

بررسی تأثیر گرانسترون بر ECG بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی

دکتر پیام آزاده^{۱*}، دکتر اسدالله علیدوستی^۲، دکتر فرناز تسلیمی^۳، مهندس ناصر ولایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به بروز تهوع و استفراغ در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی و مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده HT_3 ۵ مثل گرانسترون برای جلوگیری از این عارضه و وجود بعضی گزارش‌های مبنی بر بروز تغییرات ECG در این بیماران و کاستی‌های تحقیقات قبلی، به منظور تعیین تأثیر گرانسترون بر ECG بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی، این تحقیق در مراجعین به بیمارستان امام حسین در سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۵۴ بیمار انجام گرفت. مواردی که باعث مداخله می‌شد، از مطالعه خارج گردید. تغییرات ECG در این بیماران شامل شاخص‌های فواصل PR، QRS، QTc و تعداد ضربانات قلبی قبل و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق گرانسترون بررسی و با آماره‌های تی مزدوج و مان ویتنی مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: به دنبال تزریق گرانسترون در بیماران تحت شیمی درمانی، فواصل PR و QTc افزایش پیدا کردند و تعداد ضربانات قلبی کاهش یافت. اما تفاوتی در تغییرات ECG بر حسب نوع رژیم شیمی درمانی (با یا بدون آنتراسایکلین)، نوع سرطان (پستان و غیرپستان) و سن (کمتر و بیشتر از ۵۰ سال) وجود نداشت. در ضمن فواصل QRS تغییر معنی‌دار از لحاظ آماری در این بیماران پیدا نکرد.

نتیجه‌گیری: گرانسترون موجب تغییرات ECG به صورت طولانی شدن فواصل PR و QTc و کاهش تعداد ضربانات قلبی می‌شود. بنابراین مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان تحت شیمی درمانی از لحاظ وضعیت قلبی و داروهای مصرفی، هنگام دریافت گرانسترون امری کاملاً منطقی و ضروری است.

واژگان کلیدی: گرانسترون، الکتروکاردیوگرام، سرطان

مقدمه

آیا واقعاً گرانسترون در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی موجب تغییرات ECG می‌شود؟ تعداد مطالعات گزارش شده در پاسخ به این سؤال ۶ مورد بوده است. اما این تحقیقات کاستی‌هایی را از قبیل محدود بودن موارد گزارش، تعداد نمونه‌های کم از ۱۲ نمونه (۳) تا ۴۳ نمونه که صرفاً در گروه سنی اطفال انجام شده بود داشته‌اند (۵). با توجه به روند رو به افزایش بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی و الزامات مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده HT_3 ۵ از جمله گرانسترون، متداول‌ترین داروی مصرفی در ایران، و به منظور تعیین تأثیر مصرف گرانسترون بر تغییرات ECG بیماران سرطانی تحت

یکی از نگرانی‌ها در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی و دریافت کننده آنتاگونیست‌های گیرنده HT_3 ۵ از جمله گرانسترون، تغییرات ECG ناشی از آنها است (۱). اولین بار دکتر بالزر تغییرات ECG ناشی از این داروها را در این بیماران بررسی کرد (۲). در یک مطالعه بروز تغییرات در بعضی از شاخص‌های ECG در ۳۳ درصد موارد گزارش شده است (۳). در حال حاضر در ایران، گزارشی از بروز تغییرات ECG به دنبال مصرف این دارو نداریم یا حداقل در دسترس قرار نگرفته است. اما اگر این تغییرات بروز کند، به خصوص در مورد شاخص QTc امکان مرگ بیماران وجود دارد (۴).

*۱. نویسنده مسؤول: استادیار رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبات: تهران، میدان امام حسین، اول خیابان شهید مدنی، نظام آباد سابق، بیمارستان امام حسین. E-mail: payazad@yahoo.com

۲. استادیار رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. متخصص رادیوتراپی و انکولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. ۴. عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

شیمی درمانی این تحقیق بر روی بیماران مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان امام حسین در سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام گرفت. تعداد ۵۴ بیمار که به طور مستمر مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. همه این بیماران گزارش پاتولوژی مبنی بر سرطان داشتند و شیمی درمانی را بر حسب اندیکاسیون شامل رژیم حاوی آدریامایسین یا فاقد آن دریافت داشتند (۶) و مطابق روال به منظور پیشگیری از تهوع و استفراغ اندیکاسیون مصرف گرانسترون را داشتند. بیمارانی که قبلاً شیمی درمانی شده بودند، قبلاً رادیوتراپی شده بودند، سابقه بیماری قلبی داشتند، در حال مصرف داروهای دیگر بودند، آزمون‌های آزمایشگاهی الکترولیت‌های سرم (سدیم، پتاسیم، کلسیم) و عملکرد کبدی (آلبومین، LDH، آلکالین فسفاتاز، SGPT و SGOT) و عملکرد کلیوی (اوره و کراتینین) مختل داشتند، از مطالعه خارج شدند.

پس از اخذ موافقت کتبی بیماران برای طرح، با دستگاه Cardimax ۲۱۱۱-Fx نوار قلبی گرفته می‌شد. شاخص‌های PR، QRS، QTc و ضربانات قلبی ECG بیماران توسط متخصص قلب تعیین و در فرم اطلاعاتی یک ثبت می‌گردید. در این فرم، همچنین خصوصیات سن، جنس، نوع سرطان و رژیم شیمی درمانی آنها ثبت می‌شد. داروی گرانسترون ساخت کارخانه Roche با دوز $10 \mu\text{kg}$ به روش داخل وریدی در عرض ۳۰ ثانیه، پنج دقیقه قبل از شروع تزریق داروهای شیمی درمانی تجویز شد (۷). بیماران تا ۹۰ دقیقه پیگیری می‌شدند. در این زمان مجدداً شاخص‌های ECG با همان دستگاه اندازه‌گیری و وضعیت آنها در فرم اطلاعاتی دو ثبت می‌گردید. داده‌های فرم‌های اطلاعاتی یک و دو طبقه‌بندی و استخراج شدند و میزان و تغییرات هر یک از شاخص‌های چهارگانه ذکر شده محاسبه شد و با آماره‌های تی مزدوج و مان و تینی مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۵۴ نفر انجام گرفت. تعداد ۴۸ نفر (۸۸/۹٪) زن و ۶ نفر (۱۱/۱٪) مرد بودند. سن بیماران 47 ± 12 بود و از حداقل ۲۵ تا

جدول ۱- میزان شاخص‌های ECG بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی بر حسب زمان‌های دریافت گرانسترون

شاخص‌های ECG	فاصله PR (ms)	فاصله QRS (ms)	فاصله QTc (ms)	تعداد ضربانات قلبی
مراحل بررسی	(ms)	(ms)	(ms)	(ضربه در دقیقه)
قبل از تزریق	156 ± 22	$67/4 \pm 22$	432 ± 31	81 ± 12
بعد از تزریق	174 ± 23	$67/7 \pm 22/4$	451 ± 35	76 ± 11
تفاوت				
میزان	$18 \pm 16/3$	$0/37 \pm 2/7$	19 ± 30	$5 \pm 7/5$
درصد	$11/5$	$0/54$	$4/4$	$6/2$

جدول ۲- میزان تغییرات شاخص‌های ECG بر حسب عوامل مرتبط

شاخص‌های ECG	فاصله PR (ms)	فاصله QRS (ms)	فاصله QTc (ms)	تعداد ضربانات قلبی
عوامل مرتبط	(ms)	(ms)	(ms)	(ضربه در دقیقه)
نوع شیمی درمانی				
فاقد آنتراسایکلین (N=۱۷)	19 ± 14	۰	19 ± 27	$5/5 \pm 11$
دارای آنتراسایکلین (N=۳۷)	18 ± 17	$0/54 \pm 3/2$	23 ± 23	$4/9 \pm 5/3$
نوع سرطان				
پستان (N=۴۱)	18 ± 16	$0/48 \pm 3/1$	19 ± 31	$5/4 \pm 5/1$
سایر موارد (N=۱۳)	18 ± 14	۰	18 ± 27	4 ± 12
سن				
کمتر از ۵۰ سال (N=۳۱)	$0/37 \pm 2/1$	$0/37 \pm 2/1$	19 ± 26	$5/2 \pm 7/1$
بیشتر از ۵۰ سال (N=۱۳)	19 ± 16	۰	22 ± 19	$5/5 \pm 12$

را نشان داد. ضعف این تحقیقات نیز تعداد کم نمونه‌ها، ۳۰ مورد در مطالعه ژانتونن و ۱۷ مورد در مطالعه آپارو و زمان نامناسب برای بررسی تغییرات ECG در مطالعه ژانتونن (بلافاصله بعد از تزریق داروی شیمی درمانی) بود.

ضعف این تحقیق نیز نداشتن گروه شاهد که این دارو را دریافت نمی‌کردند بود. اما به دلایل اخلاقی ما نمی‌توانستیم بیماران را از دریافت این دارو محروم کنیم چون بروز تهوع و استفراغ در بیش از ۹۰ درصد دریافت کنندگان شیمی درمانی اتفاق می‌افتد (۱۱). یا نمی‌توانستیم در گروه شاهد داروی دیگری تجویز کنیم چون داروهای دیگر نیز عوارض دیگری داشتند. بنابراین ناچاراً روی یک گروه تحقیق انجام شد و کاستی‌های مخصوص این نوع طراحی را داشت ولی در عوض مطالعه بر روی نمونه نسبتاً بالایی بود و دامنه سنی ۵۵ سال با جنسیت مختلف و سرطان‌های مختلف را در بر می‌گرفت. حال سؤال این است که چرا این دارو روی شاخص‌های فاصله PR، فاصله QTc و تعداد ضربانات قلبی اثر کرد اما روی شاخص فاصله QRS اثر نکرد؟

براساس یک مطالعه برون تنی (۱۲) گرانیترون هم کانال‌های سدیمی و هم کانال‌های پتاسیمی میوسیت‌های قلب را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بنابراین می‌تواند فواصل PR، QRS، QTc و JT را طولانی کند اما چرا در مطالعه حاضر فاصله QRS طولانی نشد، همچنان در پرده ابهام باقی مانده است.

در یک جمع‌بندی به نظر می‌رسد که گرانیترون موجب تغییرات ECG می‌شود و در این صورت شاید مراقبت از بیمار از لحاظ وضعیت قلبی و داروهای دریافتی امری کاملاً منطقی و ضروری باشد. به علاوه تحقیق نشان داد که تغییرات ECG با نوع رژیم شیمی درمانی (با یا بدون آنتراسایکلین) و با نوع سرطان (پستان و غیر از آن) و با سن (زیر ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال) تغییر نکرد. به عبارت دیگر، بروز عارضه ECG جدای از خصوصیات نوع سرطان، نوع رژیم شیمی درمانی و خصوصیات فردی بود و این توجیه‌کننده علت این واقعه است که به عصب دهی واگ قلب و بلوک گیرنده‌های سروتونین بر روی اعصاب واگ توسط آنتاگونیست‌های گیرنده ۵HT₃ مربوط می‌شود.

حداکثر ۸۰ سال سن داشتند. سی و یک بیمار (۵۷/۴٪) سن زیر ۵۰ سال و ۲۳ بیمار (۴۲/۶٪) سن بالای ۵۰ سال داشتند. چهل و یک مورد (۷۵/۹٪) سرطان پستان و ۱۳ مورد (۲۴٪) سرطان‌های غیر از پستان داشتند. هفده مورد (۳۱/۴٪) رژیم فاقد آنتراسایکلین و ۳۷ مورد (۶۸/۵٪) رژیم حاوی آنتراسایکلین دریافت کردند.

میزان شاخص‌های ECG بیماران برحسب مراحل بررسی در جدول ۱ ارایه گردید و نشان می‌دهد که در بیماران تحت مطالعه به دنبال تزریق گرانیترون، فاصله PR به طور متوسط ۱۸ واحد یا به میزان ۱۱/۵ درصد افزایش یافت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0/0001$)، فاصله QRS تغییر معنی‌داری از لحاظ آماری نداشت ($p < 0/3$)، فاصله QTc به طور متوسط ۱۹ واحد و به میزان ۴/۴ درصد افزایش یافت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0/0001$) و تعداد ضربانات قلبی نیز به طور متوسط ۵ واحد به میزان ۶/۲ درصد کاهش یافت که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p < 0/0001$).

نقش عوامل مرتبط با تغییرات ECG پس از دریافت گرانیترون شامل نوع رژیم شیمی درمانی (دریافت و عدم دریافت آنتراسایکلین)، نوع سرطان (پستان، غیرپستان) و سن (کمتر و بیشتر از ۵۰ سال) در جدول ۲ ارایه گردید و نشان می‌دهد که میزان تغییرات ECG بر حسب این ۳ عامل اختلاف معنی‌داری نداشته است ($p < 0/7$). به عبارت دیگر، داروی گرانیترون در بیماران تحت شیمی درمانی صرف نظر از خصوصیات فردی، نوع سرطان و رژیم شیمی درمانی تأثیر خود را داشته است.

بحث

تحقیق نشان داد که مصرف داروی گرانیترون در بیماران سرطانی دریافت‌کننده شیمی درمانی موجب تغییرات شاخص فواصل PR و QTc و تعداد ضربانات قلبی شده اما روی QRS اثری نداشته است. تحقیقات قبلی تغییرات شاخص‌های ECG در بیماران تحت شیمی درمانی را نشان داده بودند (۸ و ۳). ضعف این تحقیقات کم بودن تعداد نمونه‌ها و انجام مطالعه در بیماران دریافت‌کننده یک نوع شیمی درمانی خاص (سیس پلاتین با دوز بالا) است.

تحقیقات قبلی که نمایانگر عدم تغییرات شاخص‌ها بودند، عبارتند از مطالعه آپارو مطالعه ژانتونن (۱۰) که البته فقط افزایش فاصله PR

REFERENCES

1. Devita, Hellman, Rosenberg. Cancer Principle and Practice of Oncology, 6th Edition, 2001; 2869-74.
2. Baltzer L, Kris MG, Hinkley L. Reversible electrocardiographic interval prolongations following the specific serotonin antagonists ondansetron and dolasetron mesylate. Proc Am Soc Clin oncol 1994; 13: 433a.

3. Watanabe H, Hasegawa A, Shinozaki T. Possible cardiac side effect of granisetron, an antiemetic agent, in patients with bone and soft tissue sarcoma receiving cytotoxic chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35: 278-82.
4. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JTC. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888-94.
5. Buykavci M, Olgun H, Ceviz N. The effects of ondansetron and granisetron on electrocardiography in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 201-204.
6. Devita, Hellman Rosenberg, *Cancer Principle and Practice of Oncology* 7th edition, 2005; 384-7.
7. Perez EA, Lembersky B, Kaywin P. Comparable safety and antiemetic efficacy of a brief (3-second bolus) intravenous granisetron infusion in breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer Sci Am* 1998; 4:52-8.
8. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M. A double-blind, randomized trial of antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 32A: 807-3.
9. Aupro M, Bourke JP. Rapid intravenous administration of granisetron prior to chemotherapy is not arrhythmogenic: results of a pilot study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 927-31.
10. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996; 37: 502-4.
11. Derita, Hellman, Rosenberg, *Cancer Principle and Practice of Oncology*; 7th ed. 2005; pp: 2515-17.
12. Kurysher Y, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Ramped D. Interactions of the 5-hydroxytryptaminic antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 614-20.