




Η επίδραση των ανθρακυκλινών στην αορτική σκλήρυνση και την αρτηριακή πίεση – Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ε. Σολωμού
Δ. Τερεντές-Πρίντζιος
Β. Κασή
Κ. Τσιούφης

Ν. Ιωακειμίδης
Β. Γαρδικιώτη
Δ. Τούσουλης
Χ. Βλαχόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακοήθειες και η καρδιαγγειακή νόσος είναι τα δυο συχνότερα αίτια θνητότητας παγκοσμίως. Η πρόοδος στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών έχει βελτιώσει την επιβίωση, ωστόσο παρατηρείται αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό το οποίο εν μέρει οφείλεται στις θεραπείες αυτές. Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν μια καθιερωμένη ομάδα χημειοθεραπευτικών, ωστόσο είναι γνωστή η μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα που μπορεί να προκαλέσουν με τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Την ίδια στιγμή δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες αναφορές στις επιπτώσεις των ανθρακυκλινών στα αγγεία των ασθενών. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα νεότερα δεδομένα σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αγγειακή λειτουργία, την αρτηριακή σκλήρυνση και την αρτηριακή υπέρταση. Με βάση μικρές μη τυχαίοποιημένες μελέτες, διαφαίνεται η επίδραση της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνες στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η οποία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, μόνιμη ή και να εκδηλωθεί όψιμα μετά τη θεραπεία. Επίσης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ αυξημένης αρτηριακής σκλήρυνσης και εμφάνισης καρδιοτοξικότητας η οποία μπορεί να εκδηλωθεί σε δεύτερο χρόνο συγκριτικά με την αύξηση της αρτηριακής σκλήρυνσης. Επιπλέον, έχει αναδειχθεί αύξηση επίπτωσης καρδιοτοξικότητας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ανθρακυκλίνες και θα ήταν πολύ χρήσιμη κλινική πληροφορία η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης, επίπτωσής της στην αρτηριακή σκλήρυνση και τελικά εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας. Κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα στο πεδίο προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί πρόκλησης και η παρουσία αναστρεψιμότητας ή και πρόληψης της αγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα οι αγγειακές επιπλοκές στους επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Ανθρακυκλίνες, αρτηριακή σκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση, χημειοθεραπεία, καρδιοτοξικότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθειες και η καρδιαγγειακή νόσος είναι τα δυο συχνότερα αίτια θνητότητας παγκοσμίως¹. Η πρόοδος στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών με όλο και περισσότερες επιλογές χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, έχει βελτιώσει την επιβίωση των

ασθενών αυτών, ωστόσο παρατηρείται αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Μέρος αυτής της αύξησης αποδίδεται στις παρενέργειες των θεραπειών αυτών, με κυριότερες τις επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η επίδραση των χημειοθεραπευτικών στο

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Ειρήνη Σολωμού, Ειδικευμένη Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο • E-mail: eirinisol@hotmail.com

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα • E-mail: vlachop@otenet.gr

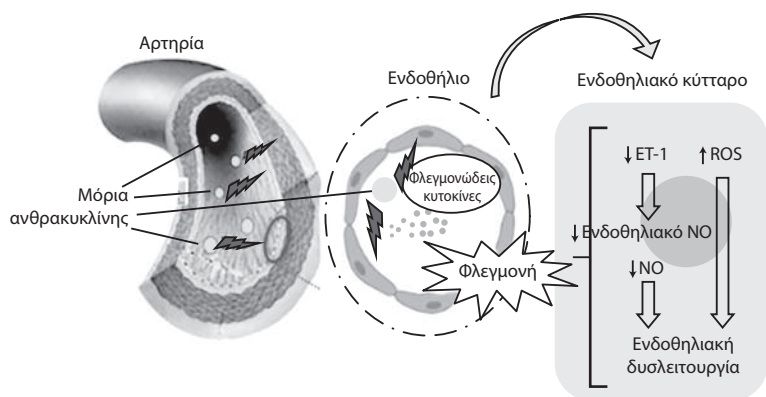
καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να είναι είτε άμεση, επηρεάζοντας την καρδιακή λειτουργία και δομή, ή έμμεση, μέσω επιτάχυνσης διεργασιών που προκαλούν καρδιαγγειακή νόσο, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Στην έως σήμερα βιβλιογραφία, υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στις καρδιοτοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στη συστολική και διαστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Μάλιστα το 2016 δημοσιεύτηκε μια δήλωση επιστημονικής καθοδήγησης στο *European Heart Journal* όπου ορίζεται με σαφήνεια η παρουσία καρδιοτοξικότητας από τα χημειοθεραπευτικά με βάση την έκπτωση του κλάσματος εξωθήσεως και τη μείωση της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας². Την ίδια στιγμή δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες αναφορές στις επιπτώσεις των χημειοθεραπευτικών στα αγγεία των ασθενών.

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν μια καθιερωμένη ομάδα χημειοθεραπευτικών για πολλές ομάδες νεοπλασιών από το 1950. Ωστόσο είναι γνωστή η τύπου I, δηλαδή μη αναστρέψιμη, καρδιοτοξικότητα που προκαλούν, η οποία μάλιστα είναι δόσοεξαρτώμενη³. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλούν απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων έγκειται σε δράσεις οι οποίες προκαλούν βλάβη στο DNA των κυττάρων. Αρχικά αναστέλλουν την τοποϊσομεράση II η οποία φυσιολογικά αναστέλλει την υπερβολική αναδίπλωση του DNA στη φάση της αντιγραφής. Επιπλέον επάγουν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες παρεμβαίνουν άμεσα και προκαλούν βλάβη στη δομή του DNA ενώ η παρουσία τους επάγει και την υπεροξείδωση των λιπιδίων⁴. Επιπρόσθετα, η επαγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και

η μείωση του νιτρικού οξειδίου οδηγούν σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να υπονομεύεται η λειτουργική ακεραιότητα του ενδοθηλίου⁵. Οι μηχανισμοί αυτοί που οδηγούν σε απώλεια της σωστής λειτουργίας του ενδοθηλίου και της ικανότητάς του να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων ευθύνονται και για την αύξηση της αρτηριακής σκληρία^{6,7}. Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά από λήψη ανθρακυκλινών παρουσιάζονται στην **εικόνα 1**.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί έναν σχετικά νέο όρο που περιγράφει τις μεταβολές του μέσου χιτώνα του ενδοθηλίου των αγγείων που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος και κατ'επέκταση μείωση της ρυθμιστικής ικανότητας των αγγείων να ενισχύουν την καρδιακή ώση⁸. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία σκληρίας σε ελαστικά αγγεία όπως η αορτή, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου^{9,10,11}. Η εξέταση εκλογής για τη μέτρηση της αορτικής σκληρίας είναι η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (carotid femoral pulse wave velocity – cfPWV)¹² η οποία υπολογίζεται ως ο λόγος της απόστασης μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, προς τον χρόνο που απαιτείται για τη μετάδοση της ώσης από το ένα σημείο στο άλλο¹³. Υπάρχει ποικιλία μεθόδων μέτρησης του PWV, επεμβατικών και μη επεμβατικών, συμπεριλαμβανομένων της τονομετρίας, του υπερήχου, της παλμομέτρησης και της μαγνητικής τομογραφίας. Το 2006 δημοσιεύτηκε ένα έντυπο συναίνεσης από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία¹⁴, το οποίο αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην οργανωμένη προσέγγιση της αρ-



Εικόνα 1. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των ανθρακυκλινών. Ενδοθηλίνη-1, ROS: reactive oxygene species (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), NO: nitric oxide (μονοξείδιο του αζώτου).

τηριακής σκληρίας και έκτοτε έχουν δημοσιευτεί διεθνή πρότυπα αναφοράς¹⁵ καθώς και δηλώσεις επιστημονικής καθοδήγησης από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία Υπέρτασης¹⁶, προκειμένου να βελτιώσουν τη διαχείριση της κλινικής πληροφορίας που παρέχεται από αυτόν τον νέο δείκτη.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι να συνοψίσει τα νεότερα δεδομένα σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αγγειακή λειτουργία και την αρτηριακή σκληρία.

Ανθρακυκλίνες και αγγειακή λειτουργία

Μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010, μελέτησε 53 άτομα από τα οποία τα 40 αποτελούσαν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη για καρκίνο του μαστού, λέμφωμα ή λευχαιμία και τα 13 άτομα αποτέλεσαν πληθυσμό ελέγχου του οποίου τα χαρακτηριστικά της ηλικίας και του φύλου προεπιλέχθηκαν προκειμένου να ταιριάζουν με του πάσχοντα πληθυσμού. Κάθε συμμετέχοντας υπεβλήθη σε εκτίμηση του PWV με μαγνητική τομογραφία ενώ εκτιμήθηκε και η αορτική διατασιμότητα (aortic distensibility, AoD) στη θωρακική αορτή πριν την έναρξη θεραπείας και 4 μήνες μετά την έναρξη των θεραπειών. Στους 4 μήνες παρατηρήθηκε ότι η αορτική σκληρία παρέμεινε σταθερή στον πληθυσμό ελέγχου, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ανθρακυκλίνες παρατηρήθηκε επιδείνωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων, όπως αυτό διαπιστώθηκε από τη μείωση του AoD ($p < 0,001$) και ταυτόχρονα αύξηση του PWV ($p < 0,0001$). Αυτές οι αλλαγές στην αορτική σκληρία ήταν ανεξάρτητες από συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η φαρμακευτική αγωγή και οι προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η υπέρταση και ο διαβήτης ($p < 0,0001$)¹⁷.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, εκτιμήθηκε η μακροπρόθεσμη επίδραση των ανθρακυκλινών στους παράγοντες καρδιαγγειακής σκληρίας. Μετρήθηκε το PWV σε 59 επιζήσαντες από καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη στην παιδική ηλικία. Επιπλέον εκτιμήθηκε το κεντρικό augmentation index (C-AI75) και το augmentation pressure (C-AP75) τα οποία φυσιολογικοποιήθηκαν βάσει καρδιακής συχνότητας (στις 75 bpm). Επιπλέον μετρήθηκε το central Buckberg sub-endocardial viability ratio (SEVR) ως παράμετρος διαστολικής λειτουργίας των αγγείων. 248 υγιή άτομα των οποίων η ηλικία προεπιλέχθηκε προκειμένου να ταιριάζει με το πάσχοντα πληθυσμού, χρησιμοποιήθηκαν ως πληθυσμός ελέγχου. Τόσο οι ασθενείς όσο και ο πληθυσ-

μός ελέγχου χωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες (13-15, 16-18 και 19-24 ετών). Τα C-AI75 και C-AP75 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στους επιζήσαντες από καρκίνο συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου στις ηλικιακές ομάδες 16-18 και 19-24 ετών υποδεικνύοντας ότι οι τοξικές επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αορτική σκληρία παραμένουν χρόνια μετά το πέρας της χορήγησής τους. Επιπλέον το SEVR ήταν μειωμένο στους ασθενείς συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου στην ηλικιακή ομάδα των 19-24 ετών. Αυτές οι υποκλινικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που έλαβαν στο παρελθόν θεραπεία με ανθρακυκλίνες και του πληθυσμού ελέγχου καταδεικνύουν την πιθανή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ενήλικες που έλαβαν αγωγή με ανθρακυκλίνη στην παιδική ηλικία¹⁸.

Μια δημοσίευση του 2013 επίσης υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ χορήγησης ανθρακυκλινών και υποκλινικής καρδιαγγειακής βλάβης. Συγκεκριμένα 53 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, λευχαιμία ή λέμφωμα υπεβλήθησαν σε εκτίμηση ποικίλων παραμέτρων αγγειακής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένου και του PWV, 1, 3 και 6 μήνες μετά τη λήψη χαμηλής δόσης ανθρακυκλινών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι το PWV αυξήθηκε στους 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής ($6,7 \pm 0,5$ σε $10,1 \pm 1$ m/sec, $p = 0,0006$) το οποίο καταδεικνύει την πιθανή υποκλινική αρτηριακή δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση ακόμη και χαμηλών δόσεων ανθρακυκλινών¹⁹.

Η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της επίδρασης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην αρτηριακή σκληρία²⁰, αναφέρει 14 μελέτες που ερεύντησαν την επίδραση της ομάδας των ανθρακυκλινών στις αγγειακές ιδιότητες. Συγκεκριμένα 9 μελέτες εξέτασαν την οξεία μεταβολή της αρτηριακής σκληρίας (σε <1 χρόνο) συγκρίνοντας τη βασική μέτρηση με τις μετρήσεις μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος σε ένα χρονικό διάστημα μεταξύ 1 και 9 μηνών. Από αυτές, όλες εκτός από 2 μελέτες ανέδειξαν σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας σε άλλοτε άλλο βαθμό ειδικά στην οξεία φάση. Πιθανοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν το πόσο θα επιδεινωθούν οι ελαστικές ιδιότητες των αγγείων είναι η προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών, η πιθανή συγχρόνηση και άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, η ταυτόχρονη συγχρόνηση καρδιοπροστατευτικών θεραπειών, αλλά και η μέθοδος μέτρησης που χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη για να αξιολογηθεί η αρτηριακή σκληρία. Τα αποτελέσματα μιας εκ των προαναφερθεισών

μελετών έδειξαν ότι δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή σκληρία, ωστόσο στη συγκεκριμένη μελέτη μεγάλο ποσοστό ασθενών λάμβανε αγωγή σχετιζόμενη με καρδιαγγειακές παθήσεις ενώ αρκετοί από αυτούς έλαβαν αγωγή και με ταμοξιφαίνη. Και οι δυο αυτές επιπλέον θεραπευτικές αγωγές ασκούν προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό^{21,22,23,24} και θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει θετικά ή τουλάχιστον προστατευτικά τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, εξουδετερώνοντας τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις των ανθρακικινών.

Σε ό,τι αφορά τις χρόνιες επιπτώσεις των ανθρακικινών στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η συστηματική ανασκόπηση εντοπίζει 4 μελέτες σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά που έλαβαν θεραπεία με ανθρακικίνες στην παιδική ηλικία. Και οι 4 αυτές μελέτες καταδεικνύουν σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας, ενώ η διάρκεια παρακολούθησης κυμαίνεται από 1 έως 20 χρόνια.

Σε προκλινικό επίπεδο, μια μελέτη του 2004 ανέδειξε ότι η χορήγηση μιας και μόνο δόσης δοξορουβικίνης σε αρουραίους, οδηγεί σε αύξηση μεταλλοπρωτεασών στο ενδοθήλιο της αορτής σε 1-4 ημέρες μετά τη θεραπεία, το οποίο υποδεικνύει το αγγειακό remodeling που λαμβάνει χώρα αμέσως μετά τη χορήγηση ανθρακικινών²⁵.

Συμπερασματικά, η λιγοστή υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει πως οι ανθρακικίνες φαίνεται να επηρεάζουν δυσμενώς την αγγειακή λειτουργία και τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων και αυξάνουν την αρτηριακή σκληρία. Αυτές οι επιπτώσεις μπορεί να είναι παρωδικές ή να εμμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Καταδεικνύεται έτσι η ανάγκη για μελέτες μεγαλύτερου πληθυσμού προκειμένου να αποσαφηνισθεί αυτή η πληροφορία.

Ανθρακικίνες και αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή υπέρταση έχει αναγνωριστεί ως η πιο κοινή συν-νοσηρότητα στις βάσεις δεδομένων των καρκινοπαθών²⁶. Μια αναδρομική ανάλυση 43.338 γυναικών με καρκίνο μαστού που δημοσιεύτηκε το 2007, ανέδειξε ότι από τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακικίνες, αυτές που έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση είχαν 58% υψηλότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Ομοίως, η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι η υπέρταση αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που έλαβαν θεραπεία με ανθρακικίνες (hazard ratio = 1,45.

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης που δη-

μοσιεύτηκε το 2008, μελέτησε 9.438 ασθενείς με διάχυτο non-Hodgkin λέμφωμα από β κύτταρα. Από αυτούς τους ασθενείς το 42% έλαβε θεραπεία με δοξορουβικίνη ενώ το 72% αυτών έπασχε από υπέρταση. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης προτείνουν την επιθετική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με δοξορουβικίνη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι καρδιοτοξικές επιπτώσεις της²⁷.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης των προγνωστικών παραγόντων της καρδιοτοξικότητας από ανθρακικίνες, φάνηκε ότι παρ'όλο που η αθροιστική δόση της ανθρακικίνης είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης κατέχει επίσης έναν αποδεκτό προγνωστικό ρόλο²⁸.

Οι Szmít et al. μελέτησαν 208 ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα που έλαβαν θεραπευτικό σχήμα R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) αναζητώντας δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αμέσως μετά τη χημειοθεραπεία (μείωση του κλάσματος εξώθησης <50% ή κατά τουλάχιστον κατά 10% από την αρχική εκτίμηση). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ασθενείς με προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση παρουσίαζαν πιο συχνά δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (19,7%) συγκριτικά με τους μη υπέρτασικούς ασθενείς (6,6%). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την πιο συχνή καθυστέρηση θεραπειών, μείωση δόσεων, ακόμη και διακοπή της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την αρνητική επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης στην πρόγνωση και τη θεραπεία των ασθενών που χρήζουν αντιμετώπισης με ανθρακικίνες²⁹.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καρδιαγγειακή προστασία είναι μια ανερχόμενη ανάγκη για τους ασθενείς με κακοήθειες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με ανθρακικίνες. Η εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας πριν τη θεραπεία σε συνδυασμό με τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύ χρήσιμη στρατηγική προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα τόσο η καρδιακή όσο και η αγγειακή τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία αλλά και για να ληφθούν καρδιοπροστατευτικά μέτρα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποφυγή της διακοπής της χημειοθεραπείας αλλά και σε μακροπρόθεσμη αποφυγή καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αυτή την κατεύθυνση, το 2015 δημοσιεύτηκε από την ARTERY Society (Association for Research into Arterial Structure and

Physiology) μια πρόταση ειδικών, που τονίζει τον ρόλο των αγγειακών βιοδεικτών για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου³⁰.

Η υποκλινική ανεύρεση επιδείνωσης της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη προκειμένου να γίνει έγκαιρη έναρξη καρδιοπροστατευτικών στρατηγικών, με χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACEi)³¹, αναστολέων υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs) ή αντιαμοπεταλιακών. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 ανέδειξε ότι η θεραπεία με ACEi σε 437 ασθενείς με καρκίνο που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης πέτυχε την πρόληψη εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας. Επιπλέον έχει δείχθει ότι η αγωγή με ACEi μειώνει την αρτηριακή σκληρία σε υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης³². Τα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα επίσης φαίνεται να μειώνουν την αρτηριακή σκληρία. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από την ερευνητική μας ομάδα που δημοσιεύτηκε το 2019, ανέδειξε ότι η θεραπεία με τικαγρελόρη μειώνει την αρτηριακή σκληρία στην οξεία φάση χορήγησης καθώς και μετά από 1 μήνα θεραπείας³³. Επιπλέον και η ασπιρίνη φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή σκληρία στους υπερτασικούς ασθενείς³⁴. Παρ' όλα αυτά η χρήση αντιαμοπεταλιακών παραγόντων στους ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να έχει σοβαρούς περιορισμούς λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Μια άλλη πιθανή στρατηγική καρδιο- και αγγειο-προστασίας θα μπορούσε να αποτελέσει η χορήγηση ρανολαζίνης^{35,36}.

Η τρέχουσα στρατηγική παρακολούθησης των χημειοθεραπευόμενων με ανθρακκίνες που προτείνεται και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρεία, περιλαμβάνει την εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας πριν, κατά τη διάρκεια των θεραπειών αλλά και μετά το πέρας της θεραπείας³⁷. Η αρτηριακή σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν επιπλέον δείκτη παρακολούθησης ο οποίος μάλιστα θα μπορούσε να αναδείξει και υποκλινικά σημεία καρδιαγγειακής τοξικότητας και να αποτελέσει ένδειξη για έναρξη καρδιοπροστατευτικών στρατηγικών και επαναπροσαρμογή των αντινεοπλασματικών θεραπειών.

Παρ' όλα αυτά, η χρήση της αρτηριακής σκληρίας στην καθημερινή κλινική πράξη είναι περιορισμένη λόγω τεχνικών δυσκολιών. Συγκεκριμένα απαιτείται εξειδικευμένη συσκευή και λογισμικό, ενώ και η ακριβής μέτρηση εξαρτάται από τον χειριστή. Επιπλέον, ο χρόνος που απαιτείται προκειμένου να γίνει σωστή καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων

δεν είναι αμελητέος. Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση παλμογράφου ή υπερήχου για τη μέτρηση του cfPWV είναι ισάξια του τονόμετρου και είναι αντίστοιχα αναπαραγωγίμες και ακριβείς^{38,39}.

Επιπλέον όπως προκύπτει και από τις προαναφερόμενες μελέτες, έχει αναδειχθεί η αύξηση επίπτωσης καρδιοτοξικότητας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ανθρακκίνες, και θα ήταν πολύ χρήσιμη κλινική πληροφορία η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης, επίπτωσής της στην αρτηριακή σκληρία και τελικά εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας.

Η αξονική τομογραφία με εκπομπή ποσιτονίων και χορήγηση 18 φλουροδοδεοξυγλυκόζης (18 FDG PET-CT), μια ανερχόμενη απεικονιστική τεχνική που αποτελεί τόσο διαγνωστικό εργαλείο όσο και εργαλείο παρακολούθησης ογκολογικών ασθενών, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ερευνητικά για την αναγνώριση αρτηριακής φλεγμονής και αθηρογένεσης. Η χρήση της αυτή βασίζεται στο ότι η αθηροσκληρωτική πλάκα εμπεριέχει μακροφάγα που μεταβολίζουν γλυκόζη^{40,41}. Ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα ότι οι διαβητικοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη παρουσίασαν μείωση αρτηριακής φλεγμονής με συνοδό μείωση στην αρτηριακή σκληρία σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018⁴². Αυτή η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και αρτηριακής φλεγμονής θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη δημιουργία ενός απεικονιστικού δείκτη που θα αναγνωρίζει την αγγειακή φλεγμονή και θα μπορεί να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη, ειδικά σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε 18 FDG PETCT κατά την διάρκεια της διερεύνησης αλλά και της παρακολούθησης της νόσου τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση και με βάση μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες, διαφαίνεται η επίδραση της χημειοθεραπείας με ανθρακκίνες στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η οποία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, μόνιμη ή και να εκδηλωθεί όψιμα μετά τη θεραπεία. Επίσης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ αυξημένου PWV και εμφάνισης καρδιοτοξικότητας η οποία μπορεί να εκδηλωθεί σε δεύτερο χρόνο συγκριτικά με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Επιπρόσθετα είναι δύσκολο να διαπιστωθεί κατά πόσο ευθύνεται η θεραπεία, η ίδια η νόσος ή και οι δύο για τις επιδράσεις αυτές στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων.

Κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα στο

πεδίο προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί πρόκλησης και η παρουσία αναστρεψιμότητας ή και πρόληψης της αγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα οι αγγειακές επιπλοκές στους επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς. Επιπλέον η έρευνα θα πρέπει να εστιαστεί σε ανεύρεση βιοδεικτών που θα καταδεικνύουν την αγγειακή τοξικότητα καθώς και στην ανάπτυξη πιο ειδικών απεικονιστικών τεχνικών για να ενισχύσουν τους ήδη γνωστούς δείκτες αρτηριακής σκληρίας. Αυτές είναι απαραίτητες πληροφορίες προκειμένου να υπάρξει σχεδιασμός κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών risk scores σε επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής τους.

SUMMARY

E. Solomou, N. Ioakeimidis, D. Terentes-Printzios, B. Gardikioti, B. Katsi, D. Tousoulis, K. Tsioufis, C. Vlachopoulos

Anthracyclines' effects on arterial stiffness and arterial pressure – literature review

Arterial Hypertension 2021; 30: 166-173.

Malignancies and cardiovascular disease are the two main causes of mortality worldwide. Treatment progress in oncology has improved patients' survival, however there has been increased morbidity in this population compared to healthy individuals due to increased incidence of cardiovascular events. Anthracyclines are an established group of chemotherapy agents that are also known for the dose dependant non-reversible cardio-toxicity they may cause. At the same time there are but a few reports on the anthracyclines' effects on patients' vascular properties. The purpose of this review article is to summarize the most recent research on anthracyclines' effects on arterial function, arterial stiffness and blood pressure. Based on small non randomized trials, anthracycline chemotherapy seems to affect arterial properties either in a reversible or permanent way. Furthermore, some studies have demonstrated a late onset of deterioration of arterial properties. There has also been demonstrated association of increased arterial stiffness with manifestation of cardio-toxicity. Increased cardio-toxicity has also been reported in hypertensive patients that were treated with anthracyclines and it would be of great value to further assess these patients in order to investigate whether there has been arterial stiffness as a precursor to cardio-toxicity manifestation.

Further research is mandated in order to clarify the mechanisms that lead to arterial stiffness as well as the possible reversibility of these effects in order to prevent vascular toxicity and better control vascular complications in cancer survivors.

Key-words: anthracyclines, arterial stiffness, arterial hypertension, chemotherapy, cardio-toxicity

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 33-944.
2. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) Jose Luis Zamorano Patrizio Lancellotti et al *European Heart Journal*, Sep 2016; 37(36): 2768-801.
3. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 214-20. doi:10.2174/157340311799960645
4. Vejpangsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep 2; 64(9): 938-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1167. Review. PubMed PMID: 25169180
5. Duquaine D, Hirsch G, Chakrabarti A, Han Z, Kehr C, Brook R, Joseph J, Schott A, Kalyanaraman B, Vasquez-Vivar J, Rajagopalan S. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: Evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vascular medicine* (London, England) 2003; 8: 101-7.10.1191/1358863x03vm4760a
6. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res* 2013 Jul; 19(3): 375-83. doi: 10.1007/s12253-012-9589-6. Epub 2012 Dec 16. PubMed PMID: 23242567
7. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. ed 6. London: Hodder Arnold; 2011.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gianfranceschi G, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605
9. Husmann, Marc & Jacomella, et al, 2015. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 44. 341-348.10.1024/0301-1526/a000452.
10. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010 Oct; 31(19): 2338-50.
11. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos

- JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T, American Heart Association Council on Hypertension. *Hypertension* 2015 Sep; 66(3): 698-722.
12. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 166-72. doi:10.1200/JCO.2009.23.8527
 13. Budinskaya K, Puchnerová V, Svačinová J, Novák J, Hrstková H, Nováková M, Pekařová A, Pekař M, Nováková Z. Non-invasive assessment of vascular system function and damage induced by anthracycline treatment in the pediatric cancer survivors. *Physiol Res* 2017 Dec 30; 66(Supplementum 4): S553-S560. PubMed PMID: 29355384
 14. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(8): 877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017
 15. Shannon K. Parr, Jia Liang, Keri L. Schadler, et al. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta Analysis. Originally published 10 Jul 2020 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015598> *Journal of the American Heart Association* 2020; 9: e015598.
 16. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 914-21.
 17. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922-26. Crossref Medline Google Scholar
 18. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
 19. Stamatelopoulou KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, Pampichael CM, Venetsanou K, Aznaouridis K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kumar S, Stamatelopoulou SF. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J* 2004; 147: 1093-99.
 20. Bai P, Mabley JG, Liaudet L, Virag L, Szabo C, Pacher P. Matrix metalloproteinase activation is an early event in doxorubicin induced cardiotoxicity. *Oncol Rep* 2004; 11: 505-8.
 21. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Current Hypertension Reports* 2007; 9(4): 320-328. doi: 10.1007/s11906-007-0058-7
 22. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(19): 3159-65. doi: 10.1200/jco.2007.14.1242
 23. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *American Journal of Cardiology* 2013; 112(12): 1980-1984. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026
 24. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM. et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension Volume* November 2014; 8(11): 791-9.
 25. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015 Aug; 241(2): 507-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007. Epub 2015 May 16. Review. PubMed PMID: 26117398
 26. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006 Dec 5; 114(23): 2474-81. Epub 2006 Nov 13. PubMed PMID: 17101852.
 27. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012 Mar; 221(1): 18-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005. Epub 2011 Dec 9. Review. PubMed PMID:22209214
 28. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Pietri P, et al. Effect of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Aortic Stiffness in Patients With Coronary Artery Disease 5 Jun 2019 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012521> *Journal of the American Heart Association* 2019; 8.
 29. Pietri P, Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, et al. Beneficial effects of low-dose aspirin on aortic stiffness in hypertensive patients. *Vasc Med* 2014 Dec; 19(6): 452-7. doi: 10.1177/1358863X14556695. Epub 2014 Oct 31. PubMed PMID: 25362110
 30. Cappetta D, Esposito G, Coppini R, Piegari E, Russo R, Ciuffreda LP, Rivellino A, Santini L, Rafaniello C, Scavone C, Rossi F, Berrino L, Urbanek K, De Angelis A. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017 Nov; 174(21): 3696-712. doi: 10.1111/bph.13791. Epub 2017 May 16. PubMed PMID: 28320043; PubMed Central PMCID: PMC5647186
 31. Corradi F, Paolini L, De Caterina R. Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Pharmacol Res* 2014 Jan; 79: 88-102. doi: 10.1016/j.phrs.2013.11.001. Epub 2013 Nov 21. Review. PubMed PMID: 24269342.
 32. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. ACCF/AHA/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 229-67.
 33. Jordi Calabia, Pere Torquet, Maria Garcia, et al, Doppler

- ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9: 13. Published online 2011 Apr 15. doi: 10.1186/1476-7120-9-13 PMID: PMC3098145
34. Reshetnik A, Gohlisch C, Töle, et al. Oscillometric assessment of arterial stiffness in everyday clinical practice. *Hypertens Res* 2017 Feb; 40(2): 140-5. doi: 10.1038/hr.2016.115. Epub 2016 Sep 8. PubMed PMID: 27604342
35. McKenney-Drake ML, Moghbel MC, Paydary K, et al, 18F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Jul 6.
36. Toutouzas K, Koutagiar I, Benetos G, et al. Inflamed human carotid plaques evaluated by PET/CT exhibit increased temperature: insights from an in vivo study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017 Nov 1; 18(11): 1236-44.
37. Boer SA, Heerspink HJ, Lefrandt JD, et al. Linagliptin Reduces Arterial Stiffness and Arterial Inflammation in Persons With Early Type 2 Diabetes: a Double-blind, Randomized Controlled Trial Originally published 29 Mar 2018 *Circulation* 2016; 134: A12647