشخيص السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين وعلاجها، نوصي لذلك بتقويم عند بدء العلاج مع الرصد لاحقًا أيضًا للكشف عن العلامات تحت السريرية لسمية القلب.

3- 5 التشخيص :

عادة ما يؤكد تشخيص السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين في مريض يعاني من أعراض جديدة من قصور القلب أو انخفاض كبير فيLVEF ، يكتشف غالبًا بوساطة مخطط صدى القلب بعد التعرض إلى انتراسيكلين وذلك بعد استبعاد الأسباب الأخرى. كما هو مذكور أعلاه، يمكن الكشف عن الانخفاض في LVEF في أثناء إعطاء شوط الانتراسيكلين أو بعد سنوات. قد تكون أعراض قصور القلب موجودة وقد لا تكون موجودة .يعد العلاج الكيميائي القائم على الانتراسيكلين أحد أسباب اعتلال عضلة القلب التوسعي (توسع LV مع وظيفة انقباضية منخفضة .(بالنسبة إلى المرضى الذين يطورون قصور القلب محفوظ النتاج بعد العلاج الكيميائي القائم علىanthracycline ، فإن تشخيص السمية القلبية التي يسببها anthracycline غير مؤكد. لم يثبت وجود علاقة سببية بين التعرض إلى انتراسيكلين و قصور القلب محفوظ النتاج .على حين أشارت بعض الدراسات إلى وجود خلل وظيفي انبساطي تحت سريري بعد التعرض إلى انتراسيكلين [132]، وصفت تقارير حالة قليلة فقط قصور القلب محفوظ النتاج أو اعتلال العضلة القلبية الحاصر في المرضى الذين عولجوا ب انتراسيكلين مع علاج إشعاعي أو من دونه [133] .

التشخيص التفريقي :

نظرًا إلى أن معايير تشخيص السمية القلبية التي يسببها الانتراسيكلين غير محددة، يجب استبعاد الأسباب الأخرى أو المتزامنة للخلل الانقباضي .يشمل التشخيص التفريقي لسمية القلب التي يسببها الانتراسيكلين أسبابًا أخرى لاعتلال عضلة القلب، ولاسيما الداء الإكليلي .فضلًا عن ذلك، في مرضى اللوكيميا، تعد صدمة التسمم الداخلي من العدوى سالبة الجرام سببًا شائعًا لكل من قصور القلب الحاد والمزمن .علاوة على ذلك، في مرضى ابيضاض الدم النخاعي الحاد تحديدًا ابيضاض سلائف النقويات الحاد، قد تكون أعراض قصور القلب ثانوية لمتلازمة التمايز المرتبطة بـ ATRA وثالث أكسيد الزرنيخ. يحدد سبب قصور القلب أو اعتلال عضلة القلب بالتقويم بما في ذلك التاريخ والعلامات والأعراض وتخطيط القلب الكهربائي وتخطيط صدى القلب مع اختبارات إضافية كما هو موضح في التقويم الأولي

3-6 آثار الاكتشاف المبكر على الأساليب العلاجية :

غالبًا ما يكون HF الناتج عن الخلل القلبي المرتبط بعلاجات السرطان مقاومًا للعلاج إذا شخصت في وقت متأخر من مساره. لذلك، وجهت الجهود إلى وقاية من .HF والأساليب الممكنة لمنع تطور HF هي الوقاية في المرضى جميعًا مع التشخيص والعلاج المبكر .يعد التعرف على توافر العلاج الوقائي ضد الخلل الوظيفي للقلب تحت السريري خطوة مهمة في تطوير استراتيجية الفحص ؛ لاسيما أنه لن يكون هناك أي غرض من الفحص إذا لم تكن هناك تطبيقات علاجية قد تكون المعالجة المسبقة بمجموعة متنوعة من العوامل (مثل خالب الحديد أو مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات بيتا أو الستاتين) مفيدة في تقليل مخاطر السمية القلبية. قد يكون استخدام الأدوية الفعالة في الأوعية محدودًا بسبب مخاطر الآثار الجانبية (لاسيما الدوار وانخفاض ضغط الدم) هو مدعوم بأدلة محدودة لاسيما بالنسبة إلى مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، وحاصرات بيتا [134] بالنظر إلى تكرار الخلل الوظيفي LV من دون أعراض والآثار الجانبية المحتملة المرتبطة للعلاجات المقترحة، قد يكون التحديد والعلاج المبكران هو المسار الأمثل .يعتمد علاج الخلل الوظيفي للضغط المنخفض دون السريري على استراتيجية الكشف المبكر عن مرض عضلة القلب إما باستخدام المؤشرات الحيوية أو التصوير. تكمن جاذبية هذا النهج في أن هناك فائدة محتملة لأي مريض، وأولئك الذين لا يعانون من خلل وظيفي لا يتحملون عبء العلاج. تتمثل العيوب في أن الفحص يجب أن يكون دقيقًا بدرجة كافية لتحديد أقرب ما يمكن من المرضى المعرضين جميعًا إلى خطر وأن بعض المرضى قد تقدموا إلى ضرر كافٍ قد يوفر العلاج استجابة جزئية فقط .فحص إطلاق TnI بعد العلاج الكيميائي بجرعات عالية في المرضى الذين عولجوا ب انتراسيكلين بوساطة Cardinale و .Sandri وقد أظهر هذا الفريق فائدة إنالابريل في هذه الفئة من السكان، 178 عند إعطائه قبل 178 أو في وقت مبكر بعد 143 انخفاض .LVEF أظهرت الدراسة الأولية التي أجريت على 114 ناجًا من السرطان مع إطلاق TnI انخفاضًا كبيرًا في LVEF ولكن زيادات في أحجام LVفقط في المرضى غير المعالجين [135]. ومع ذلك، كانت الدراسة تفتقر إلى إعطاء الدواء الوهمي، وكانت غير معماة، وتفتقر إلى نقاط النهاية السريرية. أظهرت دراسة أخرى دور انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر

وحدوده في بدء العلاج القلبي في مرضى العلاج الكيميائي [136] . في 201 مريض على الترتيب يعانون من ضعف LVEF أي45> LV ٪ بسبب اعتلال عضلة القلب الانتراسيكلين، تم البدء في 143 إنالابريل (وإذا أمكن، كارفيديلول) على الفور بعد اكتشاف انخفاض .LVEF على أساس قياسات LVEF المتتابعة على مدى 36 إلى 27 شهرًا اللاحقة، عدّ 42 ٪ من المرضى مستجيبين، و 13 ٪ كانوا مستجيبين جزئيًا، واعد 45 ٪ غير مستجيبين. كانت الأحداث القلبية أقل في المستجيبين من المستجيبين الجزئيين وغير المستجيبين. انخفض معدل الاستجابة انخفاضًا تدريجيًا مع زيادة التأخير الزمني بين نهاية العلاج الكيميائي إلى بداية HF ؛ لم يلاحظ أي انتعاش للبطين الأيسر بعد 6 أشهر. حصل على نتائج إيجابية مماثلة مع حاصرات بيتا في المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي للبطين الأيسر شبه السريري بعد تراستوزوماب. 200 من 42 مريضًا يعانون من GLS انخفض بنسبة ≤ − 11٪، أظهر ال19 الذين عولجوا زيادات كبيرة لاحقة في LVEF بعد 6 أشهر (من 52.6 ± 5.6٪ إلى 57.4 ± 6.0٪) لكن المرضى الذين لم يتناولوا حاصرات بيتا لم يظهروا أي تغيير (من 56.7 ± 5.9٪ إلى 56.0 ± 5.2٪، P = 0.001 بين المجموعات). فضلًا عن ذلك، تشير البيانات من عدد صغير من الدراسات الحديثة إلى أن حاصرات بيتا لها دور بوصفها عوامل علاجية جديدة في الحد من ورم خبيث للأورام، وتكرار الأورام، والوفيات الخاصة بسرطان الثدي .تقويم تخطيط صدى القلب لبنية القلب ووظيفته في مرضى السرطان يعد تخطيط صدى القلب حجر الزاوية في تقويم التصوير القلبي للمرضى استعدادًا لعلاج السرطان وفي أثناءه وبعده، نظرًا إلى توافره توافرًا واسعًا وسهولة تكراره وتعدد استخداماته وقلة التعرض إلى إشعاع وآمن عند المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي. فضلًا عن تقويم أبعاد البطين الأيسر LV والبطين الأيمن (RV) والوظيفة الانقباضية والانبساطية في أثناء الراحة وفي أثناء الإجهاد، يسمح تخطيط صدى القلب أيضًا بإجراء تقويم شامل لصمامات القلب والشريان الأبهر والتامور

4- دور صدى القلب لدى مرضى المعالجة الكيماوية :

يلخص الجدول (5) بروتوكول مخطط صدى القلب لأمراض القلب والأورام الموصى به [70].

بروتوكول مخطط صدى القلب ASE
الحصول على تصوير ثنائي الأبعاد باستخدام تخطيط صدى القلب بال strain **مقاطع قمية ثلاثية الحجرات أو رباعية**
تصوير ≤3 دورات قلبية **الصور التي يحصل عليها تحافظ في الوقت نفسه على معدل الإطار ثنائي الأبعاد نفسه و العمق نفسه**
معدل التصوير بين 40 و 90 إطارًا / ثانية أو 40٪ من معدل ضربات القلب
حليل تصوير ثنائي الأبعاد بال strain **قياس الإجهاد القطاعي والمعمم (GLS)**
عرض منحنيات الإجهاد القطاعي من المقاطع القمية بتنسيق رباعي
عرض منحنيات الإجهاد المعمم بانوراميًا
التقرير : **توقيت مخطط صدى القلب بلنسبة إلى جرعة (عدد الأيام قبل أو بعد)** **العلامات الحيوية (BP، HR)** **قياس LVEF طريقة سيمبسون باستخدام مخطط صدى القلب ثنائي أو ثلاثي الأبعاد** **GLS (آلة تخطيط صدى القلب والبرمجيات والإصدار المستخدم)** **في حالة عدم وجود GLS، يقاس s و MAPSE الإنسي والجانبي** **FAC ،s ′ ،RV: TAPSE**
إذ BP ضغط الدم HR معدل ضربات القلب GLS منحني الإجهاد المعمم المقيم بتخطيط صدى القلب بال strain ؛ ASE، الجمعية الأمريكية لتخطيط صدى القلب MAPSE حركة حلقة الصمام التاجي خلال الانقباض ؛ TAPSE حركة حلقة الصمام ثلاثي الشرفات خلال الانقباض ؛ RV، البطين الأيمن LV البطين الأيسر

الجدول (5)

الوظيفة LV الانقباضية:

تخطيط صدى القلب هو الأسلوب المفضل لتقويم المرضى قبل وفي أثناء علاج السرطان وبعده. يجب إجراء الحساب الدقيق لـ LVEF بأفضل طريقة متاحة في مختبر تخطيط صدى القلب (مثالي ثلاثي الأبعاد). عند

استخدام ثنائي الأبعاد، فإن تقنية Simpson المعدلة هي الطريقة المفضلة. يجب دمج LVEF مع حساب مؤشر درجة حركة الجدار. في حالة عدم وجود GLS بوساطة STE، يوصى بالتقدير الكمي للوظيفة الطولية LV باستخدام إزاحة الحلقة التاجية بوساطة تخطيط صدى القلب في الوضع M، و / أو السرعة الانقباضية القصوى للحلقة التاجية بوساطة الموجة النبضية DTI.

غالبًا ما يفشل LVEF الذي قوم بوساطة ثنائي الأبعاد في اكتشاف التغييرات الصغيرة في انقباض LV.

الوظيفة الانبساطية

الوظيفة الانبساطية مع أن الوظيفة الانبساطية لم يعثر عليها لتكون تنبؤية لـ CTRCD، يجب إضافة تقويم تقليدي للوظيفة الانبساطية، بما في ذلك تصنيف الوظيفة الانبساطية والتقدير غير الغازي لضغوط ملء LV، يجب أن يضاف إلى تقويم الوظيفة الانقباضية

وظيفة البطين الأيمن :

القيمة التنبؤية لخلل وظيفة البطين الأيمن لم تثبت في المرضى الذين يخضعون إلى علاج الكيميائي، يجب إجراء تقويم كمي لحجم ووظيفة البطين الأيمن بسبب احتمال اصابته أيضًا.

مرض صمامي:

لا يبدو أن عوامل العلاج الكيميائي تؤثر تأثيرًا مباشرًا على صمامات القلب. ومع ذلك، قد يظهر مرض القلب الصمامي في مرضى الأورام لعدد من الأسباب، بما في ذلك آفات الصمام الموجودة مسبقًا، 55–57 العلاج الإشعاعي المصاحب، 58 عدوى شديدة كمضاعفات للعلاج الكيميائي، أو.CTRCD يجب تقويم صمامات القلب بعناية عند المرضى الذين يخضعون إلى علاج الكيميائي. يجب أيضًا أن يخضع المرضى الذين يعانون عند التقويم الأولي من مشاكل الصمامات المتغيرة لإعادة تقويم دقيق لبنية الصمام ووظيفته على مخططات صدى القلب المتتالية في أثناء العلاج وبعده.

مرض التامور:

يمكن أن يترافق مرض التامور في مرضى الأورام مع ورم خبيث في القلب أو يكون نتيجة إلى العلاج الكيميائي / العلاج الإشعاعي. يجب تحديد كمية الانصباب التأموري وتصنيفه وفقًا إلى طرائق القياسية.

عندما يكون سماكة التامور واضحًا، لاسيما إذا كانت هناك علامات سريرية لفشل RV وانخفاض النتاج القلبي في وجود أبعاد ووظيفة بطينية طبيعية، يجب إجراء تقويم لعلم وظائف الأعضاء الانقباضي. غالبًا ما يرتبط التهاب التامور التضيقي بتسمم القلب الناتج عن الإشعاع، ولكن هناك تقارير عن حدوثه بعد إعطاء جرعة عالية من العلاج الكيميائي [135].يجب فحص علامات تخطيط صدى القلب والدوبلر للاندحاس القلبي، لاسيما في المرضى الذين يعانون من الانصباب الخبيث.يجب أخذ CMR في الحسبان عند تقويم الأورام الأولية للقلب، أو عندما يظل تشخيص التهاب التامور الحاصر غير مؤكد بعد تقويم دقيق لتخطيط صدى القلب.

تخطيط صدى القلب مع استخدام المواد الظليلة:

يمكن أن يكون استخدام مواد الظليلة عضلة القلب مفيدًا في مرضى العلاج الكيميائي عند حدوث انقطاع في شغاف القلب.

وفقًا إلى توصيات الحالية، يجب استخدام مواد الظليلة عندما لا يظهر مقطعين متجاورين من البطين الأيسر جيدًا على الصور القمية العادية.

تخطيط صدى القلب بالـ strain:

قد يكون تخطيط صدى القلب بالإجهاد مفيدًا في تقويم المرضى الذين لديهم احتمالية متوسطة أو عالية للاختبار المسبق لـCAD، (مخطط صدى القلب غير قابل للتفسير أو غير قادر على ممارسة الرياضة) الذين سيتلقون نظمًا قد تسبب نقص التروية (فلورواسيل، بيفاسيزوماب، سورافينيب، سونيتينيب). قد يكون تخطيط صدى القلب بالإجهاد مفيدًا في تحديد الاحتياطي الانقباضي للمرضى الذين لديهم دليل على CTRCD.

الكشف عن الخلل الوظيفي تحت السريري:

يرتبط انخفاض LVEF عند خط الأساس أو بعد الانتراسيكلين بمعدلات أعلى من الأحداث القلبية عند المتابعة. مع أنه قد اقترح أن التغييرات في وظيفة الانبساطية (و قوم بوساطة مؤشرات دوبلر للتدفق التاجي و' e بوساطة التصوير النبضي لأنسجة الدوبلر) تسبق التغييرات في الوظيفة الانقباضية، فإن الأدلة لا تدعم دور هذه المؤشرات للتنبؤ لاحقًا CTRCD .

GLS منحني الإجهاد المعمم المقيم بتخطيط صدى القلب بال strain :

هي الطريقة المثلى للكشف المبكر عن الخلل الوظيفي تحت السريري.من الناحية المثالية، ينبغي مقارنة القياسات في أثناء العلاج الكيميائي مع القيمة الأساسية. في المرضى الذين لديهم قياسات إجهاد أساسية متاحة، يبدو أن الانخفاض النسبي في الإجهاد الطولي المعمم في الstrain بنسبة 8٪ من خط الأساس ليس ذا مغزى، وعلى حين أنه من المحتمل جدًا أن تكون تلك التي تبلغ 15٪ أو أكثر من خط الأساس قيم غير طبيعية.

الباب الثاني : الدراسة العملية

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه

1.مقدمة :

تحسنت معدلات البقية لمرضى السرطان في العقدين الأخيرين نظرًا إلى التقدم الذي أحدثته المعالجة الكيماوية ولكن بقيت التأثيرات السمية القلبية المشكلة الرئيسة لاستخدام هذه المعالجات , فمع ازدياد معدلات البقية, ازداد أيضا معدل حدوث السمية القلبية المرافقة لها. تعد الأنتراسيكلينات من أكثر أدوية الأورام سمية على العضلة القلبية وتستخدم استخدامًا واسعًا عند مرضى الابيضاض واللمفوما وبعض الأورام الصلبة كالنفروبلاستوما وسرطان الثدي.

تترافق الأمراضية القلبية المحرضة بالمعالجة بال انتراسكلينات بخلل وظيفة البطانة الوعائية وزيادة في تصلب الشرايين، وهذا يقترح اللجوء إلى فحص الوظيفة البطانة الوعائية إلى جانب فحص الوظيفة القلبية لتقويم هذه الإصابة. تعتمد آلية عمل دوكسوروبوسين (DOX) على أذية الخلايا الورمية، وقد أشار Kalayanaraman وزملاؤه [2] إلى أذية كل من الخلايا البطانية وخلايا عضلة القلب حتى مع تراكيز منخفضة من الDOX عن طريق إنتاج H_2O_2 المحفز بالمعادن، ومن المعروف أيضًا أن الإجهاد التأكسدي القلبي الناجم عن حمض النيكوتيناميد الأدينين ثنائي أكسيد الكلوتيد الفوسفات ومصادر الميتوكوندريا يسهم اسهامًا كبيرًا في المضاعفات المرتبطة بالدوكسوروبسين.

يعد أوكسيد النترات وسيطًا مهمًا في سلامة وظيفة البطانة الوعائية، إذ يؤدي نقص توافره الحيوي إلى أذية الحموض النووية وأكسدة الدهون وتحلل الخلايا العضلية القلبية الذاتي، فضلًا عن خلل وظيفة البطانة الوعائية وتناقص القلوصية القلبية. ويؤدي سوء وظيفة البطانة والإجهاد بالنترات والجذور المؤكسدة دورًا محوريًا في السمية القلبية المحدثة بالمعالجة الكيمياوية.

استخدم تمدد الشريان العضدي المرافق لزيادة الجريان بوصفه مشعر للتوافر الحيوي لأوكسيد النترات في العديد من الدراسات. سنقوم في دراستنا هذه بتقويم هذا المشعر كعامل خطورة لتطور سوء وظيفة قلبية لاحق للمعالجة

الكيماوية ((Chemotherapy-related cardiac dysfunction (CTRCD)، إذ سيشرك مرضى قبل البدء بالعلاج بالانتراسكلينات ويحسب المشعر لديهم صدويًا مع إجراء تقويم أولي للوظيفة القلبية صدويًا ثم متابعة كل مريض مستقبليًا بقياس دوري للوظيفة الانقباضية والانبساطية مع مراقبة مخبرية مرافقة للمشعرات المدروسة عالميًا.

1. هدف الدراسة Objective:

نهدف ببحثنا هذا إلى تطوير مشعر وظيفي سهل وقابل للقياس يمكن تطبيقه عند قبول المرضى قبل تطبيق المعالجة بال انتراسكلينات، إذ يساعدنا هذا المشعر على التنبؤ باحتمال تطور سوء وظيفة قلبية لاحق للمعالجة بهذه المركبات. وماينتج عن ذلك من إمكانية تحديد المرضى عاليي الخطورة لتطوير سوء الوظيفة واتباع إجراءات الكافية للوقاية منه واتخاذ التدابير العلاجية المناسبة.

3.طريقة وأسلوب البحث:

دراسة طولانية/ مستقبلية Longitudinal (prospective) study

سنقوم بدراسة علاقة قيمة التوسع اللاحق لزيادة الجريان (Flow-Mediated Dilation FMD) في الشريان العضدي بوصفه مشعر للوظيفة البطانية في الجسم مع سوء الوظيفة الانقباضية في القلب اللاحق للمعالجة بالعلاج بالانتراسكلينات.

وسيشمل ذلك المرضى المراجعين لكل من متشفى المواساة الجامعي، متشفى الأسد الجامعي، متشفى البيروني الجامعي لتلقي شوط علاجي بالانتراسكلينات في عامي 2020 و 2021 إذ يشمل التقويم :

إجراء دراسة صدوية للشريان العضدي وللقلب قبل البدء بالعلاج بالانتراسكلينات.

متابعة المرضى جميعًا بعد 3 و6 أشهر من بدء العلاج سريريًا مع إجراء دراسة لصدوية للقلب.

- **وفق المعايير الآتية**

معايير الدخول بالدراسة Inclusion criteria:

5. المرضى الإناث > 14سنة.

6. استطباب للمعالجة بال انتراسكلينات لاسيما الدوكسوروبسين.
7. جرعة دوكسوربوسين > 300 مغ / م^2.
8. موافقة المريض على المشاركة في الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة Exclusion criteria:

8. المرضى الذكور.
9. العمر < 14 سنة.
10. مرضى سبق لهم المعالجة بال انتراسكلينات.
11. متعددي عوامل الخطورة القلبية.
12. متعددي عوامل الخطورة للانسمام بال انتراسكلينات.
13. مرضى قصور القلب المشخص وفق الجمعية الأميركية لأمراض القلب (29)
14. رفض المريض المشاركة في الدراسة.

طريقة إجراء الدراسة Study protocol

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث وقبوله في المشفى أجري الآتي :

أخذ قصة سريرية مفصلة:

9. الهوية الشخصية (الاسم، العمر، الجنس).
10. العادات الشخصية)وأهمها التدخين وفي هذه الدراسة يعد المريض مدخنًا في حال كان مدخنًا حاليًا أو مدخنًا سابقًا أقلع عن التدخين في أقل من 6 أشهر).
11. الداء السكري
12. الداء القلبي الإكليلي

13.اضطراب شحوم الدم

14.ارتفاع التوتر الشرياني

15.قصة معالجة سابقة بال انتراسكلينات والأدبيات العلاجية المتبعة.

16.قصة تشعيع سابق للصدر.

الفحص السريري: سيركز على الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي، النبض في الأطراف الأربعة للتحري عن وجود داء وعائي محيطي. يعد المريض مصابًا في حال وجود شكاية وصفية لعرج متقطع وعائي أو فحص سريري اشى مع ذلك (غياب النبض، برودة أطراف... الخ) أو وجود تداخل سابق على أوعية الطرف السفلي (مجازات شريانية أو شبكات)، فضلًا عن تحري العلامات السريرية الموجهة لوجود قصور قلب احتقاني أو أدواء صمامية.

تخطيط القلب الكهربائي: سيركز على وجود موجات Q مرضية تشير إلى احتشاء سابق، وعلى طول القطعةQT، وعلى وجود لانظميات قلبية، فضلًا عن تحري الوصلة ST وانخفاضها عن خط السواء.

إجراء تصوير القلب بالإيكو عبر جدار الصدر TTE:

- التقويم اعتمادًا على معايير الجمعية الأمريكية في إيكو القلب American Society of Echocardiography في القياسات كافة وفي تقويم وظيفة البطين الأيسر [29].
- التركيز على الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وتقويم الكسر القذفي للبطين الأيسر Ejection fraction، فضلًا عن تقويم حركية جدر البطين الأيسر وتقويم الوظيفة الانبساطية.
- تقدير الـEF بطريقةTiecholz formula وطريقة Biplane Simpson Method مع الافتراض أن الإيكو قد أجراه فاحص مدرب تدريبًا جيدًا.

- سنقوم الوظيفة الانبساطية بتحديد نموذج الجريان عبر الصمام التاجي قيمة E/e' الوحشية والحاجزية وقيمةE/A.
- تقويم الانزياح القمي لحلقة التاجي في أثناء الانقباض MAPSE

تقويم الفحوص المخبرية:

- التروبونين I مقدرا بالنانوغرام/ مل
- CRP مقدر بالملغرام / ل
- كرياتينين المصل serum creatinine مقدرا بالـ ملغ/د.ل.
- فضلًا عن الفحوصات المساعدة على تشخيص الداء السكري واضطراب شحوم الدم.

تعاريف عملية في الدراسة

العادات الشخصية وأهمها التدخين (وفي هذه الدراسة يعد المريض مدخنًا في حال كان مدخنًا حاليًا أو مدخنًا سابقًا أقلع عن التدخين في أقل من 6 أشهر)، ممارسة الرياضة (150 دقيقة أسبوعيًا من نشاطات المتوسطة الشدة أو 75 دقيقة أسبوعيًا من النشاطات عالية الشدة) (توصيات الجمعية الأمريكية).

الداء السكري: يعد المريض مصابًا بالداء السكري [25,26]. في حال كان مريضًا مصابًا بالداء السكري سابقًا أو إذا كان لديه إحدى الموجودات المخبرية الآتية:

- سكر الدم الصيامي أكثر أو يساوي 126 مغ/د.ل.
- الخضاب الغلوكوزي HbA1c أكثر أو يساوي 6.5%.
- سكر الدم بعد اختبار التحمل بساعتين أكثر أو يساوي 200 مغ/د.ل.

اضطراب شحوم الدم: إذا كان المريض لديه اضطراب شحوم دم مشخص سابقًا أو أظهرت تحاليله المخبرية القيم الآتية: [25,27]

- كولسترول كلي ≤ 200 مغ/د.ل.

- كولسترول منخفض الوزن الجزيئي LDL ≤ 130 مغ/د.ل.
- الشحوم الثلاثية ≤ 150 مغ/د.ل.
- كولسترول مرتفع الوزن الجزيئي HDL ≥ 40 مغ/د.ل.

ارتفاع التوتر الشرياني يعد المريض مصابًا بارتفاع توتر شرياني في حال كونه مريضًا معروفًا ومشخصًا مسبقًا بأنه مريض مصاب بارتفاع توتر شرياني أو يتناول أحد الأدوية الخافضة للضغط الشرياني أو بحال كان الضغط الانقباضي ≤ 140 مم. زئبقي و/ أو الضغط الانبساطي ≤ 90 مم. زئبقي [28].

عوامل الخطر لسمية القلب بالإنتراسيكلين تشمل:

1. الجرعة التراكمية للدواء (عامل خطر مستقل والأهم)
2. العمر أقل من 3 سنوات أو أكثر من 65 سنة
3. قصة تشعيع للمنصف
4. الجمع مع العلاجات الكيميائية الأخرى،
5. الإناث،
6. أذية قلبية ناجمة عن مرض آخر (تصلب الشرايين التاجية، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، داء السكري، أمراض القلب الصمامية)،
7. طريقة إعطاء الدواء [7,6].

عوامل الخطورة القلبية لتطور قصور القلب (توصيات الجمعية الأمريكية) :

- ارتفاع الضغط الشرياني
- الداء السكري
- السمنة
- التعرض إلى الأدوية المسيئة إلى قلب
- قصة عائلية لاعتلال عضلة قلبية

مرتفعي الخطورة القلبية الوعائية CVD RISK وفق تصنيف معايير فرينغمهم لتشخيص قصور القلب يكفي معيارين كبيرين أو معيار كبير ومعيارين صغيرين **[71]**، كما هو موضح في الجدول (6) .

المعايير الكبيرة	المعايير الصغيرة
زلة الانتيابية الليلية فقدان وزن 4.5 كجم فى 5 ايام استجابة إلى علاج بالمدرات انتباج أوردة العنق خراخر ناعمة الوذمة الرئوية الحادة االجذر الكبدي الوداجي الخبب القلبي ضغط وريدي مركزي أكبر من 16 سم ماء زمن الدورة 25 ثانية أو أكثر ضخامة المشعر القلبي في الصور الشعاعية الوذمة الرئوية أو الاحتقان الحشوي أو تضخم القلب عند تشريح الجثة.	السعال الليلي الزلة التنفسية على مجهود عادي انخفاض في السعة الحيوية بمقدار ثلث القيمة القصوى المسجلة انصباب الجنب زيادة دقات القلب (معدل 120 نبضة في الدقيقة) تضخم الكبد وذمة الكاحل الثنائية

الجدول (6): معايير فيرمنغمهم لتشخيص متلازمة قصور القلب.

درجات قصور القلب وفق الجمعية الأميركية:

التصنيف السريري لمرضى قصور القلب، كما هو مبين في الجدول (7) [71].

A	لا توجد أذية قلبية لكن يوجد زيادة خطر الإصابة بقصور القلب بسبب إصابة بحالة طبية أخرى يمكن أن تؤدي إلى قصور القلب، مثل ارتفاع ضغط الدم أو داء السكري أو السمنة أو مرض الشريان التاجي أو المعالجة الكيماوية.
B	أذية قلبية ولكن لم تظهر أي أعراض بعد.
C	أذية قلبية مع ظهور أعراض قصور القلب.
D	قصور القلب معند مع تلقي العلاج.

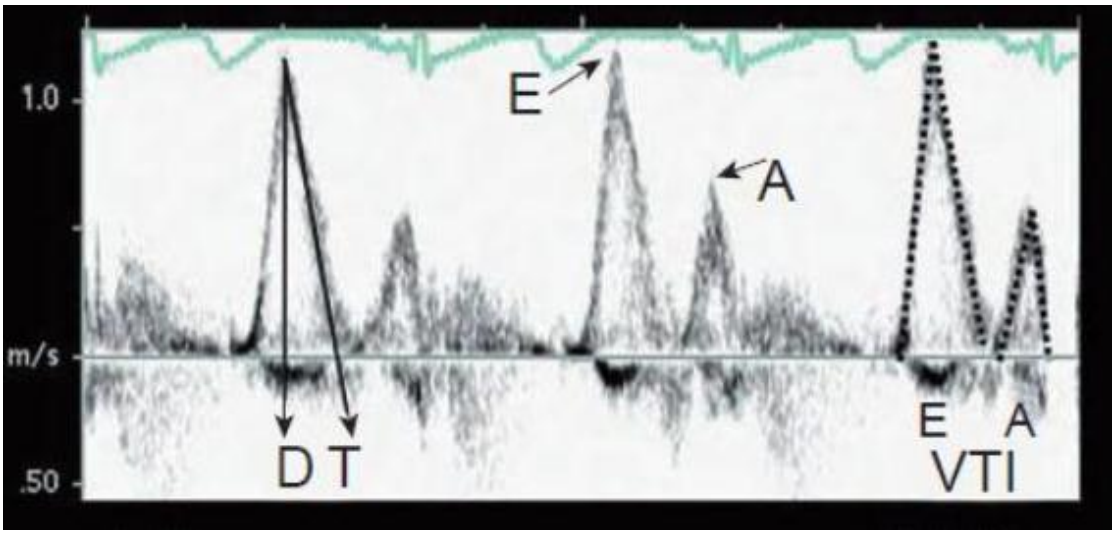
الجدول (7)

دراسة الوظيفة الانبساطية :

الطريقة العملية لدراسة الجريان عبر التاجي بوساطة الدوبلر:

تعد دراسة الجريان عبر التاجي بوساطة الدوبلر النبضي سهلة من الناحية التقنية , المقطع الأفضل هو المقطع القمي رباعي الحجرات إذ موجة الدوبلر تكون موازية لجريان الدم عبر التاجي , مكان وضع المؤشر مهم أيضا إذ يوضع تحت حلقة الدسام عند ذروة وريقات الدسام فتكون سرعة الجريان أعظمية , كما يمكن الاستعانة بالدوبلر الملون لتحديد المكان الأفضل لوضع المؤشر هناك العديد من المشعرات والقياسات التي يمكن قياسها من موجة الجريان هذه أهمها [51]:

يوضح الشكل (11) الدراسة الانبساطية للجريان عبر التاجي.



الشكل (11)

1_السرعة العظمى للموجة E, والسرعة العظمى للموجة A والنسبة بينهما.

2_ مساحة مخطط الجريان أو VTIلكل من الموجتين Eو Aوالنسبة بين VTIلكل منهما.

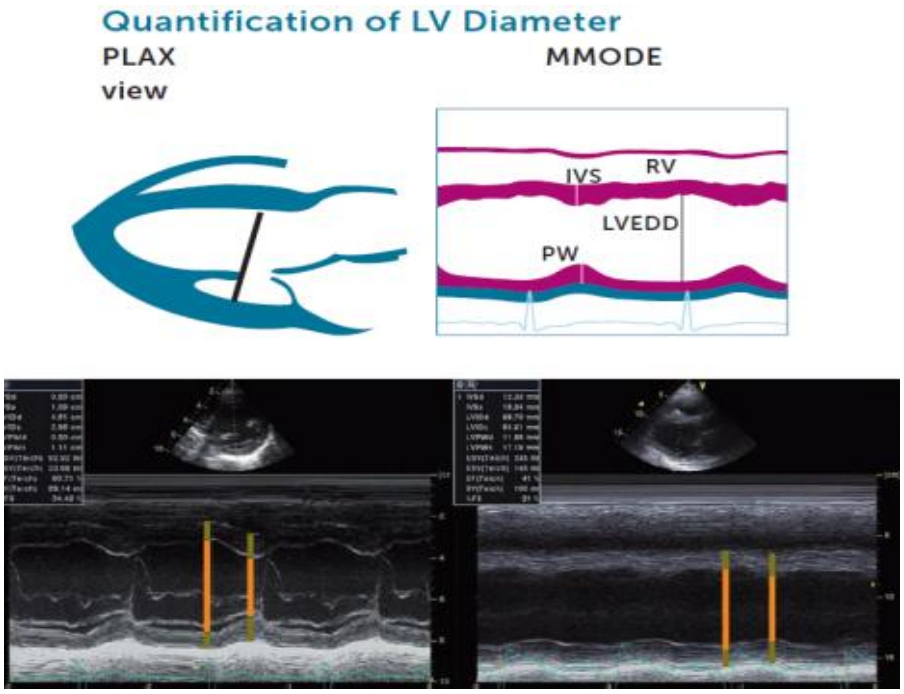
3_ يعد IVRT زمن الاسترخاء سوي الحجم من أهم المشعرات المدروسة، ويمتد من لحظة انغلاق الدسام الأبهري وحتى بدء جريان الدم عبر التاجي , ويمكن قياسه بوساطة الدوبلر المستمر من المقطع القمي خماسي الحجارت إذ وضع المؤشر في القمة ويوضع مسار حزمة الدوبلر بزاوية تسمح بتسجيل كل من الجريان الوارد للبطين (الجريان التاجي) والصادر (الجريان عبر الأبهري) فتكون IVRTهي المدة من لحظة توقف الجريان عبر الأبهر (انغلاقه) وحتى بدء الجريان عبر التاجي (تعد IVRTامتغيرة وفق.)HRعندما يكون هناك سوء بالوظيفة الانبساطية يتطاول IVRTبمعنى أن انفتاح الدسام التاجي يتأخر بعد لحظة بداية الانبساط , ولكن عندما يترافق نقص مطاوعة البطين الأيسر مع زيادة ضغط الأذينة اليسرى تصبح IVRTأقصر (بمعنى انفتاح باكر للدسام التاجي بسبب ضغط الأذينة المرتفع)

4_DT أو زمن التباطؤ (في الانبساط الباكر:) هو المدة من قمة الموجة E وحتى نهايتها, تطاول هذه الفاصلة الزمنية اشى مع تأخر في استرخاء البطين , على حين أنه تتقاصر في حال وجود اضراب في الوظيفة الانبساطية مع ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى. لكن هذه الفاصلة الزمنية تتأثر بعدد ضربات القلب حتى في حال وجود وظيفة انبساطية سوية, لذلك تعد غير ذات أهمية عند الرضع إذ يكون HRعاليًا نسبيًا [71].

دراسة الوظيفة الانقباضية : من الناحية العملية:

الطريقة الأبسط والأكثر استخداما تعتمد على تكعيب أقطار البطين من معادلة نسبة تقاصر الليف العضلي FS.

يعرف FS بأنه نسبة التغير في القطر القصير للبطين الأيسر من نهاية الانبساط إلى نهاية الانقباض محسوبة من M–Mode بمستوى العضلات الحليمية على المقطع جانب القص القصير أو الطويل. قطر نهاية الانبساط LVEDD هو المسافة بين الجدار الجانبي للبطين الأيسر والحجاب البطيني بمستوى العضلات الحليمية لحظة حدوث مركب QRS قطر نهاية الانقباض LVESD وهي المسافة السابقة نفسها لكن في ذروة الانقباض في اللحظة التي يكون فيها المسافة بين الجدار الجانبي والحجاب بين البطين أقل ما يمكن. تقويم الـ EF باستخدام طريقة Teicholz كما هو مبين في الشكل (12).



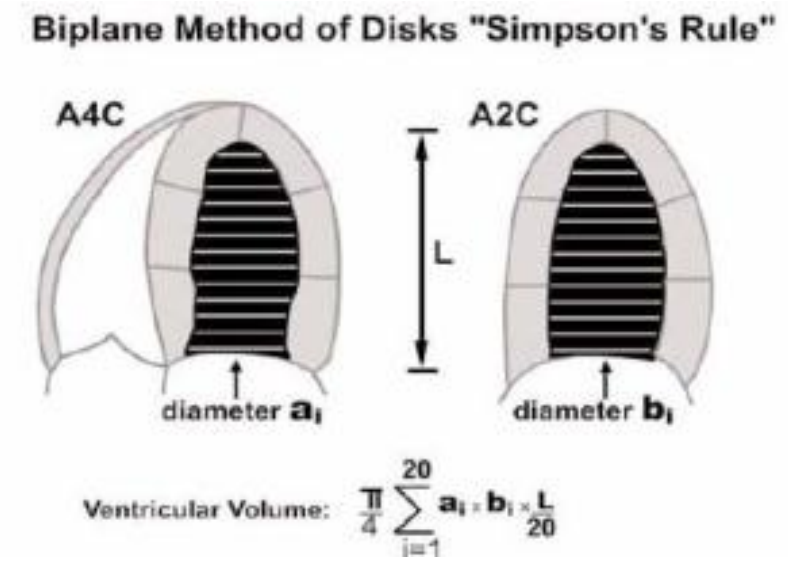
الشكل (12)

2. الطريقة الأدق والأكثر مصداقية والمعتمدة من الجمعية الأمريكية لإيكو القلب هي طريقة Simpson (المعدلة) [71]:

تعتمد هذه الطريقة على الإيكو ثنائي البعد إذ يصوّر البطين الأيسر بالمقطعين القميين ثنائي الحجرات A2ch ورباعي الحجرات A4ch في نهاية الانقباض وفي نهاية الانبساط. في كل من المقطعين يقسم البطين إلى عدد n من الأقراص المتساوية بالارتفاع , فيكون ارتفاع كل قرص عبارة عن طول البطين الأيسر L مقسوما على عدد الأقراص n (L/n) .

ويوفق حجم كل قرص على أنه أسطوانة أبعادها ai , bi

تقويم ال EF باستخدام طريقة Simpson (المعدلة)، كما يوضحه الشكل (13).

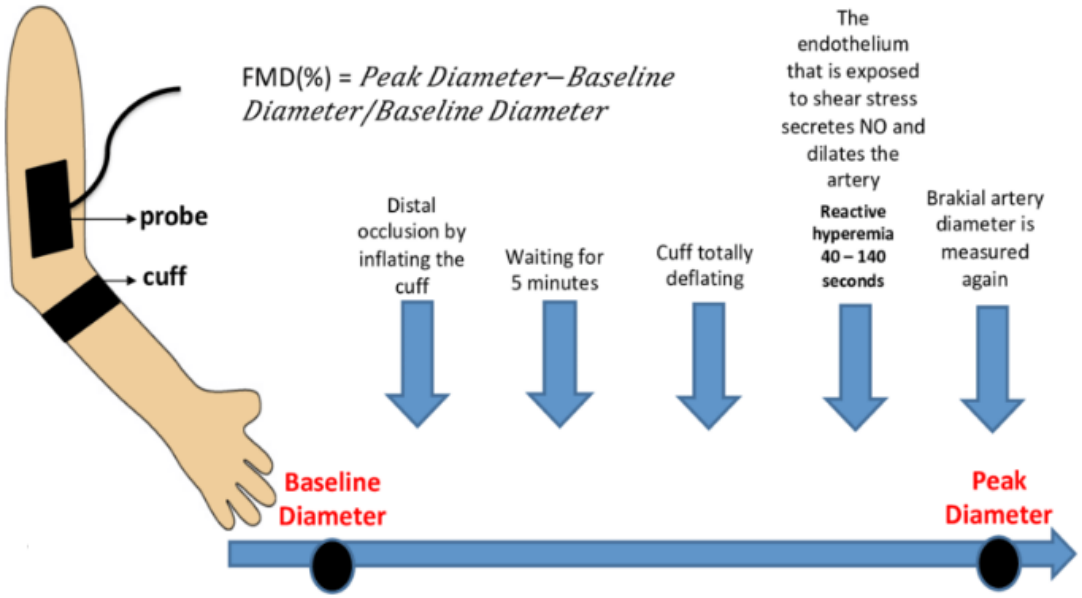


الشكل (13)

قياس توسع الشريان العضدي اللاحق لزيادة الجريان عبره [30]: ستعتمد معايير الجمعية الأمريكية في القياس إذ سيقاس القطر أولي للشريان العضدي مقدر بالميليمتر ثم تطبق كم الضغط لمدة 5 دقائق حول العضد وازالته وتقاس أقصى زيادة في قطر الشريان الناتج عن زيادة الجريان في دقيقة بعد زوال الضغط المطبق نسبة إلى القطر الأولي.

الشروط الفنية مع شكل

متوسط القيم الطبيعية



الشكل (14) طريقة قياس FMD.

الاعتبارات الفنية في قياسات مشعر (FMD) [112]:

- تحضير المريض

- حالة الصيام (6 سا)

- ممنوع التدخين أو استهلاك التبغ على الأقل 6 ساعات قبل الدراسة.

-لا أطعمة / مشروبات تحتوي على كحول أو كافيين أو غنية بالبوليفينول (كاكاو، شاي، عصائر الفاكهة لمدة 12 ساعة.

- لا توجد فيتامينات لمدة 72 ساعة على الأقل.

- تجنب الأدوية الفعالة وعائياً في صباح يوم الدراسة مع ملاحظ بعناية استخدام أي أدوية وتوقيتها.

- لا تمارين قبل 12 ساعة من الاختبار.

- غرفة هادئة يمكن التحكم في درجة حرارتها.

– في الإناث، يجب إجراء دراسات متكررة في وقت الدورة الشهرية نفسها (التوقيت المثالي في الأيام 1–7 من الدورة الشهرية).

– الراحة لمدة 10 دقائق على الأقل قبل القياسات

– وضعية الاضجاع.

– الذراع بوضعية راحة مع وجود دعامة تحتها مع وجود الشريان المصور على مستوى القلب.

يجب إجراء الاختبار في الوقت من اليوم نفسه (لاسيما إذا كرر اختبار لاحقاُ).

– وضع الكف مقياس ضغط الدم و وقت انسداد الكفة,

– وضع الكفة على بعد 1–2 سم من ثنية الكوع.

– وضع الكفة القريب يؤثر في تقدير الاستجابة لموسع الأوعية.

– وقت الانسداد: 5 دقائق (المدة الأقصر يخفف من استجابة مشعر (FMD)).

– نفخ الكف إلى ما لا يقل عن 50 مم زئبق فوق الضغط الانقباضي.

–اختيار الموقع تصوير

الشريان العضدي بقطر أدنى (عادة أكبر من 2 مم). يصعب قياس الشرايين الصغيرة وإذ أن التغيرات المطلقة في القطر تتوافق مع التغيرات النسبية الكبيرة.

إذا خطط للقياسات المتكررة، فيجب تكرار نفس الموقع – ويفضل استخدام المعالم التشريحية.

– الحصول على الصور:

تصوير طولاني بوساطة الموجات فوق الصوتية عالية الدقة (7.5–12 ميغاهرتز),

يجب تحقيق فراغ واضح بين جدار الشرايين الأمامي والخلفي.

بحصل على قياسات القطر في نهاية الانبساط أو متوسطها على مدى دورة القلب.

تسجيل القطر عند البداية لمدة دقيقة واحدة على الأقل.

الاستحواذ المتزامن لتقدير قوى إجهاد القص باستخدام الدوبلر النبضي (التحفيز)، إذا كان ذلك ممكنًا. يجب أن تكون زاوية التصوير أقل من 60.

- القياس

يجب استخدام الكشف الآلي عن حواف الشريان.

ذكر النتيجة نسبة مئوية قصوى للتغيير من قطر خط الأساس (الأكثر قابلية للتكرا).

ذكر أيضا قطر خط الأساس، التغيير المطلق.

توصيف المنبه المسبب للتغير (ذكر مشعر تكامل وقت سرعة التدفق على الدوبلر النبضي).

الفصل الثاني: نتائج البحث

عرض نتائج البحث والجداول الإحصائية:

شملت دراستنا (43) مريضة المحققين معايير الدخول فقد الاتصال مع 4 من المرضى واستبعد 3 مرضى بسبب تغير في النظام العلاجي الخاص بهن واعتذرت مريضة عن الدراسة. بلغ عدد المرضى الاجمالي بعد الاستبعاد 35 مريضة.

أجري تقويم لوظيفة البطانة الوعائية عن طريق مشعر التوسع المتواسط بالجريان عبر الشريان العضدي، مع إجراء تقويم للعضلة القلبية بالصدى لكل مريض على حدة.

التقويم أجري أولًا قبل اعطاء الجرعة الأولى وأعيد التقويم لاحقًا بعد ثلاث و ست أشهر على الترتيب إذ قوّم المرضى سريريًا وأجري التصوير القلبي باستخدام الصدى مجددًا.

سحبت التحاليل الدموية ضمن إجراءات البحث للمقارنة وشملت التربونين و البروتين التفاعلي سي ودراسة قيم شحوم الدم والسكر وذلك ضمن معايير الاشتمال في الدراسة.

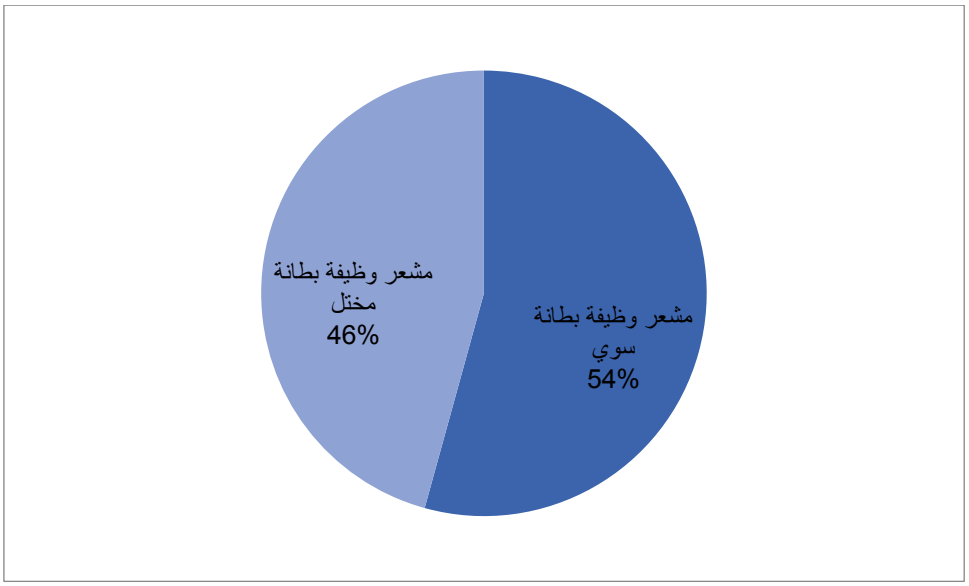
نتائج تقويم مشعر الFMD عبر الشريان العضدي

أجري التقويم ل 35 مريضة وكان متوسط القيم 7.328 ± 0.838

وزع المريضات إلى فئتين وفق قيمة FMD : أكبر أو يساوي من 7.5 % عددهم 19

و الأصغر من 7.5% عددهم 16

يوضح المخطط (1) توزع الوظيفة البطانة الوعائية والمختلة ضمن عينة الدراسة كلها إذ أعد الحد هو 7.5 .

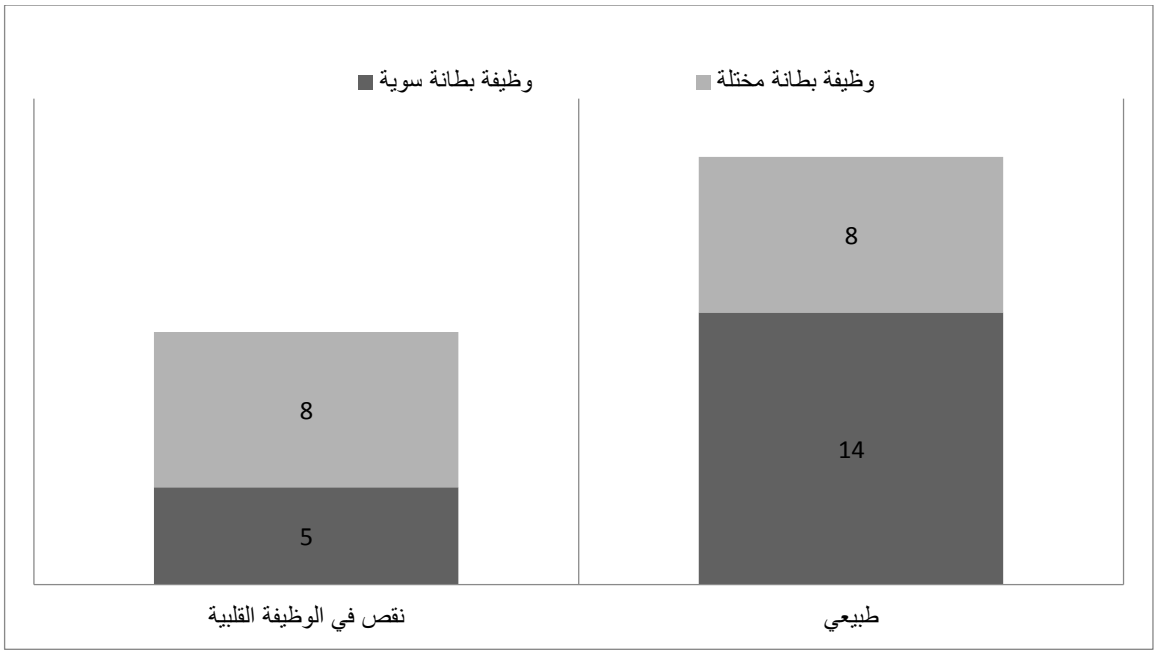


مخطط (1)

في نهاية الدراسة لوحظ وجود نقص في الوظيفة عند 9 و 13 مريضة بعد 3 و 6 أشهر على الترتيب

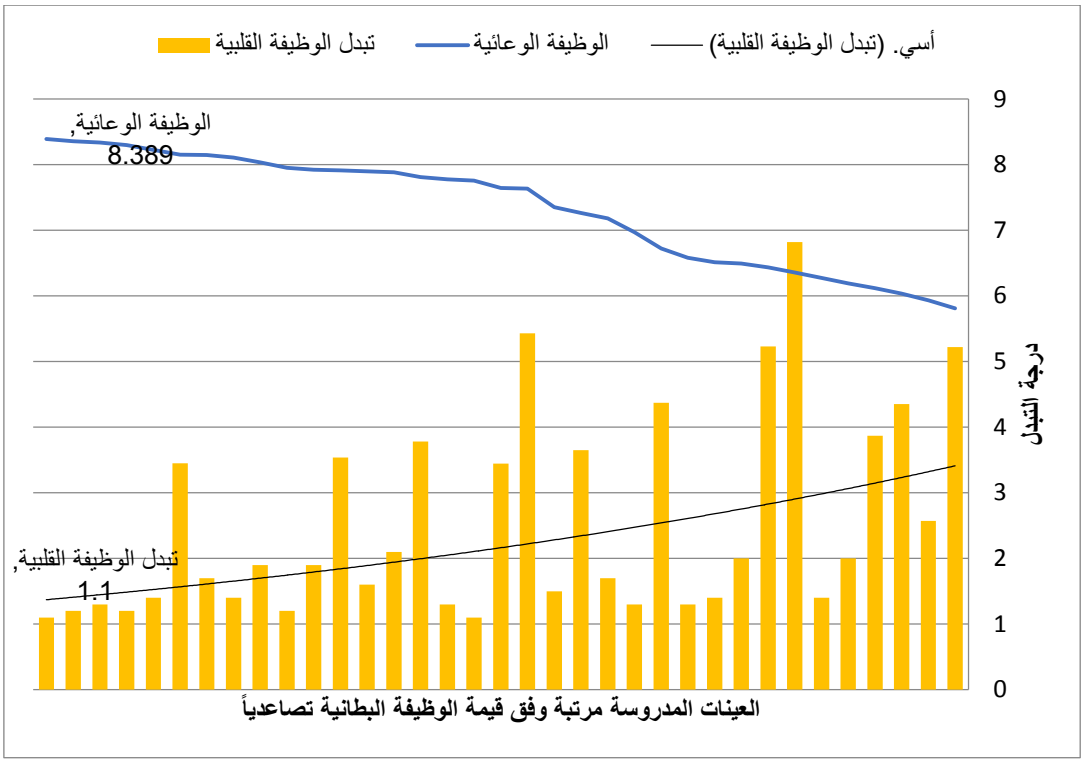
كان توزع الإصابة كاللاحق :

يوضح المخطط (2) توزع نقص الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الوظيفة البطانية.



المخطط (2)

يبين المخطط (3) توزع حدوث الخلل الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الخلل البطاني.



المخطط (3)

نتائج تقويم العضلة القلبية بالصدى :

أجري التقويم الأولي لـ 40 مريضة لدى جميعهن وظيفة قلبية طبيعة ومن دون أي شكايات بمتوسط EF 60.9%

بقي بعد الاستبعاد 35 مريضة وكانت القيم الصدوية كالآتي :

يبين الجدول (8) القيم الصدوية لمرضى الدراسة.

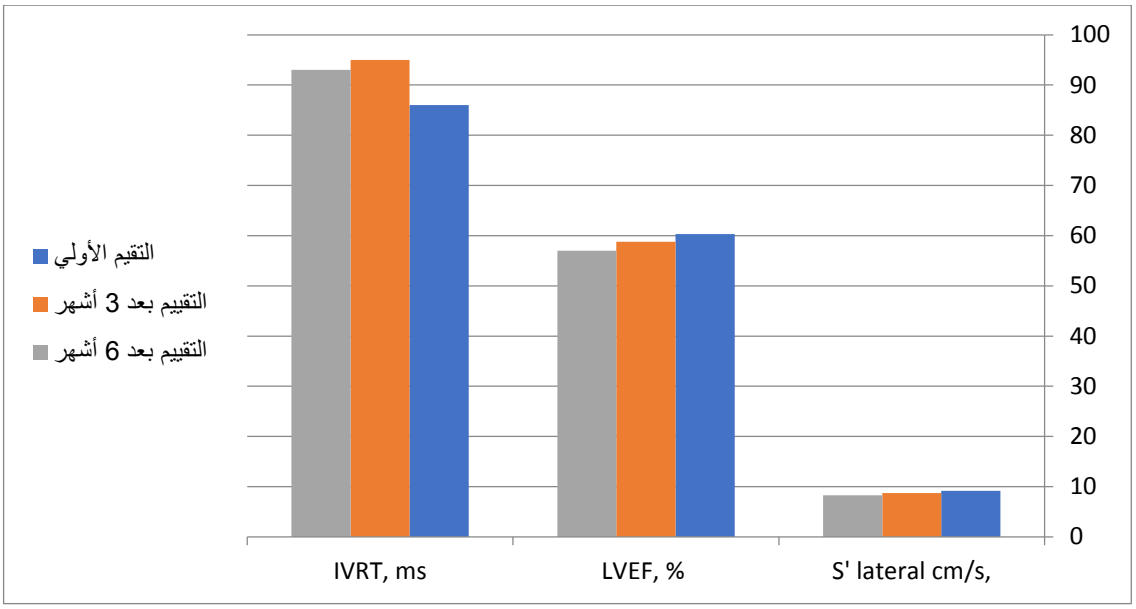
القياس	التقويم الأولي		التقويم بعد 3 أشهر		التقويم بعد 6 أشهر	
	القيمة	الانحراف المعياري	القيمة	الانحراف المعياري	القيمة	الانحراف المعياري
LVEF, %	60.3	5.7±	58.8	4.9±	56.97	5.9±
E/A ratio	1.22	0.3±	1.06	0.3±	1.11	0.3±
E/A ratio, DD+	1.11	0.2±	0.88	0.2±	0.93	0.2±

33±	205	34±	201	24±	185	**DT, ms**
13±	94	l4±	96	8±	87	**IVRT, ms**
l.2±	6.8	1.1±	7	1.1±	7.3	**S' septum, cm/s :**
2.9±	8.2	2.1±	8.2	2.2±	10.1	**E' septum, cm/s**
2.7±	9.6	2.7±	9.7	2.3±	8.6	**E/E' septum**
2.1±	8.4	1.9±	8.8	2±	9.3	**S' lateral cm/s,**
3.1±	11.1	3.2 ±	11.1	2.9±	13.1	**e' lateral, cm/s**
2.0±	7.1	2.4±	7.2	1.7±	6.6	**E/E' lateral**

الجدول (8)

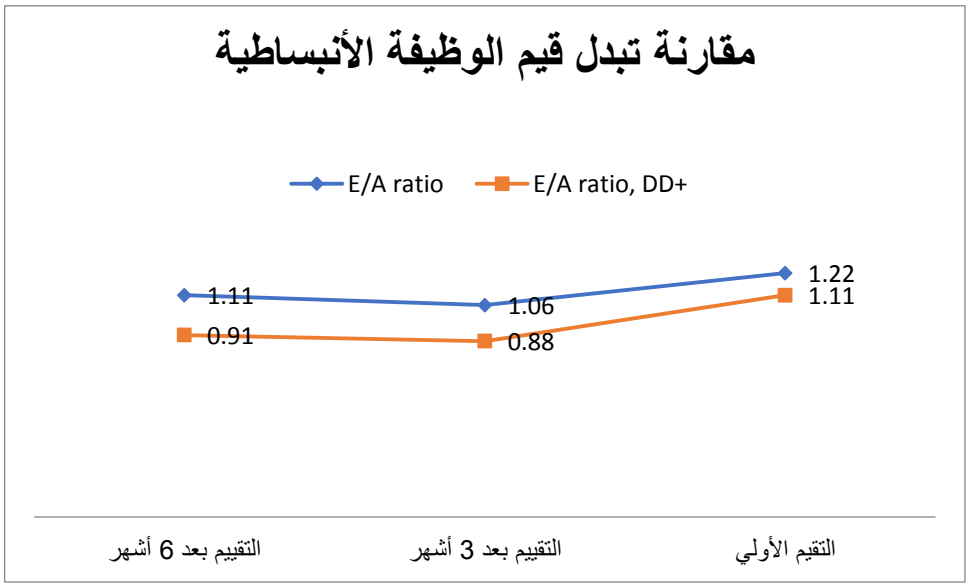
طورت مريضتان قصور قلب سريري وفق معايير فيرمنغمهم، على حين أنه طورت 13 مريضة نقص مهم إذ عرف نقص الوظيفة المهم وفق مرضى الدراسة بالنقص بال EF الذي يتجاوز ال3% وبقي مستمرًا في التقويم اللاحق، كان بينهن 5 مرضى حققن معايير الجمعية الأميركية لأمراض القلب للسمية القلبية المحدثة بال انتراسكلينات ووجد لدى 9 منهن زلة تنفسية جهدية حديثة.

يظهر المخطط (4) مقدار التغير في الوظيفة الانقباضية لدى العينة المرضى مع المتابعة.

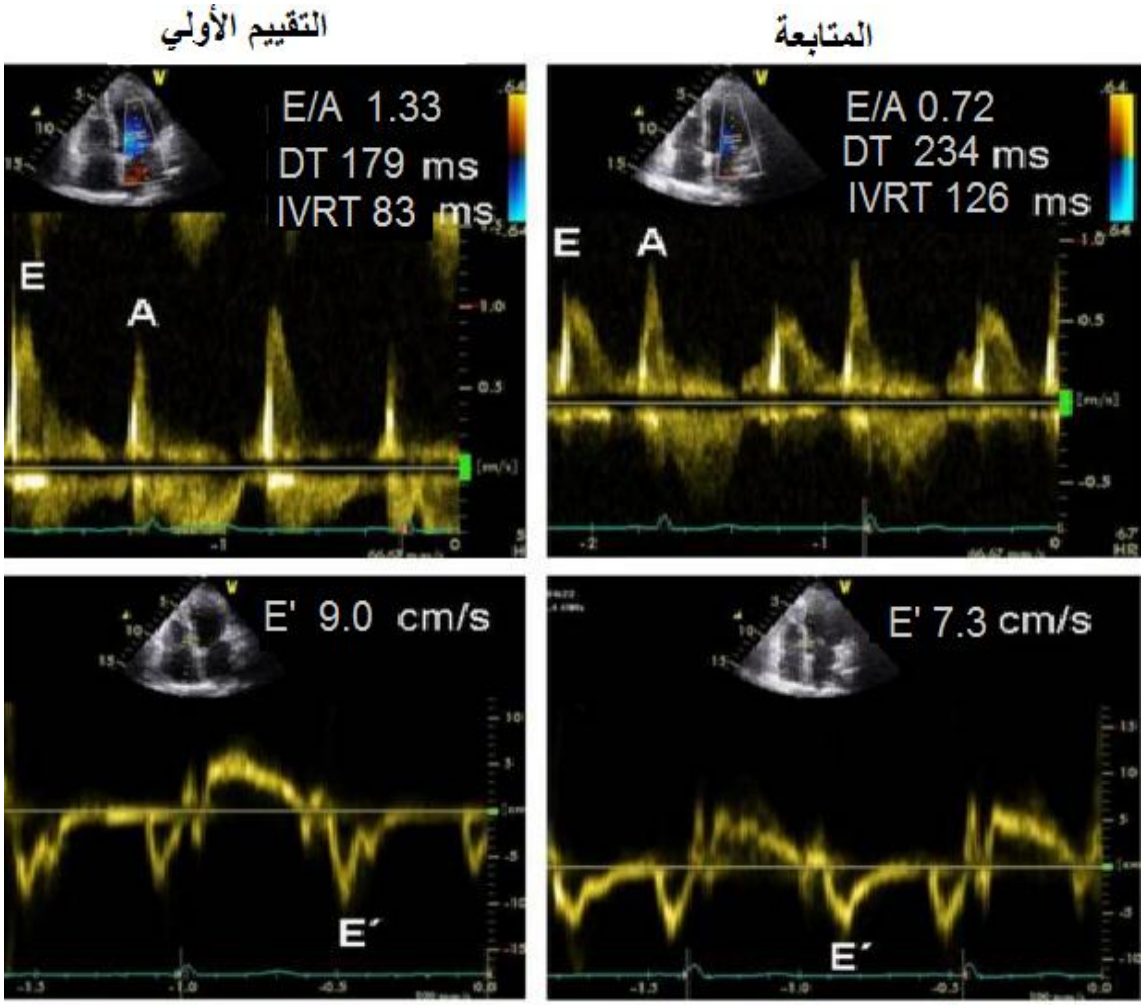


المخطط (4) : مقدار التغير في الوظيفة الانقباضية لدى العينة المرضى مع المتابعة.

كما يوضح المخطط (5) تبدل القيم الانبساطية لدى المرضى الذين طوروا خلل وظيفة انقباضية مقارنة مع المرضى مع وظيفة انقباضية سوية موضحة.



المخطط (5): تبدل القيم الانبساطية لدى المرضى الذين طوروا خلل وظيفة انقباضية مقارنة مع المرضى مع وظيفة انقباضية سوية موضحة.



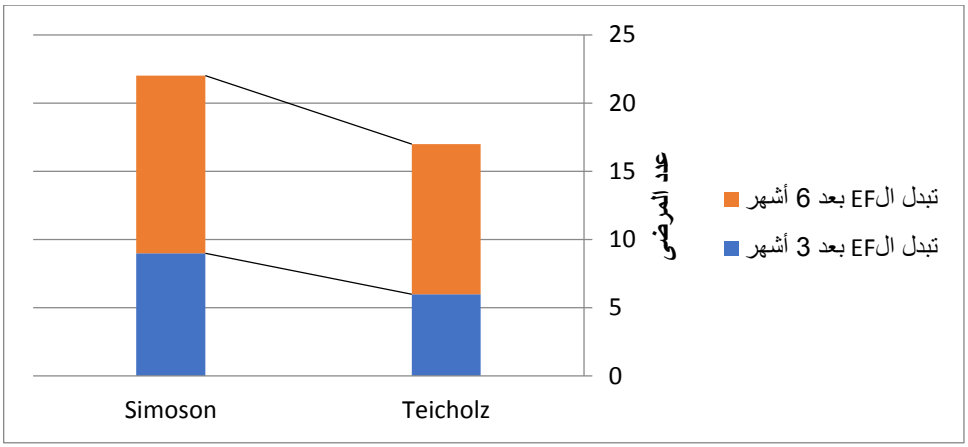
الشكل (15): يوضح تطور خلل في الوظيفة الانقباضية لدى إحدى المريضات.

مقارنة بين طرائق حساب الكسر الحجمي من ناحية حساسية :

في طريقة Teicholz لوحظ تبدل في الوظيفة القلبية مهم لدى 6 و 11 مريضة بعد 3 و 6 أشهر على الترتيب.

في طريقة Simoson لوحظ تبدل في الوظيفة القلبية مهم لدى 9 و 13 مريضة بعد 3 و 6 أشهر على الترتيب.

كل المريضات اللواتي لوحظ نقص الوظيفة لديهن بطريقة Teicholz لوحظن أيضا بطريقة Simoson لكن العكس لم يكون غير صحيح في هذه الحالة.



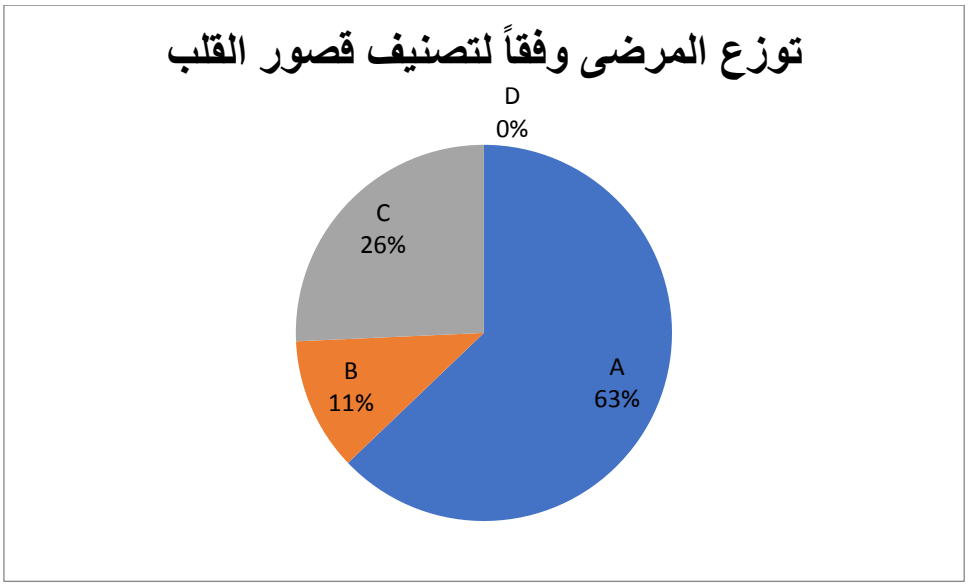
المخطط (6): الفرق في الحساسية بين الطريقتين Teicholz و Simoson

يشرح الجدول العلاقة بين الأعراض السريرية إذ عرف نقص الوظيفة المهم وفق مرضى الدراسة بالنقص بال EF الذي يتجاوز ال3% وبقي مستمرًا في التقويم اللاحق.

يبين الجدول (9) توزع المرضى وفق الأعراض السريرية.

عدد المرضى	2	9	7	4
النسبة	%5.71	%25.7	20%	%11.42
تحقيق معايير فيرمنغمهم لقصور القلب	نعم	لا	لا	لا
زلة تنفسية جدية	نعم	نعم	نعم	لا
اختلال في الوظيفة الانقباضية مهم	نعم	نعم	لا	نعم

الجدول (9) توزع المرضى وفق الأعراض السريرية.



المخطط (7): توزع المرضى وفق تصنيف ABCD سلم لقصور القلب

قيم الضغط والنبض لمرضى الدراسة وتبدلهم، كما هو مبين في الجدول (10).

	التقويم الأولي	التقويم بعد 3 أشهر	التقويم بعد 6 أشهر
النبض	15±89	17±82	16±84
الضغط الأنقباضي	16±143	19±122	14±124
الضغط الأنبساطي	15±84	19±86	16±82

الجدول (10):قيم الضغط والنبض لمرضى الدراسة وتبدلهم

الدراسة الوصفية للعمر

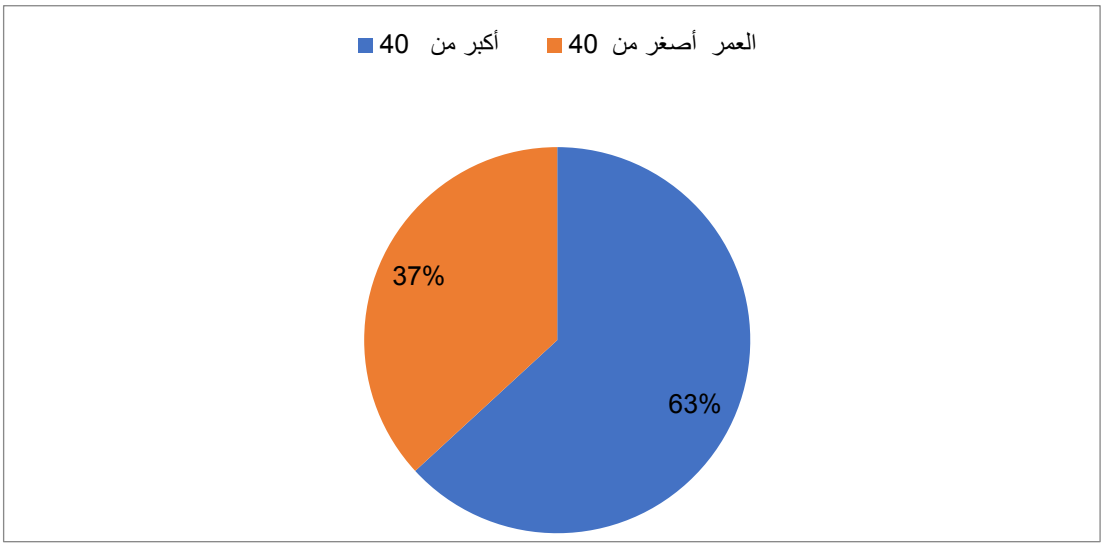
في مجمل العينة بلغ متوسط عمر المرضى مع انحراف معياري سنة وكان العمر الأصغر سنة والأكبر سنة.

❖و قسم المرضى إلى فئتين عمرية وفق نقطة حدية هي (40) والجدول يوضح ذلك

توزع المرضى وفق مجموعات العمر مع متوسط الوظيفة البطانة الوعائية ومتوسط الوظيفة القلبية بعد 6 شهور كما هو موضح في الجدول (11).

	العدد	النسبة	متوسط الوظيفة البطانة وعائية FMD	متوسط اختلال الوظيفة القلبية EF
العمر أكبر من 40	17	48.57%	6.788	3.762
العمر أصغر من 40	18	51.42%	7.923	2.686

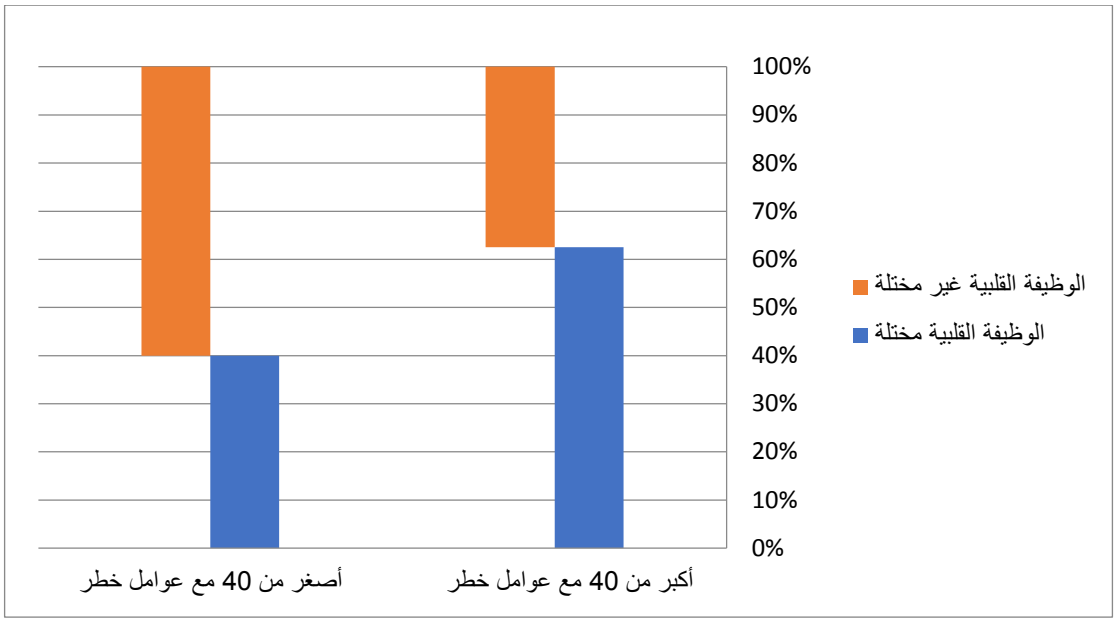
الجدول **(11)**



المخطط (8) : يوضح توزع عوامل الخطورة القلبية بالنسبة للعمر.

حصل اختلال الوظيفة القلبية الانقباضية المهم لدى 62% من فئة المرضى ذوات العمر أكبر من 40 سنة حين ترافقت مع وجود عوامل خطورة قلبية وعائية.

على حين حصل ذلك لدى 40% من المريضات ذوات العمر أصغر من 40 سنة حين ترافقت مع وجود عوامل خطورة قلبية وعائية.



المخطط (9): توزع الإصابة القلبية المهمة بالنسبة إلى العمر وعوامل الخطر.

نمط الحياة

ميز بين نمطين للحياة بين المرضى الأول هو التدخين والثاني هو الرياضة.

بالنسبة إلى المدخنات كان عددهن 12 مريضة ومتوسط وظيفة البطانة FMD كان 6.894% متوسط تبدل قيمة الـEF 2.836 %.

بالنسبة إلى المريضات اللواتي يمارسن الرياضة بانتظام كان عددهن ومتوسط وظيفة البطانة FMD كان 7.924% متوسط تبدل قيمة الEF 1.788 %

تأثير نمط الحياة ضمن عينة الدراسة كلها ، كما مبين33 في الجدول (12).

نمط الحياة	النسبة ضمن عينة الدراسة كلها	متوسط مشعر الوظيفة البطانية	متوسط تبدل قيمة الEF	P
التدخين	%34.2	%6.894	%2.836	>0.063
ممارسة الرياضة	%22.8	%7.924	%1.788	>0.059

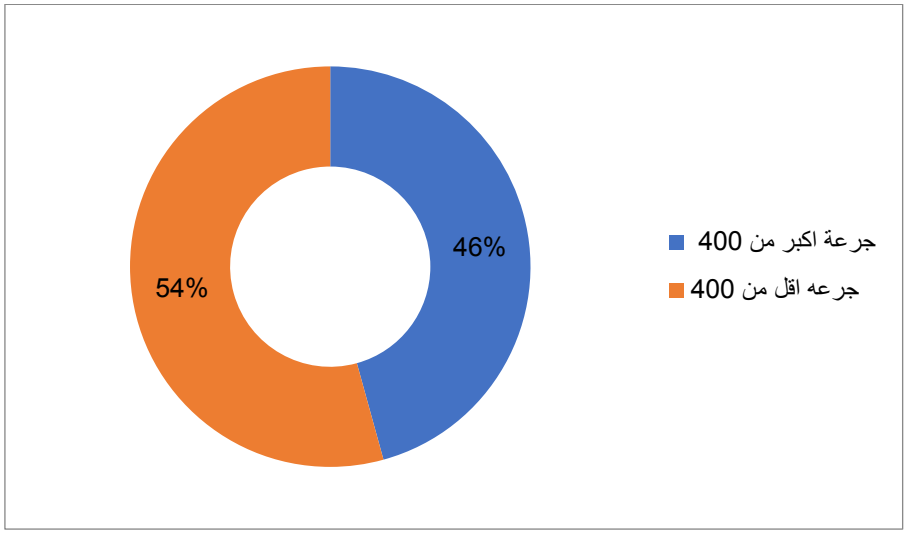
الجدول (12)

دراسة المرضى وفق الجرعة

قسم المرضى فئتين

فئة جرعة اكبر من 400 بلغ عددهم 16

فئة جرعه اقل من 400 بلغ عددهم 19



المخطط (10): توزع المرضى بحسب جرعة الأنثراسكلينات.

كان توزع الخلل الوظيفي الأنقباضي للعضلة القلبية وفق مشعر وظيفة البطانة FMD كاللاحق :

مقارنة مرضى الدراسة مع جرعة أكبر من 400 وفق مشعر الوظيفة البطانية، كما موضح في الجدول (13).

	مشعر الوظيفة البطانية FMD %7.5<	مشعر الوظيفة البطانية FMD %7.5 >
عدد المرضى مع جرعة أكبر من 400	9	8
نسبتهم في عينة الدراسة كلها	%25.71	%22.85
متوسط التبدل في قيمة EF	2.612	3.403
قيمة P	0.043>	0.038>

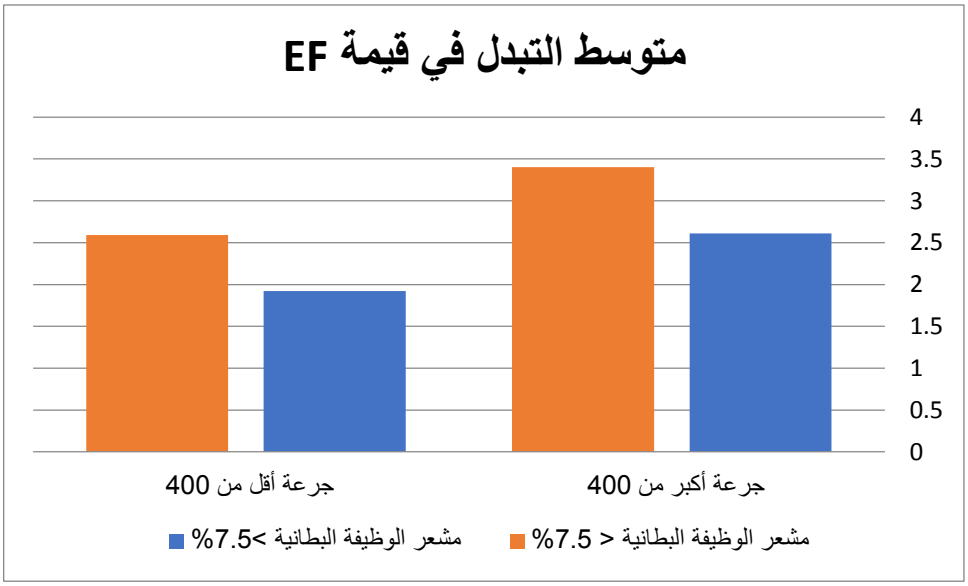
الجدول (13)

مقارنة مرضى الدراسة مع جرعة أصغر من 400 وفق مشعر الوظيفة البطانية ، كماهو مبين في الجدول (14).

	مشعر الوظيفة البطانية FMD %7.5<	مشعر الوظيفة البطانية FMD %7.5 >
جرعة أقل من 400	11	8
نسبتهم في عينة الدراسة كلها	%31.42	%22.85
متوسط التبدل في قيمة EF	1.923	2.592
قيمة P	0.048>	0.031>

الجدول (14)

يوضح الشكل (16) التبدل في قيمة الكسر الحجمي بالنظر إلى جرعة المعطاة ووظيفة البطانة.



المخطط (11): التبدل في قيمة الكسر الحجمي بالنظر إلى جرعة المعطاة ووظيفة البطانة.

الدراسة الإحصائية للتحاليل الدموية

بروتين ارتكاسي كان مرتفعًا عند معظم المرضى 20 مريضة على حين أنه ارتفع التربونين ارتفاعًا لاحقًا لدى فقط 6 مريضات طورت بينهم فقط مريضة اختلال مهم في الوظيفة الانقباضية لم يلاحظ تبدلات مرضية في التحاليل الدموية الباقية ضمن عينة الدراسة كلها

كان لدى قيمة HDL فوق 56 متوافقة مع وظيفة وعائية على الأقل 7.4

يبين قيم المخبرية لمرضى الدراسة ، كما هو مبين في الجدول (15).

التحليل الدموي	الطبيعي	متوسط قيمته في عينة الدراسة كلها	متوسط قيمته لدى مرضى مع اختلال وظيفة انقباضية مهم	P
mg/dl HDL	50<	4.3±49.3	5.1± 51	0.06<
mg/dl LDL	130>	19±110	14±115	0.053<
mg/dl CRP	10−8	5±21	3±19	0.059<
mg/Dl CR	0.7 to 1.3	0.2±1.1	0.1±1.03	0.062<
TRPONIN mg/Dl	1>	0.3±0.9	0.4±1.1	0.63<

الجدول (15)

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

تم استعراض الدراسات العالمية المشابهة وكما تم مقارنتها مع الدراسة التي اجريناها كما يلي:

الدراسة الأولى J Am Coll Cardiol [18]:

التوسع المتواسط بالجريان الخاص بالشريان العضدي بوصفها وسيلة استقصاء للسمية القلبية المحدثة بال انتراسكلين.

A method for detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Flow-Mediated vasodilation of the brachial artery.

ورقة بحثية نشرت في مجلة الجمعية الأميركية لأمراض القلب الإصدار 70 بتاريخ 19 كانون الأول لسنة 2017 وهدفت هذه الدارسة إلى تطوير مشعر تنبؤي لتوقع مرضى بحدوث السمية القلبية عند المرضى المعالجين بال انتراسكلينات.

درست 25 مريضة متوسط أعمارهن (57±12سنة) عولجوا باستخدام الانتراسكلينات تال لتشخيص سرطان ثدي أجري تصوير القلب بالصدى عند نقطة بدء الدراسة وبعد 3 و6 أشهر على الترتيب لدى كل المريضات ودراسة التبدل في القيم الصدوية .

لوحظ نقص في الوظيفة القلبية EF عند 5 و9 مريضات عند التقويم بعد 3 و 6 أشهر على الترتيب، بالمقارنة مع دراستنا لوحظ نقص في الوظيفة القلبية EF عند 5 و9 مريضات عند التقويم بعد 3 و 6 أشهر على الترتيب.

لوحظ توافق عكسي بين قيمة المشعر لدى المريضات والتبدل الوظيفة القلبية EF عند التقويم اللاحق وهذا يعكس وجود قيمة إنذارية للمشعر الأمر الذي بين في رسالتنا أيضًا.

التبدلات في مستويات التربونين النوعي والبيبتيد المدر الأذيني في الدراسة لم تكن ذات قيمة إنذارية بالمقابل في دراستنا درس التربونين فقط لكن النتيجة كانت غير مهمة إحصائيًا.

اكتشف سوء وظيفة انبساطية لدى المريضات في دراستنا الأمر لكنه لم يظهر في هذه الدراسة.

أكد في دراستنا على دور العمر والجرعة في حدوث السمية القلبية ولم يبين في هذه الدراسة .

الدراسة الثانية دراسة .Finkelman et al [20]
مستقلبات الأرجنين وأوكسيد النترات واختلال الوظيفة القلبية في المرضى مع سرطان الثدي

Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer

دراسة نشرت في مجلة الجمعية الأميركية لأمراض القلب الإصدار 70 بتاريخ 11 حزيران لسنة 2017وهدفت هذه الدارسة لتقويم العلاقة بين مستقلبات أوكسيد النترات وسوء الوظيفة القلبية المحدث بالمعالجة الكيماوية.

درس 170 مريضًا معالجًا بالدكسوروبسين مع تراستوزماب أو من دونه في دراسة مستقبلية قومت مستقلبات أوكسيد مع إجراء ايكو قلب في الأوقات بعد شهر وشهرين من بدء المعالجة مع تقويم عوامل الخطورة.

ترافقت التبدلات الباكرة في قيم مستقلبات أوكسيد النترات مع قيمة إنذارية لتطور سوء قلبية محدث بالمعالجة الكيماوية.

تقويم هذه المستقلبات قد يفتح المجال لفهم الألية المرضية للسمية لكنه غير عملي لفحص مسحي نظرًا إلى عدم وتوافره وتقويمه في شهر أو شهرين من المعالجة.

بالمقابل أثبتت دراستنا أن مشعر الوظيفة البطانية عن طريق FMD له قيمة إنذارية وتمت دراسته قبل تطبيق الجرعة هو مشعر سريري سهل التطبيق.

بينت الدراسة دور العمر والضغط والمشعر كتلة الجسم له دور إنذاري مستقل في تبدل باكر في قيم هذه المستقلبات.
في دراستنا لم نستطع إظهار علاقة مهمة إحصائيًا مع تبدل الوظيفة القلبية سوى مع العمر.

الدراسة الثالثة : Cardinale et al [133]
الكشف المبكر للسمية القلبية المحدثة بالانتراسكلينات والتحسن السريري بعد المعالجة بأدوية قصور القلب.

Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy

دراسة نشرت في مجلة circlation التابعة إلى الجمعية الأميركية لأمراض القلب الإصدار 130 بتاريخ 2 كانون الثاني لسنة 2015 وهدفت إلى تقويم التبدل في وظيفة القلبية لدى المرضى المعالجين بالانتراسكلينات وأثر المعالجة اللاحقة باللزوم الخاص بقصور القلب في التحسن السريري

دراسة حشدية غير متجانسة في 2625 مريضًا يتلقون العلاج المحتوي على الانتراسيكلين إذ قوم الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF)، عند نقطة البداية، ثم كل 3 أشهر في أثناء العلاج الكيميائي في السنة اللاحقة، ثم كل 6 أشهر على مدار الأربع سنوات اللاحقة، ثم سنويًا بعد ذلك. في حالة السمية القلبية (انخفاض LVEF> 10 نقاط مطلقة، و <50٪)، تم البدأ علاج قصور القلب

أكدت هذه الدراسة على أن قيمة LVEF في نهاية العلاج الكيميائي والجرعة التراكمية anthracycline هما عاملان مستقلان بحدوث الأذية القلبية. أكدت دراستنا أيضا دور الجرعة التراكمية بالمقابل قوّم الصدوي للقلب حتى 6 أشهر فقط لاحقة للعلاج في دراستنا. كما وضحت هذه الدراسة أن الكشف المبكر عن السمية القلبية وعلاجها الفوري ضروريان لتحسين وظائف القلب تحسينًا كبيرًا على حين لم تركز دراستنا على الجانب العلاجي.

نتائج دراسة Cardinale et al، كما هو موضح في الجدول (16).

Cumulative AC dose,‡ mg/m²	283±94	314±129	346±150	0.12
Mediastinum RT, § n (%)	1 (4)	12 (7)	3 (7)	1.00*
Body mass index, kg/m²	25±5	24±4	25±5	0.73
LVEF before ACT, %	59±3	61±4	61±4	0.002
LVEF at the end of ACT, %	57±6	56±5	55±4	0.06
LVEF before HF therapy, %	42±8	41±7	33±9	<0.001
LVEF at the end of the study, %	61±4	54±3	38±9	by definition
Time to HF treatment, mo	4.0 (3–6)	3.5 (3–6)	3.6 (2–6)	0.76

الجدول (16)

قيم الوظيفة الانقباضية في دراستنا وتبدلها ، كما هو مبين في الجدول (17).

القياس	القيمة	الانحراف المعياري	القيمة	الانحراف المعياري	القيمة	الانحراف المعياري
LVEF, %	60.3	5.7±	58.8	4.9±	56.97	5.9±
S' septum, cm/s :	7.3	1.1±	7	1.1±	6.8	I.2±
S' lateral cm/s,	9.3	2±	8.8	1.9±	8.4	2.1±

الجدول (17)

تبدل الوظيفة القلبية بالنسبة إلى الجرعة، كما هو مبين الجدول (18).

	عدد المرضى مع جرعة أكبر من 400	عدد المرضى مع جرعة أقل من 400
عددهم	16	19
نسبتهم في عينة الدراسة كلها	%48.56	%51.44
متوسط التبدل في قيمة EF	3.21	2.63
قيمة P	0.043>	0.036>

الجدول (18)

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

الانتراسيكلينات أدوية مضادة للأورام اكتشفت منذ خمسينات القرن الماضي وحققت تقدم كبير في علاج الأورام إذ شكلت حجر الأساس في علاج الأورام الرخوة والصلبة, لكن من آثارها الجانبية الخطيرة السمية على العضلة القلبية. وبسبب فعاليتها في علاج الأورام لم يحد هذا الأثر الجانبي من استخدامها في خطط العلاج الكيماوي.

توجد اهتمامات متزايدة بتطوير المزيد من الوسائل الاقتصادية غير الغازية والفعالة في الكشف المبكر للمرضى أصحاب الخطورة العالية لتطوير أذية قلبية محرضة بال انتراسكلينات، وفي هذا الصعيد نوهت الدراسات الحديثة إلى وجود فروقات شخصية بالحساسية إلى انتراسكلينات [22] ولاسيما فيما يتعلق بالإجهاد بالمؤكسدات والتوازن على مستوى بطانة الأوعية [23].

في ظل هذه الحاجة كبيرة لتطوير مشعر آمن غير غازي يحدد المرضى الأكثر عرضة لتطور أذية قلبية بال انتراسكلينات، ومن ثمّ المرضى الذين قد يستفادون من تعديل نظام جرعة المضادات الورمية أو اعطاء مضادات الأكسدة للحماية القلبية. هدفت دراستنا هذا لتقويم وظيفة البطانة الوعائية عن طريق مشعر توسع الشريان العضدي اللاحق لزيادة الجريان بوصفه عامل خطورة قابل للقياس ودراسة ترافقه مع تطور أذية قلبية محدثة بالانتراسكلينات.

بلغ عدد مرضى دراستنا 35 من الإناث اللواتي استطب العلاج بال انتراسكلينات وبجرعة كلية أكبر من 300 مغ/م^2 بالنسبة إلى مساحة سطح الجسم لديهن كان متوسط الأعمار في الدراسة 38.4 وبلغ متوسط الجرعة التراكمية من الانتراسكلينات المعطاة 364.3

استبعدت من الدراسة الإناث مع عوامل الخطورة للسمية بال انتراسكلينات ومتعددات عوامل الخطورة القلبية لتطور قصور القلب

بلغ متوسط قيم المشعر FMD 7.328 ± 0.838 وزعت المريضات إلى فئتين :

الفئة الأولى وتشمل ذوات المشعر السوي >7.5% وفق الدراسات العالمية

الفئة الثانية وتشمل ذوات المشعر المختل <7.5% وفق الدراسات العالمية

لوحظ تكرار حدوث نقص الوظيفة القلبية المقيم صدويًا بمعدل أعلى لدى مريضات الفئة الأولى إذ كانت نسبتهم 61.53% من مرضى الدراسة مع نقص وظيفة قلبية مهم

كما لوحظ أن أفراد الدراسة مع وظيفة بطانة الجيدة التي تتعدى 8.3% كانوا محميين من تطور نقص وظيفة قلبية مهم لكن دون فرق إحصائي P>0.06.

عند دراسة القيم المحسوبة في صدى القلب المقيم لدى المريضات في بدء الدراسة لاحقًا وجد عدم ميل لحدوث سوء وظيفة الانبساطية لكنها لم تحمل أية قيمة إنذارية عند مقارنة مع تطور نقص وظيفة انقباضية مهمًا لاحق، إذ لم يوجد خلل في الوظيفة الانبساطية المقيمة سابقًا لدى المريضات اللواتي طورن اختلالًا مهمًا في وظيفة الانقباضية مع فرق مهم إحصائيًا P>0.12 عن المرضى الذين لم يطوروا خلل وظيفة انقباضية.

دراسة الوظيفة الانقباضية لدى المريضات أسفرت عن اكتشاف نقص في الوظيفة الانقباضية لدى 13 مريضة بنسبة 37.142% أعد مهمًا وكان فوق ال3.5%

أبدت دراسة الحركية عن طريق Simpson تفوق في كشف نقص الحركية على طريقة Teicholz وذلك عند التقويم بعد 3 و 6 أشهر.

شخص قصور قلب سريري وفق معايير فيرمنغمهم فقط لدى مريضين فقط وترافق ذلك مع اختلال في كلا الوظيفتين الانقباضية و الانبساطية عند التقويم بالصدى اللاحق.، على حين أنه طورت 13 مريضة نقصًا مهمًا إذ عرف نقص الوظيفة المهم وفق مرضى الدراسة بالنقص بال EF الذي يتجاوز ال3% وبقي مستمرًا في التقويم الآتي، كان بينهم 5 مرضى حققوا معايير الجمعية الأميركية لأمراض القلب للسمية القلبية المحدثة بالانتراسكلينات ووجد لدى 9 منهن زلة تنفسية جهدية حديثة.

كانت الزلة التنفسية الجهدية أشيع عرض لدى المريضات بنسبة 45.71 % وقد ترافقت مع اختلال الوظيفة الانقباضية بنسبة 56.25% على حين أنه وجدت وحدها في 43.75% لوحظ وجود اختلال وظيفة انقباضية غير عرضي لدى 30.76% من المريضات مع نقص وظيفة.

كانت قيم الضغط والنبض عند المريضات غير متسقة وغير إنذارية وذلك سواء عند بدء الدراسة أو لدى التقويم اللاحق.

وجد ارتباط إحصائي بين العمر وتراجع الوظيفة البطانة الوعائية إذ كان متوسط مشعر الFMD لدى المرضى أكبر من 40 سنة 6.788 %

كما وجد ارتباط بين العمر وتطور نقص الوظيفة القلبية وكان متوسط اختلال الوظيفة القلبية EF % 3.762وقد يعزى ذلك إلى زيادة عوامل الخطورة الوعائية القلبية إذ وجدت لدى هذه الفئة بنسبة 64.705% وكان لدى هؤلاء معدل أعلى في الحصول على اختلال في الوظيفة القلبية الانقباضية بنسبة 62% مقارنة مع أمثالهم من دون عوامل خطورة.

لم يوجد هذا الأمر في الفئة العمرية أصغر من 40 سنة إذ لم تترافق عوامل الخطورة مع معدل أعلى مهم إحصائيا لحصول نقص الوظيفة القلبية الانقباضية بنسبة 40% بالمقارنة مع أمثالهم من دون عوامل الخطورة ويمكن نسب هذه النتيجة لسلامة وظيفة البطانة لدى هذه الفئة إذ بلغ متوسط مشعر FMD لديهم 7.932 %.

أما بالنسبة إلى الجرعة التراكمية من الانتراسكلينات التي وصفت في الدراسات العالمية المختلفة كعامل خطورة مستقل للسمية القلبية قامت دراستنا أيضًا بتأييده إذ اظهر التحليل الإحصائي متوسط اختلال الوظيفة القلبية EF 2.612 و 3.403 عندما كانت وظيفة البطانة >7.5 و <7.5 على التتالي.

بالنسبة إلى التحاليل الدموية أظهر الHDL ترافق مع وظيفة بطانية جيدة إذ كانت قيمة أكبر من 56 مغ/دل دليل على وظيفة بطانة أكبر من 7.4% وفق مشعر FMD لكن العكس لم يكن صحيحًا الأمر الذي يترك المجال مفتوحًا لمزيد من البحث عن الآليات المنظمة للوظيفة البطانية وقد يفسر نقص حساسية الHDL في التنبؤ في سياق الحوادث القلبية الوعائية.

كان البروتين الأرتكاسي سي مرتفعًا لدى 57.14% الأمر الذي سوغ في سياق الورم البدئي هذا الارتفاع لم يبدي أية علاقة مع نقص الوظيفة القلبية سواء من إذ عدد المرضى أو قيمته ضمن المصل إذ وجد مرتفعًا فقط لدى 46.15 % .

ارتفاع التربونين اللاحق للجرعة وجد لدى 17.14% من المرضى وتطور لدى هؤلاء المرضى اختلال ولم يحمل قيمة إنذارية مهمة في عينة المرضى مع اختلال وظيفة انقباضية إذ وجد ارتفاع التربونين فقط بنسبة 15.38%

لم يكن لدى كرياتنين الدم أو LDL أو HDL أو CRP في دراستنا أي قيمة إنذارية بعد التحليل الإحصائي مع P<0.061 الأمر الذي يعكس أهمية إجراء دراسات موسعة مع عدد كاف من المرضى

شمل التقويم في الدراسة أيضًا نمط حياة المرضى إذ كان 31.42% من المرضى من المدخنات الأمر الذي ترافق مع سوء وظيفة بطانية وفق مشعر FMD بمتوسط 6.8% ونقص بالوظيفة القلبية 23.07%

على حين أنه كان للرياضة تأثير واضح في وظيفة بطانية جيدة إذ مارس 22.23% من المرضى الرياضة بانتظام أسبوعيًا لمدة أقلها 6 أشهر قبل وفي أثناء تلقي العلاج بالانتراسكلين وترافق ذلك مع مشعر وظيفة البطانة FMD بمتوسط 8 % وترافق ذلك مع إنذار جيد.

وجد الداء السكري لدى مريضة واحدة لم يحدث اختلال وظيفة انقباضية مهم لديها وكان ذلك دون أية قيمة إحصائية مهمة.

الفصل الخامس : المحددات والمعوقات

يعطى المرضى باختلاف برتكولات العلاج أدوية مختلفة بالمشاركة مع الانتراسكلينات التي قد يكون لها تأثير إضافي على السمية القلبية، لكن وفقًا إلى أدب الطبي فإن الانتراسكلينات هي الأكثر تأثيرًا عن طريق الإجهاد التأكسدي. بما أن الدراسة الصدوية للقلب والأوعية تختلف اختلافًا كبيرًا وفق الفاحص لذلك سوف نلجأ إلى إجراء القياسات من فاحص واحد ووفق التوصيات العالمية. كون الدراسة طولانية قد يوجد صعوبة بالمتابعة من المرضى ولاسيما مرضى الأورام الذين يعانون العديد من الصعوبات البدنية والنفسية.

عند تطبيق مشعر التوسع المتواسط بالجريان عبر الشريان العضدي FMD يجب تحري الدقة في أثناء إجراء القياسات وفي الشروط الفنية لهذا القياس كما يوجد عدد من الأمور التي يجب توخيها وشرحها بعناية إلى مريض من أجل الحصول على أفضل النتائج

حجم العينة ومعايير الدخول المعتمدة في الدراسة لاتسمح بتعميم نتائج هذه الدراسة ومازلنا بحاجة إلى المزيد من الدراسات في هذا السياق لاسيما عند الذكور والأطفال

الفصل السادس: الخاتمة والمقترحات

خلل الوظيفة البطانية عامل مهم للتنبؤ بتأثر القلب بالمعالجة الكيماوية وتطور الأذية القلبية على المدى البعيد وإن سلامة الوظيفة البطانية قد يكون عامل حماية ضد السمية القلبية المحدثة بالانتراسكلينات.

معرفة المرضى عاليي الخطورة يفتح المجال أمام المزيد من الإجراءات الوقائية إلى حماية من السمية القليبة أو تغيير الخطة العلاجية إن اقتضى الأمر.

الإلمام بجوانب السمية القلبية كاملة يحتاج إلى انشاء هيئات مختصة لمتابعة المرضى وتطوير الخبرات في المشافي هذا الصعيد وانشاء خطط لمتابعة المرضى وتقويم حصول الأذية وجمع البيانات الخاصة بالمرضى جميعًا المتلقين هذا النوع من العلاج، كما يؤدي تثقيف المرضى دورًا مهمًا في هذا الصعيد إذ أثبتت معظم الدراسات أن ضبط عوامل الخطورة عامل أساسي في الوقاية .

المراجع

[1] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869–79. doi:10.1002/cncr.11407.

[2] Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, Wang S, Konorev E, Kotamraju S. Doxorubicin-induced apoptosis: Implications in cardiotoxicity. Mol Cell Biochem 2002;234–235:119–24. doi:10.1023/A:1015976430790.

[3] Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. Circulation 2005;112:3754–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850.

[4] Berthiaume JM, Wallace KB. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. Cell Biol. Toxicol., vol. 23, Cell Biol Toxicol; 2007, p. 15–25. doi:10.1007/s10565-006-0140-y.

[5] Suliman HB, Carraway MS, Ali AS, Reynolds CM, Welty-Wolf KE, Piantadosi CA. The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy. J Clin Invest 2007;117:3730–41. doi:10.1172/JCI32967.

[6] Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? Prog Cardiovasc Dis 2010;53:105–13. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.007.

[7] Lefrak EA, Piťha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302–14. doi:10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2.

[8] Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. Am J Med 1978;65:823–32. doi:10.1016/0002-9343(78)90802-1.

[9] Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy—risk factors. Cancer 1977;39:1397–402. doi:10.1002/1097-0142(197704)39:4<1397::AID-CNCR2820390407>3.0.CO;2-U.

[10] Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: Cardiotoxicity and its prevention. Arch Dis Child 1994;71:457–62. doi:10.1136/adc.71.5.457.

[11] Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst 2010;102:14–25. doi:10.1093/jnci/djp440.

[12] Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiac Toxicity

4 to 20 Years After Completing Anthracycline Therapy. JAMA J Am Med Assoc 1991;266:1672–7. doi:10.1001/jama.1991.03470120074036.

[13] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. J Clin Oncol 2002;20:1215–21. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1215.

[14] Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911–39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.

[15] Jensen B V., Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: A prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann Oncol 2002;13:699–709. doi:10.1093/annonc/mdf132.

[16] Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: Effects on left ventricular ejection fraction, troponin i and brain natriuretic peptide. Int J Cardiol 2011;148:194–8. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.564.

[17] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2011;13:1–10. doi:10.1093/eurjhf/hfq213.

[18] Nagy L, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács GL, Palatka J, et al. A method for detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Flow-mediated vasodilation of the brachial artery. Exp. Clin. Cardiol., vol. 6, Pulsus Group; 2001, p. 87–92.

[19] Harrison DG. Endothelial Function and Oxidant Stress. Clin Cardiol 1997;20:20. doi:10.1002/j.1932-8737.1997.tb00007.x.

[20] Finkelman BS, Putt M, Wang T, Wang L, Narayan H, Domchek S, et al. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. J Am Coll Cardiol 2017;70:152–62. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.019.

[21] Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–7. doi:10.2337/diacare.26.11.3160.

[22] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Endocr Pract 2017;23:1–87. doi:10.4158/EP171764.APPGL.

[23] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257–65. doi:10.1016/S0735-1097(01)01746-6.

[24] Bateman M, Sharpe D, Ellis G, Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis - Hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. Crit Care 2003;7:359–73. doi:10.1186/cc2353.

[25] Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit Care 2019;23:16. doi:10.1186/s13054-018-2292-6.

[26] Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev Biomed Eng 2007;9:121–67. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.

[27] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The endothelium in sepsis. Shock 2016;45:259–70. doi:10.1097/SHK.0000000000000473.

[28] Aksu U, Demirci C, Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. Contrib Nephrol 2011;174:119–28. doi:10.1159/000329249.

[29] Ergin B, Heger M, Kandil A, Demirci-Tansel C, Ince C. Mycophenolate mofetil improves renal haemodynamics, microvascular oxygenation, and inflammation in a rat model of supra-renal aortic clamping-mediated renal ischaemia reperfusion injury. Clin Exp Pharmacol Physiol 2017;44:294–304. doi:10.1111/1440-1681.12687.

[30] Zafrani L, Ergin B, Kapucu A, Ince C. Blood transfusion improves renal oxygenation and renal function in sepsis-induced acute kidney injury in rats. Crit Care 2016;20. doi:10.1186/s13054-016-1581-1.

[31] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. Nat Rev Nephrol 2018;14:417–27. doi:10.1038/s41581-018-0005-7.

[32] Boerma EC, Van Der Voort PHJ, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1387–90. doi:10.1111/j.1399-6576.2005.00752.x.

[33] Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely Ill patients. Crit Care Med 2015;43:48–56. doi:10.1097/CCM.0000000000000553.

[34] No Title n.d. https://www.microcirculationacademy.org.

[35] Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients. N Engl J

Med 1994;330:1717–22. doi:10.1056/nejm199406163302404.

[36] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Crit Care 2015;19:S8. doi:10.1186/cc14726.

[37] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. Crit Care 2009;13. doi:10.1186/cc7922.

[38] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Lancet 2002;360:1395–6. doi:10.1016/S0140-6736(02)11393-6.

[39] De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects*. Crit Care Med 2006;34:403–8. doi:10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5A.

[40] Den Uil CA, Lagrand WK, Van Der Ent M, Nieman K, Struijs A, Jewbali LSD, et al. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: An observational study on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. PLoS One 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0103978.

[41] Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2010;36:949–55. doi:10.1007/s00134-010-1843-3.

[42] Atasever B, Van Der Kuil M, Boer C, Vonk A, Schwarte L, Girbes ARJ, et al. Red blood cell transfusion compared with gelatin solution and no infusion after cardiac surgery: Effect on microvascular perfusion, vascular density, hemoglobin, and oxygen saturation. Transfusion 2012;52:2452–8. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03802.x.

[43] Uz Z, Ince C, Guerci P, Ince Y, P. Araujo R, Ergin B, et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. Perioper Med 2018;7:18. doi:10.1186/s13741-018-0091-x.

[44] Tanaka S, Escudier E, Hamada S, Harrois A, Leblanc PE, Vicaut E, et al. Effect of RBC transfusion on sublingual microcirculation in hemorrhagic shock patients: A pilot study. Crit Care Med 2017;45:e154–60. doi:10.1097/CCM.0000000000002064.

[45] De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. Am Heart J 2004;147:91–9. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.006.

[46] Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza P, Todiere G, Marzilli M.

Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. Pharmacol Ther 2014;144:283–302. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.06.008.

[47] Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: The importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. Eur Heart J 2014;35:2797-2811d. doi:10.1093/eurheartj/ehu204.

[48] Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: Mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J 2015;36:3134–46. doi:10.1093/eurheartj/ehv100.

[49] Goligorsky MS. Microvascular rarefaction: The decline and fall of blood vessels. Organogenesis 2010;6:1–10. doi:10.4161/org.6.1.10427.

[50] Ruschilzka FT, Noll G, Luscher TF. The Endothelium in Coronary Artery Disease. Cardiol 1997;88:3–19. doi:10.1159/000177500.

[51] Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. Microcirculation 2013;20:239–47. doi:10.1111/micc.12040.

[52] Hilty MP, Guerci P, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. Commun Biol 2019;2:1–15. doi:10.1038/s42003-019-0473-8.

[53] Hilty MP, Merz TM, Hefti U, Ince C, Maggiorini M, Pichler Hefti J. Recruitment of non-perfused sublingual capillaries increases microcirculatory oxygen extraction capacity throughout ascent to 7126 m. J Physiol 2019;597:2623–38. doi:10.1113/JP277590.

[54] Billaud M, Lohman AW, Johnstone SR, Biwer LA, Mutchler S, Isakson BE. Regulation of cellular communication by signaling microdomains in the blood vessel wall. Pharmacol Rev 2014;66:513–69. doi:10.1124/pr.112.007351.

[55] Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the Paracrine and Endocrine Functions of Nitric Oxide. N Engl J Med 2003;348:1483–5. doi:10.1056/nejmcibr023045.

[56] Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373–6. doi:10.1038/288373a0.

[57] Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. Circulation 2006;113:1708–14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.

[58] Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. Circ Res 1996;79:984–91. doi:10.1161/01.RES.79.5.984.

[59] Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol - Ren Physiol 2001;280. doi:10.1152/ajprenal.2001.280.2.f193.

[60] Busse R, Edwards G, Félétou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AH. EDHF: Bringing the concepts together. Trends Pharmacol Sci 2002;23:374–80. doi:10.1016/S0165-6147(02)02050-3.

[61] Halcox JPJ, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. Am J Physiol - Hear Circ Physiol 2001;280. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.6.h2470.

[62] Moncada S, Higgs EA, Vane JR. HUMAN ARTERIAL AND VENOUS TISSUES GENERATE PROSTACYCLIN (PROSTAGLANDIN X), A POTENT INHIBITOR OF PLATELET AGGREGATION. Lancet 1977;309:18–21. doi:10.1016/S0140-6736(77)91655-5.

[63] Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in Rabbit aorta. Hypertension 1984;6:216–21. doi:10.1161/01.hyp.6.2.216.

[64] Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation: The prototypic redox-based signaling mechanism. Cell, vol. 106, Elsevier B.V.; 2001, p. 675–83. doi:10.1016/S0092-8674(01)00495-0.

[65] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-κB puzzle. Cell 2002;109. doi:10.1016/S0092-8674(02)00703-1.

[66] Gimbrone J. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. Am J Pathol 1999;155:1–5. doi:10.1016/s0002-9440(10)65090-0.

[67] Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2005;352:1685–95. doi:10.1056/nejmra043430.

[68] Rhee SG. H2O2, a necessary evil for cell signaling. Science (80-) 2006;312:1882–3. doi:10.1126/science.1130481.

[69] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. Circulation 2007;115:1285–95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.

[70] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994;24:1468–74. doi:10.1016/0735-1097(94)90141-4.

[71] Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, et al. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. Nat Genet 1995;11:376–81. doi:10.1038/ng1295-376.

[72] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813–20. doi:10.1038/414813a.

[73] Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: Life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1728–30. doi:10.1093/ndt/17.10.1728.

[74] Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: A common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. Blood 2004;103:3677–83. doi:10.1182/blood-2003-09-3198.

[75] Den Buijs JO, Musters M, Verrips T, Post JA, Braam B, Van Riel N. Mathematical modeling of vascular endothelial layer maintenance: The role of endothelial cell division, progenitor cell homing, and telomere shortening. Am J Physiol - Hear Circ Physiol 2004;287. doi:10.1152/ajpheart.00332.2004.

[76] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van Der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science (80-) 1997;275:964–7. doi:10.1126/science.275.5302.964.

[77] Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. Nat Med 2003;9:1370–6. doi:10.1038/nm948.

[78] Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical Training Increases Endothelial Progenitor Cells, Inhibits Neointima Formation, and Enhances Angiogenesis. Circulation 2004;109:220–6. doi:10.1161/01.CIR.0000109141.48980.37.

[79] Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2001;103:2885–90. doi:10.1161/hc2401.092816.

[80] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. Circ Res 2001;89. doi:10.1161/hh1301.093953.

[81] Loomans CJM, Wan H, De Crom R, Van Haperen R, De Boer HC, Leenen PJM, et al. Angiogenic murine endothelial progenitor cells are derived from a myeloid bone marrow fraction and can be identified by endothelial NO synthase expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1760–7. doi:10.1161/01.ATV.0000229243.49320.c9.

[82] Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. N Engl J Med 2003;348:593–600. doi:10.1056/nejmoa022287.

[83] Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. Circulation 2012;126:753–67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.

[84] Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. J Am Coll Cardiol 2005;45:1980–6. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.079.

[85] Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. Circulation 2009;119:1005–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765701.

[86] Rossi R, Nuzzo A, Olaru AI, Origliani G, Modena MG. Endothelial function affects early carotid atherosclerosis progression in hypertensive postmenopausal women. J Hypertens 2011;29:1136–44. doi:10.1097/HJH.0b013e328345d950.

[87] Dawson EA, Whyte GP, Black MA, Jones H, Hopkins N, Oxborough D, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. J Appl Physiol 2008;105:1562–8. doi:10.1152/japplphysiol.90837.2008.

[88] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–35. doi:10.1056/NEJMoa1002358.

[89] Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: Cause, consequence, or both? Eur Heart J 2007;28:788–97. doi:10.1093/eurheartj/ehl501.

[90] Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990;81:491–7. doi:10.1161/01.CIR.81.2.491.

[91] McLenachan JM, Vita J, David Fish R, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. Circulation 1990;82:1169–73. doi:10.1161/01.CIR.82.4.1169.

[92] Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996;97:2601–10. doi:10.1172/JCI118709.

[93] Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. J Clin Invest 1994;93:50–5. doi:10.1172/JCI116983.

[94] Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002;106:653–8. doi:10.1161/01.CIR.0000025404.78001.D8.

[95] Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and

cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. Int J Cardiol 2009;134:52–8. doi:10.1016/j.ijcard.2008.01.021.

[96] Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-Menopausal Women. J Am Coll Cardiol 2008;51:997–1002. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.044.

[97] Lind L, Berglund L, Larsson A, Sundström J. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. Circulation 2011;123:1545–51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047.

[98] Targonski P V., Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation 2003;107:2805–9. doi:10.1161/01.CIR.0000072765.93106.EE.

[99] Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. Circulation 2001;104:3091–6. doi:10.1161/hc5001.100796.

[100] Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: Sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. Heart 2003;89:731–7. doi:10.1136/heart.89.7.731.

[101] Reriani MK, Dunlay SM, Gupta B, West CP, Rihal CS, Lerman LO, et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:704–16. doi:10.1177/1741826711398430.

[102] Kitta Y, Obata J ei, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent Impairment of Endothelial Vasomotor Function Has a Negative Impact on Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2009;53:323–30. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.074.

[103] Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2002;40:505–10. doi:10.1016/S0735-1097(02)01976-9.

[104] Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long- term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899–906. doi:10.1161/01.CIR.101.16.1899.

[105] Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. Am Heart J 2003;146:168–74. doi:10.1016/S0002-8703(03)00094-2.

[106] Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. N Engl

J Med 1990;323:22–7. doi:10.1056/nejm199007053230105.

[107] Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European society of hypertension. J Hypertens 2005;23:7–17. doi:10.1097/00004872-200501000-00004.

[108] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Miller 0. 1., Sullivan ID, Lloyd JK, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111–5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-F.

[109] Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II poisons: From early studies to new perspectives. Int J Mol Sci 2018;19. doi:10.3390/ijms19113480.

[110] McGowan J V., Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31:63–75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0.

[111] Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. Biochem Pharmacol 1999;57:727–41. doi:10.1016/S0006-2952(98)00307-4.

[112] Binaschi M, Bigioni M, Cipollone A, Rossi C, Goso C, Maggi CA, et al. Anthracyclines: selected new developments. Curr Med Chem Anticancer Agents 2001;1:113–30. doi:10.2174/1568011013354723.

[113] Cutts S, Rephaeli A, Nudelman A, Ugarenko M, Phillips D. Potential Therapeutic Advantages of Doxorubicin when Activated by Formaldehyde to Function as a DNA Adduct-Forming Agent. Curr Top Med Chem 2015;15:1409–22. doi:10.2174/1568026615666150413154512.

[114] Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. PLoS One 2017;12. doi:10.1371/journal.pone.0185654.

[115] Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. Curr Cardiol Rev 2012;7:214–20. doi:10.2174/157340311799960645.

[116] von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710–7. doi:10.7326/0003-4819-91-5-710.

[117] Buzdar AU, Marcus C, Blumenschein GR, Smith TL. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. Cancer 1985;55:2761–5. doi:10.1002/1097-0142(19850615)55:12<2761::AID-CNCR2820551206>3.0.CO;2-P.

[118] Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin

cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. Ann Intern Med 1978;88:168–75. doi:10.7326/0003-4819-88-2-168.

[119] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016;37:2768–801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.

[120] Abu-Khalaf MM, Juneja V, Chung GG, DiGiovanna MP, Sipples R, McGurk M, et al. Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and -intense sequential doxorubicin (A), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;104:341–9. doi:10.1007/s10549-006-9413-7.

[121] Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf 2008;31:459–67. doi:10.2165/00002018-200831060-00002.

[122] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologie developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004;56:185–229. doi:10.1124/pr.56.2.6.

[123] Volkova M, Palmeri M, Russell KS, Russell RR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by doxorubicin mediates cytoprotective effects in the heart. Cardiovasc Res 2011;90:305–14. doi:10.1093/cvr/cvr007.

[124] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med 2012;18:1639–42. doi:10.1038/nm.2919.

[125] Tokarska-Schlattner M, Dolder M, Gerber I, Speer O, Wallimann T, Schlattner U. Reduced creatine-stimulated respiration in doxorubicin challenged mitochondria: Particular sensitivity of the heart. Biochim Biophys Acta - Bioenerg 2007;1767:1276–84. doi:10.1016/j.bbabio.2007.08.006.

[126] Reeve JLV, Szegezdi E, Logue SE, Chonghaile TN, O'Brien T, Ritter T, et al. Distinct mechanisms of cardiomyocyte apoptosis induced by doxorubicin and hypoxia converge on mitochondria and are inhibited by Bcl-xL. J Cell Mol Med 2007;11:509–20. doi:10.1111/j.1582-4934.2007.00042.x.

[127] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92. doi:10.1056/nejm200103153441101.

[128] Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE, Alexander J, Wackers FJT, Gottschalk A, et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. Am Heart J 1983;106:638–43. doi:10.1016/0002-8703(83)90080-7.

[129] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al.

Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation 2004;109:2749–54. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.

[130] Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantitative Radionuclide Angiocardiography. N Engl J Med 1979;300:278–83. doi:10.1056/nejm197902083000603.

[131] Taniyama Y, Walsh K. Elevated Myocardial Akt Signaling Ameliorates Doxorubicin-induced Congestive Heart Failure and Promotes Heart Growth. J Mol Cell Cardiol 2002;34:1241–7. doi:10.1006/jmcc.2002.2068.

[132] Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2017;35:893–911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400.

[133] Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.

[134] Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. Crit Rev Oncol Hematol 1998;27:53–68. doi:10.1016/S1040-8428(97)10007-5.

[135] Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14:721–40. doi:10.1093/ehjci/jet123.

Abstract

Flow-Mediated Dilation of Brachial Artery as a Screening Tool and Risk Sratification for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

Dr. Adnan Ghanem

Background: The cardiotoxicity of anthracyclines is a known complication in medical practice. The current approach to patient assessment is insufficient to predict Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD), and thus it delays preventive strategies. The development of a measurable functional parameter that can be applied to all patients prior to treatment helps predict the progression of (CTRCD), broadens the horizon of treatment with tetracyclines and reduces its side effects.

Methods and Result : The FMD index was evaluated among patients who visited Damascus University hospitals between 2021 and 2022 with initial evaluation using echocardiography and follow-up of each patient prospectively with measurement of systolic and diastolic function after 3 and 6 months. The study included 35 female patients over 14 years of age treated at a total dose of more than 300 mg/m^2, excluding patients with risk factors for anthracycline toxicity and multiple cardiac risk factors in a longitudinal/prospective study. The mean FMD values were 7.328 ± 0.838. The incidence of decreased cardiac function (EF) was higher in patients in the group with FMD >7.5% by 61.53%, and it was also observed that subjects in the study with good endothelial function greater than 8.3% were protected from the development of significant EF reduction but no statistically significant difference P 0.06<. There was a tendency for diastolic dysfunction to occur but without any predictive value for the development of CTRCD. There was no statistically significant difference P0.12< in diastolic function in patients who developed significant impairment of subsequent systolic function and in the rest of the patients population.

Conclusions : Endothelial dysfunction is an important predictor of the heart's susceptibility to chemotherapy and the development of long-term heart damage.

Key Words : anthracyclines. cardiomyopathies. cardiotoxicity. flow mediated dilation. Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD)

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Flow-Mediated Dilation of Brachial Artery as a Screening Tool and Risk Sratification for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Cardiology

By
Adnan Hassan Ghanem

Supervisor
Prof. Hussam Shebli

2022