

Efficacy and Safety of Bupropion in Quality of Life of Cancer Patients: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Clinical Trial

Saeid Azimi¹,
Ebrahim Salehifar²,
Ghasem Janbabai³,
Ehsan Zabolli⁴,
Narjes Hendouei⁵,
Fatemeh Saghaei⁶,
Samaneh Borhani⁷

¹ Pharmacy Student, Student Research Committee, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Resident in Clinical Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Resident in Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 19, 2018 Accepted July 17, 2018)

Abstract

Background and purpose: Poor quality of life in cancer patients is an essential factor that influences their lives. Many studies have been done to evaluate the efficacy of medical compositions on quality of life. In this study, we evaluated the efficacy of bupropion, as an antidepressant, in quality of life of cancer patients.

Materials and methods: In a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial, a total of 30 eligible cancer patients were randomly divided into two groups to receive either bupropion (n=15) or placebo (n=15). Bupropion was administered at 75 mg/day for the first three days and 150 mg/day until the end of the study. Quality of life was measured by EORTC-QLQ-C3 scale. Adverse effects were assessed on the basis of NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events. The study was conducted within six weeks and assessments were done at baseline and the end of weeks two and six.

Results: There were no significant differences in the scores between the placebo and bupropion groups at baseline and second week. While, significant differences were seen at the end of week six in function (P=0.005), symptoms (P=0.036), and health (P<0.000). Overall, the mean scores for quality of life showed that bupropion was more effective than placebo. In current study, adverse effects were observed only in two cases.

Conclusion: Bupropion can be effective in improving the quality of life in cancer patients.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20090613002027N12)

Keywords: cancer, bupropion, quality of life, clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (176): 20-33 (Persian).

* **Corresponding Author:** Ebrahim Salehifar - Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Esalehifar@mazums.ac.ir)

اثربخشی و عوارض بوپروپیون در کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان، یک کار آزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور پلاسبو کنترل

سعید عظیمی^۱
ابراهیم صالحی فر^۲
قاسم جان بابایی^۳
احسان زابلی^۴
نرجس هندویی^۵
فاطمه ثقفی^۶
سمانه برهانی^۷

چکیده

سابقه و هدف: کاهش کیفیت زندگی بیماران سرطانی از مهم ترین فاکتورهایی است که زندگی این بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد. مطالعات بسیاری در خصوص اثربخشی ترکیبات دارویی به منظور بهبود کیفیت زندگی انجام شده است. هدف از انجام این مطالعه، تعیین اثربخشی داروی ضد افسردگی بوپروپیون بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان بود.

مواد و روش ها: در این کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده دو سویه کور، ۳۰ بیمار واجد شرایط به صورت تصادفی در دو گروه ۱۵ نفره بوپروپیون و دارونما دسته بندی شدند. در گروه بوپروپیون، سه روز اول مطالعه، روزانه ۷۵ میلی گرم و در ادامه روزانه ۱۵۰ میلی گرم دارو تجویز شد. کیفیت زندگی بیماران با استفاده از معیار EORTC-QLQ-C30 ارزیابی شد. عوارض دارویی نیز بر اساس معیار NCI دسته بندی و ثبت شد. طول مدت زمان مطالعه ۶ هفته بوده و ارزیابی ها در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم صورت گرفت.

یافته ها: مقایسه میانگین نمرات کیفیت زندگی در وضعیت پایه و هفته دوم، تفاوت معناداری را بین بوپروپیون و دارونما نشان نداد در حالی که در هفته ششم تفاوت ها معنی دار بود ($P=0/005$) برای وضعیت عملکردی، $P=0/036$ برای وضعیت علائم و $P=0/000$ برای وضعیت سلامتی). مقایسات درون گروهی نیز نشان داد که میانگین نمرات به دست آمده در گروه بوپروپیون به نسبت گروه دارونما بهتر بوده است. به غیر از دو مورد، سایر بیماران عوارض جانبی خاصی را گزارش نکردند.

استنتاج: بوپروپیون می تواند در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان موثر باشد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT20090613002027V12

واژه های کلیدی: سرطان، بوپروپیون، کیفیت زندگی، کار آزمایی بالینی

مقدمه

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سرطان بیش تر از تمامی بیماری های مربوط به قلب و عروق و همچنین سکنه مغزی قربانی می گیرد و پیش بینی های انجام شده نشان می دهد که تا سال ۲۰۲۵، سالانه بیش

E-mail: Esalehifar@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: ابراهیم صالحی فر - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات سرطان های گوارشی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان های گوارشی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. دستیار داروسازی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. دستیار داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۹/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱۰/۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۴/۲۶

از ۲۵ میلیون مورد سرطان مورد شناسایی قرار گیرد (۱). طبق آمار پیش‌بینی شده برای سال ۲۰۱۸، حدود ۹/۶ میلیون نفر در دنیا جان خود را بر اثر سرطان از دست می‌دهند (۲). در ایران نیز سرطان به عنوان یک مشکل عمومی سلامت مطرح است و به عنوان سومین دلیل مرگ شناخته می‌شود با این حال موارد سرطان در کشورهای کم درآمد و متوسط درآمد، در حال رشد بوده و در ایران نیز میزان مرگ و میر به دلیل سرطان در حال افزایش است (۳). مطابق با گزارش سازمان بهداشت جهانی، میزان کلی مرگ و میر ناشی از سرطان بیش از ۳۵۰۰۰۰ در سال است (۱). با پیشرفت‌هایی که در تشخیص اولیه و درمان سرطان صورت گرفته، بیماران پس از ابتلا به سرطان قادر خواهند بود مدت زمان بیشتری را زندگی کنند، به همین دلیل سرطان به عنوان یک وضعیت "طولانی مدت" مطرح است (۴) و یکی از فاکتورهای که در دراز مدت تحت تاثیر قرار می‌گیرد کیفیت زندگی است که به عنوان یک شاخصه ذهنی از وضعیت سلامت بیمار ارزیابی می‌شود و یک پیامد مهم در پزشکی به حساب می‌آید زیرا که عقیده بیمار را در خصوص سلامتش بازگو می‌کند (۵). عوامل مختلفی به عنوان ریسک فاکتورهای کیفیت زندگی مطرح هستند. به عنوان مثال در خصوص سرطان پستان سن پایین‌تر، ویژگی‌های شخصی مثل عصبانیت، اضطراب و تنش روانی بیش‌تر و نیز درد به عنوان ریسک فاکتور برای کاهش کیفیت زندگی مطرح شده‌اند (۶، ۷). میزان تحصیلات، میزان درآمد، وضعیت تاهل، مدت زمانی که از تشخیص بیماری گذشته و همچنین انجام شیمی درمانی (۸) یا رادیوتراپی (۹، ۱۰) و همچنین متغیرهای وابسته به وضعیت روانی و خلقی فرد از سایر عوامل مطرح شده در مطالعات می‌باشند (۵). اتخاذ روش‌های درمانی مناسب به منظور بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی در طول فرآیند درمان و پس از آن، از مواردی است که در مطالعات مرتبط با سرطان مورد توجه قرار گرفته است. بررسی مداخلات ورزشی نظیر انجام حرکات

ورزشی (۱۱، ۱۲)، استفاده از روش‌های سنتی نظیر طب سوزنی (۱۳)، یوگا (۱۲، ۱۴) و همچنین حمایت‌های روانشناختی و اجتماعی (۱۰، ۱۵) از جمله این روش‌ها هستند. در برخی از این موارد، اثرات ضد و نقیض بوده و نمی‌توان در خصوص اثربخشی هر کدام از روش‌های گفته شده نظری قطعی داد. در برخی از مطالعات هم به اثربخشی ترکیبات دارویی بر کیفیت زندگی بیماران اشاره شده است. استفاده از مدافینیل به عنوان یک محرک مغزی (۱۶)، تجویز همزمان اسیدهای چرب امگا سه در کنار رژیم شیمی درمانی (۱۷)، ملاتونین به عنوان یک ترکیب هورمونی (۱۸)، پسیلوسیین که از یک گونه قارچ به دست می‌آید (۱۹) و استفاده از عصاره گیاه دارویش (۲۰) از جمله موارد قابل اشاره است. در خصوص ترکیبات دارویی نیز اثرات مشاهده شده نیاز به بررسی‌های بیش‌تر دارد و عواطف نظیر عوارض جانبی، نحوه مصرف و شکل دارویی و همچنین تداخلات دارویی ممکن است استفاده از این ترکیبات را با محدودیت مواجه کند. داروی بوپروپیون (Bupropion) نیز از جمله ترکیباتی است که اثربخشی آن در بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۱). بوپروپیون (۲-تربوتیل آمینو، ۳-کلروپیروپیون فنون) جزو داروهای ضد افسردگی نسل دوم با ساختار غیر معمول (Atypical) محسوب می‌شود (۲۲). در برخی مطالعات به ارتباط بین کیفیت زندگی و وضعیت خستگی و وضعیت جسمانی بیماران سرطانی اشاره شده است (۲۳، ۲۴). بوپروپیون برای درمان خستگی ناشی از مصرف داروهای ضد افسردگی، درمان سندرم خستگی مزمن و همچنین خستگی ناشی از بیماری ام‌اس مورد بررسی قرار گرفته است (۲۵) بنابراین این فرضیه وجود دارد که تجویز بوپروپیون برای بیماران سرطانی دچار خستگی و ضعف جسمانی، بتواند باعث بهبود کیفیت زندگی این بیماران شود. به علاوه این که بوپروپیون از نظر بروز عوارض مورد بررسی قرار گرفته و احتمال سوءمصرف آن پایین‌تر است (۲۶). بنابراین هدف از انجام

این مطالعه ارزیابی اثربخشی و عوارض بوپروپیون در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان می باشد.

مواد و روش ها

نمونه آماری

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده (RCT) در کلینیک مرحوم باغبان (طوبی) ساری در بیماران مبتلا به سرطان که از خستگی رنج می بردند انجام شد. مطالعه با کد IR.MAZUMS.REC.1396.3144 توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران تایید شد و در سامانه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با کد IRCT 20090613002027N12 ثبت شد. بیماران وارد مطالعه شدند که حداقل یک هفته از خستگی که دلیل مشخصی برای آن وجود نداشته شکایت داشتند. معیارهای خروج از مطالعه هم سن کم تر از ۱۸ سال، سابقه قبلی مصرف محرک های مغزی یا ضد افسردگی ها، سابقه حملات صرعی، سابقه مصرف اریتروپویتین در شش هفته اخیر، سابقه خودکشی یا افکار خودکشی، دریافت داروهای مهارکننده آنزیم مونوآمینواکسیداز (MAOIs) طی دو هفته اخیر، نارسایی کبدی (ترانس آمینازها بیش از ۳ برابر محدوده فوقانی نرمال)، نارسایی کلیوی (کلیرانس کراتی نین کم تر از ۶۰ ml/min) و بارداری و شیردهی بود. بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه، به نسبت ۱:۱ جهت قرار گرفتن در گروه مداخله و کنترل، تصادفی سازی شدند. بیماران ابتدا به صورت پایه از نظر معیار BFI (۲۷) بررسی شدند. پرسشنامه ای برای ارزیابی میزان خستگی و ضعف می باشد که خستگی بیمار را در زمان حال، متوسط میزان خستگی در ۲۴ ساعت گذشته، بدترین نمره خستگی در ۲۴ ساعت گذشته، تداخل خستگی با کارهای روزانه، خلق و خو، توانایی راه رفتن، ارتباط با دیگران و میزان لذت از زندگی را ارزیابی می کند. برای هر آیت نمره ۰ (بدون مشکل) تا ۱۰ (بدترین وضعیت) داده می شود.

میانگین نمره در محدوده ۱ تا ۳ بیانگر خستگی خفیف، ۴ تا ۶ خستگی متوسط و ۷ تا ۱۰ خستگی شدید می باشد. بیمارانی که درجه خستگی حداقل رتبه ۴ از بین ۱۰-۰ داشتند وارد مطالعه شدند. در نهایت ۱۵ بیمار به صورت تصادفی در هر گروه قرار گرفتند (در مجموع ۳۰ بیمار). اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران نظیر سن، جنس، مدت زمانی که از تشخیص بیماری گذشته، نوع داروی شیمی درمانی دریافتی و همچنین سابقه سایر روش های درمانی نظیر رادیوتراپی و جراحی ثبت شد.

نحوه انجام مداخله

گروه مداخله قرص بوپروپیون را به صورت ۷۵ میلی گرم در روز در سه روز اول و ۱۵۰ میلی گرم در روز به صورت دو دوز منقسم ۷۵ میلی گرمی (صبح و عصر) تا انتهای زمان مطالعه دریافت کردند و گروه کنترل نیز دارونما را به جای بوپروپیون با حفظ تمامی شرایط گروه مداخله دریافت نمودند. مدت زمان مطالعه ۶ هفته بوده و دوز مورد استفاده برای بوپروپیون با توجه به مطالعات قبلی انتخاب شد (۲۱). کیفیت زندگی بیماران در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم بر اساس پرسشنامه EORTC QLQ-C30 (version 3) (۲۸) ارزیابی و ثبت گردید. این پرسشنامه (تدوین شده توسط سازمان اروپایی تحقیقات و درمان)، جهت بررسی کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان استفاده می شود که دارای سه بخش کلی عملکردی، علائم و وضعیت سلامتی است. خود این سه بخش دارای اجزای مختلفی هستند که در زمینه های مختلف، وضعیت بیمار را مورد ارزیابی قرار می دهند. زیرسنگه های مختلف این پرسشنامه شامل ۳۰ سؤال در ۵ مقیاس عملکردی شامل جسمانی (۵ سؤال)، ایفای نقش (۲ سؤال)، احساسی (۲ سؤال)، شناختی (۴ سؤال) و اجتماعی (۲ سؤال) می باشد و ۱۳ سؤال در حیطه علائم (خستگی، تهوع و استفراغ، درد، تنگی نفس، اختلال خواب، کاهش اشتها، یبوست، اسهال و مشکلات مالی) و ۲ سؤال هم حیطه کلی

کیفیت زندگی را نیز ارزیابی می‌کند. پیامدهای مرتبط با ایمنی مداخلات صورت گرفته براساس تقسیم‌بندی NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events دسته بندی و ثبت شدند.

آنالیز آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۰ انجام پذیرفت. مقایسه گروه‌ها از نظر متغیرهای کمی با استفاده از آزمون تی مستقل و از نظر متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مربع کای انجام گرفت. در صورت غیرپارامتری بودن داده‌ها، از آزمون‌های متناظر (مان-ویتنی) استفاده شد. برای مقایسه میانگین‌های کمی در هر گروه، از Repeated Measure ANOVA استفاده شد. سطح معنی داری مقایسات نیز $p < 0/05$ تعیین شد.

یافته ها

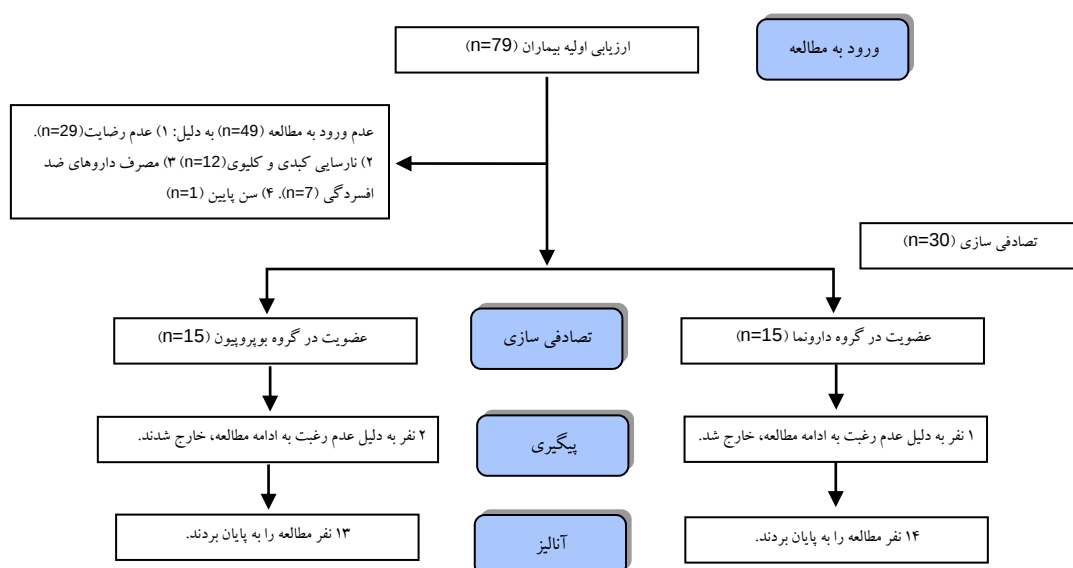
از شهریور ۱۳۹۶ تا مرداد ۱۳۹۷، ۷۹ بیمار از جهت واجد شرایط بودن برای ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته و در نهایت ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند. نارسایی کبدی و کلیوی، عدم موافقت با شرکت در

مطالعه و سن پایین از جمله دلایل عدم ورود بیماران در مطالعه بود. تصادفی سازی برای ۳۰ بیمار انجام شد که ۱۵ بیمار در گروه بوپروپیون و ۱۵ بیمار در گروه دارونما قرار گرفتند. دو بیمار از گروه بوپروپیون و یک بیمار از گروه دارونما مطالعه را تا پایان ادامه ندادند و در نهایت ۱۴ و ۱۳ نفر به ترتیب در گروه دارونما و بوپروپیون، مطالعه را به اتمام رساندند. در نمودار شماره ۱ نحوه ورود بیماران به مطالعه، تصادفی سازی و روند پیشرفت مطالعه نشان داده شده است.

جدول شماره ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران را نشان می‌دهد که تفاوت معناداری از نظر جنسیت در دو گروه وجود نداشت.

جدول شماره ۱: ویژگی های دموگرافیک بیماران شرکت کننده در مطالعه

دارونما	بوپروپیون	سطح معنی داری	
سن (متوسط $\pm$ انحراف معیار)	۶۰/۳۱ $\pm$ ۹/۹۰	۵۳/۶۹ $\pm$ ۱۲/۸۷۴	۰/۱۵۱
جنسیت (تعداد)	۷	۴	۰/۳۱۰
تشخیص (تعداد)	۷	۹	
سرطان سینه	۵	۵	
سرطان کولورکتال	۴	۳	
سرطان پروستات	۲	۲	۰/۹۴۰
سرطان معده	۲	۱	
سایر سرطان ها	۱	۲	
سایر درمان ها (تعداد)	۷	۴	۰/۳۳۶
رادیوتراپی	۵	۴	
جراحی	۲	۵	
رادیوتراپی + جراحی		۵	



نمودار شماره ۱: نحوه ورود بیماران به مطالعه، تصادفی سازی و روند پیشرفت مطالعه

فراوانی انواع سرطان‌ها و هم‌چنین سایر روش‌های درمانی استفاده شده برای بیماران هم در جدول شماره ۲ گزارش شده است که در همه موارد ذکر شده تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. کم‌ترین و بیش‌ترین سن بیماران شرکت‌کننده در مطالعه به ترتیب ۳۴ سال و ۷۵ سال بود. اختلاف معنی‌داری بین سن افراد شرکت‌کننده در مطالعه در دو گروه وجود نداشته است.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین نمرات کیفیت زندگی در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم در دو گروه بوپروپیون و دارونما

تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین (درصد)	خطای معیار	سطح معنی‌داری
۱۴	دارونما	۵۵/۵۵۵ $\pm$ ۷/۱۸۷	۰/۳۰۸
۱۳	بوپروپیون	۵۱/۲۸۲ $\pm$ ۱۲/۹۷۲	۱۲/۹۷۲
۱۴	دارونما	۵۶/۹۸۴ $\pm$ ۷/۷۷۲	۰/۲۸۰
۱۳	بوپروپیون	۶۱/۵۳۸ $\pm$ ۱۲/۷۴۵	۱۲/۷۴۵
۱۴	دارونما	۶۲/۳۳۳ $\pm$ ۸/۷۹۲	۰/۰۰۵
۱۳	بوپروپیون	۷۴/۰۱۷ $\pm$ ۹/۰۸۹	۸/۷۹۲
۱۴	دارونما	۳۹/۱۹۴ $\pm$ ۱۲/۵۷۸	۹/۰۸۹
۱۳	بوپروپیون	۴۳/۱۹۵ $\pm$ ۱۰/۱۹۴	۱۲/۵۷۸
۱۴	دارونما	۳۲/۲۴۹ $\pm$ ۱۰/۶۷۲	۱۰/۱۹۴
۱۳	بوپروپیون	۳۲/۳۴۷ $\pm$ ۱۱/۲۵۱	۰/۶۵۶
۱۴	دارونما	۳۱/۱۳۵ $\pm$ ۱۱/۵۹۲	۱۱/۲۵۱
۱۳	بوپروپیون	۲۲/۰۹۰ $\pm$ ۹/۴۵۲	۱۱/۵۹۲
۱۴	دارونما	۵۲/۳۸۱ $\pm$ ۱۷/۱۱۸	۹/۴۵۲
۱۳	بوپروپیون	۴۷/۴۳۵ $\pm$ ۱۴/۹۷۸	۱۷/۱۱۸
۱۴	دارونما	۵۲/۸۷۶ $\pm$ ۱۲/۹۱۲	۱۴/۹۷۸
۱۳	بوپروپیون	۶۰/۲۵۶ $\pm$ ۱۱/۳۶۲	۱۲/۹۱۲
۱۴	دارونما	۶۲/۵۰۰ $\pm$ ۱۰/۴۲۲	۱۱/۳۶۰
۱۳	بوپروپیون	۸۰/۶۹۹ $\pm$ ۱۰/۴۲۲	۱۰/۴۲۲

آزمون تی مستقل

بیماران دو گروه بوپروپیون و دارونما در ابتدا مشابه بود و در ارزیابی انجام شده در هفته‌های دوم و ششم، نتایج حاکی از آن است که در هفته دوم نیز تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبوده اما در هفته ششم، در هر سه حیطه عملکردی، علائم و وضعیت سلامتی بیماران دریافت‌کننده بوپروپیون، وضعیت بهتری نسبت به بیماران دریافت‌کننده دارونما داشتند. مقایسه بین گروهی میانگین نمرات وضعیت عملکردی پایه و انتهای هفته دوم نشان از بهبود نمرات در هر دو گروه داشت (عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه) و در ارزیابی سوم که در انتهای هفته ششم انجام گرفت اختلاف حدود ۱۱ درصدی بین میانگین نمره دارونما و بوپروپیون وجود داشته که از نظر آماری

معنی‌دار بود ($P=0/005$). روند مشابهی برای زیرسنجه علائم ($P=0/036$) و وضعیت سلامتی فرد ($P<0/001$) در انتهای هفته ششم وجود داشت. در وضعیت پایه، میانگین نمره به دست آمده از وضعیت سلامتی برای گروه دارونما و بوپروپیون به ترتیب ۳۹/۱۹۴ و ۴۳/۱۹۵ بود. کاهش در این نمره به منزله بهبود علائم بیمار است که این روند در هفته دوم دیده می‌شود، با این وجود تغییر ایجاد شده از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/656$). بهبود علائم بیمار در انتهای هفته ششم با تفاوت ۹ درصدی بین گروه بوپروپیون و دارونما، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/036$). از نظر وضعیت سلامتی، بین میانگین نمرات در وضعیت پایه و انتهای هفته دوم تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P=0/291$) برای وضعیت پایه و $P=0/096$ برای انتهای هفته دوم). اما در انتهای هفته ششم، اختلاف ۱۸ درصدی بین میانگین نمره وضعیت سلامتی در گروه دارونما و بوپروپیون وجود داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/001$). در جدول شماره ۳ نیز اطلاعات تفکیکی پرسشنامه QLQ ارائه شده است. براساس این جدول، در قسمت عملکرد فیزیکی و عملکرد احساسی از زیرسنجه وضعیت عملکردی اختلاف معنی‌داری در میانگین نمرات دارونما و بوپروپیون در انتهای هفته ششم دیده شد ($P=0/020$) برای عملکرد فیزیکی و $P=0/042$ برای عملکرد احساسی)، حال آن‌که نتایج در سایر زیرسنجه‌ها (شامل عملکرد در ایفای نقش، عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی) معنی‌دار نبود. در زیرسنجه علائم در قسمت خستگی و کاهش اشتها در انتهای هفته ششم، بین دو گروه اختلافی معنادار دیده شد ($P=0/003$) برای خستگی و $P=0/042$ برای کاهش اشتها). در جداول شماره ۴ و ۵ میانگین نمرات کیفیت زندگی در گروه دارونما و بوپروپیون به صورت درون گروهی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

بر اساس جدول شماره ۴، در زیرسنجه وضعیت عملکردی، بین وضعیت پایه و انتهای هفته دوم در گروه دارونما تفاوت معناداری ایجاد نشد در حالی که تفاوت

معنی دار بود ($P < 0/001$). در زیرسنجه سلامتی، مشابه زیرسنجه وضعیت عملکردی، مقادیر مربوط به مقایسه وضعیت پایه و انتهای هفته ششم ($P = 0/02$) و نیز انتهای هفته های دوم و ششم ($P = 0/023$) معنی دار بود.

نمرات بین وضعیت پایه و انتهای هفته ششم و همچنین بین انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم معنادار بود (به ترتیب $P < 0/001$ و $P = 0/001$). در زیرسنجه علائم، تغییرات بین میانگین نمرات وضعیت پایه و انتهای هفته ششم

جدول شماره ۳: مقایسه بین گروهی میانگین نمرات کیفیت زندگی در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم به تفکیک

وضعیت پایه (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	انتهای هفته دوم (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	انتهای هفته ششم (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	وضعیت پایه (سطح معنی داری)	انتهای هفته دوم (سطح معنی داری)	انتهای هفته ششم (سطح معنی داری)
سنجش های عملکردی					
عملکرد فیزیکی	دارونما ۵۵/۲۳ $\pm$ ۱۳/۱۸	۵۷/۱۴ $\pm$ ۱۵/۶۲	۰/۴۳۸	۰/۵۲۷	۰/۰۲۰
عملکرد در ایفای نقش	دارونما ۵۳/۳۳ $\pm$ ۲۱/۶۳	۶۳/۰۹ $\pm$ ۲۱/۸۵	۰/۲۵۰	۰/۵۹۵	۰/۱۱۶
عملکرد احساسی	دارونما ۴۲/۸۵ $\pm$ ۱۴/۹۲	۳۷/۶۱ $\pm$ ۱۸/۰۳	۰/۷۸۸	۰/۲۷۰	۰/۰۴۲
عملکرد شناختی	دارونما ۷۱/۴۲ $\pm$ ۱۷/۸۱	۷۲/۶۱ $\pm$ ۱۶/۸۰	۰/۲۰۹	۰/۷۳۸	۰/۴۵۳
عملکرد اجتماعی	دارونما ۵۸/۳۳ $\pm$ ۱۸/۱۹	۵۹/۵۲ $\pm$ ۱۵/۶۲	۰/۵۱۴	۰/۶۰۳	۰/۱۵۴
سنجش وضعیت علائم بیمار					
خستگی	دارونما ۶۴/۲۸ $\pm$ ۱۶/۴۱	۶۴/۲۸ $\pm$ ۲۰/۹۸	۰/۲۰۶	۰/۳۶۰	۰/۰۰۳
تهوع و استفراغ	دارونما ۲۸/۵۷ $\pm$ ۲۸/۸۱	۱۹/۰۴ $\pm$ ۱۸/۳۲	۰/۷۷۱	۰/۸۷۸	۰/۶۶۹
درد	دارونما ۲۵/۶۴ $\pm$ ۲۲/۱۶	۱۷/۴۹ $\pm$ ۱۸/۵۸	۰/۲۱۳	۰/۹۶۹	۰/۶۴۷
تنگی نفس	دارونما ۱۴/۲۸ $\pm$ ۲۱/۵۴	۴/۷۶ $\pm$ ۱۲/۱۰	۰/۲۷۰	۰/۱۱۶	۰/۱۵۱
بی خوابی	دارونما ۴۵/۲۳ $\pm$ ۳۰/۹۵	۳۵/۷۱ $\pm$ ۲۴/۳۳	۰/۳۶۲	۰/۹۸۴	۰/۶۶۹
یبوست	دارونما ۳۵/۷۱ $\pm$ ۳۰/۵۶	۲۸/۵۷ $\pm$ ۳۱/۶۴	۰/۸۴۸	۰/۸۱۰	۰/۷۱۳
کاهش اشتها	دارونما ۴۳/۵۸ $\pm$ ۳۶/۹۸	۲۵/۶۴ $\pm$ ۳۰/۸۹	۰/۹۰۸	۰/۲۶۴	۰/۰۴۲
اسهال	دارونما ۱۱/۹۰ $\pm$ ۲۱/۱۱	۲/۳۸ $\pm$ ۸/۹۰	۰/۰۴۲	۰/۰۳۱	۰/۹۳۵
مشکلات مالی	دارونما ۳۳/۳۳ $\pm$ ۲۷/۲۱	۳۳/۳۳ $\pm$ ۲۷/۲۱	۰/۱۴۲	۰/۱۴۲	۰/۱۴۲

آزمون: تی مستقل

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین نمرات کیفیت زندگی در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم در گروه دارونما

تفاوت میانگین (A-B)	خطای معیار	۹۵٪ محدوده اطمینان		سطح معنی داری
		چارک پایین	چارک بالا	
(QLQFBA)				
وضعیت پایه	۱/۴	-۳/۵	۰/۷	۰/۱۷۹
انتهای هفته دوم	-۷/۷	-۱۰/۶	-۴/۹	<0/001
انتهای هفته ششم	-۶/۳	-۹/۴	-۳/۲	۰/۰۰۱
(QLQSB)				
وضعیت پایه	۴/۹	-۰/۰۶	۹/۹	۰/۰۵۳
انتهای هفته دوم	۸/۰۵	۴/۷	۱۱/۳	<0/001
انتهای هفته ششم	۳/۱	-۰/۵	۶/۷	۰/۰۹۱
(QLQHB)				
وضعیت پایه	-۰/۵	-۶/۰۸	۴/۸	۰/۸۱۸
انتهای هفته دوم	-۱۰/۱	-۱۸/۳	-۱/۸	۰/۰۲
انتهای هفته ششم	-۹/۵	-۱۷/۴	-۱/۵	۰/۰۲۳

آزمون: Repeated Measure ANOVA

QLQF: وضعیت عملکردی بیمار QLQS: وضعیت علائم بیمار QLQH: وضعیت سلامتی بیمار

در جدول شماره ۵ مقایسه درون گروهی میانگین نمرات کیفیت زندگی در گروه بوپروپیون گزارش شده است. بنا بر اطلاعات جدول، در تمامی مقاطع زمانی، اختلافی ایجاد شده بین نمرات معنادار بوده است

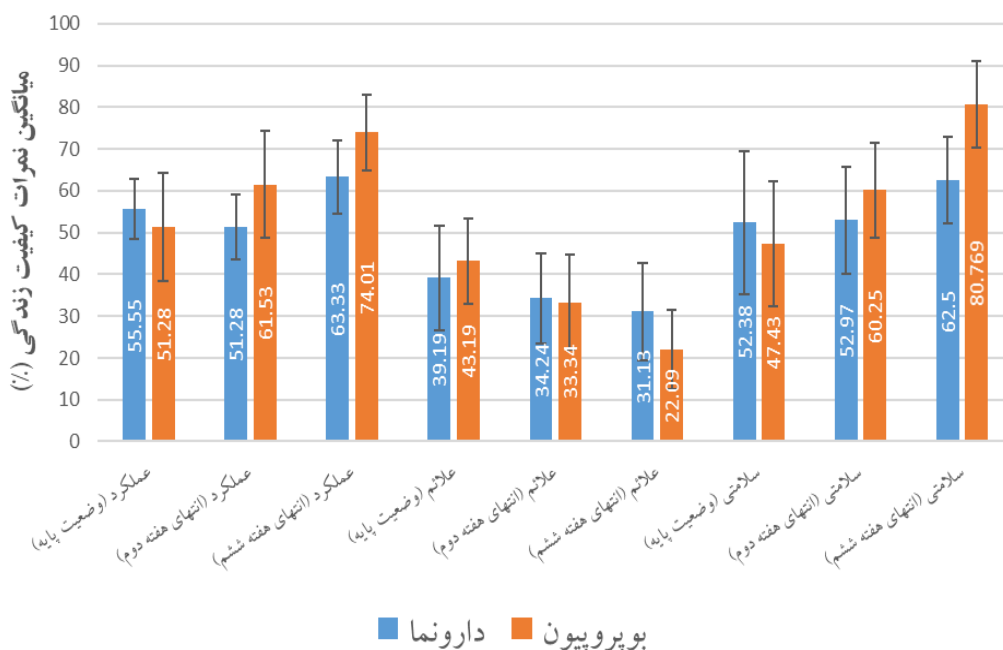
($P=0/001$) برای وضعیت پایه و انتهای هفته دوم در زیرسنجه سلامتی و $P<0/001$ برای سایر مقاطع زمانی در باقی زیر سنجه ها). در نمودار شماره ۲ نیز میانگین نمرات دو گروه در طول مدت زمان مطالعه آورده شده است.

جدول شماره ۵: مقایسه میانگین نمرات کیفیت زندگی در وضعیت پایه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته ششم در گروه بوپروپیون

سطح معنی داری	۹۵٪ محدوده اطمینان		خطای معیار	تفاوت میانگین (A-B)		
	چارک بالا	چارک پایین				
<0/001	-۷/۱۲۹	-۱۳/۳۸۴	۱/۴۳۵	-۱۰/۲۶۵	(QLQFB)	(QLQFA)
<0/001	-۱۸/۱۴۳	-۲۷/۳۲۷	۲/۱۰۷	-۲۲/۷۳۵	وضعیت پایه	وضعیت پایه
<0/001	۱۳/۳۸۴	۷/۱۲۹	۱/۴۳۵	۱۰/۲۵۶	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	-۸/۵۴۳	-۱۶/۴۱۴	۱/۸۰۶	-۱۲/۴۷۹	وضعیت پایه	انتهای هفته دوم
<0/001	۲۷/۳۲۷	۱۸/۱۴۳	۲/۱۰۷	۲۲/۷۳۵	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	۱۶/۴۱۴	۸/۵۴۳	۱/۸۰۶	۱۲/۴۷۹	وضعیت پایه	انتهای هفته ششم
<0/001	۱۵/۲۸۳	۶/۴۱۳	۲/۰۳۵	۱۰/۸۶۸	(QLQSB)	(QLQSA)
<0/001	۲۵/۹۲۸	۱۶/۲۸۱	۲/۲۱۴	۲۱/۱۰۵	وضعیت پایه	وضعیت پایه
<0/001	-۶/۴۱۳	-۱۵/۲۸۳	۲/۰۳۵	-۱۰/۸۶۸	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	۱۳/۴۸۲	۷/۰۳۱	۱/۴۸۰	۱۰/۲۵۶	وضعیت پایه	انتهای هفته دوم
<0/001	-۱۶/۲۸۱	-۲۵/۹۲۸	۲/۲۱۴	-۲۱/۱۰۵	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	-۷/۰۳۱	-۱۳/۴۸۲	۱/۴۸۰	-۱۰/۲۵۶	وضعیت پایه	انتهای هفته ششم
<0/001	-۶/۴۴۶	-۱۹/۱۹۵	۲/۹۲۶	-۱۲/۸۲۱	(QLQHB)	(QLQHA)
<0/001	-۲۳/۲۶۲	-۳۳/۴۰۵	۴/۶۲۳	-۳۳/۱۳۳	وضعیت پایه	وضعیت پایه
<0/001	۱۹/۱۹۵	۶/۴۴۶	۲/۹۲۶	۱۲/۸۲۱	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	-۱۴/۸۴۰	-۲۶/۱۸۶	۲/۶۰۴	-۲۰/۵۱۳	وضعیت پایه	انتهای هفته دوم
<0/001	۲۳/۲۶۲	۱۴/۸۴۰	۲/۶۰۴	۲۰/۵۱۳	انتهای هفته ششم	انتهای هفته دوم
<0/001	۲۶/۱۸۶	۱۴/۸۴۰	۲/۶۰۴	۲۰/۵۱۳	وضعیت پایه	انتهای هفته ششم
<0/001					انتهای هفته دوم	انتهای هفته دوم

آزمون: Repeated Measure ANOVA

QLQH: وضعیت سلامتی بیمار، QLQS: وضعیت علامت بیمار، QLQF: وضعیت عملکردی بیمار



نمودار شماره ۲: میانگین نمرات کیفیت زندگی در دو گروه دارونما و بوپروپیون در طول زمان مطالعه

بحث

این کارآزمایی بالینی اثربخشی بوپروپیون بر کیفیت زندگی بیماران سرطانی را مورد ارزیابی قرار داده است. بیماران سرطانی با تشخیص‌های متفاوت که در حین فرآیند درمان یا پس از آن دچار خستگی و ضعف جسمانی شده بودند، برای این مطالعه انتخاب شدند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اثربخشی بوپروپیون با ادامه مصرف، افزایش می‌یابد به نحوی که در انتهای هفته ششم، تمامی زیرسنجه‌های مربوط به ارزیابی کیفیت زندگی در گروه بوپروپیون برتر از دارونما بود.

بهبود عملکرد فیزیکی، عملکرد احساسی، وضعیت خستگی و همچنین اشتها در بیماران دریافت‌کننده بوپروپیون بهتر از دارونما بود. در برخی از مطالعاتی که یکی از فاکتورهای مورد بررسی کیفیت زندگی بوده نتایج متفاوتی به دست آمده است. به عنوان مثال Fan و همکارانش در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ای دوسویه کور اثر بخشی دی‌متیل فنیدات را بر خستگی، اختلالات شناختی و کیفیت زندگی بیماران تحت ادجوانت تراپی برای سرطان پستان مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه ۵۷ بیمار حائز شرایط در دو گروه دارونما و دی‌متیل فنیدات تقسیم‌بندی شدند و فاکتورهای مورد مطالعه در وضعیت پایه، پس از انجام شیمی درمانی و همچنین شش ماه بعد مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاکی از آن بود که تفاوت معناداری بین گروه‌های مورد مطالعه از لحاظ خستگی، اختلالات شناختی و کیفیت زندگی بیماران وجود ندارد (۲۹).

در سال ۲۰۱۳، Spathis و همکاران، مطالعه‌ای دوسویه کور را در خصوص اثربخشی مدافینیل در کنترل علائم خستگی مبتلایان به سرطان ریه غیر سلول کوچک انجام دادند. خستگی به عنوان پیامد اولیه و خواب‌آلودگی، افسردگی و کیفیت زندگی به عنوان پیامدهای ثانویه در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. از ۲۰۸ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه، ۱۶۰ بیمار تا انتها

همراهی کردند (۷۵ بیمار در گروه مدافینیل و ۸۵ بیمار در گروه پلاسبو). مدت زمان مطالعه ۲۸ روز بود. بیماران دوز تعیین شده مدافینیل را دریافت می‌کردند که در ۱۴ روز اول یک کپسول ۱۰۰ میلی گرمی و در ۱۴ روز دوم دو کپسول (۲۰۰ میلی گرم) بود. ارزیابی‌ها در وضعیت پایه، روز چهاردهم و روز بیستم و هشتم انجام شد. با بررسی نتایج مشخص شد که میانگین نمرات به دست آمده در خصوص هر یک از پیامدهای اولیه و ثانویه در هر دو گروه بهبود داشته است با این حال تفاوت معناداری بین دو مدافینیل و دارونما وجود نداشت. این آزمایش نشان داد که مدافینیل تاثیری بر بهبود خستگی مرتبط با سرطان و همچنین کیفیت زندگی بیماران دچار سرطان ریه ندارد (۳۰). در هر دو مطالعه ذکر شده استفاده از جمعیتی خاص از بیماران سرطانی، از محدودیت‌های مطالعه به حساب می‌آید، در حالی که در مطالعه ما این محدودیت وجود ندارد و بیماران مختلف با تشخیص‌های متنوع در آزمایش شرکت داده شده‌اند که چنین روندی در مطالعه Auret نیز دیده می‌شود ولی نتیجه حاصل شده کمی متفاوت است. Auret و همکاران در سال ۲۰۰۹ مطالعه‌ای بر روی اثر بخشی دکس‌آمفتامین بر روی خستگی بیماران با سرطان پیشرفته انجام دادند. در این مطالعه که به مدت ۸ روز انجام گرفت، ۵۰ بیمار که عمدتاً سالخورده بودند در کنار سایر درمان‌های دریافتی ۱۰ میلی گرم دوبار در روز دکس‌آمفتامین دریافت نمودند.

نتایج مطالعه Auret حاکی از آن بود که بر طبق بررسی‌های آماری هیچ تفاوتی بین دارونما و دکس‌آمفتامین از نظر بهبود علائم خستگی و همچنین کیفیت زندگی در انتهای مطالعه وجود نداشت و می‌توان گفت که مصرف ۲۰ میلی گرم روزانه دکس‌آمفتامین اگرچه به خوبی تحمل می‌شود اما تاثیر چندانی بر میزان خستگی و افزایش کیفیت زندگی بیماران با سرطان پیشرفته ندارد (۳۱).

از نظر نحوه اجرا، مطالعه حال حاضر تفاوت‌هایی با آخرین مطالعات سرطان که در آن‌ها از بوپروپیون استفاده شده دارد. در مطالعه Moss و همکارانش در سال ۲۰۰۵ که بر روی اثرات بوپروپیون بر خستگی و علائم افسردگی بیماران دچار سرطان انجام شد، ۲۱ بیمار پس از ارزیابی‌های اولیه در دو گروه افسرده و غیر افسرده تقسیم‌بندی شدند و نحوه انجام مطالعه هم به صورت Open label به مدت یک ماه بود. برای گروه بوپروپیون ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم بوپروپیون (بر اساس شرایط بیمار) تجویز شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که احتمالاً بوپروپیون می‌تواند علائم خستگی و همچنین افسردگی را بهبود بخشد (۲۵). همچنین در مطالعه Cullum و همکارانش در سال ۲۰۰۴ که در مورد اثربخشی بوپروپیون طولانی اثر به صورت Open label صورت پذیرفت، تعداد ۱۵ نفر بیمار حائز شرایط، وارد مطالعه شدند و علائم خستگی آن‌ها در طول مدت زمان مطالعه که دو سال بود مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان دهنده آن بود که در طول مدت ۲ تا ۴ هفته پس از شروع مطالعه، بهبودی در میزان خستگی در بسیاری از بیماران شرکت کننده حاصل شده است (۲۱). در مطالعه ما ۳۰ بیمار شرکت داشتند که بیش‌تر از تعداد شرکت کنندگان دو مطالعه ذکر شده است و برخلاف این دو، در گروه‌های دارونما و بوپروپیون تقسیم‌بندی می‌شوند. آن‌چه از مطالعه حاضر در خصوص اثربخشی بوپروپیون می‌توان نتیجه گرفت این است که در دوز ۱۵۰ میلی گرم در صورتی که به مدت طولانی‌تری دارو مصرف شود می‌تواند کیفیت زندگی بیماران سرطانی را بهبود بخشد و این بهبود کیفیت زندگی همراه با بهبودی در برخی علائم نظیر بهبود وضعیت خستگی، بهبود وضعیت عملکردی و جسمانی است. تنها در دو بیمار عوارض جانبی گزارش شد که شامل کاهش اشتها در یک بیمار و بی‌خوابی در بیمار دیگر بود. عوارض جانبی شدید نبوده و با توصیه‌های غیر دارویی در خصوص خواب بیمار، بیماری که عارضه بی‌خوابی داشت نیز خواب وی

بهبود یافت. اصلاح رژیم غذایی نیز در خصوص بیمار دچار بی‌اشتهایی به رفع این مشکل کمک نمود (۳۲). Lower و همکارانش در سال ۲۰۰۹ مطالعه‌ای را به منظور ارزیابی اثربخشی دکس متیل فنیدیت بر خستگی پس از شیمی درمانی به صورت دو سویه کور انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان می‌داد که این ترکیب دارویی در مقایسه با دارونما بهبودی معناداری را در وضعیت خستگی بیماران ایجاد می‌کند. با این وجود میزان عدم رغبت به ادامه مطالعه در گروه مداخله به دلیل عوارض جانبی دکس آمفتامین، بالاتر از گروه دارونما بود (۳۳). به عنوان مثال در مطالعه‌ای مروری که توسط Aopra و همکارانش در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت با وجود توصیه به استفاده از داروی متیل فنیدات برای بهبود خستگی و کیفیت زندگی بیماران، به مطالعات بیش‌تر نیز برای تعیین دوز مناسب که عوارض جانبی و سمیت کم‌تری داشته باشد توصیه شده است. در همین مطالعه استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها به دلیل عوارض کاتابولیک منع شده است (۳۴)، درحالی که در خصوص بوپروپیون استفاده طولانی مدت آن عوارض شدیدی به دنبال ندارد (۲۶، ۲۱). همان‌طور که ذکر شد برخی مطالعات با داروهای دیگر نیز در خصوص خستگی مرتبط با سرطان و کیفیت زندگی در گذشته انجام شده است که می‌توان به مطالعه Moraska و همکاران (۳۵)، مطالعه Gramignano و همکاران (۳۶) و همچنین مطالعه Kohli و همکاران (۳۷) اشاره داشت. در مطالعاتی که در خصوص پروفایل عوارض جانبی اشکال مختلف بوپروپیون انجام پذیرفته، اشاره شده است که عوارض جانبی بوپروپیون محدودتر از بسیاری از داروهای ضد افسردگی است و بهتر تحمل می‌شود و برخلاف داروهایی نظیر متیل فنیدات و آمفتامین‌ها که محرک مغزی هستند و در مطالعات سرطان هم مورد استفاده قرار گرفته اند، امکان سوء مصرف با آن وجود ندارد (۳۸، ۲۶، ۲۵) و با توجه به نتایج مطالعه حال حاضر می‌توان گفت که بوپروپیون از حیث عوارض جانبی

بوپروپیون دست پیدا کنیم. همچنین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده از نمونه‌های جمعیتی بزرگ‌تر با تمرکز بر نوع خاصی از سرطان استفاده شود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بر اساس مطالعه انجام شده، بوپروپیون با دوز ۱۵۰ میلی گرم روزانه در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان مفید است که این عمل را همراه با بهبود وضعیت خستگی، وضعیت احساسی و وضعیت فیزیکی بیماران انجام می‌دهد به علاوه اینکه از نظر بروز عوارض جانبی در دوز یاد شده برای بیمار قابل تحمل است.

سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی پایان نامه ای دکترای داروسازی است که پس از تصویب در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1396.3144) به اجرا درآمد. محققان بر خود واجب می‌دانند که مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت و پشتیبانی مالی معاونت تحقیقات و فناوری، همکاری و مشارکت صمیمانه پرسنل محترم کلینیک مرحوم باغبان (طوبی) و همچنین بیماران محترم که با صبر و حوصله تمام، پرسشنامه‌ها را تکمیل نمودند، ابراز نمایند.

وضعیت مطلوبی دارد و تجویز آن برای بیماران، در دوزهای مد نظر این مطالعه ایمن است. در بسیاری از مطالعات انجام شده در خصوص بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی، استفاده از گروه خاصی از بیماران در دستور کار قرار گرفته به عنوان مثال مطالعه بر روی مبتلایان به سرطان پستان یا سرطان سر و گردن انجام گرفته است (۴۰،۳۹،۹). در مطالعه حال حاضر چنین رویکردی مد نظر قرار نگرفت زیرا همان گونه که در عنوان این مقاله ذکر شده هدف اولیه این مطالعه به طور کلی بررسی اثربخشی بوپروپیون بر عارضه کاهش کیفیت زندگی به دنبال بروز خستگی است که این خستگی در بسیاری از بیماران سرطانی بدون توجه به نوع سرطان‌شان دیده می‌شود. در ضمن با این فرض که آیا بوپروپیون می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیمار کمک کند با استفاده از گروه کنترل (فرآیندی که در مطالعات مربوط به بوپروپیون دیده نشد) ارزیابی انجام گرفت. البته با وجود این که استفاده از بیماران با تشخیص‌های متفاوت می‌تواند به شناسایی سرطان‌هایی که بیش‌تر مستعد افت کیفیت زندگی هستند کمک می‌کند ولی بهتر است که در مطالعات آینده بر نوع خاصی از سرطان تمرکز شود تا این نقطه ضعف مرتفع گردد و به ارزیابی دقیق‌تری از میزان اثربخشی یا عدم اثربخشی

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-E386.
2. World Health Organization. Cancer. 2018 Available from: <http://www.who.int/cancer/en/> Accessed May 2, 2018.
3. Beiranvand S, Zarea K, Ghanbari S, Tuveson H, Keikhaei B. Ten years incidence of cancer in Iran; a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2018; 6(2)9: 102-104.
4. Grimmett C, Armes J, Breckons M, Calman L, Corner J, Fenlon D, et al. RESTORE: an exploratory trial of an online intervention to enhance self-efficacy to manage problems associated with cancer-related fatigue following primary cancer treatment: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 184.
5. Brunault P, Champagne AL, Huguet G, Suzanne I, Senon J-L, Body G, et al. Major depressive disorder, personality disorders, and coping

- strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 2016; 25(5): 513-520.
6. Janz NK, Mujahid M, Lantz PM, Fagerlin A, Salem B, Morrow M, et al. Population-based study of the relationship of treatment and sociodemographics on quality of life for early stage breast cancer. *Qual Life Res* 2005; 14(6): 1467-1779.
 7. Härtl K, Schennach R, Müller M, Engel J, Reinecker H, Sommer H, et al. Quality of life, anxiety, and oncological factors: a follow-up study of breast cancer patients. *Psychosomatics* 2010; 51(2): 112-123.
 8. Yan B, Yang LM, Hao LP, Yang C, Quan L, Wang LH, et al. Determinants of Quality of Life for Breast Cancer Patients in Shanghai, China. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153714.
 9. Brunault P, Toledano A, Aguerre C, Suzanne I, Garaud P, Trzepidur-Edom M, et al. [Impact of late treatment-related radiotherapy toxicity, depression, and anxiety on quality of life in long-term breast cancer survivors]. *Bull Cancer* 2012; 99(5): 589-598.
 10. Härtl K, Engel J, Herschbach P, Reinecker H, Sommer H, Friese K. Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psychooncology* 2010; 19(2): 160-169.
 11. Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017; 32: 144-155.
 12. Pan Y, Yang K, Wang Y, Zhang L, Liang H. Could yoga practice improve treatment-related side effects and quality of life for women with breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13(2): e79-e95.
 13. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 15(10): CD007753.
 14. Vardar Yağlı N, Şener G, Arıkan H, Sağlam M, İnal İnce D, Savcı S, et al. Do Yoga and Aerobic Exercise Training Have Impact on Functional Capacity, Fatigue, Peripheral Muscle Strength, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors? *Integr Cancer Ther* 2015; 14(2): 125-132.
 15. Patersonj C, Robertson A, Nabi G. Exploring prostate cancer survivors' self-management behaviours and examining the mechanism effect that links coping and social support to health-related quality of life, anxiety and depression: a prospective longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19(2): 120-128.
 16. Jean ierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A phase 3 randomized, placebo controlled, double lind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer elated fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010; 116(14): 3513-3520.
 17. Arshad A, Isherwood J, Mann C, Cooke J, Pollard C, Runau F, et al. Intravenous ω-3 Fatty Acids Plus Gemcitabine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41(3): 398-403.
 18. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, Clemons M, Trudeau M, Eisen A, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24(3): 1097-1105.
 19. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al.

- Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30(12): 1181-1197.
20. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. Quality of Life of Patients With Advanced Pancreatic Cancer During Treatment With Mistletoe: A randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(29-30): 493-502.
 21. Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G, Simpson JS. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatry* 2004; 49(2): 139-144.
 22. Nuñez GR, Pinczowski H, Zanellato R, Tateyama L, Schindler F, Fonseca F, et al. Bupropion for control of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective, double-blind, randomized, crossover, pilot phase II trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45(6): 969-979.
 23. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2073-2078.
 24. Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue. *Eur J cancer* 2008; 44(8): 1097-1104.
 25. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006; 15(3): 259-267.
 26. Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 32-36.
 27. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5): 1186-1196.
 28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
 29. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16(6): 577-583.
 30. Spathis A, b Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1882-1288.
 31. Auret KA, Schug SA, Bremner AP, Bulsara M. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Impact of Dexamphetamine on Fatigue in Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(4): 613-621.
 32. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, DemarkWahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(6): 323-353.
 33. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, et al. Efficacy of Dexmethylphenidate for the Treatment of Fatigue After Cancer Chemotherapy: A

- Randomized Clinical Trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(5): 650-662.
34. Apro M, Scotte F, Bouillet T, Currow D, Vigano A. A Practical Approach to Fatigue Management in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(4): 275-285.
35. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 367-3679.
36. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22(2): 136-145.
37. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115(12): 2605-2616.
38. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Andrew Johnston J, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: Results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999; 21(3): 454-463.
39. Bjordal K, Bottomley A. Making Advances in Quality of Life Studies in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(4): 659-661.
40. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330(7493): 702.