

## The efficacy of biomarkers indexes in comparison with Echocardiography in assessment of anthracycline induced cardiotoxicity in cancer patients

SH Keihanian\*    F Ghaffari\*\*    Z Fotokian\*\*    SH Asri\*\*\*    M THedayati\*\*\*\*    MM Saravi\*\*\*\*\*

\* Assistant professor of Internal Medicine, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Iran

\*\* Instructor of Nursing & Midwifery, Center of Ramsar, Babol University of Medical Sciences, Iran

\*\*\*General physician, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Iran

\*\*\*\* Assistant professor of Cardiac Medicine, Babol University of Medical Sciences, Iran

\*\*\*\*\*Radiologist, Ramsar Imam Sajjad hospital, Iran

### \*Abstract

**Background:** Anthracyclines are the most frequent cause of treatment-induced cardiotoxicity and can cause severe morbidity and mortality during the life.

**Objective:** The aim of the present study was to assess the validity and efficacy of cardiac biomarkers such as serum troponin I and creatine phosphokinase MB versus the standard echocardiography for early diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity.

**Methods:** This was an analytical study in which 46 cancer patients who received anthracyclines-containing chemotherapy were investigated during 2007 to 2008. patients were selected based on obtaining a convenience sample using a consecutive sampling method. The serum levels of CKMB and cTnI were measured before treatment, after the third cycle of therapy, and following the completion of chemotherapy. Echocardiography was performed a year later for monitoring the cardiac function. Data were analyzed using chi square, Fisher's Exact and ANOVA tests.

**Findings:** Our results showed that among three diagnostic methods (serum cTnI, CKMB measurements, and echocardiography) to diagnose anthracycline-induced cardiotoxicity, the echocardiography was found to be of higher value compared to other two laboratory tests measured ( $p < 0.000$ ).

**Conclusion:** Considering the high diagnostic value of echocardiography in monitoring the cardiac function during anthracycline containing chemotherapy and also high cost of laboratory testing of CKMB, cTnI, it recommended that the ECG to remain as a valuable and cost-effective technique in monitoring the cardiac function.

**Keywords:** Anthracyclines, Creatinin phosphokinase, Echocardiography

**Corresponding Address:** Faculty of Nursing and midwifery, Center of Ramsar, Babol University of Medical Sciences, Iran

**Email:** Ghafarifateme@yahoo.com

**Tel:** +98 9113957721

**Received:** 2008/06/01

**Accepted:** 2008/09/03

## مقایسه کارایی شاخص‌های قلبی با اکوکاردیوگرافی در تشخیص مسمومیت قلبی ناشی از

### مصرف آنتراسیکلین‌ها در بیماران سرطانی

دکتر شهریانو کیهانیان\* فاطمه غفاری\*\* زهرا فتوکیان\*\* دکتر شیرین عصری\*\*\*

دکتر محمد تقی هدایتی\*\*\*\* دکتر محمد منصور ساروی\*\*\*\*

\* استادیار گروه خون و انکولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن

\*\* مربی و عضو هیأت علمی گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بابل

\*\*\* پزشک عمومی

\*\*\*\* استادیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بابل

\*\*\*\*\* متخصص رادیولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر

Email: Ghafarifateme@yahoo.com

آدرس مکاتبه: رامسر، دانشکده پرستاری فاطمه زهرا (س)، تلفن ۰۹۱۱۳۹۵۷۷۲۱

تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۱۳

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۱۱

#### \* چکیده

**زمینه:** آنتراسیکلین‌ها شایع‌ترین علت سمیت قلبی ناشی از مصرف داروها هستند و می‌توانند موجب ناتوانی شدید در طول زندگی بیماران و مرگ و میر آنان شوند.

**هدف:** مطالعه به منظور مقایسه کارایی شاخص‌های قلبی شامل کراتینین فسفوکیناز و تروپونین اختصاصی قلب با اکوکاردیوگرافی در تشخیص زودرس عوارض قلبی ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تحلیلی در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ بر روی ۴۶ بیمار مبتلا به سرطان و تحت شیمی درمانی با آنتراسیکلین‌ها و بستری در بخش سرطان بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس از نوع متوالی بود. سطح سرمی کراتینین فسفوکیناز و تروپونین اختصاصی قلب قبل از شروع، بعد از سومین دوره و بعد از اتمام شیمی درمانی ارزیابی شد. کسر تخلیه‌ای بطن چپ نیز با اکوکاردیوگرافی قبل از شروع درمان و یک سال بعد از شروع شیمی درمانی بررسی و ثبت شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و آنالیز واریانس تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که درمیان سه روش تشخیصی (تروپونین سرمی، کراتینین فسفوکیناز و اکوکاردیوگرافی) استفاده از اکوکاردیوگرافی (تعیین کسر تخلیه‌ای بطن چپ) بیش از روش سنجش شاخص‌های قلبی در تشخیص سمیت ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها مؤثر بود ( $p < 0.001$ ).  
**نتیجه‌گیری:** با توجه به ارزش تشخیصی بالای اکوکاردیوگرافی در بررسی عملکرد قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها و با توجه به هزینه بالای آزمایش‌ها، توصیه می‌شود که اکوکاردیوگرافی به عنوان یک روش با ارزش و کم هزینه در کنترل عملکرد قلبی مورد استفاده قرار گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** آنتراسیکلین‌ها، کراتینین، اکوکاردیوگرافی

#### \* مقدمه:

آنها بر عملکرد و تولید اسیدنوکلئیک ناشی می‌شود.<sup>(۱)</sup> آنتراسیکلین‌ها و ترکیب‌های وابسته، شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده سمیت قلبی وابسته به دارو هستند که می‌توانند طیف وسیعی از عوارض قلبی مانند آسیب عضله قلبی که به سکنه قلبی منجر می‌شود اختلال‌های هدایتی، میوکاردیت، نارسایی احتقانی قلب را افزایش فشارخون و تغییرات غیر اختصاصی در نوار قلب ایجاد کنند و حتی به کاردیومیوپاتی برگشت ناپذیر و حتی کشنده منجر شوند.<sup>(۲-۵)</sup> شیوع سمیت قلبی ناشی از این

آنتراسیکلین‌ها نظیر آدریامایسین و دانومایسین شایع‌ترین داروهای ضد سرطان هستند که به طور گسترده در درمان بسیاری از بیماری‌های نئوپلاستیک استفاده می‌شوند. این داروها از دسته آنتی بیوتیک‌های ضد تومورند که توسط گونه‌های استرپتومایسین در محیط کشت تولید می‌شوند. سمیت سلولی این عوامل که باعث محدودیت استفاده از آنها به عنوان عوامل ضد میکروبی شده، ارزش بالای آنها را در درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها ثابت کرده است. فواید بالینی این داروها از تأثیر

کاردیومیوپاتی پیش رونده تظاهر می‌کنند، برگشت ناپذیر هستند و می‌توانند موجب ناتوانی شدید و همچنین مرگ و میر بیماران سرطانی شوند، تشخیص زودرس آسیب میوکارد ناشی از آنتراسیکلین‌ها و استفاده از روش‌های پیشگیری کننده از پیشرفت آن از اهمیت بالایی برخوردار است. لذا، این مطالعه با هدف مقایسه کارآیی شاخص‌های قلبی (تروپونین اختصاصی قلب و کراتینین فسفو کیناز) با اکوکاردیوگرافی (کسر تخلیه‌ای بطن چپ) در تشخیص زودرس مسمومیت ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها در بیماران مبتلا به سرطان انجام شد.

### \*مواد و روش‌ها:

این مطالعه تحلیلی بر روی تمام بیماران مبتلا به سرطان و تحت شیمی درمانی با آنتراسیکلین‌ها که از دی ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۶ در بخش سرطان بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر بستری بودند (۴۶ نفر) انجام شد. گردآوری اطلاعات از طریق پرسش‌نامه‌ای شامل متغیرهایی مانند سن، جنس، نوع آنتراسیکلین، دوز تجمعی دارو، نحوه تجویز دارو، استفاده همزمان از سایر داروهای شیمی درمانی و تعداد دفعه‌های تزریق دارو بود. پژوهش‌گر پس از کسب مجوز رسمی از ریاست بیمارستان با مراجعه به بیماران و توضیح درباره اهداف پژوهش و جلب رضایت آنها به جمع‌آوری اطلاعات پرداخت. عملکرد قلبی با استفاده از اندازه‌گیری سطح سرمی شاخص‌های قلبی (تروپونین اختصاصی قلب و کراتینین فسفو کیناز) قبل از شروع شیمی درمانی، بعد از سومین دوره و یک سال بعد از شروع آن ارزیابی شد. عملکرد قلب (کسر تخلیه‌ای بطن چپ) با اکوکاردیوگرافی قبل از شروع درمان و یک سال بعد از شروع شیمی درمانی بررسی و ثبت شد. بیماران زیر از مطالعه حذف شدند: افراد مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب، فشارخون بالا و بیماری‌های دریچه‌ای، کسر تخلیه‌ای بطن چپ کمتر از ۵۰ درصد (براساس اکوکاردیوگرافی)، نارسایی کلیه (کراتینین بیش‌تر از ۱/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)،

داروها بر اساس مطالعه‌های مختلف از ۷ تا ۱۵ درصد گزارش شده و حتی در دوزهای تجمعی بالا به ۳۶ درصد نیز رسیده است.<sup>(۶)</sup> عوارض ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها ممکن است به صورت حاد، زودرس و مزمن ایجاد شود. تحقیق‌های بسیاری جهت کاهش خطر سمیت قلبی این داروها به طوری که کارآیی آنها حفظ شود، انجام شده است. اما به طور کلی هیچ کدام از این مطالعه‌ها موفقیت آمیز نبوده‌اند و بیماران همچنان در خطر کاردیومیوپاتی ناشی از آنتراسیکلین‌ها به ویژه در دوزهای تجمعی بالاتر قرار دارند.<sup>(۶)</sup>

به دنبال مصرف آنتراسیکلین‌ها نارسایی قلب زمانی اتفاق می‌افتد که مکانیسم‌های جبرانی نتوانند عملکرد طبیعی میوکارد را حفظ کنند.<sup>(۷)</sup> در نتیجه بیماران تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها، باید جهت تشخیص اختلال عملکرد قلبی که می‌تواند ماه‌ها یا سال‌ها قبل از علائم واضح نارسایی قلبی ایجاد شود، ارزیابی شوند. این بیماران ممکن است هیچ گونه علائمی دال بر وجود سمیت قلبی نداشته باشند و تغییرات نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، آنژیوگرافی و اندازه‌گیری سطح سرمی آنزیم‌های قلبی در تشخیص سمیت قلبی ناشی از شیمی درمانی مؤثر باشد.<sup>(۸)</sup> بنابراین، شناخت نشان‌گرهای شیمیایی و ابزارهایی که به طور زودرس جهت تشخیص آسیب میوکارد به کار برده شوند، ضروری است.<sup>(۹)</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که شاخص‌های قلبی مانند کراتینین فسفو کیناز و تروپونین اختصاصی قلب در بیماران تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابند و نشان‌گرهای بالارزشی برای تشخیص سمیت قلبی ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها هستند.<sup>(۷)</sup> تغییرات کاردیومیوپاتیک اولیه ممکن است توسط کسر تخلیه‌ای بطن چپ قابل تشخیص نباشد و از طرفی ارزیابی پس بار بطن چپ با استفاده از کاردیوگرافی نیز اختصاصی نیست، اما در مورد اندازه‌گیری سریال کسر تخلیه بطن چپ توسط اکوکاردیوگرافی اتفاق نظر وجود دارد.<sup>(۶)</sup> از آنجا که عوارض قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها که به صورت

همچنین سطح سرمی کراتینین فسفوکیناز در ۱۷/۳ درصد بیماران یک سال پس از شروع شیمی درمانی غیرطبیعی بود. سطح سرمی تروپونین اختصاصی قلب نیز در ۲۱/۷ درصد، یک سال پس از شروع شیمی درمانی غیر طبیعی بود (جدول شماره ۱).

#### جدول ۱- فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب وضعیت کسر تخلیه‌ای بطن چپ و شاخص‌های قلبی

متغیر	زمان بررسی		بعد از سومین دوره شیمی‌درمانی		یک سال بعد از شروع شیمی‌درمانی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کسر تخلیه‌ای بطن چپ	بیش‌تر یا مساوی ۵۰ درصد	۴۱	۸۹/۲	۳۹	۸۴/۷	
	کم‌تر از ۵۰ درصد	۵	۱۰/۸	۷	۱۵/۳	
کل						
کراتینین فسفوکیناز	طبیعی	۴۰	۱۰۰	۴۶	۱۰۰	
	غیر طبیعی	۶	۸۶/۹	۳۸	۸۲/۷	
کل						
تروپونین اختصاصی قلب	طبیعی	۳۷	۸۰/۵	۳۶	۷۸/۳	
	غیر طبیعی	۹	۱۹/۵	۱۰	۲۱/۷	
کل						

بین میانگین نمره کسر تخلیه‌ای بطن چپ ( $p < 0.001$ )، میانگین مقادیر کراتینین فسفوکیناز ( $p < 0.04$ )، میانگین مقادیر تروپونین اختصاصی قلب ( $p < 0.000$ ) در شروع، بعد از سومین دوره شیمی درمانی و یک سال پس از شروع آن اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شد (جدول شماره ۲).

#### جدول ۲- مقایسه میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ با شاخص‌های قلبی در زمان‌های مورد بررسی

متغیر	زمان بررسی	قبل از شیمی‌درمانی	بعد از سومین دوره شیمی‌درمانی	یک سال پس از شروع شیمی‌درمانی	سطح معنی‌داری
کسر تخلیه‌ای بطن چپ (درصد)	$64/5 \pm 5/3$	$54/1 \pm 6/5$	$52/2 \pm 4/8$	$< 0.001$	
کراتینین فسفوکیناز (میکرو گرم بر میلی‌لیتر)	$16/02 \pm 0/01$	$26/02 \pm 0/06$	$27/50 \pm 2/2$	$< 0.04$	
تروپونین اختصاصی قلب (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	$0/001 \pm 0/011$	$0/500 \pm 0/085$	$0/691 \pm 0/21$	$< 0.000$	

نارسایی کبدی (بیلی روبین بیش‌تر از ۲ و آمینوترانسفراز بیش‌تر از دو برابر طبیعی)، سن بالای ۷۰ سال و داشتن سابقه پرتودرمانی مدیاستن. اطلاعات به دست آمده توسط یک متخصص قلب که از نتایج آزمایش‌های شاخص‌های سرمی (تروپونین اختصاصی قلب، کراتینین فسفوکیناز) مطلع نبود، ارزیابی شد. سمیت قلبی براساس یافته‌های اکوکاردیوگرافی به صورت افت کسر تخلیه‌ای بطن چپ بیش‌تر یا مساوی ۱۰ درصد یا افت کسر تخلیه‌ای بطن چپ به کم‌تر یا مساوی ۵۰ درصد تعریف شد. تمام نمونه‌های خون به یک مرکز آزمایشگاهی معتبر ارسال شدند و براساس آن سطح سرمی کراتینین فسفوکیناز کم‌تر از ۲۴ طبیعی و بیش‌تر یا مساوی ۲۴ غیرطبیعی در نظر گرفته شد. همچنین سطح سرمی تروپونین اختصاصی قلب کم‌تر از ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر طبیعی و بیش‌تر یا مساوی ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر غیرطبیعی تلقی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذورکای، فیشر و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند. لازم به ذکر است که سطح معنی‌داری در این مطالعه  $p < 0.05$  بود.

#### \* یافته‌ها:

میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $41 \pm 9/1$  سال بود. اکثر افراد (۵۵/۶ درصد) در رده سنی ۳۰ تا ۴۹ سال قرار داشتند و ۹۴/۴ درصد مؤنث بودند. از نظر نوع آنتراسیکلین، ۶۳/۹ درصد بیماران با آدریامایسین و ۳۶/۱ درصد با اپیروبیسیسین درمان می‌شدند. بیش‌ترین دوز تجمعی دارو (مجموع دوزهای مصرفی در کل دوره شیمی درمانی) در افراد مورد مطالعه (۶۶/۷ درصد) ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم بود. اکثر بیماران (۴۷/۲ درصد) دارو را به صورت وریدی طی ۲ تا ۳ ساعت دریافت می‌کردند. در ۳۳/۳ درصد افراد از سیکلوفسفاماید، در ۱۳/۹ درصد از تاکسن‌ها و در ۵۲/۸ درصد از سیکلوفسفاماید و تاکسن‌ها توأم با آنتراسیکلین‌ها استفاده می‌شد.

کسر تخلیه‌ای بطن چپ در ۱۵/۳ درصد افراد، یک سال پس از شروع شیمی‌درمانی کم‌تر از ۵۰ درصد بود.

اندازه‌گیری سطح تروپونین اختصاصی قلب نسبت به اکوکاردیوگرافی دقیق‌تر است که با مطالعه حاضر مغایرت دارد.<sup>(۱۲،۱۱)</sup> به هر حال به نظر می‌رسد مطالعه بیش‌تری جهت اثبات مؤثرتر بودن اکوکاردیوگرافی یا شاخص‌های قلبی، لازم است.

در مطالعه حاضر بین مقادیر سرمی تروپونین اختصاصی قلب قبل، بعد از سومین دوره شیمی درمانی و یک سال پس از شروع آن تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت. این یافته با مطالعه سدکی و همکاران مطابقت داشت. در مطالعه آنها که بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت درمان فلوتورپوراسیل انجام شد بین میانگین نمره تروپونین اختصاصی قلب قبل، بعد از سومین دوره شیمی درمانی و پایان دوره شیمی درمانی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت.<sup>(۱۱)</sup> کاردینال و همکاران نیز نشان دادند که افزایش سطح تروپونین اختصاصی قلب در بیماران سرطانی و تحت شیمی درمانی با افزایش بروز حوادث قلبی طی سال‌های آینده همراه بوده است.<sup>(۱۲)</sup>

در مطالعه حاضر بین مقادیر سرمی کراتینین فسفوکیناز در قبل، بعد از سومین دوره و یک سال پس از شروع شیمی درمانی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت. که با مطالعه موراندی و همکاران مطابقت ندارد، در مطالعه آنها سطح مقادیر کراتینین فسفوکیناز سرم در افراد تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها در تمام مراحل بررسی ثابت بود.<sup>(۱۴)</sup>

در مطالعه حاضر بین میانگین کسر تخلیه‌ای بطن چپ قبل، بعد از سومین دوره و یک سال پس از شروع شیمی درمانی تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت که با برخی مطالعه‌ها مطابقت دارد.<sup>(۱۵،۱۴،۱۰)</sup>

در این مطالعه بین دوز تجمعی دارو با وضعیت کراتینین فسفوکیناز و تروپونین اختصاصی قلب در پایان و یک سال پس از شیمی درمانی ارتباط آماری منفی و معنی‌داری وجود داشت. بدین شکل که افزایش مقدار دوز تجمعی دارو با کاهش مقادیر کراتینین فسفوکیناز و تروپونین اختصاصی قلب همراه بود. اما بین این متغیر با

بین دوز تجمعی دارو ( $p < 0/01$ )، سن ( $p < 0/001$ )، مصرف همزمان سایر داروهای شیمی درمانی ( $p < 0/001$ ) و نحوه تجویز دارو ( $p < 0/04$ ) با وضعیت کسر تخلیه‌ای بطن چپ، تروپونین اختصاصی قلب و کراتینین فسفوکیناز قبل، بعد از سومین دوره شیمی درمانی و یک سال پس از شروع آن ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد.

مسمومیت قلبی در افرادی که مصرف همزمان تاکسن‌ها، سیکلوفسفاماید و آنتراسیکلین‌ها داشتند ۱۶/۷ درصد، در مصرف همزمان آنتراسیکلین و تاکسن‌ها ۵ درصد و در مصرف همزمان آنتراسیکلین و سیکلوفسفاماید ۸/۵ درصد بود.

### \*بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که روش استفاده از اکوکاردیوگرافی در تشخیص مسمومیت ناشی از آنتراسیکلین‌ها بیش از روش سنجش شاخص‌های قلبی مؤثر بود. این یافته با نتایج مطالعه‌های موراندی مطابقت دارد. در مطالعه وی، انجام اکوکاردیوگرافی در شناسایی علایم اولیه سمیت قلبی ناشی از تزریق سیکلوفسفاماید با دوز بالا کمک کننده بود، در حالی که اندازه‌گیری شاخص‌هایی مثل تروپونین اختصاصی قلب نتوانست بیان‌گر اولین علایم سمیت قلبی ناشی از تزریق سیکلوفسفاماید با دوز بالا باشد.<sup>(۱۴)</sup> یه و همکاران نیز اکوکاردیوگرافی را به عنوان یک روش انتخابی غیرتهاجمی برای ارزیابی عملکرد قلب و تعیین سمیت قلبی ناشی از تزریق آنتراسیکلین‌ها، مفید دانستند. آنها نشان دادند با انجام اکوکاردیوگرافی عملکرد دیاستولیک و سیستولیک بطن چپ، بیماری پریکارد و بیماری‌های دریچه‌ای قلب قابل بررسی است. همچنین انجام اکوکاردیوگرافی داپلر روش مناسبی جهت تعیین وضعیت همودینامیکی قلب (از نظر وجود افزایش فشارخون ریوی) است.<sup>(۱۵)</sup> نتایج مطالعه‌های سدکی و کاردینال نشان دادند که ارزیابی سمیت قلبی ناشی از تزریق آنتراسیکلین‌ها با

از مصرف آنتراسیکلین‌ها نیز ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت. بدین شکل که تزریق وریدی پیوسته طولانی مدت در بیماران در عرض ۳-۲ ساعت سمیت قلبی کم‌تری را به دنبال داشت. این یافته با مطالعه فلویید هم‌خوانی دارد.<sup>(۶)</sup> این مطالعه نشان داد که روش استفاده از اکوکاردیوگرافی در تشخیص مسمومیت ناشی از آنتراسیکلین‌ها بیش از روش سنجش بیومارکرهای قلبی مؤثر بود. لذا، اکوکاردیوگرافی سریال به عنوان یک روش تشخیصی در مسمومیت قلبی ناشی از مصرف آنتراسیکلین‌ها به دلیل قابل در دسترس بودن، عدم خطر تماس با اشعه، غیرتهاجمی بودن و همچنین مقرون به صرفه بودن توصیه می‌شود.

#### \*سپاس‌گزاری:

از همکاری آقای دکتر پورهدایتی و خانم دکتر اعلم صمیمی و بیماران عزیز که ما را در به ثمر رساندن این پژوهش یاری رساندند، سپاسگزاریم.

#### \*مراجع:

1. Skeel RT. Antineoplastic drugs and biologic response modifiers. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins publisher; 2005. 205-20 [Vol 4]
2. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. J Support Oncol 2004 May-Jun; 2(3): 251-66
3. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Heart 2008 Apr; 94(4): 525-33
4. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. J Clin Oncol 2001, Jun; 19(1): 191-6

وضعیت کسر تخلیه‌ای بطن چپ از نظر آماری ارتباط مثبت و معنی‌داری مشاهده شد که با مطالعه سیدمن مطابقت دارد. وی نشان داد که با دوزهای تجمعی ۴۰۰، ۵۵۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم بر مترمربع از دوکسوروبیسین، میزان بیماری‌رانی که به سمت سمیت قلبی پیشرفت کردند، به ترتیب ۳، ۷ و ۱۸ درصد شد. لذا، توصیه می‌کند که درمان با دوکسوروبیسین در تمام بیماران با دوزهای تجمعی بالاتر از ۵۵۰ میلی‌گرم بر مترمربع متوقف شود و در بیماری‌رانی که تحت درمان با اپی‌رو بیسین هستند، حداکثر دوز تجمعی توصیه شده ۹۰۰ میلی‌گرم بر مترمربع باشد.<sup>(۱۳)</sup> فلویید نیز معتقد است در صورت وجود شواهد سمیت قلبی، داروها در دوزهای تجمعی کم‌تر قطع خواهند شد و از طرفی در غیاب سمیت قلبی، استفاده از دوزهای تجمعی بالاتر برای درمان بیماری، امکان‌پذیر خواهد بود.<sup>(۶)</sup>

در این مطالعه با افزایش سن، سطح سرمی شاخص‌های قلبی افزایش و میزان کسر تخلیه‌ای بطن چپ کاهش می‌یافت. فلویید معتقد است سن بیمار، وی را مستعد سمیت قلبی در دوزهای تجمعی پایین‌تر می‌کند. هنوز کاملاً مشخص نشده است که در بیماران مسن، وجود بیماری زمینه‌ای قلب استعداد ابتلا به آسیب ناشی از آنتراسیکلین‌ها را افزایش می‌دهد، یا این افراد ذخیره عملکردی کم‌تری برای تحمل آسیب اضافه شده به میوکارد دارند.<sup>(۶)</sup>

بین مصرف همزمان سایر داروهای شیمی‌درمانی نیز با وضعیت کسر تخلیه‌ای بطن چپ و شاخص‌های قلبی ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت. که با مطالعه فلویید هم‌خوانی دارد.<sup>(۶)</sup> فلویید در این زمینه می‌نویسد: بسیاری از عوامل شیمی‌درمانی غیر از آنتراسیکلین‌ها هم می‌توانند به سمیت قلبی منجر شوند. این عوامل در صورتی که همزمان با آنتراسیکلین‌ها مصرف شوند، سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها را افزایش می‌دهند. مهم‌ترین این عوامل تاکسن‌ها هستند که شامل پاکلی تاکسن و داسه تاکسل هستند. بین نحوه تجویز دارو با سمیت قلبی ناشی

5. Ferguson C, Clarke J, Herity NA. Ventricular tachycardia associated with trastuzumab. *N Engl J Med* 2006 Feb 9; 354(6): 648-9
6. Floyd J, Margan JP, Perry MC. Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agent. Up to date. available online at: [www.uptodate.com/internal/topic/](http://www.uptodate.com/internal/topic/) Accessed in: 2007 Oct
7. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 2122-3[Vol 2]
8. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000 Apr; 22(4): 263-302
9. Roila F. Cardiovascular toxicity of chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Treat* 2004; 30: 181-91
10. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increase in plasma troponin predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003 Feb; 49(2): 248-52
11. Sedky L, Hamada E, Sehim H, et al. The value of troponin measurement in assessment of anthracycline induced cardiotoxicity in breast cancer. *J Egyptian Nat Cancer Inst* 2000; 12(1): 35-40
12. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* Jun 8; 2004 109 (22): 2749-54
13. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1; 20(5): 1215-21
14. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7g/m<sup>2</sup>) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2001 Aug; 28(3):277-82
15. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004 Jun 29; 109 (25): 3122-31