

The rate of cardiac complications in patients receiving a 24-hour dose of 5-fluorouracil

Mostafa Davoodnataj¹, Mohsen Vakili Sadeghi^{2*}, Naghmeh Zieaie Amiri³, Majid Nabipour⁴, Hemmat Gholinia Ahangar⁵

¹Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

²Clinical Research Development Unit of Ayatollah Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³Department of Cardiology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴Department of Internal Medicine, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵Health Research Institute, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 21 Jan 2023

Accepted: 13 Mar 2023

ePublished: 15 Oct 2023

Keywords:

- Fluorouracil
- Chemotherapy
- Neoplasms
- Cardiotoxicity

Abstract

Background. Cardiotoxicity caused by fluoropyrimidines is an uncommon but potentially fatal complication. Its frequency has been 1.6 to 19% in previous studies. But there are no accurate statistics in Iran. The aim of this study was to determine the rate of cardiac complications of 5-fluorouracil (5-FU) infusion.

Methods. This prospective study was conducted in patients with gastrointestinal cancers who underwent chemotherapy with regimens containing 24-hour infusion of 5-FU at Rohani Hospital of Babol. Patients with a history of radiation therapy to the chest or epigastrium or suffering from COVID-19 disease in the last 6 weeks were excluded from the study. Each patient was examined in 2 cycles of chemotherapy. In case of complications, cardiac examinations including examination, electrocardiogram, echocardiography and if necessary, coronary angiography were done. Data analysis was done with SPSS26 software using descriptive indices and Fisher exact test (significance \leq 0.05).

Results. In sixty one patients, 122 courses of chemotherapy were evaluated. Underlying cancer was colorectal cancer in 32 patients, stomach cancer in people. Eight patients (13.11%) had cardiac complication, in eleven chemotherapy cycles, included 7 cases of chest pain and one case of each of complications of myocardial infarction, pulmonary edema and pericarditis. Four out of 8 patients suffered from complications only in the first round, one only in the second round and three patients in both rounds of chemotherapy ($P=0.004$). The incidence rate of complications in patients without a history of heart disease was 8.7% and in patients with a history of heart disease 26.7% ($P=0.073$), in non-smokers 10% and in smokers 30% ($P=0.084$). It was 10.6% in non-diabetic patients and 21.4% in diabetic patients ($P=0.294$).

Conclusion. Cardiac complications are common in 24-hour injection of 5-fluorouracil. A patient who has a heart complication once, might have a higher probability of having a complication in the next cycles.

Practical Implications. Due to the high prevalence of cardiac complications of 24-hour fluorouracil infusion, especially in patients with a history of heart disease, careful cardiac monitoring during hospitalization is recommended.

How to cite this article: Davoodnataj M, Vakili Sadeghi M, Zieaie Amiri N, Nabipour M, Gholinia Ahangar H. The rate of cardiac complications in patients receiving a 24-hour dose of 5-fluorouracil. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2023;45(5): . doi: 10.34172/mj.2023.044. Persian.

*Corresponding author; Email: mvakili89@gmail.com

© 2023 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Extended Abstract

Background

Cardiotoxicity caused by fluoropyrimidines is an uncommon but potentially fatal complication. Cardiotoxicity related to 5-Fluorouracyl (5-FU) has been varied in previous studies from 1.6%, which is uncommon, to 19%, which is considered common. Chest pain, typical or atypical, without myocardial infarction, is the most common complication and coronary arteries vasospasm is the most common mechanism, that has been reported. As our knowledge, there are no exact statistics in Iran. The aim of this study is to determine the frequency of cardiac complications of 5-fu infusion and its possible risk factors in gastrointestinal cancers in Ayatollah Rouhani teaching Hospital of Babol, Mazandaran province, Iran.

Methods

The cross-sectional prospective study was conducted on hospitalized patients suffering from gastrointestinal cancers in Ayatollah Rouhani teaching Hospital of Babol from February 2022 to September 2022. Patients were treated with a combination of chemotherapy containing 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX) or 5-FU and irinotecan (FOLFIRI) or 5-FU and docetaxel and oxaliplatin (FLOT) regimens that containing 24-48 hours infusion of 5-FU. Most cases of FLOT regimen were modified by 48 hours infusion of 5-FU instead of 24 hours infusion. Gastrointestinal cancers include adenocarcinoma of esophagus, stomach, pancreas and colon. Patients who had a history of radiotherapy to the chest or epigastric area or had not received second chemotherapy cycle after first cycle, due to a reason other than cardiac complication, were excluded from the study. Also due to possible thrombogenic effects of COVID-19 disease in previous studies, the patients who had a history of this disease during the six weeks before chemotherapy were excluded from the study. Each patient was evaluated in 2 chemotherapy cycles. The patients were evaluated in the first to a maximum of fifth cycle of chemotherapy, for the first and second rounds of the study. In case of probable cardiac complications, heart investigations including

physical examination, electrocardiogram, laboratory tests and echocardiography and if necessary coronary angiographies were performed. The data was analyzed by Spss v26 software with descriptive indices including frequency, mean and standard deviation, Chi-square and fisher exact tests.

Results

During seven months that this study was conducted, sixty one patients were evaluated during 122 cycles of chemotherapy, of which 36 persons (59%) were men and 25 (41%) were women. The age range of patients was between 35 and 84 years. Mean age of the patients was 61.42 years. Underlying cancer was colorectal in 32(52.5%) patients, stomach cancer in 24(39.3%) patients, pancreatic in 4(4.9%) patients and esophageal in 2(3.3%) patients. In terms of underlying diseases of coronary arteries, 14(22%) people had diabetes, 22(36%) had hypertension, 14(24.6%) patients had a history of cardiovascular disease, 7 (11.5%) patients had hyperlipidemia and 10 (16.4%) people were smokers. Eight patients (13.11%) had cardiac complications on eleven cycles, including 7 cases of chest pain, one case of myocardial infarction, one case of bradycardia, one case of acute pulmonary edema and one case of pericarditis. Six (75%) of eight patients had developed cardiac complication in first cycle of chemotherapy. Four out of eight patients had cardiac complications only in the first round of the study, one only in the second round and three patients in both rounds ($P=0.004$). The rate of complications was 8.7% in patients without a history of heart disease and 26.7% in patients with a history of heart disease ($P=0.073$), was 10% in non-smokers and 30% in smokers ($P=0.084$), 10.6% in non-diabetic people and 21.4% in diabetic people ($P=0.294$). Frequency of cardiotoxicity in the recipients of FOLFOX regimen was 15.6% and of FOLFIRI regimen was 16.7% and of FLOT regimen was zero ($P=0.404$), in the recipients of the first cycle of chemotherapy was 17% and in the other cycles was 6.45% ($P=0.241$). Comparison of different doses of 5-FU on frequency of cardiac complication did not show statistically significant difference. Three (15.8%) out of 16

patients with equal or less than 55 years old and five (12%) out of 37 patients with more than 55 years old had cardiac complications ($P=0.677$). Also, five (12%) of male patients and three (14%) of female patients had complication ($P=0.83$).

Conclusion

According to the results of this study, the frequency of heart complications in gastrointestinal cancer patients receiving 24-hour infusion of 5-Fluorouracil based chemotherapy regimen is common (13.11%) in our center and chest pain without myocardial infarction is the most common complication. The patients who did not suffer from

cardiac complications in the first cycle of chemotherapy are less likely to develop cardiac complication in the next cycles. The patients who developed cardiac complications in one cycle of 5-FU based chemotherapy are more likely to develop cardiac complications in the subsequent cycles and need close cardiac monitoring. Probably cardiac complication is higher in patients who have a history of heart disease or are smokers, but age and gender of the patients, the other risk factors of coronary heart disease and the type of 5-FU based chemotherapy regimen do not affect the frequency of heart complications.

"میزان عوارض قلبی در بیماران دریافت کننده دوز ۲۴ ساعته داروی ۵-فلوروراسیل"

مصطفی داود نتاج^۱، محسن وکیلی صادقی^{۲*}، نغمه ضیایی امیری^۳، مجید نبی پور^۴، همت قلی نیا آهنگر^۵

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۲ واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت‌اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۳ گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۴ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۵ پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

چکیده

زمینه. سمیت قلبی ناشی از فلوروپیریمیدین ها یک عارضه ناشایع اما بالقوه کشنده است. فراوانی آن در مطالعات قلبی ۱/۶ تا ۱۹ درصد بوده است. اما آمار دقیقی در ایران وجود ندارد. هدف این مطالعه تعیین میزان عوارض قلبی انفوژیون ۵-فلوروراسیل است.

روش کار. این مطالعه آینده نگر در بیماران مبتلا به کانسره‌های گوارشی که بیمارستان روحانی بابل تحت شیمی درمانی با رژیم‌های حاوی انفوژیون ۲۴ ساعته ۵-FU قرار گرفتند، انجام شد. بیماران با سابقه رادیوتراپی به قفسه سینه یا ایپی‌گاستر یا ابتلا به بیماری کووید ۱۹ در ۶ هفته گذشته از مطالعه خارج شدند. هر بیمار در ۲ دوره شیمی درمانی بررسی شد. در صورت بروز عارضه، بررسی‌های قلبی شامل معاینه، نوار قلب، اکوکاردیوگرافی و در صورت لزوم آتریوگرافی عروق کرونر انجام شد. توصیف و تحلیل اطلاعات به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و با استفاده از شاخص‌های توصیفی و آزمون آماری دقیق فیشر در سطح معناداری ۰/۰۵ و کمتر انجام پذیرفت.

یافته‌ها. در شصت و یک بیمار، ۱۲۲ دوره شیمی درمانی بررسی شد. سرطان زمینه‌ای در ۳۲ بیمار، کانسر کولورکتال و در ۲۴ نفر، کانسر معده بود. در یازده دوره شیمی درمانی، تعداد هشت بیمار (۱۳/۱۱٪) دچار عارضه قلبی شدند که شامل ۷ مورد درد قفسه سینه و یک مورد هریک از عوارض انفارکتوس میوکارد، برادیکاردی، ادم ریوی حاد و پریکاردیت بوده است. چهار بیمار از ۸ بیمار فقط در اولین نوبت، یک نفر فقط در دومین و سه بیمار در هر دو نوبت شیمی درمانی دچار عوارض شدند ($P=0/004$). میزان بروز عوارض در بیماران بدون سابقه بیماری قلبی ۸/۷ درصد و در بیماران با سابقه بیماری قلبی ۲۶/۷ درصد ($P=0/073$)، در بیماران غیرسیگاری ۱۰ درصد و در افراد سیگاری ۳۰ درصد ($P=0/084$)، در بیماران غیردیابتی ۱۰/۶ درصد و در افراد دیابتی ۲۱/۴ درصد ($P=0/294$) گزارش شده است.

نتیجه گیری. عوارض قلبی در تزریق ۲۴ ساعته داروی ۵-فلوروراسیل شایع است. بیماری که یک بار دچار عارضه قلبی شود، احتمال بیشتری برای بروز عارضه در سیکل‌های بعدی دارد.

پیامدهای عملی. از آنجا که عارضه قلبی انفوژیون ۲۴ ساعته فلوروراسیل، مخصوصاً در بیماران با سابقه بیماری قلبی شایع است، مونیتورینگ قلبی این بیماران در طی بستری توصیه می‌شود.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱
پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲
انتشار برخط: ۱۴۰۲/۰۷/۲۳

کلید واژه‌ها:

- Fluorouracil
- شیمی درمانی
- سرطان
- عوارض قلبی

مقدمه

۵-فلوروراسیل (۵-FU) سومین داروی شیمی درمانی رایج در درمان بدخیمی‌های توپیر مانند سرطان‌های سر و گردن و دستگاه گوارش در سراسر جهان است.^۱ ۵-FU بعد از آنتراسایکلین‌ها دومین داروی شایع ایجاد کننده سمیت قلبی است.^{۲،۳} میزان بروز سمیت قلبی مرتبط با فلوروپیریمیدین‌ها در مطالعات مختلف از ۱ تا ۱۹ درصد گزارش شده است.^{۳-۴}

شایع‌ترین تظاهر سمیت قلبی، درد قفسه سینه است که به صورت درد غیرمعمول قفسه سینه، آنژین در هنگام فعالیت یا استراحت و سندرم‌های حاد کرونری مانند انفارکتوس میوکارد ظاهر می‌شود. سایر تظاهرات کمتر شایع سمیت قلبی شامل فیبریلاسیون دهلیزی (AF) و سایر آریتمی‌ها، میوکاردیت و پریکاردیت، نارسایی قلبی و حتی مرگ است.^۵ سمیت قلبی فلوروپیریمیدین معمولاً

* نویسنده مسؤول: ایمیل: mvakili89@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

وارد مطالعه شدند. بیماران در نوبت اول تا حداکثر نوبت پنجم دریافت FU-۵ وارد مطالعه شدند. سرطان‌های گوارشی شامل سرطان معده، پانکراس و کولون بودند. رژیم شیمی درمانی شامل ترکیب FU-۵ با اگزالیپلاتین (FOLFOX)، ترکیب FU-۵ با ایرینوتکان (FOLFIRI) یا ترکیب FU-۵ با اگزالیپلاتین و دوستاکسل (FLOT) بود. بسته به نوع رژیم شیمی درمانی، ۵-فلوروووراسیل طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت انفوژیون شد. بیشتر موارد در رژیم FLOT تزریق FU-۵ به جای ۲۴ ساعت در طی ۴۸ ساعت انجام شد. هر بیمار در ۲ بار تزریق بررسی شد. تمام بیماران طی بررسی‌های قبل از شروع شیمی‌درمانی، توسط متخصص قلب ویزیت شدند و اجازه شیمی‌درمانی به آنها داده شد. بیماران که سابقه رادیوتراپی به قفسه سینه و اپی‌گاستر داشتند و بیماران که به هر علت در دومین بار مطالعه شرکت نکردند از مطالعه خارج شدند. همچنین به علت اثرات احتمالی ترومبوژنیک بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) در مطالعات قبلی^{۲۱} بیماران که سابقه ابتلاء به این بیماری در ۶ هفته قبل از شیمی‌درمانی را داشتند از مطالعه خارج شدند. اطلاعات بیماران در پرسش‌نامه تهیه شده توسط مجریان، جمع‌آوری شد و شامل اطلاعات دموگرافیک، عوامل خطر بیماری قلبی عروقی (مثل دیابت، BMI، فشارخون بالا و...)، نوع سرطان، رژیم شیمی‌درمانی و نوع عارضه قلبی بود. بیماران که حین یا بعد از دریافت وریدی FU-۵، در بیمارستان دچار علائم قلبی عروقی مثل درد قفسه سینه، تنگی نفس، تپش قلب و تعریق سرد شدند تحت بررسی‌های قلبی شامل شرح حال، معاینه بالینی، نوار قلب، آزمایش تروپونین، اکوکاردیوگرافی و در موارد لزوم بر اساس تشخیص متخصص قلب، آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند. داده‌ها پس از جمع‌آوری در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ وارد شد و با شاخص‌های آماری فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار توصیف شده و روابط آماری با تست دقیق فیشر آنالیز شد.

یافته‌ها

مطالعه به مدت هفت ماه طول کشید و بعد از اعمال معیارهای ورود و خروج، ۶۱ بیمار بررسی شدند. دامنه سنی ۳۵ تا ۸۴ سال با میانگین $61/42 \pm 11/70$ سال بود. از این تعداد، ۳۶ بیمار (۵۹ درصد) مرد و ۲۵ نفر (۴۱ درصد) زن بودند. سرطان زمینه‌ای در ۳۲ بیمار (۵۲/۵ درصد) سرطان کولورکتال و در ۲۴ نفر (۳۹/۳ درصد) سرطان معده بود. از نظر بیماری زمینه‌ای ۱۴ نفر (۲۳ درصد) مبتلا به دیابت، ۲۲ نفر (۳۶ درصد) مبتلا به پرفشاری خون، ۱۵ نفر (۲۴/۶ درصد) سابقه بیماری قلبی و ۱۰ نفر (۱۶/۴ درصد)

در اولین چرخه تجویز رخ می‌دهد. زمان متوسط شروع علائم ۱۲ ساعت پس از شروع انفوژیون است، اگرچه سمیت قلبی می‌تواند در هر زمانی در طول انفوژیون یا حتی تا ۱ تا ۲ روز پس از انفوژیون رخ دهد.^{۱۶} مکانیسم‌های متعددی مسؤول سمیت قلبی FU-۵ هستند. دو مکانیسم احتمالی مهم‌تر، ایسکمی و سمیت مستقیم میوکارد هستند. یک نظریه قوی برای ایجاد ایسکمی، اسپاسم عروق کرونر است.^{۱۷} همچنین ۵-فلوروووراسیل با ایجاد استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث آسیب مستقیم سلول میوکارد شود.^{۱۸} در حالی که عوامل خطر سمیت قلبی در بیماران که فلوروپیریمیدین مصرف می‌کنند به‌طور کامل شناخته نشده است، چند عامل خطر از مطالعات مشاهده‌ای به دست آمده است، اگرچه نتایج متناقضی وجود دارد. اکثر مطالعات نتوانسته‌اند سن را به عنوان یک عامل خطر مستقل برای سمیت قلبی نشان دهند، اما نشان داده‌اند که بیماری قلبی زمینه‌ای مانند سابقه بیماری ایسکمیک قلب، انفارکتوس میوکارد یا بیماری ساختاری قلب می‌تواند با سمیت FU-۵ مرتبط باشد.^{۱۹} یک بررسی نشان داد که از ۳۷۷ مورد سمیت قلبی مرتبط با FU-۵، تنها ۱۴ درصد از بیماران سابقه قبلی بیماری قلبی داشتند، در حالی که ۳۷ درصد حداقل یک عامل خطر سنتی برای بیماری قلبی عروقی داشتند که سیگار کشیدن شایع‌ترین آنها بود.^۶ چانگ و همکاران در مطالعه خود نتیجه گرفتند که گرچه سابقه بیماری ایسکمیک قلبی پتانسیل عارضه ایسکمی ناشی از FU-۵ را افزایش می‌دهد ولی به نظر نمی‌رسد وجود عوامل خطر بیماری قلبی بتواند به‌طور کامل ایجاد عوارض جانبی نامطلوب قلبی FU-۵ را پیش‌بینی کند.^{۲۰} در هر صورت بعد از وقوع عارضه قلبی، ادامه رژیم حاوی FU-۵ توصیه نشده است مگر این‌که رژیم جایگزین مناسبی وجود نداشته باشد.^۶ بر اساس دانش ما، مطالعات ایرانی در زمینه عوارض قلبی فلوروووراسیل محدودند، بنابراین این تحقیق با هدف تعیین فراوانی بروز عوارض قلبی تزریق ۲۴ ساعته ۵-فلوروووراسیل و همچنین بررسی عوامل خطر احتمالی این عوارض مثل سن، جنس، دیابت، سیگار و سابقه بیماری قلبی در بیماران بستری دارای سرطان‌های گوارشی در بیمارستان آیت اله روحانی بابل انجام شد.

روش کار

طی این مطالعه آینده‌نگر تمام بیماران مبتلا به سرطان‌های گوارشی که جهت دریافت رژیم‌های شیمی درمانی حاوی انفوژیون ۲۴ ساعته داروی FU-۵ در بخش انکولوژی بیمارستان روحانی بابل، از بهمن سال ۱۴۰۰ تا شهریور سال ۱۴۰۱ بستری شده بودند،

درصد) سیگاری بودند. ۴۵ نفر (۷۳/۸ درصد) از افراد حاضر در رژیم FOLFIRI بودند. اطلاعات بیشتر در جدول شماره ۱ درج مطالعه، تحت درمان با رژیم شیمی‌درمانی FOLFOX، ۱۰ نفر (۱۶/۴ درصد) با رژیم FLOT و ۶ نفر (۹/۸ درصد) تحت درمان با

جدول ۱. اطلاعات زمینه‌ای بیماران بر حسب متغیرهای مطالعه شده

متغیرها	فراوانی (N)	درصد
عوامل خطر عروق قلبی	دیابت	۱۴
	فشارخون	۲۲
	هیپرلیپیدمی	۷
	مصرف سیگار	۱۰
	سابقه بیماری قلبی عروقی	۱۵
نوع سرطان	مری	۲
	معدة	۲۴
	پانکراس	۴
	کولورکتال	۳۲
	FOLFOX	۴۵
نوع رژیم شیمی درمانی	FOLFIRI	۶
	FLOT	۱۰
	۱۲۵۰	۱
دوز دریافتی ۵-فلوروآوراسیل (میلی گرم در روز)	۱۵۰۰	۱۲
	۱۷۵۰	۲۵
	۲۰۰۰	۲۱
	۲۲۵۰	۲
	۳/۳	۳

از ۱۲۲ چرخه شیمی درمانی که در ۶۱ بیمار بررسی شد، هشت بیمار (۱۳/۱۱ درصد) در یازده چرخه دچار عارضه قلبی شدند. ۳ بیمار در هر دو مرتبه مطالعه، ۴ نفر فقط در اولین بار و یک نفر فقط در دومین بار دچار عارضه قلبی شدند ($P=0/004$). جدول ۲.

جدول ۲. مقایسه عوارض قلبی در مرتبه اول و دوم مطالعه

دوره اول شیمی درمانی	دوره دوم شیمی درمانی	بدون عارضه (درصد)	عارضه دار (درصد)	*P-value
بدون عارضه	بدون عارضه	۵۳ (۹۸)	۱ (۲)	۰/۰۰۴
عارضه دار	عارضه دار	۴ (۵۷)	۳ (۴۳)	

* بر اساس تست دقیق فیشر (fisher exact test)

از ۱۲۲ چرخه شیمی درمانی، ۲۹ بیمار در چرخه اول تزریق ۵-FU بودند که در ۵ تزریق (۱۷/۲۴ درصد) دچار عوارض قلبی شدند. ۳۶ بیمار در چرخه دوم تزریق ۵-FU بودند که هیچ‌یک از آنان دچار عوارض قلبی نشدند. ۵۷ نفر در چرخه‌های سوم به بعد بودند که ۶ تزریق (۱۰/۵ درصد) دچار عارضه قلبی شد. عوارض قلبی در

جدول ۳. فراوانی عوارض قلبی در بیماران تحت شیمی‌درمانی حاوی ۵-FU بر حسب عوامل خطر شریان کرونر، سابقه بیماری قلبی، سن، جنس و نوع رژیم شیمی‌درمانی

متغیر	فراوانی افراد بدون عارضه (درصد)	فراوانی افراد عارضه دار (درصد)	*P-value
سن	≤ ۵۵ سال	۱۶ (۸۴/۲٪)	۳ (۱۵/۸٪)
	> ۵۵ سال	۳۷ (۸۸٪)	۵ (۱۲٪)
جنس	مرد	۳۱ (۸۸٪)	۵ (۱۲٪)
			۰/۸۳

زن	۲۲ (۸۶٪)	۳ (۱۴٪)	
دیابت	غیر دیابتی	۵ (۱۰/۶٪)	۲۹۴/۰
دیابتی	۱۱ (۷۸/۶٪)	۳ (۲۱/۴٪)	
فشار خون	فشار خون طبیعی	۶ (۱۵/۴٪)	۴۸۴/۰
فشار خون بالا	۲۰ (۹۰/۹٪)	۲ (۹/۱٪)	
چربی خون	چربی خون طبیعی	۸ (۱۴/۸٪)	۲۷۵/۰
چربی خون بالا	۷ (۱۰۰٪)	۰	
سابقه بیماری قلبی	بدون بیماری قلبی	۴ (۸/۷٪)	۷۳/۰
دارای بیماری قلبی	۱۱ (۷۳/۳٪)	۴ (۲۶/۷٪)	
مصرف سیگار	غیرسیگاری	۵ (۹۰٪)	۸۴/۰
سیگاری	۷ (۷۰٪)	۳ (۳۰٪)	
نوع رژیم شیمی درمانی	FOLFOX	۷ (۱۵/۶٪)	۴۰۴/۰
FOLFIRI	۵ (۸۳/۳٪)	۱ (۱۶/۷٪)	
FLOT	۱۰ (۱۰۰٪)	۰	

بر اساس تست دقیق فیشر (fisher exact test)

همچنین تفاوت معناداری بین دوز داروی FU-۵ و میزان عوارض قلبی ناشی از داروی FU-۵ حاصل نشد ($P=0/638$). عوارض قلبی شامل ۷ مورد سندرم حاد کرونری (ACS)، ۱ مورد

جدول ۴. اطلاعات بیماران دچار عارضه قلبی

ردیف	جنس	سن	سابقه بیماری قلبی	سابقه بیماری قلبی	مصرف سیگار	سرطان (stage)	رژیم شیمی درمانی (دوز*)	نوبت کموتراپی	نوع عارضه
۱	مرد	۷۲	دیابت	سابقه PCI ۲ سال قبل	+	معده (متاستاتیک)	FOLFOX (۱۷۵۰ میلی گرم)	۴ و ۵	درد قفسه سینه
۲	زن	۴۰	-	-	-	کولورکتال (A۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۱	درد قفسه سینه، تنگی نفس، برادی کاردی
۳	مرد	۷۵	فشار خون بالا	۳ مرتبه PCI** ICD*** دارد	+	معده (متاستاتیک)	FOLFOX (۱۵۰۰ میلی گرم)	۱	برادی کاردی
۴	مرد	۷۲	-	-	-	معده (B۳)	FOLFIRI (۱۵۰۰ میلی گرم)	۳	تنگی نفس، تنگی نفس حمله ای شبانه
۵	زن	۵۸	دیابت	-	-	کولورکتال (A۲)	FOLFOX (۱۵۰۰ میلی گرم)	۱ و ۴	درد قفسه سینه، تروپونین مثبت
۶	مرد	۵۴	-	-	-	کولورکتال (B۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۱ و ۵	درد قفسه سینه، تنگی نفس
۷	مرد	۶۳	-	CABG # شده ۲۲ سال قبل	+	سر پانکراس	FOLFOX (۱۷۵۰ میلی گرم)	۱	درد قفسه سینه
۸	زن	۵۰	دیابت	-	-	کولورکتال (B۳)	FOLFOX (۲ گرم)	۳	پریکاردیت

* دوز روزانه FU-۵ Percutaneous coronary intervention**

*** implantable cardioverter defibrillator # Coronary artery bypass grafting

بحث

در مطالعه حاضر فراوانی عوارض قلبی فلوروآوراسیل ۱۳/۱۱ درصد و شایع بود. فراوانی بروز این عوارض در مطالعات مختلف از ۱/۶ درصد (ناشایع) تا ۱۳ درصد در مطالعه اسکلیسون^{۲۱} و ۱۹ درصد در مطالعه واکر (شایع) متغیر است.^۸ شایع ترین عارضه در بیشتر مطالعات - همانند این مطالعه - درد قفسه سینه بدون ایجاد سکنه حاد قلبی بود.^{۱۴-۳} در حالی که در مطالعه خان، شایع ترین عارضه، برادی کاردی گزارش شد.^{۲۲} در مطالعه ما میزان

عوارض قلبی در افراد بالا و زیر ۵۵ سال تفاوتی نداشت ($P=0/677$) و در مطالعه لایبانکال نیز سن در شیوع عوارض قلبی مؤثر نبود.^۴ در مطالعه حاضر، عوامل خطر سنتی قلبی شامل دیابت، فشارخون بالا و چربی خون بالا اثری روی فراوانی بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ نداشتند که در مطالعات سیف و جان هوآچنگ نیز همین نتیجه حاصل شد.^{۲۰۶} در مطالعه ما بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ در بیمارانی که سیگار می کشیدند

سیگاری هستند، سابقه بیماری قلبی دارند یا در چرخه اول تزریق دارو هستند، بیشتر باشد، اما متغیرهای سن، جنس و سایر عوامل خطر بیماری قلبی تأثیری بر میزان عوارض قلبی ندارند. در صورت عدم وقوع عارضه قلبی در اولین تزریق، احتمال بروز آن در دفعات بعد کم می‌شود.

قدردانی

از کارکنان محترم واحد توسعه تحقیقات بیمارستان روحانی جهت کمک در تنظیم این مقاله و کارکنان محترم بخش خون و انکولوژی بیمارستان آیت اله روحانی تشکر می‌کنیم.

مشارکت پدیدآوران

مصطفی داود نتاج جمع‌آوری اطلاعات، تهیه پیش‌نویس، محسن وکیلی صادقی ایده‌پردازی، طراحی اثر، تحلیل یا تفسیر داده‌ها و نقد و بررسی پیش‌نویس از جهت محتوای فکری، مجید نبی‌پور نقد و بررسی پیش‌نویس از جهت محتوای فکری و همت قلی‌نیا آنالیز و تحلیل یا تفسیر داده‌ها را عهده داشتند.

منابع مالی

این اثر حمایت مالی نداشته است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجاد شده در این مطالعه به دلیل رعایت اصول اخلاق پزشکی در دسترس عموم نیست، اما در صورت درخواست معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

اطلاعات بیماران بدون آوردن نام و محرمانه ثبت شده است. این مقاله از پایان‌نامه با عنوان "بررسی فراوانی بروز عوارض قلبی در بیماران بستری دریافت کننده داروی ۵-فلورواوراسیل" استخراج شده و با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1400.177 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل تصویب شده است.

تعارض منافع

پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگر ندارد.

بیشتر از بیماران غیرسیگاری بود ولی از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/084$). احتمال می‌رود در مطالعه با حجم نمونه بالاتر، فاصله جزئی تا سطح معناداری حذف شود. در مطالعات قبلی سیگار به عنوان عامل خطر نبود.^{۲۶} در مطالعه حاضر، بروز عوارض قلبی ناشی از FU-۵ در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی داشتند بیشتر از بیماران بدون این سابقه بود و از لحاظ آماری نزدیک به سطح معناداری است که این نتیجه هم می‌تواند با افزایش تعداد افراد مورد بررسی، کاملاً معنادار شود. در مطالعات لابینکال، مایر و جان هواجانگ سابقه بیماری قلبی با فراوانی بالاتر عوارض قلبی همراه بود^{۲۷} اما در مطالعات خان و جنسن سابقه بیماری قلبی اثری بر میزان عوارض ناشی از FU-۵ نداشت.^{۲۸} در مطالعه دیل-پولک نتیجه‌گیری شد که سابقه بیماری قلبی بر عوارض ناشی از کاپسیتابین (شکل خوراکی FU-۵) مؤثر است اما بر عوارض ناشی از داروی FU-۵ تزریقی مؤثر نیست.^{۲۳} در مطالعه مایر، رژیم شیمی‌درمانی حاوی FU-۵ و اتوپوزاید باعث افزایش میزان عوارض قلبی شده بود.^{۱۳} خان و همکاران نتیجه گرفتند که رژیم شیمی‌درمانی حاوی FU-۵ و سیس پلاتین باعث بروز بیشتر عوارض قلبی می‌شود.^{۲۲} نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروهای همراه با FU-۵ در رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی مثل اگزالی‌پلاتین و ایرینوتکان تأثیری بر میزان بروز عوارض قلبی ندارند ($P=0/404$). همچنین دوز FU-۵ بر میزان عوارض ناشی از دارو تأثیری ندارد که با مطالعه سیف هم‌راستا است.^۶ در مطالعه ما فراوانی عوارض در چرخه اول شیمی‌درمانی بیشتر از دومین چرخه به بعد بود (۱۷ درصد عارضه در چرخه اول در مقابل ۶/۴۵ درصد در چرخه‌های دوم به بعد). همچنین ۷۵ درصد بیماران عارضه‌دار (۶ نفر) در اولین شیمی‌درمانی دچار عارضه شدند. در مطالعه مایدان نیز همین نتیجه حاصل شد.^{۲۴} از طرف دیگر معنادار بودن ارتباط بین نوبت شیمی‌درمانی و ایجاد عارضه نشان می‌دهد که احتمال عارضه قلبی - در صورت عدم وقوع آن در اولین تزریق به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر است، در عوض بیمارانی که یک بار دچار عارضه شدند در صورت ادامه شیمی‌درمانی با FU-۵ به احتمال زیاد با تکرار عارضه مواجه و نیازمند مونیتورینگ قلبی و توجه بیشتر حین تزریق هستند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، فراوانی بروز عوارض قلبی در تزریق ۲۴ ساعته داروی ۵-فلورواوراسیل در مرکز ما شایع است. همچنین ممکن است میزان بروز عوارض قلبی در بیمارانی که

References

- Myers CE. The pharmacology of the fluoropyrimidines. *Pharmacological reviews*. 1981;33(1):1-5.
- Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Investigational new drugs*. 2000;18:299-313. doi: 10.1023/a:1006416410198
- Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy*. 1994 Mar;28(3):374-8.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori Journal*. 1982;68(6):505-10. doi: 10.1177/030089168206800609
- Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology*. 1993;50(6):441-4. doi: 10.1159/000227226
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(2):191-202. doi: 10.1517/14740330902733961
- De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(11):1795-801. doi: 10.1200/jco.1992.10.11.1795
- Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. *Oncology*. 2003;65(2):108-12. doi: 10.1159/000072334
- Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, Sørensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(36):5280-6. doi: 10.1200/jco.2009.27.3953
- Peixoto P, Lansiaux A. Histone-deacetylases inhibitors: from TSA to SAHA. *Bulletin du cancer*. 2006;93(1):27-36.
- Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bulletin du cancer*. 2006;93(3):10027-30. doi: 10.1191/0960327106ht628oa
- Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Annals of oncology*. 2014;25(5):1059-64. doi: 10.1093/annonc/mdu055
- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1997;17(4):729-36.
- Shanmuganathan JW, Kragholm K, Tayal B, Polcwiartek C, Poulsen LØ, El-Galaly TC, et al. Risk for myocardial infarction following 5-fluorouracil treatment in patients with gastrointestinal cancer: a nationwide registry-based study. *Cardio Oncology*. 2021;3(5):725-33. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.11.001
- Petty RD, Cassidy J. Novel fluoropyrimidines: improving the efficacy and tolerability of cytotoxic therapy. *Current Cancer Drug Targets*. 2004;4(2):191-204. doi: 10.2174/1568009043481533
- S Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2018;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140
- Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, Chaudron JM, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *European heart journal*. 1991;12(3):468-70. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059919
- Lamberti M, Porto S, Marra M, Zappavigna S, Grimaldi A, Feola D, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2012;31(1):1-8. doi: 10.1186/1756-9966-31-60
- Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2006;58:487-93. doi: 10.1007/s00280-005-0178-1
- Chong JH, Ghosh AK. Coronary artery vasospasm induced by 5-fluorouracil: proposed mechanisms, existing management options and future directions. *Interventional Cardiology Review*. 2019;14(2):89. doi: 10.15420/icr.2019.12
- Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncologica*. 1990;29(8):1001-3. doi: 10.3109/02841869009091790
- Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naeem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association*. 2012;62(5):430.
- Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, Vistisen KK, Lund CM, Kümler T, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncologica*. 2020;59(4):475-83. doi: 10.1080/0284186X.2019.1711164
- Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, Oztup I, Barutca S, Yilmaz U, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Japanese journal of clinical oncology*. 2005;35(5):265-70. doi: 10.1093/jjco/hyi071