

Review

The role of cardioprotective medications for prevention of anthracycline-associated cardiotoxicity in adults: review

Maryam Nabati^{1*}

1. Associate Professor, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: dr.mr.nabati@gmail.com

(Received 1 October 2020; Accepted 18 May 2021)

Abstract

Anthracycline-based chemotherapy is a major component of adjuvant chemotherapy for breast cancer and a required part of curative combination chemotherapy for acute leukemia, Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, and several solid tumors. However, its use is associated with an increased risk of developing ventricular dysfunction which may be irreversible. There are several mechanisms, such as elevation in free superoxide anion radicals, apoptosis, and mitochondrial dysfunction which may be implicated in anthracycline-induced cardiomyopathy. Several strategies for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity have been introduced. These strategies have primarily concentrated on either decreasing the risk of cardiotoxicity potency (using less cardiotoxic derivatives, continuous infusion, or liposomal encapsulation) or administering cardioprotective agents such as dexrazoxane, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta blockers, and statins. However, cardioprotective treatment with these medications still requires a demonstration of efficacy in large clinical trials. Dexrazoxane is the only cardioprotective agent with proven efficacy in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. Cancer patients receiving anthracycline therapy require regular monitoring of left ventricular ejection fraction prior to, during and after chemotherapy.

Keywords: Anthracycline, Cardiotoxicity, Cardio protection, Left ventricular dysfunction.

Clin Exc 2021; 11(24-38) (Persian).

نقش داروهای محافظت‌کننده قلبی در جلوگیری از سمیت قلبی ایجادشده با آنتراسیکلین‌ها در بزرگسالان: یک مطالعه مروری

چکیده

شیمی‌درمانی مبتنی بر آنتراسایکلین جزء اصلی شیمی‌درمانی کمکی سرطان سینه و بخش موردنیاز کموتراپی ترکیبی درمانی در لوسمی حاد، بیماری‌هاچکین، لنفوم غیرهاچکین و چندین تومور جامد می‌باشد. ولی استفاده از آن می‌تواند همراه با افزایش خطر ایجاد اختلال کارکرد بطنی باشد که می‌تواند برگشت‌ناپذیر باشد. چندین مکانیسم مانند افزایش در رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، آپوپتوز و اختلال کارکرد میتوکندری ممکن است مسئول ایجاد کاردیومیوپاتی ایجادشده با آنتراسایکلین‌ها باشند. چندین استراتژی برای پیشگیری اولیه سمیت قلبی ایجادشده با آنتراسایکلین‌ها معرفی شده است. این استراتژی‌ها یا به‌صورت اولیه بر روی کاهش خطر ظرفیت سمیت قلبی متمرکز هستند (استفاده از مشتقات دارای سمیت قلبی کمتر، تزریق ممتد، یا کپسول‌های لیپوزومی) یا شامل کاربرد عوامل محافظت‌کننده قلبی مثل؛ Dexrazoxane، ممانعت‌کننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین، بتابلوکرها و استاتین‌ها می‌باشد. هرچند، در حال حاضر درمان‌های محافظت‌کننده قلبی با این داروها نیازمند تعیین کارایی در تریال‌های بزرگ کلینیکی می‌باشد. Dexrazoxane تنها داروی محافظت‌کننده قلبی می‌باشد که در بیماران تحت کموتراپی با آنتراسایکلین‌ها دارای کارایی ثابت‌شده‌ای می‌باشد. بیماران کانسری تحت درمان با آنتراسایکلین‌ها نیازمند مانیتور منظم کسر تخلیه بطن چپ قبل، در خلال و پس از انجام کموتراپی می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: آنتراسایکلین، سمیت قلبی، محافظت قلبی، اختلال کارکرد بطن چپ.

مقدمه

ارتقاء سطح سلامت می‌باشد (۴-۵). هرچند در کشورهای با سطح درآمد پایین و متوسط، بیماری‌های قلبی عروقی هم‌چنان مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر هستند (۶). در مقایسه با کشورهای درحال توسعه که ۸۰ درصد مرگ‌ها در سنین بازنشستگی رخ می‌دهد، اغلب مرگ‌ها در کشورهای درحال توسعه در سنین فعال رخ می‌دهد (۷-۸).

بیماری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین عامل مرگ‌ومیر در دنیا می‌باشد و شیوع آن در کشورهای درحال توسعه پیوسته در حال افزایش می‌باشد (۱). در سال‌های اخیر مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی عروقی در کشورهای پیشرفته به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است و اکثریت این مرگ‌ها در این کشورها در سنین بازنشستگی رخ می‌دهد (۲-۳). این کاهش مرگ‌ومیر به‌دلیل به‌کارگیری استراتژی‌های پیشگیری اولیه و ثانویه و نیز برنامه‌های

۱. گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات قلب و عروق، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، بیمارستان حضرت فاطمه زهرا، مرکز تحقیقات قلب و عروق.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۲۸

مرگ‌های زودرس و از دست دادن سال‌های فعال زندگی سبب بروز مشکلات مهم اقتصادی می‌گردد که دارای تبعات نامطلوبی برای بیمار و خانواده‌اش و نیز برای جامعه به‌عنوان یک کل می‌باشد (۹). علی‌رغم تمام توالی نامطلوبی که در مورد بیماری‌های قلبی عروقی عنوان شد، این عارضه جزو قابل‌پیشگیری‌ترین بیماری‌ها می‌باشد و بالای ۸۰ درصد بیماری‌های قلبی عروقی زودرس قابل‌پیشگیری هستند (۱۱-۱۰). بیشترین افزایش در مرگ‌و- میرهای زودرس ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی طی ۲۰ سال اخیر در آسیای شرقی و جنوب شرقی دیده شد. بیماری‌های قلبی عروقی عامل ۲۷ درصد مرگ‌ها در جنوب و ۴۰ درصد مرگ‌ها در شرق آسیا بوده است (۱۲). شیوع عوارض قلبی عروقی و عوامل خطر مرتبط با آن در کشورهای آسیای جنوب شرقی بالاست (۱۳). کشور ما ایران تغییرات دموگرافیک وسیعی را در سال‌های اخیر تجربه کرده است. در واقع ما در آینده با پدیده افزایش جمعیت و افزایش تعداد سالمندان مواجه خواهیم بود (۱۴). به دلیل تغییرات اپیدمیولوژیک و جمعیتی، الگوهای عوارض و مرگ‌ومیر در کشور ما دستخوش تغییرات قابل‌توجهی شده است و در حال حاضر بیماری‌های قلبی عروقی مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در کشور ما می‌باشد (۱۵-۱۶). اختلال کارکرد قلبی به دنبال در معرض قرار گرفته به درمان‌های کانسر برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ تشخیص داده شد که به دلیل استفاده وسیع از آنتراسیکلین‌ها بوده است. نارسایی قلبی به دنبال مصرف این داروها به‌عنوان عارضه جانبی مهم آن تشخیص داده شده است (۱۷).

آنتراسیکلین‌ها که در درمان تومورهای هماتولوژیک و Solid مانند لوسمی حاد، لنفوم، سرطان سینه، سرطان معده، سارکوم بافت نرم، سرطان تخمدان و غیره بکار می‌روند، ممکن است با عوارض نامطلوبی مانند ریزش موها، میلو توکسیسیته و سمیت قلبی همراه باشند. سمیت قلبی جزو مهم‌ترین عوارض داروهای شیمی‌درمانی می‌باشد که ممکن است پیش‌رونده و غیرقابل‌برگشت

باشد؛ بنابراین تشخیص زودرس و جلوگیری از ایجاد سمیت قلبی حائز اهمیت ویژه‌ای می‌باشد (۱۸). آنتراسیکلین‌ها دهه‌های متوالی است که در درمان چندین نوع بدخیمی از جمله سرطان سینه استفاده می‌شوند و داروهایی شامل؛ دوکسوروبیسین، دانوروبیسین، اپی‌روبیسیسین و ایداروبیسین در این دسته قرار می‌گیرند. اختلال وابسته به دوز کارکرد قلبی، عارضه شناخته‌شده این داروها می‌باشد. دو فرضیه در مورد مراحل شروع مرگ سلولی با آنتراسیکلین‌ها مطرح شده است. فرضیه اول تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن را از طریق آسیب به DNA، کربونیل شدن پروتئین‌ها و پراکسیداسیون لیپیدها به‌عنوان عامل ایجاد مرگ سلولی مطرح می‌کند (۱۹). فرضیه دوم که اخیراً مطرح شد، اختلال در کارکرد آنزیم توپوایزومراز II بتا که در باز شدن زنجیره‌های DNA نقش دارد را به‌عنوان عامل تجمع قطعات شکسته شده DNA double-strand که سبب فعال شدن مسیرهای منتهی به مرگ سلولی می‌شود، به‌عنوان عامل سمیت آنتراسیکلین‌ها مطرح می‌سازد (۲۰).

مکانیسم‌های دیگر آسیب قلبی آنتراسیکلین‌ها شامل؛ سارکوپنی سلولی، سرکوب تظاهر چندین فاکتور نسخه‌برداری قلبی و تخریب میوفیلامنت titin می‌باشد (۲۱). توکسیسیته حاد عارضه برگشت‌پذیری می‌باشد که در عرض چند روز پس از تزریق دارو دیده می‌شود که در صورتی که سرعت تزریق دارو کاهش یابد، احتمال وقوع این عارضه به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. نارسایی احتقانی قلب در زمینه سمیت مزمن آنتراسیکلین‌ها، شایع‌ترین نوع عارضه قلبی می‌باشد که معمولاً برگشت‌ناپذیر می‌باشد و غالباً در عرض ۱-۳ ماه به پیک می‌رسد ولی ممکن است حتی تا سال‌ها پس از درمان نیز دیده شود (۲۲). این کاردیومیوپاتی در مقایسه با دیگر فرم‌های شایع کاردیومیوپاتی، دارای پیش‌آگهی شومی می‌باشد و با مرگ‌ومیر دوساله ۶ درصد همراه بوده نسبت به درمان دارویی نیز مقاوم‌تر می‌باشد (۲۳). روش‌های مختلفی در مواجهه کلینیکی برای کاهش وقوع این عارضه به کار می‌رود که شامل؛ کاهش دوز، قرار

همچنین از بین این مقالات، تعدادی نیز غیرانگلیسی یا فارسی بودند که وارد مطالعه نشدند.

یافته‌ها

از حدود ۱۰۰ مقاله یافته، ۲۵ مقاله مناسب جهت ورود به مطالعه بوده است. جدول شماره ۱ مطالعات انجام‌شده بر روی نقش داروهای محافظت قلبی در پیشگیری از سمیت قلبی در بیماران مبتلا به کانسر کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها را نشان می‌دهد.

یک تریال کلینیکی آینده‌نگر توسط Geuna et al در سال ۲۰۲۰ بر روی ۱۰۳ زن مبتلا به سرطان سینه که تحت درمان با آنتراسیکلین و تراستوزوماب قرار داشتند، انجام گرفت. بیمارانی که در زمان شروع تراستوزوماب دچار سمیت قلبی خفیف بودند، تحت درمان با انالاپریل ۲/۵ میلی‌گرم و کارودیلول ۳/۷۵ میلی‌گرم دو بار روزانه قرار گرفتند که دوز انالاپریل به تدریج به ۱۰ میلی‌گرم و کارودیلول به ۶/۲۵ میلی‌گرم دو بار روزانه افزایش داده شد. سمیت قلبی خفیف که در ۱۶ بیمار دیده شد، به صورت کاهش کسر تخلیه بطن چپ بیشتر یا برابر با ۱۰ درصد که همچنان کسر تخلیه بیش از ۵۰ درصد باشد، تعریف شد. در این بیماران، میانه بهبود کسر تخلیه بطن چپ نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بهتر بود (۸ درصد در مقابل ۴ درصد) که سبب شد هیچ اختلافی در کسر تخلیه بطن چپ در انتهای درمان بین دو گروه دیده نشود. آن‌ها نتیجه گرفتند که بیمارانی که دچار سمیت قلبی خفیف هستند، با گرفتن این داروها بهبودی سریع‌تری را در کسر تخلیه بطن چپ نشان خواهند داد (۲۶).

در سال ۲۰۲۰ تعداد ۹۶ زن مبتلا به سرطان سینه با میانه سنی ۴۷ سال که بیماری قلبی عروقی قابل توجهی نداشتند و کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها بودند، توسط Slowik و همکاران تحت بررسی قرار گرفتند و به صورت تصادفی به دو گروه تحت درمان با رامیپریل یا کنترل تقسیم شدند. سمیت قلبی با اکوکاردیوگرافی مکرر و اندازه‌گیری سطح سرمی تروپونین I و N terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) در طول پیگیری یک‌ساله تعیین

دادن آنتراسیکلین‌ها در کپسول‌های لیزوزومی برای کاهش جذب میوکاردیال و دادن هم‌زمان یک متصل شونده به آهن به نام dexrazoxane برای کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تغییر شکل مولکولی آنتراسیکلین‌ها است. هرچند، علی‌رغم این اقدامات نارسایی قلبی ایجادشده در زمینه آنتراسیکلین‌ها همچنان با نانوانی و مرگ‌ومیر قابل توجهی همراه می‌باشد (۲۴). در مطالعاتی که در سال‌های اخیر انجام شد، اظهارشده است که بتابلوکرها، داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و استاتین‌ها ممکن است سبب محافظت در برابر کاردیومیوپاتی شوند (۲۵). با توجه به اینکه بهبود روش‌های درمانی از جمله شیمی‌درمانی و رادیوتراپی منجر به افزایش قابل توجه بقا در بیماران مبتلا به کانسر شده است، پیشگیری، شناسایی زودرس و درمان کاردیومیوپاتی ایجادشده در این بیماران اهمیت ویژه‌ای در کاستن از ناتوانی و مرگ‌ومیر در این بیماران یافته است. مطالعه مروری اخیر با هدف بررسی تأثیر داروهای قلبی عروقی در جلوگیری از سمیت قلبی ایجادشده با آنتراسیکلین‌ها برای فراهم ساختن مدارک مؤثر در تصمیم‌گیری‌های بالینی طراحی شده است.

روش کار

جهت اطلاع از نتایج سایر مطالعات، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی؛ Elsevier, Pub med, Google Scholar, Embase و Science Direct انجام گرفت. کلیدواژه‌های مورد استفاده شامل؛ دوکسوروبیسین، ejection fraction، کاردیومیوپاتی، protection cardio، anthracyclines، کاردیوتوکسیسیته، دیسفانکشن بطن چپ و کموتراپی بوده است. هر مقاله‌ای که شرایط ورود را داشت تا پایان سال ۹۹ وارد مطالعه شد. حدود ۱۰۰ مقاله یافت شد که از بین آن‌ها ۲۵ مقاله مناسب جهت ورود به مطالعه بوده است. سایر مقالات تنها به بررسی کاردیوتوکسیسیته آنتراسیکلین‌ها پرداخته بودند و نقش عوامل محافظتی بررسی نشده بود یا پس از بروز دیسفانکشن قلبی تحت بررسی قرار گرفته بودند.

چپ در گروه کنترل به طور معناداری حدود ۴ درصد در انتهای مطالعه کاهش یافت ولی گروه مداخله کاهش معناداری نشان ندادند (۲۹).

در سال ۲۰۱۸ یک open-label trial چندمرکزی توسط Cardinale et al در ۲۱ بیمارستان ایتالیا بر روی ۲۷۳ بیمار کانسری کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو استراتژی قرار گرفتند: در دسته اول انالاپریل در تمام بیماران قبل از کموتراپی شروع شد و دسته دوم تنها در صورتی انالاپریل دریافت کردند که سطح تروپونین سرمی در خلال یا پس از کموتراپی افزایش یافته بود. سطح تروپونین قبل و بعد از هر سیکل کموتراپی و در هر بار ویزیت بیماران اندازه‌گیری شد. الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرافی نیز در بدو مراجعه، ۱، ۳، ۶ و ۱۲ ما بعد انجام شدند. Outcome اولیه افزایش سطح تروپونین بالاتر از نرمال بوده است. وقوع افزایش تروپونین در گروه اول، ۲۳ درصد و در گروه دوم ۲۶ درصد بوده است. دو گروه تفاوت معناداری را از نظر افزایش سطح تروپونین نشان ندادند. نتایج این مطالعه نشان داد حتی دوز جمعی پایین آنتراسیکلین‌ها نیز می‌تواند سبب افزایش سطح تروپونین شود. با در نظر گرفتن سودمندی انالاپریل در جلوگیری از دیسفانکشن بطن چپ، یک استراتژی درمانی بر مبنای سطح تروپونین می‌تواند سودمند باشد. کاردیوتوکسیسیته به صورت کاهش ۱۰ درصد در کسر تخلیه بطن چپ با مقادیر کمتر از ۵۰ درصد تعریف شد. سه بیمار (۱/۱ درصد) دچار کاردیوتوکسیسیته شدند که دو بیمار در گروه اول و یک بیمار در گروه دوم قرار داشتند (۳۰).

یک تریال کلینیکی در سال ۲۰۱۸ توسط Cochera et al بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه که کاندید درمان با دوکسوروبیسین بودند، انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول Nebivolol را با دوز ۵ میلی‌گرم روزانه در طول مدت کموتراپی دریافت کردند و گروه دوم تنها کموتراپی دریافت کردند. کموتراپی در ۶ سیکل و هر ۲۱ روز انجام شد. هیچ تفاوتی بین دو گروه از نظر کسر تخلیه و دیامتر بطن چپ در

شد. کاهش بیش از ۱۰ درصد در کسر تخلیه بطن چپ در ۶/۳ درصد گروه رامیپریل و ۱۸/۵ درصد گروه کنترل دیده شد. هرچند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است. در گروه کنترل به طور معناداری درصد افرادی که سطح NT-pro BNP افزایش داشته را دارا بودند، در طول زمان افزایش داشت ولی در گروه رامیپریل تغییری نشان نداد. در انتهای پیگیری، گروه کنترل افزایش بیشتر و کاهش کمتری را در NT-pro BNP نسبت به گروه رامیپریل نشان دادند که از نظر آماری معنادار بوده است. نتایج این مطالعه نشان داد که در زنان نسبتاً جوان مبتلا به سرطان سینه که بیماری زمینه‌ای قابل توجهی نداشتند و تحت درمان با آنتراسیکلین قرار گرفتند، درمان یک‌ساله با رامیپریل می‌تواند دارای اثرات حفاظتی بر روی سمیت قلبی باشد که با اندازه‌گیری سطح سرمی NT-pro BNP تحت ارزیابی قرار گرفته است (۲۷).

در سال ۲۰۱۹ یک تریال کلینیکی توسط Nabati et al بر روی ۸۹ زن مبتلا به سرطان سینه که کاندید کموتراپی با آنتراسیکلین‌ها بودند، انجام شد. این به بیماران به طور راندوم به دو دسته تقسیم شدند. گروه اول علاوه بر کموتراپی، قرص روزواستاتین ۲۰ میلی‌گرم روزانه را به مدت ۶ ماه دریافت کردند. گروه دوم تنها تحت کموتراپی قرار گرفتند. اکوکاردیوگرافی در شروع مطالعه و پس از ۶ ماه انجام شد. گروه مداخله هیچ تغییری در متغیرهای اکوکاردیوگرافی نشان نداد. هرچند در گروه کنترل کسر تخلیه بطن چپ به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. همچنین در اکوی داپلر بافتی نیز به طور قابل توجهی کاهش velocity میکروکاردیال در گروه کنترل دیده شد که نشان‌دهنده بدتر شدن فانکشن دیاستولیک در این بیماران بود (۲۸).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ توسط Abuosa et al بر روی ۷۹ بیمار کانسری کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها انجام شد، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۳۸ بیمار در گروه شاهد و ۴۱ بیمار در گروه مداخله تحت درمان با دوزهای ۲۵-۶/۲۵ میلی‌گرم کارودیلول روزانه به مدت شش ماه قرار گرفتند. کسر تخلیه بطن

انتهای کموتراپی دیده نشد. هرچند گروه کنترل در اکوی داپلر بافتی کاهش قابل توجهی در velocity میکارد نشان دادند که نشانگر اختلال کارکرد دیاستولیک بطن چپ می‌باشد. همچنین گروه کنترل در اکوی speckle tracking کاهش قابل توجهی در دفورمیشن میکارد نشان دادند که نشانگر اختلال در کارکرد سیستولیک بطن چپ می‌باشد. گروه مداخله هیچ تغییر معناداری را در انتهای درمان در این متغیرها نشان ندادند (۳۱).

مطالعه دیگری در همین سال توسط Długosz-Danecka et al برای تعیین نقش استراتژی‌های محافظت قلبی در جلوگیری از مرگ و میر قلبی عروقی و نارسایی قلبی در بیماران دچار لنفوم غیرهوجکین که در خطر بالای کاردیومیوپاتی آنتراسیکلین‌ها قرار داشتند، انجام شد. ۳۵ بیمار تحت درمان با رامیپریل (مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین) و یا بیزوپرولول (بتابلوکر) قرار گرفتند که قبل از آغاز کموتراپی با دوکسوروبیسین شروع و تا انتهای مطالعه (به مدت ۳ سال) ادامه داده شد. رامیپریل و بیزوپرولول در ماکزیمم دوز تحمل شده (۱۰ میلی گرم روزانه) داده شد. همچنین بیمارانی که شواهدی از نارسایی قلبی بدون علامت یا خفیف را نشان دادند، فرم‌های لیپوزومال دوکسوروبیسین را دریافت کردند. گروه کنترل شامل ۶۲ بیمار بودند که به‌طور رتروسپکتیو تحت ارزیابی قرار گرفتند که بین سال‌های ۲۰۰۲ الی ۲۰۱۱ تحت درمان قرار گرفته بودند. Outcome کلینیکی و وقوع حوادث جدی قلبی عروقی بین این دو گروه از بیماران مقایسه شد. افراد گروه مداخله هیچ موردی از مرگ و میر قلبی عروقی را نشان ندادند. هرچند در گروه کنترل مرگ و میر سه‌ساله ۱۴/۵ درصد گزارش شد. در گروه مداخله شیوع علائم کلینیکی جدید مرتبط با کاردیوتوکسیسیته نیز به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (۲/۸ درصد در مقابل ۲۴/۱ درصد) و موردی از دیسفانکشن قلبی نیز در آن‌ها گزارش نشد. هرچند ۸/۵ درصد بیماران کنترل به‌طور معناداری دچار دیسفانکشن قلبی شدند (۳۲).

در سال ۲۰۱۷ یک کلینیکال تریال توسط Nabati et al بر روی ۹۱ زن که به‌تازگی در آن‌ها تشخیص سرطان سینه داده شده بود و کاندید درمان با دوکسوروبیسین بودند، انجام شد. بیماران به‌طور راندوم به دو گروه کنترل و مداخله که دوز کارودیلول ۶/۲۵ میلی گرم دو بار روزانه را به مدت ۶ ماه دریافت کردند، تقسیم شدند. Primary outcome در این مطالعه تغییر در کسر تخلیه بطن چپ پس از ۶ ماه بوده است. همچنین حجم‌های انتهای سیستول و دیاستول بطن چپ، دیامتر بطن چپ و متغیرهای داپلر بافتی میکارد نیز اندازه‌گیری شدند. گروه مداخله در انتهای مطالعه تغییری در کسر تخلیه بطن چپ و سایر متغیرها نشان ندادند هرچند گروه کنترل کاهش قابل توجهی در کسر تخلیه بطن چپ، افزایش در دیامتر دهلیز چپ و حجم انتهای سیستول بطن چپ و بدتر شدن متغیرهای داپلر بافتی میکارد مرتبط با کارکرد دیاستولیک بطن چپ نشان دادند (۳۳).

در سال ۲۰۱۶ مطالعه‌ای تجربی توسط Kim et al بر روی موش‌ها جهت بررسی اثرات محافظت قلبی کارودیلول و رزواستاتین در برابر کاردیومیوپاتی ایجادشده با آنتراسیکلین‌ها انجام شد. در این مطالعه ۶۱ موش به شش گروه تقسیم شدند: گروه ۱ موش‌های کنترل، گروه ۲ دوکسوروبیسین، گروه ۳ دوکسوروبیسین و رزواستاتین با دوز کم، گروه ۴ دوکسوروبیسین و رزواستاتین با دوز بالا، گروه ۵ دوکسوروبیسین و کارودیلول با دوز کم و گروه ۶ دوکسوروبیسین و کارودیلول با دوز بالا را شامل می‌شد. موش‌ها داروها را برای چهار هفته دریافت کردند و به مدت چهار هفته قطع دارو داشتند. آسیب میکارد و دیسفانکشن سیستول و دیاستول بطن چپ که با اکوکاردیوگرافی، کاتتریزاسیون و نهایتاً اتوپسی سنجیده شد در موش‌هایی که رزواستاتین دریافت کردند، کمتر دیده شد (۳۴).

در سال ۲۰۱۶ یک تریال کلینیکی توسط Janbabai et al بر روی ۶۹ بیمار مبتلا به کانسر که کاندید کموتراپی با آنتراسیکلین‌ها بودند، انجام شد. بیماران به‌طور مساوی به دو گروه کنترل و مداخله که انالاپریل ۱۰ میلی گرم دو بار

روزانه را برای شش ماه دریافت کردند، تقسیم شدند. بیماران در ابتدا و شش ماه بعد تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. Primary end point در این مطالعه تغییر در کسر تخلیه بطن چپ در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر اولیه بوده است. حجم‌های انتهای سیستول و دیاستول بطن چپ، دیامتر دهلیز چپ و متغیرهای داپلر بافتی میوکارد نیز اندازه‌گیری شدند. همچنین سطح سرمی تروپونین قلبی و creatinine kinase-MB نیز اندازه‌گیری شدند. مقدار کسر تخلیه بطن چپ و سایر متغیرها در گروه انالاپریل در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر اولیه تفاوتی نداشت. هرچند در گروه کنترل مقدار کسر تخلیه بطن چپ به‌طور قابل‌توجهی کاهش و حجم انتهای سیستول بطن چپ و دیامتر دهلیز چپ افزایش نشان داد و بدتر شدن متغیرهای داپلر بافتی میوکارد مرتبط با اختلال کارکرد دیاستولیک دیده شد. سطوح آنزیم‌های قلبی ذکرشده در انتهای مطالعه نیز افزایش قابل‌توجهی را در گروه کنترل نسبت به گروه مداخله نشان داد (۳۵).

در سال ۲۰۱۵ یک مطالعه کوهورت توسط Chotenimitkhun et al بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به سرطان سینه، لوسمی و لنفوم که کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها بودند، انجام شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. ۱۴ بیمار تحت درمان با استاتین جهت پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری‌های قلبی عروقی بودند و ۳۷ بیمار استاتین‌ها را دریافت نکردند. بیماران تحت Magnetic resonance imaging قلبی در شروع و ۶ ماه پس از شروع درمان جهت تعیین کسر تخلیه بطن چپ قرار گرفتند. افرادی که استاتین‌ها را دریافت کردند، پیرتر بودند و شیوع بالاتری از دیابت، هایپرنتشن و هیپرلیپیدمی داشتند. کسر تخلیه بطن چپ در افرادی که استاتین دریافت کردند، در انتهای مطالعه بدون تغییر باقی ماند ولی در افرادی که استاتین دریافت نکردند کاهش معنادار ۶/۵ درصد را نشان داد (۳۶).

در سال ۲۰۱۳ یک کلینیکال تریال توسط Bosch et al (بنام overcome trial) بر روی ۹۰ بیمار دچار لوکمی حاد یا بیماران دچار هموپاتی‌های بدخیم که کاندید دریافت پیوند مغز استخوان اتولوگ بودند، انجام شد. این بیماران

به‌طور راندوم به دو گروه مساوی دریافت‌کننده انالاپریل و کاودیلول و گروه کنترل تقسیم شدند. این بیماران قبل از شروع مطالعه و شش ماه بعد تحت ارزیابی با cardiac magnetic resonance و اکوکاردیوگرافی و CMR imaging (CMR) قرار گرفتند. Primary end point در این مطالعه تغییر در کسر تخلیه بطن چپ نسبت به مقادیر ابتدایی بوده است. بیماران گروه مداخله دوز ۱۰ میلی‌گرم انالاپریل و ۲۵ میلی‌گرم کارودیلول را دوبار روزانه به مدت ۶ ماه دریافت کردند. دوز داروها به تدریج افزایش و به دوز هدف می‌رسید و در صورتی که بروز هیپوتانسیون یا سایر عوارض، مجدداً دوز آن‌ها کاهش داده می‌شد. Primary outcome در این مطالعه تغییر در کسر تخلیه بطن چپ ۶ ماه بعد نسبت به مقادیر اولیه بوده است. گروه مداخله در انتهای مطالعه تغییری در کسر تخلیه بطن چپ نشان ندادند ولی در گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش ۳/۱ درصد نسبت به مقادیر اولیه دیده شد (۳۷).

در سال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای مشاهده‌ای توسط Seicean et al بر روی ۶۲۸ زن که اخیراً در آن‌ها سرطان سینه تشخیص داده‌شده بود، انجام شد. این بیماران به‌صورت رتروسپکتیو تحت بررسی قرار گرفتند. Primary outcome (شامل بستری به دلیل نارسایی قلبی) در افرادی که درمان با استاتین را در مدت‌زمان پیگیری ۲/۵ ساله قطع نکردند با افرادی که استاتین دریافت نکردند، مقایسه شد. پس از match کردن بیماران، ۶۷ بیمار در گروه دریافت استاتین و ۱۳۴ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند. آنالیز cox رگرسیون کاهش قابل‌توجه خطر بستری با نارسایی قلبی را در گروهی که به‌طور مداوم استاتین دریافت کردند، نشان داد (۲۵). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ توسط Acar et al بر روی ۴۰ بیمار کانسری کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها انجام شد، بیماران به‌صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. یک گروه به‌صورت کنترل و گروه دیگر دوز روزانه ۴۰ میلی‌گرم آتورواستاتین روزانه را به مدت شش ماه دریافت کردند. گروه کنترل به‌صورت معناداری حدود ۷ درصد کاهش در کسر تخلیه بطن چپ را در انتهای مطالعه نشان دادند ولی در گروه

آتورواستاتین کاهش معناداری در کسر تخلیه بطن چپ در انتهای مطالعه دیده نشد (۳۸).

در سال ۲۰۰۵ یک تریال کلینیکی توسط Nakamae et al بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به لنفوم غیرهوچکین که کاندید کموتراپی استاندارد شامل؛ دوکسوروبیسین، سیکلوفسفامید، وین کریستین و پردنیزولون بودند، انجام شد. بیماران به صورت راندوم کموتراپی تنها یا کموتراپی همراه با ۸۰ میلی‌گرم والسارتان دریافت کردند. کاردیوتوکسیسیته حاد در عرض یک هفته از طریق مارکرهای نوروهورمونال، اکوکاردیوگرافیک و الکتروکاردیوگرافیک سنجیده شد. کموتراپی سبب افزایش موقت در دیامتر انتهای دیاستول بطن چپ، طولانی شدن QT اینتروال در الکتروکاردیوگرام و افزایش سطح سرمی پپتیدهای ناتیوریتیک دهلیزی و مغزی شد. والسارتان توانست از تمام این تغییرات جلوگیری کند (۳۹).

بحث

آنتراسیکلین‌ها برای درمان طیف وسیعی از بدخیمی‌ها استفاده می‌شوند ولی استفاده از آن‌ها می‌تواند با افزایش خطر اختلال کارکرد قلبی همراه باشد که ممکن است برگشت‌ناپذیر باشد. کسر تخلیه بطن چپ پس از اتمام شیمی‌درمانی و دوز جمعی آنتراسیکلین‌ها پیش‌بینی‌کننده مستقل وقوع این نوع کاردیومیوپاتی هستند. اگرچه خطر کاردیومیوپاتی متناسب با دوز جمعی آنتراسیکلین‌ها می‌باشد، درصد قابل‌توجهی از بیماران ممکن است در دوزهای کمتر از ۵۵۰ میلی‌گرم در مترمربع نیز دچار کاردیوتوکسیسیته شدید شوند (۲۹).

کاردیوتوکسیسیته به دلیل کموتراپی زمانی در نظر گرفته می‌شود که کسر تخلیه بطن چپ در اکوی دوبعدی بیش از ۱۰ درصد کاهش یافته و به کمتر از ۵۳ درصد برسد (۱۷). تعیین global longitudinal strain (GLS) با اکوی دوبعدی آلترناتیو مهمی برای تعیین کاردیوتوکسیسیته به واسطه کموتراپی می‌باشد. این روش دارای reproducibility بالایی بوده و به‌راحتی

قابل‌تعیین می‌باشد و از آنجاکه اختلال ایجادشده در این پارامتر قبل از کاهش کسر تخلیه بطن چپ رخ می‌دهد، در تعیین مراحل preclinical درگیری بطن چپ سودمند می‌باشد. کاهش بیش از ۱۵ درصد GLS در خلال کموتراپی حتی در مواردی که کسر تخلیه بطن چپ هنوز نرمال باشد، باید به‌عنوان کاردیوتوکسیسیته ساب کلینیکال در نظر گرفته شود. اگر مقادیر GLS در شروع درمان اندازه‌گیری نشده باشد، مقادیر کمتر از نرمال که عموماً ۲۰- درصد در نظر گرفته می‌شود، باید بدون توجه به مقادیر کسر تخلیه بطن چپ به‌عنوان کاردیوتوکسیسیته در نظر گرفته شود (۴۰). علاوه بر اختلال کارکرد سیستولیک، کارکرد دیاستولیک نیز در بیماران تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها دچار اختلال می‌شود که خود رابصورت افزایش دیامتر دهلیز چپ، کاهش velocity ابتدای دیاستول آنولوس میترا در اکوی داپلر بافتی و کاهش دفورمیشن دیاستولیک در اکوی speckle tracking نشان می‌دهد (۲۱، ۴۱).

در مطالعه‌ای که توسط Hequet et al در سال ۲۰۰۴ بر روی تعیین زودرس و پیش‌بینی کاردیوتوکسیسیته بر روی ۱۴۱ بیمار مبتلا به لنفوم تحت شیمی‌درمانی با دوکسوروبیسین انجام شد، ۲۷/۶ درصد بیماران شواهد کاردیوتوکسیسیته ساب کلینیکال را نشان دادند. در این مطالعه تعریف کاردیوتوکسیسیته بر اساس کاهش fractional shortening بطن چپ کمتر از ۲۵ درصد تعیین شد که با تفریق دیامتر انتهای سیستول از انتهای دیاستول و سپس تقسیم بر دیامتر انتهای دیاستول بطن چپ در اکوی m-mode تعریف شد (۴۲).

کاتکول آمین‌ها کارکرد مکانیکی قلب را از طریق فعال‌سازی رسپتورهای بتا آدرنژیک قلبی افزایش می‌دهند. در موارد استرس، تحریک رسپتور بتا-۱ آدرنژیک سبب فسفریلاسیون موادی می‌شود که موجب ایجاد excitation-contraction coupling و حمایت همودینامیک می‌شود. تحریک مزمن و مداوم این رسپتورها سبب طیفی از تغییرات شامل؛ هیپرتروفی و آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها، فیبروز اینترستیشیال و اختلال

کارکرد انقباضی می‌شود که در پاتوژنز نارسایی قلبی نقش دارد. مهارکننده‌های رسپتور آدرنژیک که جلوی این پاسخ‌های maladaptive را می‌گیرند، جزو درمان‌های اصلی نارسایی قلبی به شمار می‌آیند. اگرچه فعال شدن رسپتور آدرنژیک سبب حمایت همودینامیک و جبران دیسفانکشن انقباضی در نارسایی قلبی می‌شود، نارسایی قلبی مزمن از طریق desensitization و down-regulation رسپتورهای آدرنژیک سبب کاهش reserve قلبی می‌شود (۴۳).

بتا بلوکرها اخیراً به‌عنوان یک کلاس دارویی در جلوگیری از سمیت دارویی آنتراسیکلین‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. کارودیلول در این دسته بیش از سایرین مورد ارزیابی قرار گرفته است و به نظر می‌رسد بیشترین سودمندی را دارا باشد (۴۴).

کارودیلول به‌عنوان یک مهارکننده غیرانتخابی رسپتور بتا که دارای اثر مهاری روی رسپتورهای آلفا نیز می‌باشد، نسبت به دیگر مهارکننده‌های بتا دارای چندین اثر سودمند است که با بهبود طول عمر همراه می‌باشد. کارودیلول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانت می‌باشد و همچنین دارای اثرات سودمندی به‌عنوان یک آگونیست معکوس در مسیرهای منتج از فعال شدن رسپتور آدرنژیک می‌باشد که می‌تواند جلوی کاردیوتوکسیسیته ایجاد شده از کانکول آمین‌ها را بگیرد و سبب فعال شدن مسیرهای محافظت قلبی شود. دوکسوروبیسین تعداد رسپتورهای بتا آدرنژیک را در سلول‌های قلبی کاهش می‌دهد. کارودیلول جلوی این کاهش ایجاد شده در رسپتورها را می‌گیرد (۴۳). در واقع کارودیلول تولید رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز سلول‌ها به دنبال کموتراپی را کاهش داده و با کاهش پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش سطح ویتامین E همراه می‌باشد. Nebivolol نیز یک بتابلوکر نسل سوم با سلکتیویته بالا برای رسپتور بتا-۱ می‌باشد که با ایجاد اتساع عروق محیطی از طریق آزاد شدن نیتریک اکسید و خواص آنتی‌اکسیدانت سبب محافظت قلبی می‌شود. در مدل‌های موشی کاهش کاردیوتوکسیسیته آنتراسیکلین‌ها با مصرف این دارو دیده شد (۴۴). اکثر کلینیکال

تریال‌هایی که به بررسی اثر کارودیلول پرداختند، تعداد بیماران کم بود و قدرت کافی را در محاسبات آماری نشان ندادند. همچنین اکثر آن‌ها یک‌سو کور بوده و در یک مرکز انجام شده بود و تعداد محدودی از بیماران زن هتروژن مبتلا به سرطان سینه را شامل می‌شد؛ بنابراین تعمیم این نتایج به سایر سرطان‌ها و بیماران مرد باید با احتیاط باشد. استفاده از کارودیلول باید در بیماران انتخاب شده دارای خطر بالا به‌ویژه افرادی که دوز جمعی بالای آنتراسیکلین‌ها را دریافت می‌کنند و یا خطر بروز قلبی عروقی بالایی دارند، در نظر گرفته شود. همچنین استفاده از آن باید همراه با دیگر استراتژی‌های محافظتی باشد تا خطر سمیت قلبی آنتراسیکلین‌ها به حداقل رسانده شود (۴۵).

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ممکن است با کاهش remodeling بطن چپ و محدود ساختن استرس اکسیداتیو سبب جلوگیری از کاردیوتوکسیسیته آنتراسیکلین‌ها شوند. آنژیوتانسین که یک پپتید سیستم رنین-آنژیوتانسین می‌باشد، نقش مهمی در آسیب قلبی ایجاد شده با آنتراسیکلین‌ها دارد. مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانت بوده و ممکن است سبب محافظت از اثرات سمی آنتراسیکلین‌ها شوند (۴۶). این داروها بدلیل توانایی در جلوگیری از remodeling قلبی و ممانعت از fibrogenesis جزو درمان‌های اصلی نارسایی قلبی محسوب می‌شوند. درمان با این داروها به‌محض مشاهده شواهد کاردیوتوکسیسیته ساب کلینیکال در اکوکاردیوگرافی یا افزایش سطح سرمی بیومارکرهای قلبی توصیه می‌شود (۴۷).

اثرات محافظت قلبی استاتین‌ها نیز می‌تواند به دلیل کاهش مرگ سلول‌های قلبی باشد. به نظر می‌رسد این اثرات سودمند را از طریق جلوگیری از فعالیت آنزیم توپوایزومراز ۲ بتا اعمال می‌کند. این آنزیم، آسیب به DNA را، از طریق تنظیم pro-oxidative NADPH اکسیداز، میانجی‌گری می‌نماید (۴۰). در واقع استاتین‌ها دارای پتانسیل بهبود تغییرات pro-oxidative، التهاب و فیروز ایجاد شده در زمینه آنتراسیکلین‌ها هستند (۴۸).

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های فوق به نظر می‌رسد که داروهای ماند؛ بتابلوکرها، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و استاتین‌ها در جلوگیری از سمیت قلبی ایجاد شده با آنتراسیکلین‌ها سودمند باشند. با توجه به تعداد کم مطالعات انجام‌شده و نیز تعداد محدود بیمارانی که هرکدام از تریال‌های بالینی شامل شدند، هنوز زود است که بتوان نتیجه این مطالعات را به جمعیت کل بیماران کانسری تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها تعمیم داد. با توجه به اینکه با پیشرفت اقدامات درمانی، طول عمر بیماران کانسری رو به افزایش می‌باشد، جلوگیری از عوارض قلبی در طول زمان در این بیماران اهمیت ویژه‌ای می‌یابد. در حال حاضر با روش‌های پیشگیری که در گایدلاین‌ها وجود دارد، هنوز عوارض قلبی به‌طور قابل‌توجهی در این بیماران، کنترل نشده است و درصد بالایی از این افراد علیرغم بهبودی از سرطان‌ها، همچنان با عوارض قلبی عروقی ناتوان‌کننده مواجه بوده یا به دلیل عوارض قلبی فوت می‌کنند. لذا با توجه به چشم‌انداز مثبتی که استفاده از این داروها در کاستن عوارض قلبی نشان می‌دهند، توصیه می‌شود مطالعات بیشتر با تعداد نمونه‌های بالاتر و مدت پیگیری‌های طولانی‌تر انجام شود که براساس آن‌ها امکان تعمیم نتایج مطالعات به جمعیت کلی و تصمیم‌گیری‌های بالینی میسر باشد. با توجه به اینکه سمیت قلبی دارویی در صورت آن که در مراحل اولیه تشخیص داده شود، به‌راحتی قابل‌پیشگیری و درمان می‌باشد، به سیاست‌گذاران بهداشتی توصیه می‌شود پیگیری‌های مکرر قلبی با اکوکاردیوگرافی و اندازه‌گیری بیومارکرهای قلبی حین شیمی‌درمانی با آنتراسیکلین‌ها و سایر داروهای دارای سمیت قلبی را جزو شروط ضروری حین درمان این بیماران قرار دهند تا بتوانیم گام مهمی در کاستن عوارض و مرگ‌ومیر این بیماران برداشته باشیم.

در تمام مطالعات انجام‌شده تعداد بیماران نسبتاً کم بود و محدودیت‌هایی در external validity وجود داشت. همچنین مدت پیگیری بیماران نیز ارزیابی سمیت مزمن آنتراسیکلین‌ها را ناممکن می‌ساخت. همچنین روش استاندارد یکسانی جهت اندازه‌گیری متغیرهای موردبررسی در مطالعات مختلف وجود نداشت (۴۴).

کاهش دوز، اپروچ اولیه برای جلوگیری از دیسفانکشن قلبی می‌باشد. هرچند تعداد زیادی از این بیماران با وجود آن که دوزهای کمتر از ۵۵۰ میلی‌گرم در مترمربع دریافت می‌کنند، دچار کاردیوتوکسیسیتی می‌شوند. در دهه‌های گذشته، محققین در تلاش بودند تا داروهای مشابهی بیابند که از نظر اثرگذاری و سمیت قلبی دارای پروفایل بهتری باشند. تریال‌های کلینیکی نشان دادند که داروهای اپیرویسین، ایدارویسین و میتوگزانترون دارای سمیت قلبی کمتری نسبت به دوکسوروبیسین هستند. روش دیگر استفاده از آنالوگ‌های لیپوزومال آنتراسیکلین‌ها برای کاهش سمیت قلبی با حفظ خواص آنتی‌نئوپلاستیک آن‌ها می‌باشد که این تأثیر را از طریق پرفیوژن انتخابی به بافت‌های تومور انجام می‌دهند (۴۶).

در حال حاضر تنها دارویی که اثر ثابت‌شده در جلوگیری از سمیت آنتراسیکلین‌ها دارد، داروی dexrazoxane می‌باشد که یک داروی متصل‌شونده به آهن می‌باشد که جلوی شکل‌گیری کمپلکس آهن و دوکسوروبیسین را می‌گیرد. هرچند بر اساس گایدلاین‌ها استفاده از آن به‌طور روتین توصیه نمی‌شود و تنها در مواردی که دوز جمعی دوکسوروبیسین در بزرگ‌سالان بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در مترمربع باشد، توصیه می‌شود (۴۴).

قبل از شروع کموتراپی، بیمار باید تحت ارزیابی کاملی از نظر عوامل خطر قلبی عروقی قرار گیرد و اکوکاردیوگرافی یا روش‌های تصویربرداری دیگر نیز قبل از شروع و در خلال درمان صورت گیرد تا بتوان با تشخیص به‌موقع از بروز اختلال در کارکرد قلبی پیشگیری کرد (۴۹).

جدول شماره ۱: مطالعات انجام شده بر روی نقش داروهای محافظت قلبی در بیماران مبتلا به کانسر کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها

نام نویسندگان	سال مطالعه	تعداد بیماران	نوع کانسر	نوع مطالعه	نوع دارو	دوز دارو	مدت پیگیری	نوع متغیر	تغییر متغیر در گروه کنترل	تغییر متغیر در گروه مداخله	معناداری
Geuna et al (۲۶)	۲۰۲۰	۱۰۳	بیماران مبتلا به سرطان سینه تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها و کاندید درمان با تراستوزوماب	تریال کلینیکی آینده‌نگر	انالاپریل و کارودیلول	۲/۵ میلی گرم دو بار در روز به ۱۰ میلی گرم دو بار در روز و ۳/۷۵ میلی گرم دو بار در روز به ۶/۲۵ میلی گرم دو بار در روز	یک سال	کسر تخلیه بطن چپ	۴ درصد بهبودی	۸ درصد بهبودی	۰/۰۰۴
Slowik et al (۲۷)	۲۰۲۰	۹۶	سرطان سینه کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها	تریال کلینیکی open-label آینده‌نگر	رامیپریل	۱۰ میلی گرم روزانه	یک سال	کسر تخلیه بطن چپ، تروپوئین I و N terminal pro brain natriuretic peptide	کاهش ۱۰ درصد در ۱۸/۵ درصد بیماران، عدم تغییر و سطح پایین تر	کاهش ۱۰ درصد کسر تخلیه در ۶/۳ درصد بیماران، عدم تغییر و سطح پایین تر	۰/۱۵ و ۰/۹۲ و ۰/۰۱
Nabati et al (۲۸)	۲۰۱۹	۸۹ بیمار	بیماران مبتلا به سرطان سینه کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها	راندوم یک سوکور	روزوآستاتین	۲۰ میلی گرم روزانه	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۵/۱۶ درصد	بدون تغییر	۰/۰۱۲
Abuosa et al (۲۹)	۲۰۱۸	۷۹ بیمار	بیماران کانسری تحت درمان با آنتراسیکلین	راندوم دوسوکور	کارودیلول	۶/۲۵-۲۵ میلی گرم	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۴ درصد	بدون تغییر	۰/۰۰۲
Cardinale et al (۳۰)	۲۰۱۸	۲۷۳ بیمار	بیماران کانسری تحت درمان با آنتراسیکلین	Open-label	انالاپریل	۲/۵-۱۰ میلی گرم دو بار در روز	یک سال	افزایش سطح تروپوئین به بیش از نرمال	۲۶ درصد	۲۳ درصد	۰/۵
Cochera et al (۳۱)	۲۰۱۸	۶۰ بیمار	بیماران مبتلا به سرطان سینه کاندید درمان با دوکسوروبیسین	راندوم	Nebivolol	۵ میلی گرم روزانه	شش ماه	کارکرد سیستول و دیاستول بطن چپ در اکوی speckle tracking و داپلر بافتی	اختلال قابل توجه	بدون تغییر	۰/۰۴ و ۰/۰۳
Diugosz-Danecka et al (۳۲)	۲۰۱۸	۹۷ بیمار	بیماران لنفوم غیر هوچکین کاندید درمان با آنتراسیکلین‌ها	آینده‌نگر در گروه مداخله، گذشته‌نگر در گروه کنترل	رامیپریل و بیزوپرولول	۱۰ میلی گرم روزانه	سه سال	مرگ و میر قلبی عروقی	۱۴/۵ درصد	هیچ مورد	کمتر از ۰/۰۵
Nabati et al (۳۳)	۲۰۱۷	۹۱ بیمار	زنان دچار سرطان سینه کاندید درمان با دوکسوروبیسین	راندوم یک سوکور	کارودیلول	۶/۲۵ میلی گرم دو بار روزانه	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۹/۴۶ درصد	بدون تغییر	کمتر از ۰/۰۰۱

جدول شماره ۱: مطالعات انجام شده بر روی نقش داروهای محافظت قلبی در بیماران مبتلا به کانسر کاندید درمان با آنتراسیکلین ها											
نام نویسندگان	سال مطالعه	تعداد بیماران	نوع کانسر	نوع مطالعه	نوع دارو	دوز دارو	مدت پیگیری	نوع متغیر	تغییر متغیر در گروه کنترل	تغییر متغیر در گروه مداخله	معناداری
Kim et al (۳۴)	۲۰۱۶	۶۱ موش	موش های آزمایشگاهی	تجربی	کارودیلول و رزواستاتین	۵-۱۰ میلی گرم به کیلوگرم و ۲/۵-۱۰ میلی گرم به کیلوگرم	هشت هفته	آزاد شدن تروپونین، فیروز بطن چپ و منحنی تغییر فشاریه تغییر زمان بطن چپ	کاهش فیروز و تروپونین کمتر با رزواستاتین	۰/۰۱۱	
Janbabai et al (۳۵)	۲۰۱۶	۶۹ بیمار	بیماران کانسری تحت درمان با آنتراسیکلین	راندوم یک سو کور	انالاپریل	۱۰ میلی گرم دو بار روزانه	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۱۳/۳ درصد	کمتر از ۰/۰۰۱	
Chotenimitkhun et al (۳۶)	۲۰۱۵	۵۱ بیمار	بیماران مبتلا به سرطان سینه، لوسمی و لنفوم کاندید درمان با آنتراسیکلین ها	کوهورت	استاتین ها		شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۶/۵ درصد	بدون تغییر ۰/۰۰۳	
Bosch et al (۳۷)	۲۰۱۳	۹۰	بدخیمی های خونی	راندوم	کارودیلول و انالاپریل	۲۵ میلی گرم و ۱۰ میلی گرم دو بار روزانه	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۳/۱ درصد	بدون تغییر ۰/۰۳۵	
Seicean et al (۲۵)	۲۰۱۲	۶۲۸ بیمار	زنان دچار سرطان سینه	مشاهده ای	استاتین ها	دوزهای متفاوت	۲/۵ سال	بستری با نارسایی قلبی	خطر ۰/۳ کمتر	۰/۰۳	
Acar et al (۳۸)	۲۰۱۱	۴۰ بیمار	بیماران کانسری تحت درمان با دوکسوروبیسین	راندوم	آتورواستاتین	۴۰ میلی گرم	شش ماه	کسر تخلیه بطن چپ	کاهش ۷ درصد	کمتر از ۰/۰۰۱	
Nakamae et al (۳۹)	۲۰۰۵	۴۰ بیمار	بیماران مبتلا به لنفوم غیر هوچکین	راندوم	والسارتان	۸۰ میلی گرم	یک هفته	دیامتر بطن چپ، فاصله QT و پهنای پهنای ناتیورتیک دهلیزی و مغزی	افزایش	بدون تغییر ۰/۰۰۱	

References

- Xu S, Jiayong Z, Li B, Zhu H, Chang H, Shi W, et al. Prevalence and clustering of cardiovascular disease risk factors among Tibetan adults in China: a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(6).
- Joshi R, Jan S, Wu Y, MacMahon S. Global inequalities in access to cardiovascular health care: our greatest challenge. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1817-1825.
- Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the US from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2128-2132.
- Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries. *Current problems in cardiology*. 2010;35(2):72-115.

5. Gaziano TA. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. *Health affairs*. 2007;26(1):13-24.
6. Sadeghi M, Haghdoost AA, Bahrampour A, Dehghani M. Modeling the burden of cardiovascular diseases in Iran from 2005 to 2025: The impact of demographic changes. *Iranian journal of public health*. 2017;46(4):506.
7. Mathers CD, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Geneva: World Health Organization. 2005.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.
9. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *European heart journal*. 2010;31(6):642-648.
10. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*. 2004;364(9438):937-952.
11. Maziak W, Critchley J, Zaman S, Unwin N, Capewell S, Bennett K, et al. Mediterranean studies of cardiovascular disease and hyperglycemia: analytical modeling of population socio-economic transitions (MedCHAMPS)—rationale and methods. *International journal of public health*. 2013;58(4):547-553.
12. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-1678.
13. Dans A, Ng N, Varghese C, Tai ES, Firestone R, Bonita R. The rise of chronic non-communicable diseases in southeast Asia: time for action. *The Lancet*. 2011;377(9766):680-689.
14. Kiani S, Bayanzadeh M, Tavalaei M, Hogg RS. The Iranian population is graying: are we ready? 2010.
15. Naghavi M, Abolhassani F, Pourmalek F, Lakeh MM, Jafari N, Vaseghi S, et al. The burden of disease and injury in Iran 2003. *Population health metrics*. 2009;7(1):1-21.
16. Forouzanfar MH, Sepanlou SG, Shahrz S, Dicker D, Naghavi P, Pourmalek F, et al. Evaluating causes of death and morbidity in Iran, global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2010. *Archives of Iranian medicine*. 2014;17(5):0.
17. 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. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-1093.
18. Zhang J, Cui X, Yan Y, Li M, Yang Y, Wang J, et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *American journal of translational research*. 2016;8(7):2862.
19. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1154-1156.
20. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*. 2012;18(11):1639-1642.
21. Nabati M, Janbabai G, Faghihinia M, Borhani S. Left Ventricular Diastolic Function after Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;25(134):12-19.
22. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg, SA, DePinho R. A. & Weinberg, R. A. (Eds). (2011). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology* (9th ed. pp. 404–407). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
23. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(3):213-220.
24. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;53(2):105-113.
25. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart

- failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2384-2390.
26. Geuna E, Lombardi P, Martinello R, Garino D, Bonzano A, Galizia D, et al. Treatment with Beta-Blockers and ACE-Inhibitors in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Trastuzumab-Based Therapy and Developing Mild Cardiac Toxicity: A Prospective Study. *Cancers*. 2020;12(2):327.
 27. Słowik A, Jagielski P, Potocki P, Streb J, Ochendusko S, Wysocki P, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study. *Kardiologia Pol.* 2020;78(2):131-137.
 28. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2019;24(3):233-241.
 29. Abuosa AM, Elshiekh AH, Qureshi K, Abrar MB, Kholeif MA, Kinsara AJ, et al. Prophylactic use of carvedilol to prevent ventricular dysfunction in patients with cancer treated with doxorubicin. *Indian heart journal*. 2018;70:S96-100.
 30. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European journal of cancer*. 2018;94:126-137.
 31. Cochera F, Dinca D, Bordejevic DA, Citu IM, Mavrea AM, Andor M, et al. Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer management and research*. 2018;10:2071-2081.
 32. Długosz-Danecka M, Gruszka AM, Szmit S, Olszanecka A, Ogórka T, Sobociński M, et al. Primary cardioprotection reduces mortality in lymphoma patients with increased risk of anthracycline cardiotoxicity, treated by R-CHOP regimen. *Chemotherapy*. 2018;63(4):238-245.
 33. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2017;69(5):279-285.
 34. Kim Y-H, Park S-M, Kim M, Kim SH, Lim S-Y, Ahn J-C, et al. Cardioprotective effects of rosuvastatin and carvedilol on delayed cardiotoxicity of doxorubicin in rats. *Toxicology mechanisms and methods*. 2012;22(6):488-498.
 35. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular toxicology*. 2017;17(2):130-139.
 36. Chotenimitkhun R, D'Agostino Jr R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):302-307.
 37. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355-2362.
 38. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):988-989.
 39. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(11):2492-2498.

40. Dessalvi CC, Deidda M, Mele D, Bassareo PP, Esposito R, Santoro C, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2018;19(7):315-323.
41. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2013;14(3):228-234.
42. Hequet O, Le Q, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(10):1864-1871.
43. Park M, Steinberg SF. Carvedilol prevents redox inactivation of cardiomyocyte B1-adrenergic receptors. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(4):521-532.
44. Barbosa RR, Bourguignon TB, Torres LD, Arruda LS, Jacques TdM, Serpa RG, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in adults: systematic review on the cardioprotective role of beta-blockers. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018;64(8):745-754.
45. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chahine A, Ahmed S, et al. Meta-analysis of carvedilol for the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(11):1959-1964.
46. Pfeffer B, Tziros C, Katz RJ. Current concepts of anthracycline cardiotoxicity: pathogenesis, diagnosis and prevention. *British journal of cardiology*. 2009;16(2):85-89.
47. Pinter M, Kwanten WJ, Jain RK. Renin–Angiotensin System Inhibitors to Mitigate Cancer Treatment–Related Adverse Events. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(16):3803-3812.
48. Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell death & disease*. 2018;8(1):e2564.
49. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Expert opinion on drug safety. 2017;16(9):1021-1038.