

Περίληψη

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι από τις πιο σημαντικές αιτίες θνησιμότητας. Η τοξικότητα των χημικών ουσιών και ο κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ελέγχονται σε ευρωπαϊκό επίπεδο μέσω ενός καλά ανεπτυγμένου νομοθετικού δικτύου, αλλά η καρδιοτοξικότητα δεν περιγράφεται ως ξεχωριστή κατηγορία κινδύνου. Επί του παρόντος, κατά την αξιολόγηση της τοξικότητας των χημικών, οι καρδιακές επιδράσεις (εάν παρακολουθούνται και ανιχνεύονται σε μελέτες σε ζώα, κυρίως σε επίπεδο ιστών), λαμβάνονται υπόψη από τις αρχές, αλλά η καρδιοτοξικότητα, αυτή καθαυτή, δεν περιγράφεται ως χωριστή κατηγορία κινδύνου χημικών ουσιών μέσω των διαθέσιμων κανονισμών, τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο. Ως εκ τούτου, οι χημικές ουσίες, εκτός των φαρμακευτικών ουσιών, αναγνωρίζονται ως καρδιοτοξικές με βάση επιδημιολογικές μελέτες.

Πραγματοποιήσαμε μια εις βάθος έρευνα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και πιο συγκεκριμένα προβήκαμε στην ανασκόπηση της καρδιακής παθολογίας και της υπολειτουργικότητας λόγω έκθεσης σε διαφορετικές ομάδα χημικών ουσιών, όπως τα φυτοφάρμακα και οι ανθρακυκλίνες, βασιζόμενοι σε δεδομένα τόσο ζώων όσο και ανθρώπων. Στη συνέχεια, αξιολογήσαμε δύο σημαντικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, πιο συγκεκριμένα το κλάσμα εξώθησης και το κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας, σχετικά με τη χορήγηση ανθρακυκλίνης σε αρουραίους ως μοντέλο αναφοράς. Τέλος, πραγματοποιήσαμε μια εις βάθος ανάλυση διαφόρων βιοδεικτών που αναφέρθηκαν διαφοροποιημένοι σε αρουραίους μετά τη χορήγηση ανθρακυκλινών, προκειμένου να διερευνήσουμε ποιος από αυτούς θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί με σκοπό τη θέσπιση βιοχημικών κριτηρίων που σε συνδυασμό με τους δείκτες ηχοκαρδιογραφίας και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε μια προσέγγιση ανάλυσης δεδομένων με βάση την εγκυρότητά και σχετικότητά τους.

Για τα φυτοφάρμακα (οργανοφωσφορικά, οργανοθειοφωσφορικά, οργανοχλωρικά, καρβαμιδικά, πυρεθροειδή, διπυριδυλοζιζανιοκτόνα, τριαζόλες και τριαζίνες), η πλειονότητα των δεδομένων για καρδιοτοξικότητα προέρχεται από περιπτώσεις δηλητηρίασης και επιδημιολογικά δεδομένα. Αρκετές καρδιαγγειακές επιπλοκές έχουν αναφερθεί σε ζώα, όπως ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, μειωμένη συστολική και διαστολική απόδοση, λειτουργική αναδιαμόρφωση και ιστοπαθολογικά ευρήματα, όπως αιμορραγία, κenoτοπίωση, σημεία απόπτωσης και εκφυλισμού. Η έρευνά μας συνοψίζει για πρώτη φορά τις διάφορες παρενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα που αναφέρθηκαν είτε σε ζώα (*in vivo* και *ex*

νινο) είτε σε ανθρώπους (επιδημιολογικές μελέτες, αναφορές περιστατικών) μετά από έκθεση σε φυτοφάρμακα. Επιπλέον, διερευνήθηκαν οι υποκείμενοι μηχανισμοί των δυσμενών επιπτώσεων σε συσχέτιση με το μηχανισμό δράσης των διαφόρων φυτοφαρμάκων. Περισσότερο από το 40% των μελετών που εξετάστηκαν αναφέρουν ότι η καρδιοτοξικότητα αφορά φυτοφάρμακα που δρουν μέσω της αναστολής των υδρολασών των καρβοξυλικών εστέρων, ιδιαίτερα της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Η πιο εμφανής ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται σε αυτόν τον μηχανισμό δράσης είναι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται στον ιστό του μυοκαρδίου (περίπου 30%), το οποίο είναι επίσης κοινό σε όλους τους μηχανισμούς δράσης που εξετάστηκαν (περίπου 24%). Το ένα τρίτο των επιπτώσεων που σημειώνονται λόγω της έκθεσης σε φυτοφάρμακα είναι ηλεκτρικές διαταραχές που αλλάζουν τη λειτουργία των διαύλων νατρίου, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 14% του συνολικού αριθμού των διαταραχών που συζητήθηκαν. Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των διαταραχών που παρατηρούνται και η στεφανιαία νόσος για σχεδόν το 8% των διαταραχών.

Οι ανθρακυκλίνες χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου (π.χ. λευχαιμίες, λυμφώματα, καρκίνοι στομάχου, ωοθηκών, ουροδόχου κύστης και πνευμόνων) και απομονώνονται από το μύκητα *Streptomyces*. Κλινικά, οι πιο σημαντικές ανθρακυκλίνες είναι η δοξορουβικίνη, η δαουνορουβικίνη, η επιρουβικίνη και η ιδαρουβικίνη. Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν αποδεδειγμένα καρδιοτοξικές ενώσεις. Η καρδιοτοξικότητα όσον αφορά τη μείωση της καρδιακής λειτουργίας διαγιγνώσκεται σε μεγάλο βαθμό με ηχοκαρδιογραφία και βασίζεται σε αντικειμενικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας. Στην έρευνά μας, εστίασαμε στην αξιολόγηση δύο σημαντικών ηχοκαρδιογραφικών δεικτών, δηλαδή του κλάσματος εξώθησης και του κλάσματος βράχυνσης της αριστερής κοιλίας, στη βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση ανθρακυκλίνης σε αρουραίους ως μοντέλο αναφοράς. Οι φυσιολογικές και οι κατασταλαμένες τιμές των δύο κύριων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών που συζητήθηκαν, %EF και %FS, αντίστοιχα, έχουν ταυτοποιηθεί. Οι αναφερόμενες τιμές αναφοράς (φυσιολογικές) %EF σε αρουραίους ποικίλλουν (55%-96,5%). Στο 78,2% των μελετών που εξετάστηκαν, οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 70 έως 90%. Υψηλές τιμές %EF (>90%) αναφέρονται στο 14% των μελετών. Αντίθετα, οι κανονικές τιμές %FS παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερη μεταβλητότητα (25%-84,2%). Ωστόσο, η πλειονότητα (66,7%) των τιμών αναφέρεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 40 και 60%. Οι κατασταλαμένες τιμές %EF που αναφέρθηκαν από αρουραίους μετά τη χορήγηση ανθρακυκλινών κυμαίνονται από 31% έως 91%. Οι τιμές EF 50-80% αναφέρονται στο 72,3% των μελετών που εξετάστηκαν. Η καταστολή του %EF λόγω χορήγησης ανθρακυκλίνης κυμαίνεται από 10 έως 40% σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές σε περισσότερα από τα δύο τρίτα των μελετών που εξετάστηκαν (71,7%). Από

την άλλη πλευρά, οι κατασταλαμένες τιμές %FS που κυμαίνονται από 14% έως 71,8%, παρουσιάζουν μια πιο στενή κατανομή (τιμές %FS 20-50% στο 84,6% των μελετών).

Πραγματοποιήσαμε μια εις βάθος ανάλυση διάφορων βιοδεικτών σε ζωα πριν και μετά τη χορήγηση ανθρακυκλινών, προκειμένου να διερευνήσουμε ποιοι από αυτούς θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως βιοχημικά κριτήρια σε μια προσέγγιση ανάλυσης δεδομένων με βάση την εγκυρότητα και σχετικότητα τους. Η στατιστική ανάλυση των τιμών των καρδιακών ενζύμων κυρίως, αποκαλύπτει παρόμοιο μοτίβο από υγιείς αρουραίους σε αρουραίους με καρδιοτοξικές επιπτώσεις λόγω έκθεσης σε ανθρακυκλίνες.

Όλα τα δεδομένα υποδηλώνουν σαφώς ότι υπάρχει ανάγκη να θεσπιστούν ρυθμιστικά κριτήρια για την αξιολόγηση της καρδιοτοξικότητας ως εγγενούς ιδιότητας μιας χημικής ουσίας και να χαρακτηριστεί ο κίνδυνος έκθεσης σε τέτοιες χημικές ουσίες μέσω ενός ρυθμιστικού δικτύου βασισμένου σε ζωικά μοντέλα, όπως συμβαίνει αντίστοιχα και με άλλες τάξεις κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία. Τα κριτήρια θα επιτρέψουν στους διεθνείς οργανισμούς να εντοπίζουν έγκαιρα τις καρδιοτοξικές επιδράσεις και να ταξινομήσουν τις χημικές ουσίες προκειμένου να αποφευχθούν μακροχρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η ταξινόμηση πρέπει να βασίζεται σε:

1. Ανατομικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια,
2. Ηχοκαρδιογραφικά κριτήρια (π.χ. LVEF, LVFS) και/ή άλλες τεχνικές απεικόνισης της καρδιάς (π.χ. μαγνητική τομογραφία) και
3. Βιοχημικά κριτήρια, γενικής φύσεως (π.χ. δείκτες οξειδωτικού στρες του κυκλοφορικού συστήματος), πιο ειδικής φύσεως (π.χ. δείκτες οξειδωτικού στρες του καρδιακού ιστού) και ειδικοί βιοδείκτες για την καρδιά (π.χ. καρδιακά ένζυμα).