

## *Evaluation of Preventing Regimens Used for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*

Hengameh Keyhani<sup>1</sup>,  
Ebrahim Salehifar<sup>2</sup>,  
Shahrbano Keyhanian<sup>3</sup>,  
Shahram Ala<sup>4</sup>,  
Razieh Avan<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Hematologist-oncologist, Emam Sajjad Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>4</sup> Associated Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Resident of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 16, 2015 ; Accepted January 16, 2016)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Nausea and vomiting are amongst annoying side effects of chemotherapy in cancer treatment. Appropriate use of medications is important for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). In this regard, several guidelines have been proposed. The aim of this study was to investigate the adherence with National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for control of CINV in Ramsar Emam Sajjad Hospital.

**Materials and methods:** This concurrent observational study was carried out in 100 patients with cancer who were receiving either in-patient or outpatient chemotherapy. Relevant patients' demographic data, chemotherapy regimens and antiemetics were collected. NCCN guideline version 2013 was used as criterion for appropriate treatment.

**Results:** The mean age of patients was  $55.72 \pm 16.67$  years old in male and  $50.75 \pm 13.52$  years old in female. The most common types of cancers were breast (25%), colon (21%) and gastric (12%). The rate of adherence to the antiemetic NCCN guidelines according to the type of drug and dosage of prescriptions were 77% and 6%, respectively. The guidelines were fully executed only in 5% of the patients. Non-adherence was mostly due to the lack of aprepitant and failure to comply in doses.

**Conclusion:** This study demonstrated that in most cases the NCCN guidelines were not implemented. High cost of drug supply is believed to be a major cause of non-compliance with aprepitant usage.

**Keywords:** nausea, vomiting, chemotherapy, guideline, NCCN, prevention

## ارزیابی رژیم های بکار رفته جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی

هنگامه کیهانی<sup>۱</sup>  
ابراهیم صالحی فر<sup>۲</sup>  
شهربانو کیهانیان<sup>۳</sup>  
شهرام علا<sup>۴</sup>  
راضیه آوان<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از عوارض جانبی آزاردهنده شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان، تهوع و استفراغ می باشد. مصرف منطقی داروهای پیشگیری کننده از تهوع و استفراغ می تواند در جلوگیری از بروز این عارضه موثر باشد و در این راستا، گایدلاین های مختلفی تدوین شده است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان تبعیت از گایدلاین ضد تهوع و استفراغ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) در مرکز آموزشی-درمانی امام سجاد (ع) رامسر بوده است.

**مواد و روش ها:** این مطالعه مشاهده ای حال نگر، در بیمارستان امام سجاد رامسر استان مازندران روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان که تحت شیمی درمانی اعم از سرپایی یا بستری قرار داشته اند، انجام شد. داده های دموگرافیک مربوط به بیماران، رژیم شیمی درمانی، داروهای تجویز شده برای پیشگیری از تهوع و استفراغ و میزان بروز تهوع و استفراغ در فرم جمع آوری اطلاعات، ثبت شد. توصیه های ذکر شده در گایدلاین NCCN منتشر شده در سال ۲۰۱۳، به عنوان مبنای مقایسه مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته ها:** میانگین و انحراف معیار سن در مردان و زنان به ترتیب  $۱۶/۶۷ \pm ۵۵/۷۲$  و  $۱۳/۵۲ \pm ۵۰/۷۵$  سال بود. شایع ترین سرطان ها به ترتیب شامل سرطان سینه (۲۵ درصد)، سرطان کولون (۲۱ درصد) و سرطان معده (۱۲ درصد) بوده است. میزان تبعیت از گایدلاین ضد تهوع NCCN بر اساس گروه دارویی و دوزاژ داروهای تجویزی به ترتیب ۷۷ و ۶ درصد بود. تنها در ۵ درصد بیماران، گایدلاین به صورت کامل اجرا شد. اغلب موارد عدم تبعیت از گایدلاین، عدم تجویز داروی اپرپنتنت و عدم رعایت دوزاژ بود.

**استنتاج:** این مطالعه نشان می دهد که در اغلب موارد، توصیه های ذکر شده در گایدلاین NCCN اجرا نشده است و به نظر می رسد عدم تهیه آسان داروی اپرپنتنت به علت قیمت بالای آن، یکی از دلایل اصلی عدم مطابقت با توصیه های گایدلاین بوده است.

**واژه های کلیدی:** تهوع و استفراغ، شیمی درمانی، گایدلاین، NCCN، پیشگیری

### مقدمه

سرطان سومین عامل مرگ و میر پس از بیماری های قلبی-عروقی و تصادفات در ایران می باشد (۱). شیمی

E-mail: Esalehifar@mazums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** ابراهیم صالحی فر - ساری: میدان خزر، کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاه پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، واحد بین الملل رامسر، رامسر، ایران

۲. استاد داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. آنکولوژیست، بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، واحد بین الملل رامسر، رامسر، ایران

۴. دانشیار داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۰/۲۶

مهمی در کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان دارد، تهوع و استفراغ می‌باشد که شیوع بالایی داشته (حدود ۹۶-۵۴ درصد) (۲) و می‌تواند سبب اختلال در تبعیت بیماران از درمان شود (۳). مطالعات نشان می‌دهد احتمال وقوع تهوع و استفراغ به دنبال شیمی درمانی به چندین فاکتور وابسته است. انواع تهوع و استفراغ شامل تهوع حاد، تاخیری، Anticipatory، Breakthrough (گهگاهی) و مقاوم می‌باشد. تهوع حاد اغلب ظرف یک تا دو ساعت پس از شیمی درمانی شروع و بعد از چهار تا شش ساعت اول به پیک می‌رسد و معمولاً ظرف ۲۴ ساعت برطرف می‌شود. تهوع تأخیری بیش از ۲۴ ساعت بعد از شیمی درمانی رخ می‌دهد. تهوع Anticipatory، قبل از درمان به عنوان پاسخ مشروط در بیمارانی که در سیکل‌های قبلی شیمی درمانی تهوع و استفراغ قابل توجهی داشته‌اند، رخ می‌دهد.

تهوع Breakthrough نیز به صورت گهگاهی و علی‌رغم درمان‌های پروفیلاکسی رخ می‌دهد. در صورت کارآمد نبودن پروفیلاکسی ضد تهوع طی سیکل شیمی درمانی قبل، تهوع مقاوم اطلاق می‌شود (۶). داروهای شیمی درمانی از نظر ریسک تهوع به چهار گروه داروهای با ریسک تهوع آوری بالا، متوسط، پایین و بسیار پایین تقسیم‌بندی می‌شوند (۷). سه دسته دارویی با بالاترین کارایی درمانی برای کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی شامل آنتاگونیست‌های گیرنده  $5-HT_3$ ، آنتاگونیست‌های گیرنده نروکینین یک (NK-1) و گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند (۸). داروهای آنتاگونیست گیرنده  $5-HT_3$  شامل اندانسترون، گرانسترون، دولاسترون و پالونوسترون مورد تایید FDA می‌باشند که همگی در کنترل تهوع و استفراغ حاد ناشی از شیمی درمانی موثر می‌باشند (۹). آنتاگونیست‌های گیرنده NK-1 شامل Aprepitant و Fosaprepitant، ماده P را هدف قرار می‌دهند که نقش مهمی در ایجاد تهوع دارد. آپرپیتانت خوراکی در ترکیب با آنتاگونیست‌های گیرنده  $5-HT_3$  و دگزامتازون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بیماران

دریافت‌کننده رژیم‌های شیمی درمانی با تهوع شدید نظیر سیس پلاتین توسط FDA تأیید شده است (۱۰). دوره‌های کوتاه مدت گلوکوکورتیکوئیدها هم به صورت تک دوز درمانی در رژیم‌های با ریسک تهوع آوری کم و هم به صورت ترکیب با آنتاگونیست‌های گیرنده  $5-HT_3$  یا آنتاگونیست‌های گیرنده NK-1 در اکثر رژیم‌های شیمی درمانی به کار می‌روند (۱۱). هدف تمامی درمان‌های ضد تهوع از بین بردن تهوع و استفراغ می‌باشد. با استفاده صحیح از داروهای ضد تهوع، تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی در ۸۰-۷۰ درصد بیماران قابل پیشگیری است. گایدلاین‌های درمانی، ابزارهای مناسبی هستند که مجموعه‌ای از توصیه‌ها را که بر اساس مطالعات پژوهشی شکل گرفته‌اند، در اختیار پزشکان قرار می‌دهند و نشان داده شد که استفاده از گایدلاین می‌تواند در کنترل بهتر تهوع ناشی از شیمی درمانی موثر باشد (۱۲).

گایدلاین‌های متعددی در خصوص پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی ارائه شده‌اند که یکی از معتبرترین آن‌ها، گایدلاین National Comprehensive Cancer Network (NCCN) می‌باشد (۱۲). عدم پایبندی به گایدلاین‌ها جهت کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، یکی از معضلات موجود می‌باشد (۳). با توجه به این که میزان تبعیت از گایدلاین در کنترل تهوع و استفراغ بیماران تحت کموتراپی در استان مازندران به ویژه بیمارستان امام سجاده (ع) رامسر تاکنون مورد بررسی قرار نگرفت، این مطالعه با هدف پایش رژیم‌های مذکور به منظور شناسایی موارد عدم تبعیت از گایدلاین و ارائه توصیه‌هایی به منظور تجویز منطقی‌تر داروهای پیشگیری‌کننده از تهوع و استفراغ ناشی از کموتراپی انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت حال نگر روی ۱۰۰ بیمار با تشخیص سرطان که در سال ۱۳۹۳ در بخش

## یافته ها

اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول شماره ۱ ارائه شد. از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، ۶۱ درصد مونث بودند. هفتاد و چهار درصد بیماران، به صورت بستری و مابقی به صورت سرپایی شیمی درمانی دریافت کردند. ۷۲ درصد بیماران مورد مطالعه رژیم شیمی درمانی با ریسک متوسط تهوع آوری را دریافت کردند. در سیکل آخر، ۸/۶ درصد بیماران تهوع حاد، ۸۸ درصد تهوع تاخیری و ۳/۴ درصد تهوع پیشگیرانه یا Anticipatory را تجربه کردند.

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران مورد مطالعه

متغیرها	مذکر تعداد (درصد)	مونث تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سن (سال) انحراف معیار ± میانگین	۵۵/۷۴±۱۶/۷	۵۰/۸۴±۱۳/۵	۰/۱۳۳
نوع کاتتر	کولون: ۲۳ (۳۸)	سینه: ۲۴ (۳۹)	
	معده: ۸ (۲۰)	کولون: ۱۲ (۱۹/۶)	۰/۰۰۱
	لنفوم: ۶ (۱۵)	لنفوم هوچکین: ۸ (۱۵)	
سایر موارد	سایر موارد: ۱۶ (۴۱)	سایر موارد: ۲۰ (۳۲/۳)	
سایر بیماری های زمینه ای (دیابت، بیماری قلبی و...)			
بله	۳ (۳/۸)	۲۷ (۴۴/۲)	۰/۰۱۵
خیر	۲۴ (۶۲)	۳۴ (۵۵/۸)	
سابقه درمان های قبلی			
جراحی	۱۸ (۴۶)	۳۳ (۶۲)	۰/۰۰۱
رادیوتراپی	۰	۱۵ (۲۱/۷)	
تعداد دفعات کموترابی دریافتی			
کم تر از ۱۰	۳۴ (۸۷/۱۷)	۴۲ (۶۸/۸۵)	۰/۴
بین ۱۰ تا ۲۰	۴ (۱۰/۲۵)	۴ (۲۲/۹۵)	
بیش تر از ۲۰	۱ (۲/۵۶)	۵ (۸/۱۹)	
شدت تهوع در سیکل فعلی:			
۰	۲۰ (۵۱)	۲۱ (۳۴)	
۱	۲ (۵/۴)	۱۲ (۱۹/۶)	۰/۰۶۶
۲	۱۶ (۴۱)	۲۲ (۳۴)	
۳	۱ (۲/۵)	۶ (۹/۸)	
شدت استفراغ در سیکل فعلی:			
۰	۳۲ (۸۲)	۴۹ (۸۰)	
۱	۲ (۵/۱)	۳ (۴/۹)	۰/۰۰۱
۲	۱۵ (۳۹)	۲۷ (۴۱)	
۳	۰ (۰)	۲ (۳/۲)	
۴	۰ (۰)	۰ (۰)	

بین دو جنس از نظر نوع سرطان تفاوت معنادار آماری دیده شد. شایع ترین سرطان در خانمها به ترتیب پستان، کولون و لنفوم هوچکین و شایع ترین سرطان در آقایان به ترتیب کولون، معده و لنفوم بود ( $p=0/001$ ). بین دو جنس از نظر شدت تهوع در سیکل فعلی شیمی درمانی به صورت لب مرزی، تفاوت معنی دار بود ( $p=0/066$ ). بین دو جنس از نظر شدت استفراغ در

هماتولوژی - انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر تحت شیمی درمانی قرار داشتند، انجام شد. بیمارانی که در شش ماهه اول سال ۹۳، حداقل یک سیکل یک روزه داروهای شیمی درمانی را دریافت کردند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران (سابقه بیماری مسافرت، سابقه تهوع دوران بارداری، استعمال سیگار یا الکل، بارداری یا شیردهی، سایر بیماری ها، سایر داروهای مصرفی به جز داروهای شیمی درمانی، سابقه جراحی یا رادیوتراپی) و نیز رژیم های ضد تهوع و استفراغ از طریق فرم جمع آوری اطلاعاتی که بر اساس گایدلاین NCCN طراحی شده بود، جمع آوری شد. تشخیص بیماری و رژیم های شیمی درمانی قبلی و فعلی (نوع داروهای شیمی درمانی و دوز، وریدی یا خوراکی بودن، ریسک تهوع آوری، پروفیلاکسی تجویز شده و مصرف متوکلوپرامید به صورت PRN) و نوع تهوع و استفراغ (حاد، تاخیری، گهگاهی، Anticipatory و مقاوم) و ریسک تهوع آوری رژیم شیمی درمانی دریافتی (بالا، متوسط، پایین، بسیار پایین یا حداقل) مورد ارزیابی قرار گرفتند. پتانسیل تهوع آوری رژیم های شیمی درمانی دریافتی بر اساس داروی با حداکثر ریسک تهوع و دوز داروها تعیین شد. هم چنین داروهای مصرفی بیماران در کنترل تهوع جهت پایش رژیم های ضد تهوع و میزان تبعیت از گایدلاین ثبت گردید. مطابقت رژیم ضد تهوع و استفراغ در سیکل فعلی و قبلی با گایدلاین NCCN از نظر مطابقت نوع داروهای تجویز شده، مطابقت دوزها و مطابقت مدت مصرف، مورد ارزیابی قرار گرفت.

داده ها از طریق مصاحبه با بیماران و نیز مرور پرونده ها جمع آوری شد. اطلاعات به دست آمده، در نرم افزار SPSS21 ثبت شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آمارهای توصیفی برای بیان ویژگی های دموگرافیک، از آزمون مربع کای برای مقایسه متغیرهای کیفی و از آزمون T-test برای مقایسه میانگین های کمی در دو گروه مجزا استفاده شد  $p < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

سیکل فعلی شیمی درمانی تفاوت معنادار بود ( $p = 0/000$ ). تهوع و استفراغ با شدت بالاتر در خانم‌ها بیش‌تر اتفاق افتاد. جدول شماره ۲، مطابقت و عدم مطابقت با گایدلاین NCCN از نظر نوع، تعداد، دوز و دوز-مدت مصرف داروهای ضد تهوع تجویز شده را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۲: میزان مطابقت تجویز داروهای پیشگیری از تهوع و استفراغ بر اساس توصیه های NCCN

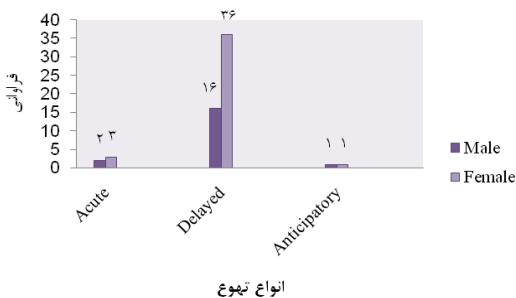
متغیرها	مذکر تعداد (درصد)	مونث تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	سطح معنی داری	نوع دارو (های) ضد تهوع انتخاب شده	
					مطابق	غیر مطابق
نوع دارو (های) ضد تهوع انتخاب شده						
مطلق	(۷۵)۲۹	(۷۸)۴۸	(۷۷)۷۷	۰/۶۱۶	(۷۷)۷۷	(۲۳)۲۳
غیر مطلق	(۲۵)۱۰	(۲۲)۱۳	(۲۳)۲۳		(۲۳)۲۳	(۰)۰
دوز داروهای ضد تهوع						
مطلق	(۲)۵۱	(۸)۱۵	(۶)۶	۰/۲۴۷	(۶)۶	(۱۶)۱۶
غیر مطلق	(۹۷)۳۸	(۹۱)۹۵	(۹۴)۹۴		(۹۴)۹۴	(۷)۷
نوع دارو، دوز و مدت زمان مصرف دارو						
مطلق	(۰)۰	(۸)۱۵	(۵)۵	۰/۰۶۷	(۵)۵	(۹۱)۹۱
غیر مطلق	(۱۰۰)۳۹	(۹۱)۹۵	(۹۵)۹۵		(۹۵)۹۵	(۳)۳

از لحاظ تطابق تعداد داروهای ضد تهوع تجویز شده با توصیه‌های گایدلاین، ۱۶ بیمار کم‌تر و ۷ بیمار بیش‌تر از تعداد داروهای توصیه شده دریافت کرده بودند و در ۷۷ درصد بیماران، تعداد داروهای ضد تهوع تجویز شده با گایدلاین مطابقت داشت. از نظر تطابق دوز داروهای تجویز شده، تنها ۶ درصد بیماران دوز داروهای دریافتی‌شان مطابق با گایدلاین بوده است (جدول شماره ۳). از لحاظ لحاظ عدم مطابقت دوز و طول مدت مصرف داروها با گایدلاین، به ترتیب ۳ درصد و ۸۱ درصد بیماران دوز کم‌تر از میزان پیشنهادی و دوز بیش‌تر از دوز پیشنهادی را دریافت کردند و تنها ۶ درصد از لحاظ دوز مطابقت داشتند. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت در تنها ۵ درصد بیماران، تجویز داروهای ضد تهوع و استفراغ با در نظر گرفتن تمام متغیرهای مورد بررسی شامل تعداد دارو، دوز و طول مدت درمان، مطابق با گایدلاین بوده است. از لحاظ جنسیت، تمام افرادی که درمان آن‌ها کاملاً با گایدلاین مطابقت داشت، مونث بودند ( $p = 0/067$ ). در سیکل مورد بررسی از سیکل‌های شیمی درمانی بیمار، ۵۹ بیمار

(۱۹ مرد و ۴۰ زن) تهوع را تجربه کردند که از میان آن‌ها، ۵ نفر (۳ زن و ۲ مرد) تهوع حاد، ۵۲ نفر (۳۶ زن و ۱۶ مرد) تهوع تاخیری و ۲ نفر (۱ زن و ۱ مرد) تهوع پیشگیرانه یا Anticipatory داشتند (نمودار شماره ۱). از نظر نوع تهوع، تفاوت آماری بین دو جنس مشاهده شد، به نحوی که تهوع تاخیری در خانم‌ها بیش‌تر از آقایان اتفاق افتاد ( $p = 0/000$ ).

جدول شماره ۳: جزئیات عدم تطابق با گایدلاین NCCN

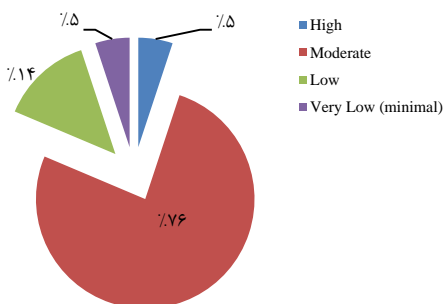
نوع تهوع	مذکر تعداد (درصد)	مونث تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	دوری دریافتی	
				مطابق	عدم تطابق
دوری دریافتی					
مطابقت تعداد داروی تجویز شده با تعداد توصیه شده در گایدلاین	(۷۱)۲۸	(۸۰)۴۹	(۷۷)۷۷	۳۶	۱۶
عدم تجویز اپوپنت	(۱۵)۶	(۱۶)۱۰	(۱۶)۱۶	۱۶	۰
دریافت همزمان چند داروی ضد تهوع بیش از تعداد مورد نیاز	(۱۳)۵	(۳)۲	(۷)۷	۰	۱۱
دوز دریافتی					
دوز معادل یا میزان توصیه شده	(۲)۵۶	(۸)۱۵	(۶)۶	۰	۰
دوز دارو بیش‌تر از میزان توصیه شده	(۹۴)۳۷	(۸۸)۵۲	(۹۱)۹۱	۰	۰
دوز دارو کمتر از میزان توصیه شده	(۲)۵۶	(۳)۲	(۳)۳	۰	۰
مدت زمان دریافت داروهای ضد تهوع					
مطابقت مدت زمان با میزان توصیه شده	(۹۴)۳۷	(۸۱)۹۵	(۸۷)۸۷	۰	۰
مدت زمان بیش‌تر از میزان توصیه شده	(۵)۱۲	(۱۸)۰۳	(۱۳)۱۳	۰	۰
مدت زمان کمتر از میزان توصیه شده	(۰)۰	(۰)۰	(۰)۰	۰	۰
مجموع	(۱۰۰)۳۹	(۱۰۰)۶۱	(۱۰۰)۱۰۰		



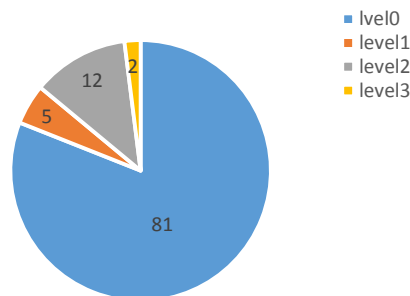
نمودار شماره ۱: فراوانی انواع تهوع در بیماران مبتلا به تهوع ( $n=59$ )

در بیمارانی که دچار تهوع شده بودند، رژیم‌های کموتراپی با بیش‌ترین فراوانی شامل FOLFOX (شامل فولینیک اسید، ۵-فلوئورو اوراسیل و اکسالی پلاتین) و AC (شامل آدریامایسین و سیکلوفسفامید) و سپس رژیم‌های ABVD (شامل آدریامایسین، بلئومایسین، وین بلاستین و داکاربازین)، جم سیتابین و رژیم حاوی اکسالی پلاتین و دوستاکسول و ۵-فلوئورو اوراسیل بود. از نظر طبقه‌بندی شدت تهوع در سیکل فعلی شیمی

درمانی (سطح بالا، متوسط، پایین و بسیار پایین یا حداقل) به ترتیب ۳، ۴۵، ۸ و ۳ نفر قرار داشتند. نمودار شماره ۲، درصد شدت های مختلف تهوع آوری رژیم شیمی درمانی فعلی بیماران را نشان می دهد.



الف: شدت تهوع



ب: شدت استفراغ

نمودار شماره ۲: شدت تهوع و شدت استفراغ بیماران در سیکل شیمی درمانی مورد بررسی

از لحاظ نوع داروهای ضد تهوع تجویز شده در این گروه، ۴۷ نفر گرانی سترون + دگزامتازون، ۳ نفر گرانی سترون به تنهایی، ۲ نفر دگزامتازون + رانیتیدین و ۷ نفر سایر درمان های کنترل تهوع را دریافت کردند. پانزده بیمار نیاز به تجویز متوکلوپرامید در مواقع لزوم (PRN) داشتند و برای تمامی این بیماران، داروهای ضد تهوع در دسترس بود.

با در نظر گرفتن تطابق داروهای تجویزی جهت کنترل تهوع از نظر نوع داروها، در مورد ۷۷ بیمار مطابقت و ۲۳ بیمار عدم مطابقت وجود داشت. از لحاظ تعداد داروهای دریافتی، ۱۶ بیمار عدم تجویز اپریتانت و ۷ بیمار تعداد داروی ضد تهوع بیش تری از مقدار پیشنهاد

شده توسط گایدلاین را دریافت کردند. از نقطه نظر تطابق دوز و طول مدت مصرف به طور همزمان، در ۳ بیمار، مطابقت با گایدلاین وجود داشت و ۴۸ بیمار دوز بالاتر از دوز پیشنهادی و ۸ بیمار دوز و طول مدت بیش تر از مقدار پیشنهادی دریافت کرده بودند. در تنها ۳ مورد از ۵۹ بیمار دچار تهوع (۵/۱ درصد)، دوز داروهای دریافتی شان با گایدلاین مطابقت داشت. در ۵ بیماری که کاملاً مطابق با گایدلاین دارو دریافت کردند، از لحاظ نوع تهوع در ۳ بیمار تهوع تاخیری مشاهده شد و در ۲ بیمار تهوع مشاهده نشده است. ضمناً از این ۵ بیمار، هیچ کدام استفراغ نداشتند و از لحاظ شدت تهوع از این ۵ بیمار، ۲ نفر در سطح ۰ تهوع، ۲ نفر در سطح ۲ تهوع و ۱ نفر در سطح ۱ قرار داشتند.

## بحث

این مطالعه که با هدف ارزیابی میزان رعایت گایدلاین NCCN در زمینه پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی انجام شد، نشان داد که در اکثر موارد گایدلاین مربوطه به نحو مطلوبی اجرا نمی شود. عدم پایبندی به گایدلاین های درمانی معضلی است که در مراکز دیگر نیز گزارش شده است، ضمن آن که مداخله کردن جهت پایبندی بیش تر تیم درمانی در تجویز داروها بر اساس گایدلاین، می تواند موثر واقع شود. در مطالعه Fujii و همکاران که روی بیماران مبتلا به سرطان های کولورکتال انجام شد، میزان رعایت گایدلاین همانند مطالعه حاضر، بسیار پایین (۶/۶ درصد) گزارش شد و اکثر عدم تطابق از گایدلاین، به دلیل کافی نبودن تجویز دگزامتازون در روز ۲ و ۳ بوده است و در گروه تحت مداخله، میزان تبعیت به ۸۹ درصد افزایش پیدا کرد که سبب افزایش معنی دار حفاظت کامل از تهوع و استفراغ تاخیری (۵-۲ روز پس از شیمی درمانی) از ۵۴ درصد به ۷۴ درصد گردید. مداخله به منظور کاهش اختلاف بین تبعیت از گایدلاین و عملکرد بالینی، کنترل تهوع را در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

هر چند تبعیت از پروتوکل در اکثر مطالعات با نتایج سودمندی در زمینه کنترل بهتر تهوع و استفراغ بیماران همراه بوده (۳، ۱۳، ۱۷، ۱۸)، اما به نظر می‌رسد معضل تهوع و استفراغ ممکن است علی‌رغم پایبندی به گایدلاین‌های درمانی هم‌چنان باقی بماند. در مطالعه Chan و همکاران در سال ۲۰۱۲ که روی بیماران مبتلا به سرطان سینه انجام شد، در ۴۲/۱ درصد از بیماران، انحراف از گایدلاین وجود داشت. هر چند میزان کنترل کامل تهوع در گروه مطابق با گایدلاین، تقریباً دو برابر بوده (۳۴/۲ درصد در برابر ۱۶/۴ درصد)، اما در مورد کنترل نسبی تهوع و استفراغ، اختلاف معناداری مشاهده نگردید (۱۳). داده‌های مشابه این مطالعه، توسط Molassiotis و همکاران در سال ۲۰۰۸ در مطالعه مشاهده ای تک مرکزی گزارش گردید. بیش‌ترین شیوع تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران دریافت‌کننده رژیم‌های با ریسک تهوع آوری متوسط یا بالا دیده شد در حالی که بیماران دریافت‌کننده رژیم شیمی‌درمانی با ریسک بالا، تهوع تاخیری بیش‌تری را نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهند که کنترل تهوع به‌خصوص تهوع تاخیری، هم‌چنان به شکل یک معضل بالینی باقی مانده است، در حالی که استفراغ به خوبی قابل کنترل می‌باشد (۱۹).

در مطالعه ما، عدم تجویز اپریتنت و مطابق نبودن دوز استفاده شده داروها (به خصوص دوز دگزامتازون) از مهم‌ترین دلایل عدم تطابق بوده است. شایع‌ترین مورد عدم رعایت دوز، در خصوص دگزامتازون مشاهده شد که بر خلاف دوز ۱۲ میلی‌گرم توصیه شده در گایدلاین، در مرکز مورد مطالعه، دوز ۸ میلی‌گرم به صورت معمول استفاده می‌شود که دلیل احتمالی آن هم در دسترس بودن فرم تزریقی با همین میزان ماده موثره در بازار دارویی کشور می‌باشد. نوع انحراف از گایدلاین در مطالعات مختلف تا حدود زیادی متفاوت گزارش شده است. در مطالعه Almazrou و همکارانشان، ضمن بالا بودن عدم رعایت گایدلاین (بیش از ۹۰ درصد موارد)، استفاده از گرانسترون با دو برابر دوز پیشنهاد

دریافت‌کننده رژیم شیمی‌درمانی با ریسک متوسط تهوع را بهبود بخشید (۳). در مطالعه حاضر، اکثر موارد عدم تطابق به عدم تجویز کافی داروی اپریتنت مربوط می‌شد. اپریتنت مهارکننده نروکینین ۱ و substance P می‌باشد و در تقویت اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده 5HT<sub>3</sub> نظیر گرانسترون و اندانسترون و نیز دگزامتازون به خصوص در پیشگیری از تهوع و استفراغ تاخیری مفید است (۱۶). یکی از معضلات شیمی‌درمانی، بروز تهوع و استفراغ تاخیری است که به میزان بالایی در بیماران ما چه در سیکل ما قبل آخر (۸۸ درصد بیماران) و نیز سیکلی که بیماران در مطالعه وارد شدند (۵۲ درصد)، اتفاق افتاد. نتایج مشابهی توسط Burmeister و همکاران گزارش شد که علی‌رغم رعایت گایدلاین در ۷۱ درصد موارد، پروفیلاکسی تهوع و استفراغ تاخیری نامطلوب بوده به نحوی که در ۸۹ درصد بیماران، عدم تبعیت از گایدلاین گزارش شد و تفاوتی از این حیث در بیماران بستری و سرپایی وجود نداشت (۱۱). در مطالعه حاضر، عدم تجویز کافی اپریتنت در ۱۶ مورد از ۲۳ بیماری که داروهای تجویز شده برای آن‌ها با توصیه‌های گایدلاین مطابقت نداشت، مشاهده شد، به عبارتی ۷۰ درصد موارد عدم انطباق در زمینه داروهای انتخاب شده به اپریتنت مربوط می‌شد. در مطالعاتی که در سایر مراکز دنیا انجام شده نیز عدم استفاده کافی از مهارکننده‌های نروکینین ۱ گزارش شد. به عنوان مثال در یک مطالعه وسیع که Gomez و همکاران در سال ۲۰۱۳ در بیماران مبتلا به سرطان ریه تحت درمان شیمی‌درمانی انجام دادند، میزان استفاده از آنتاگونیست‌های نوروکینین-۱، کم‌تر از ۱۰ درصد گزارش شد، در حالی که میزان تبعیت از دریافت آنتاگونیست سروتونین و دگزامتازون ۶۰ تا ۹۰ درصد مشاهده شد (۱۴). بالا بودن هزینه تهیه داروی اپریتنت در کشور (قیمت فعلی هر جعبه سه عددی ۱۵۰۰۰۰ ریال)، می‌تواند در عدم تجویز کافی این دارو تاثیرگذار باشد (۱۷).

تهوع و استفراغ با شیوع بالایی در بیماران تحت کموتراپی اتفاق می افتد. در آخرین سیکل کموتراپی که در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت، ۵۹ درصد بیماران دچار تهوع و ۱۹ درصد آن ها دچار استفراغ شده بودند. درصد رعایت کامل گایدلاین در مطالعه ما، بسیار پایین بوده به نحوی که تنها در ۵ درصد بیماران، تمام جنبه های مربوط به نوع دارو، دوز و مدت زمان مصرف رعایت شده است. عدم تجویز داروی اپریتنت و رعایت نکردن دوز توصیه شده دگزامتازون از مهم ترین دلایل انحراف از گایدلاین در مطالعه حاضر بوده است. نتایج این مطالعه، ضرورت توجه بیش تر به گایدلاین ها در زمینه پیشگیری از تهوع و استفراغ را به منظور کنترل بهتر تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، تاکید می کند.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکتر عمومی داروسازی خانم هنگامه کیهانی بوده و طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از حوزه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه به واسطه حمایت های معنوی و مالی اعلام می کنند. هم چنین از بیماران شرکت کننده در مطالعه که با صبوری به پرسش های مطرح شده پاسخ دادند و نیز پرسنل محترم بیمارستان امام سجاد رامسر سپاسگزاری می شود.

شده (۸۷/۷ درصد)، استفاده بیش از حد از گرانیسترون (۱۶ درصد) و متوکلوپرامید (۶۲/۶ درصد) و استفاده کم تر از حد دگزامتازون (۲۷ درصد) و کورتیکواستروئید (۷/۷ درصد) گزارش شد (۷). هرچند به موضوع فرمولری در سال های اخیر در کشور ما توجه شده، اما متاسفانه در مراکز آموزشی-درمانی کشور ما از جمله بیمارستان امام سجاد (ع)، پروتوکل های تدوین شده مشخصی برای درمان بیماران (نظیر پیشگیری از تهوع و استفراغ) وجود ندارد. در مطالعاتی، همزمان با در نظر گرفتن فرمولری بیمارستان و نیز گایدلاین های موجود، وضعیت کنترل تهوع و استفراغ بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال، Philip و همکارش در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که گرچه در ۶۵ درصد موارد، پروفیلاکسی تهوع و استفراغ انجام شده در بیماران منطبق بر رژیم ضد تهوع فرموله شده مرکز بود، اما در ۷۶ درصد بیماران، عملکردها بر اساس گایدلاین های ضدتهوع نبود. نتایج این مطالعه نشان داد که گایدلاین ها به طور یکنواخت، نمایشگر تمامی جمعیت ها نیستند و نیاز است اصلاحاتی بر اساس داده های محلی انجام شود تا سبب موفقیت این سیاست های درمانی شوند (۲۰). دلایل متعددی برای عدم تبعیت از گایدلاین گزارش شده که می توان به عدم شناخت کافی از گایدلاین های موجود و نگرش آن ها و یا عدم موافقت با گایدلاین اشاره کرد (۱۶). در مجموع، مطالعه حاضر نشان داد که

### References

1. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Annals of Oncology* 2009; 20(3): 556-563.
2. Klein J, Griffiths P. Acupressure for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Community Nurs* 2004; 9(9): 383-388.
3. Fujii H, Iihara H, Ishihara M, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Improvement of adherence to guidelines for antiemetic medication enhances emetic control in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy of moderate emetic risk. *Anticancer Res* 2013; 33(12): 5549-5556.
4. Anonymus. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. 2013, v.1. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).
5. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport



- BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—state of the art. *Support Care Cancer* 2011; 19(suppl 1): 43-47.
6. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4189-4198.
  7. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 4(12): 2297-2303.
  8. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17(6): 1000-1006.
  9. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3409-3422.
  10. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12(9): 1143-1150.
  11. Burmeister H, Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2012; 20(1): 141-147.
  12. Anonymus. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. 2013, v.1. Available From: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
  13. Chan A, Low XH, Yap KY. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(5): 385-394.
  14. Gomez DR, Liao KP, Giordano S, Nguyen H, Smith BD, Elting LS. Adherence to national guidelines for antiemesis prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lung cancer. *Cancer* 2013; 119(7), 1428-1436.
  15. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, Wilson G, Lorigan P, Wardley A, et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 2008; 16(2): 201-208.
  16. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482-2494
  17. Almazrou S, Alnaim L. Evaluation of adherence to chemotherapy-induced nausea and vomiting guidelines. An observational study. *Journal of Cancer Therapy*, 2012; 3: 613-620.
  18. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, Szabo S, Rammage M, Sharpe J, et al. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE study. *Journal of Oncology Practice* 2013; 10(1): 68-74.
  19. Philip CC, George B. An Evidence Practice Gap in Antiemetic Prescription with Chemotherapy. *Journal of Pharmaceutical Care* 2014; 2(1): 22-26.