

بررسی مقایسه‌ای بروز عوارض حاد دو داروی فمارا و لتروفم در بیماران یائسه مبتلا به سرطان پستان

دکتر سیمین همتی^۱، دکتر امید اثنا عشری^۲، مجتبی اکبری^۳، دکتر یوسف جواد زاده^۴

خلاصه

مقدمه: مهار کننده‌های آروماتاز، نقش ثابت شده‌ای در پیش‌گیری از عود سرطان پستان دارند. لتروزول شایع‌ترین داروی مورد استفاده‌ی این گروه در ایران است. داروی لتروزول در ایران با دو نام تجاری فمارا و لتروفم توزیع می‌گردد. در این طرح، میزان عوارض حاد این دو دارو مورد مقایسه قرار گرفت.

روش‌ها: مطالعه‌ی اخیر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود. تعداد ۴۵ زن یائسه مبتلا به سرطان پستان، پس از سپری کردن مراحل جراحی و شیمی درمانی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول شامل ۳۰ بیمار تحت درمان با لتروفم و گروه دوم شامل ۱۵ بیمار تحت درمان با فمارا بود. عوارض شایع داروی لتروزول در سه نوبت مطالعه شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۹ متغیر مورد مطالعه، در ۷ متغیر شامل سردرد، آرتراژی، میالژی، تهوع، ادم اندام تحتانی، خستگی و سرگیجه تفاوت معنی‌دار در فراوانی و شدت عوارض در دو گروه مشاهده گردید. هفت عارضه‌ی فوق، در گروه لتروفم از فراوانی و شدت بیشتری برخوردار بوده است.

نتیجه‌گیری: تفاوت در میزان عوارض مشاهده شده در دو گروه مورد مطالعه، با سه دلیل عمده توجیه پذیر است که شامل تفاوت در فراهمی زیستی دو دارو، تفاوت در میزان کاهش استروژن به دنبال مصرف دارو و در نهایت حجم به نسبت کم نمونه‌های وارد شده به مطالعه می‌باشد. توصیه می‌شود، در مطالعات آینده علاوه بر استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر، آزمون هم‌سنگی زیستی و میزان کاهش استروژن به دنبال مصرف دو دارو، مورد مطالعه و مقایسه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: عوارض حاد، فمارا، لتروفم، یائسگی، سرطان پستان.

مقدمه

۱/۶ درصد کاهش پیدا کرده است. این کاهش مدیون روش‌های تشخیصی دقیق‌تر و بهبود روش‌های درمانی است (۲). در ایران ابتلا به سرطان پستان در حال افزایش است (۱).

بسیاری از ریسک فاکتورهای ابتلا به سرطان پستان به صورت مستقیم یا غیر مستقیم با طول دوره‌ی تماس فرد با هورمون‌های زنانه (به ویژه هورمون استروژن) و وضعیت رسپتورهای هورمونی تومور وابسته است

سرطان پستان، به همراه سرطان ریه، بیشترین موارد مرگ و میر ناشی از سرطان را در زنان تشکیل می‌دهد. از هر ۹ زن آمریکایی، یک زن در طول زندگی به سرطان پستان مبتلا می‌شود (۱). در آمریکا میزان ابتلا به سرطان پستان از سال ۱۹۷۳ تا ۱۹۹۸ حدود ۴۰ درصد افزایش پیدا کرده ولی در عین حال، میزان مورتالیتیه ناشی از این بیماری به طور متوسط سالانه

^۱ استادیار، گروه رادیوتراپی-انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ متخصص رادیوتراپی-انکولوژی، بیمارستان پژوهشی درمانی امید، ارومیه، ایران.

^۳ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، معاونت پژوهشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دانشیار تکنولوژی دارویی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سیمین همتی، استادیار، گروه رادیوتراپی-انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

با ضایعه‌ی پیشرفته‌ی موضعی و متاستاتیک نیز برتری مصرف مهارکننده‌های آروماتاز بر تاموکسیفن تأیید شده است (۳).

در مطالعه‌ی Turlimann و همکاران با نام BIG-1-98، اثرات درمانی و عوارض مصرف ۵ ساله‌ی تاموکسیفن با ۵ سال مصرف لتروزول مقایسه گردید. اولین هدف این مطالعه، مقایسه‌ی DFS و دومین هدف آن، تعیین بقای کلی، بقای عاری از متاستاز و Safety دو دارو بود. لتروزول به طور معنی‌داری، در مقایسه با تاموکسیفن، باعث افزایش بقای عاری از بیماری، کاهش عود دور دست و افزایش مدت زمان لازم تا عود دور دست گردید، در مقایسه با تاموکسیفن، حوادث ترومبوآمبولی و سرطان آندومتر کمتری ایجاد کرد و میزان مرگ در افراد درمان شده با لتروزول ۱۴ درصد کمتر بود (۴-۵).

در مطالعه‌ی Delea و همکاران، لتروزول از نظر Cost-effectiveness نیز بر تاموکسیفن برتری داشت (۶).

در مطالعه‌ی Goss و همکاران که معتبرترین مطالعه‌ی انجام شده در مورد اثرات درمانی و عوارض ناشی از مصرف فمارا محسوب می‌شود و با نام MA-17 زیر نظر National Cancer Institute انجام شده است، اثرات درمانی و عوارض ناشی از مصرف فمارا و دارونما به دنبال ۵ سال مصرف تاموکسیفن در زنان یائسه بررسی شد. تعداد ۵۱۴۹ بیمار یائسه، پس از مصرف تاموکسیفن با مدت زمان متوسط ۵ سال، وارد مطالعه شده، به دو گروه بزرگ تقسیم شدند. گروه اول با تعداد نمونه‌ی ۲۵۷۷ بیمار، تحت درمان با فمارا و گروه دوم با تعداد نمونه‌ی ۲۵۷۲ مورد، تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. عوارض حاد مصرف داروی فمارا در گروه اول به دقت بررسی و فراوانی هر عارضه

(۲). وضعیت رسپتورهای هورمونی ER (Estrogen Receptor) و PR (Progesterone Receptor) از مهم‌ترین فاکتورهای پیش‌گویی کننده در سرطان پستان است که نشان دهنده‌ی اهمیت فراوان داروهای هورمونال در درمان و پیش‌گیری از عود این سرطان می‌باشد (۱).

برای درمان هورمونال سرطان پستان بیشتر از دو گروه دارویی استفاده می‌گردد. گروه دارویی SERM (Selective estrogen-receptor modulator) نظیر تاموکسیفن که مصرف آن در بیماران Early Stage Breast Cancer (ESBC) خطر عود سالانه را ۴۰ درصد و خطر مرگ ناشی از سرطان پستان را ۳۵ درصد کاهش داده است (۱). مصرف تاموکسیفن در دوران یائسگی در زنان در ۱-۲ درصد موارد همراه با عوارض ترومبوآمبولیک و در ۱ درصد موارد موجب ابتلا به سرطان آندومتر شده است (۱)؛ گروه دوم، داروهای مهارکننده‌ی آروماتاز نسل قدیم (آمینوگلوکوتنید و تستولاکتون) و مهارکننده‌های نسل جدید شامل Letrozole (Femara)، Anastrozole (Arimidex) و Exemestane (Aromasin) می‌باشد (۳).

در کل، پروفایل سمیت و عوارض مهارکننده‌های آروماتاز نسبت به تاموکسیفن متفاوت می‌باشد و این گروه دارویی، درمان هورمونی انتخابی در مواردی است که به هر دلیل، مصرف تاموکسیفن کنترااندیکاسیون نسبی یا قطعی داشته باشد (۱). در ادامه به تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه اشاره می‌گردد.

در مطالعه‌ای بر روی بیماران HER 2⁺ و نیز در بیماران ER⁺ و PR⁻، مصرف مهارکننده‌های آروماتاز بر تاموکسیفن برتری دارد (۱). به علاوه، در بیماران

توزیع می‌گردد. بیشتر اشاره شد که در مورد فراوانی و شدت عوارض فمارا مطالعات متعددی در مراکز تحقیقاتی معتبر دنیا به انجام رسیده است؛ لیکن، عوارض مصرف قرص لتروفم، که حدود سه سال است در سیستم دارویی کشور در حال توزیع می‌باشد، مورد مطالعه‌ی جدی قرار نگرفته است. با توجه به سهم بالای لتروفم در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان، هدف کلی این مطالعه مقایسه‌ی بروز عوارض حاد ناشی از مصرف داروهای لتروفم و فمارا در بیماران یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان تعیین گردید.

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی (Clinical trial) آینده‌نگر بود. از بیماران یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان، که واجد شرایط ورود به مطالعه و فاقد شرایط عدم ورود بودند، جهت ادامه‌ی کار استفاده گردید.

شرایط ورود بیماران به مطالعه، ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی بود که در بررسی هیستولوژی به اثبات رسیده باشد، تومور در بررسی ایمونوهیستوشیمی از نظر گیرنده‌ی استروژن، پروژسترون و یا هر دو مثبت بوده، بیمار Performance Status بین صفر تا ۲ داشته باشد و در نهایت، میزان طول عمر پیش‌بینی شده برای وی بالای ۵ سال باشد؛ زنانی که وضعیت رسپتورهای هورمونی آن‌ها ناشناخته بود نیز وارد مطالعه شدند. تنها شرط عدم ورود بیماران به مطالعه، وجود سابقه‌ی مثبت حساسیت به لتروزول یا یکی از داروهای گروه مهارکننده‌ی آروماتاز بود.

شرایط خروج بیماران از مطالعه، شامل عود بیماری در حین درمان و ایجاد عوارض جانبی شدید و غیر قابل تحمل ناشی از مصرف دارو بود.

جداگانه بیان گردید. بر اساس این مطالعه، شایع‌ترین عوارض شامل فلاشینگ، احساس خستگی، سردرد، ادم و سرگیجه و به دنبال آن اسهال، یبوست، تهوع، پرفشاری خون، هایپر کلسترولمی، درد مفاصل، درد استخوان، میالژی و سرفه بود (۷-۸).

در مطالعه‌ی مروری که توسط Grana انجام گردید، فراوانی و شدت عوارض ایجاد شده توسط داروی فمارا با نتایج مطالعه‌ی MA-17 قابل مقایسه بود (۹).

در مطالعه‌ی Bozdar و همکاران، تأثیر نامطلوب فمارا روی پروفایل لپیدهای سرم مشاهده گردید (۱۰).

در مطالعه‌ی Jackson و همکاران، که جهت بررسی میزان و شدت عوارض مهارکننده‌ی آروماتاز انجام گردید، در کل میزان عوارض این گروه دارویی پایین بود و اغلب، عوارض مشاهده شده از شدت کمی برخوردار بود. عوارض با شدت بالا، که منجر به قطع دارو شده باشد، در موارد بسیار کمی مشاهده شد (۱۱).

در مطالعه‌ی Winters و همکاران مشاهده گردید که استفاده از مهارکننده‌ی آروماتاز، باعث کاهش چشمگیر استروژن بافت نرم، مانند عضله، می‌شود. همین موضوع، باعث ایجاد درد استخوانی - عضلانی در ۲۵-۳۰ درصد موارد می‌شود (۱۲).

با توجه به جایگاه ویژه‌ی درمانی و پروفیلاکتیک مهارکننده‌ی آروماتاز در درمان سرطان پستان و استفاده روز افزون از این گروه دارویی، توجه به عوارض جانبی آن امری مهم تلقی می‌شود. لتروزول فراوان‌ترین داروی مورد استفاده این گروه در ایران است که با دو نام تجاری فمارا (ساخت شرکت نوارتیس) و لتروفم (ساخت شرکت ایران هورمون)

ندارد ولی با توجه به این که مجریان طرح، قصد بررسی اثرات درمانی این دو دارو در آینده را نیز مد نظر داشتند، این اطلاعات نیز جمع‌آوری گردید.

۱۹ عارضه‌ی جانبی شایع حاصل از مصرف داروی لتروزول، باتوجه به متون موجود در این زمینه، که در بحث مقدمه به طور کامل توضیح داده شد، به عنوان متغیرهای اصلی مطالعه انتخاب گردید. این ۱۹ متغیر به ترتیب شامل خستگی، گرگرفتگی، تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، سردرد، سرگیجه، درد مفاصل و استخوان، درد عضلانی، سرفه، تنگی نفس، میزان وزن ادم اندام تحتانی، میزان فشار خون سیستولیک، میزان فشار خون دیاستولیک، میزان LDL خون، میزان HDL خون و میزان تری‌گلیسرید خون بود.

هر کدام از متغیرهای فوق، در سه نوبت شامل قبل از شروع درمان (نوبت اول)، یک ماه پس از شروع مصرف (نوبت دوم) و سه ماه پس از شروع مصرف دارو (نوبت سوم) توسط یک معاینه‌گر مورد ارزیابی قرار گرفت. در ابتدا، قبل از تجویز دارو کلیه‌ی متغیرها توسط معاینه‌گر مورد معاینه و پرسش قرار گرفت و پس از تکمیل اطلاعات نوبت اول، جهت بیماران داروی فمارا یا لتروفم بر اساس نظر خود بیمار تجویز گردید. هیچ کدام از نمونه‌های مورد مطالعه، حائز شرایط خروج از مطالعه نبودند. جهت ارزیابی شدت عوارض خستگی، فلاشینگ، سردرد، درد مفاصل و استخوان و درد عضلانی، روش نمره دهی صفر تا ده انتخاب گردید؛ جهت ارزیابی شدت تهوع، اسهال و استفراغ از سیستم گریدینگ National Cancer Institute استفاده شد؛ جهت ارزیابی شدت تنگی نفس و ادم اندام تحتانی از سیستم گریدینگ اشاره شده توسط Seidel و همکاران (۱۳) استفاده گردید؛ و درنهایت، جهت ارزیابی متغیر

از بیماران یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان، مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان از مهرماه ۸۶ لغایت آذرماه ۸۷ در مجموع ۴۵ بیمار، که حائز شرایط ورود و فاقد شرایط عدم ورود به مطالعه بودند، وارد مطالعه شدند. در ابتدا سعی شد منبع مالی مناسب جهت تأمین هزینه‌های دارویی بیماران مطالعه تأمین گردد، ولی متأسفانه به دلیل عدم امکان تحقق این مورد برای مجریان مطالعه، تقسیم بیماران مطالعه به دو گروه مجزای تحت درمان با لتروفم یا فمارا، تنها با نظر و اختیار بیماران و بعد از اطلاع رسانی کامل توسط مجریان طرح در مورد تفاوت قیمت فاحش دو دارو و علت این تفاوت، انجام پذیرفت.

از کل ۴۵ نمونه‌ی مورد مطالعه، ۳۰ نمونه وارد گروه لتروفم و ۱۵ نمونه‌ی دیگر وارد گروه فمارا شدند. بیماران گروه اول تحت درمان روزانه ۲/۵ میلی‌گرم قرص لتروفم خوراکی و بیماران گروه دوم تحت درمان روزانه ۲/۵ میلی‌گرم قرص فمارای خوراکی قرار گرفتند.

جهت جمع‌آوری اطلاعات مورد نظر، از چک‌لیست‌های ساختار یافته‌ای استفاده شد که در این چک‌لیست‌ها، علاوه بر ۱۹ متغیر اصلی مورد مطالعه، اطلاعات دیگری شامل سن بیمار در زمان شروع مطالعه، طول مدت یائسگی قبل از شروع مطالعه، سائز تومور در زمان تشخیص بیماری، تعداد غدد لنفاوی آگزیلاری مثبت در زمان تشخیص، وجود متاستاز هم‌زمان در زمان تشخیص و طول مدت مصرف تاموکسیفن قبلی بر اساس سال و سطح درآمد خانوار، برای کلیه‌ی نمونه‌های مورد مطالعه تکمیل گردید. سائز تومور و تعداد غدد لنفاوی مثبت در زمان تشخیص، تأثیری در ایجاد و شدت عوارض ناشی از مصرف دارو

به دست آمده از هر دو گروه مورد مطالعه، در جدول ۳ و ۴ به طور کامل بیان شده است.

با توجه به جدول شماره ۲، در مورد سطح درآمد خانوار در دو گروه فمارا و لتروفم تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ($P = 0/01$).

از نظر ساینز تومور در زمان تشخیص نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0/05$). ساینز تومور در زمان تشخیص، یکی از فاکتورهای پروگنوستیک مهم در پاسخ به درمان است ولی در ایجاد عوارض حاد و تحت حاد ناشی از درمان با مهارکننده‌های آروماتاز فاکتور تأثیرگذاری محسوب نمی‌شود؛ بنابراین به نظر مجریان، وجود تفاوت آماری معنی‌دار از نظر ساینز تومور در دو گروه مورد مطالعه، تأثیری بر نتایج اصلی مطالعه ندارد.

به طور خلاصه، از مجموع ۱۹ متغیر مورد مطالعه به عنوان عوارض شایع ناشی از داروی لتروزول، تنها در مورد ۷ متغیر شامل سردرد، درد مفاصل، درد عضلانی، تهوع، ادم اندام تحتانی، خستگی و سرگیجه، تفاوت معنی‌دار در آنالیز اطلاعات دو گروه فمارا و لتروفم مشاهده گردید. این تفاوت به صورت افزایش فراوانی و شدت این ۷ عارضه در گروه لتروفم بود و هیچکدام از عوارض مورد مطالعه در گروه فمارا با فراوانی یا شدت بیشتری همراه نبود.

میزان وزن از واحد کیلوگرم، جهت ارزیابی میزان فشار خون از واحد mmHg و جهت ارزیابی میزان کلسترول (LDL و HDL) و تری‌گلیسیرید خون از واحد mg/dl استفاده شد.

قبل از آنالیز ۱۹ متغیر اصلی در دو گروه مورد مطالعه، ۷ پارامتر فرعی شامل ساینز تومور، تعداد غدد لنفاوی مثبت آگزیلاری و وجود متاستاز هم‌زمان در زمان تشخیص، به علاوه سن بیمار، مدت زمان مصرف قبلی تاموکسیفن، سطح درآمد خانواده (کم درآمد و درآمد بالا) و طول مدت یائسگی در زمان آغاز مطالعه در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS_{۱۳} (SPSS Inc, version 13, SPSS Inc, Chicago, IL) آنالیز شد و سطح معنی‌داری به صورت $P < 0/05$ تعریف گردید.

یافته‌ها

اطلاعات به دست آمده در دو گروه تحت درمان با فمارا (۱۵ بیمار) و تحت درمان با لتروفم (۳۰ بیمار)، به طور کامل در جداول شماره ۱ و ۲ بیان گردیده است. جهت بررسی عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو در دو گروه فمارا و لتروفم و مقایسه‌ی آماری این عوارض در دو گروه، با استناد به مطالعه‌ی Goss و همکاران، به نام مطالعه‌ی MA-17 (۷) در مجموع ۱۹ متغیر مورد مطالعه قرار گرفت. آنالیز آماری اطلاعات

جدول ۱. نتایج حاصل از بررسی اطلاعات متغیرهای زمینه‌ای کیفی در دو گروه فمارا و لتروفم

P-value	گروه فمارا (میانگین ± انحراف معیار)	گروه لتروفم (میانگین ± انحراف معیار)	متغیر
0/15	58/5 ± 11/7	52/5 ± 8/8	سن*
0/12	11 ± 8/8	7 ± 2/6	طول مدت یائسگی*
0/13	1/67 ± 5/1	4/2 ± 6/7	تعداد غدد لنفاوی مثبت**
0/81	4/1 ± 2/6	3/87 ± 2/6	طول مدت مصرف قبلی تاموکسیفن*

*: T-Test

** : Two-sample Kolmogorov-Smirnov test

جدول ۲. نتایج حاصل از بررسی اطلاعات متغیرهای زمینه‌ای کمی در دو گروه فمارا و لتروفم

P-value	گروه فمارا تعداد(درصد)	گروه لتروفم تعداد(درصد)	متغیر
۰/۱۸	۲(۱۳/۳)	۰(۰)	متاستاز هم‌زمان*
۰/۰۲	۲(۱۳/۳)	۱۴(۴۸/۳)	سایز تومور بالای ۵ سانتی‌متر**
۰/۰۱	۷(۴۶/۷)	۲۶(۸۶/۶)	خانوار کم درآمد*

*: Fisher test

**: Chi square test

جدول ۳. نتایج حاصل از آنالیز اطلاعات متغیرهای کیفی در دو گروه فمارا و لتروفم

P-value	گروه فمارا (میانگین ± انحراف معیار)			گروه لتروفم (میانگین ± انحراف معیار)			متغیر
	نوبت سوم	نوبت دوم	نوبت اول	نوبت سوم	نوبت دوم	نوبت اول	
۰/۳۵	۶۶/۸ ± ۱۰/۴	۶۶/۷ ± ۱۰/۷	۶۷/۴ ± ۱۱/۶	۷۰/۷ ± ۱۱/۲	۷۰/۳ ± ۱۰/۷	۶۹/۹ ± ۱۱/۴	وزن*
۰/۷۴	۱۲۱ ± ۱۳/۱	۱۲۰/۷ ± ۱۲/۹	۱۲۱/۷ ± ۱۷/۸	۱۲۱/۵ ± ۱۸/۱	۱۳۵/۳ ± ۱۹/۲	۱۲۱/۵ ± ۲۱/۱	فشار خون سیستولی*
۰/۶۴	۸۰/۳ ± ۹/۳۴	۷۹/۶ ± ۸/۳	۸۰/۶ ± ۱۱/۴	۸۲/۵ ± ۹/۳	۸۳/۱ ± ۱۲/۶	۷۹ ± ۱۱/۱۷	فشار خون دیاستولی*
۰/۳۳	۱۳۵/۸ ± ۳۴/۳	۱۳۱/۸ ± ۳۴/۲	۱۲۸/۱ ± ۳۳/۲	۱۵۱/۸ ± ۵۳/۸	۱۴۲/۴ ± ۴۵/۷	۱۴۷/۱ ± ۴۵/۹	LDL خون*
۰/۰۵۸	۴۷/۸ ± ۹/۹	۴۹/۵ ± ۱۳/۱	۵۱/۹ ± ۱۵/۵	۴۳ ± ۷/۴	۴۳/۵ ± ۱۰/۳	۴۴/۴ ± ۱۰/۲	HDL خون*
۰/۴۳	۱۵۲/۶ ± ۴۴/۲	۱۴۹ ± ۴۹/۳	۱۵۶/۹ ± ۶۳/۸	۱۷۲/۸ ± ۸۲/۲	۱۷۲/۴ ± ۹۳/۲	۱۷۵/۶ ± ۱۱۲/۴	تری‌گلیسیرید خون*
۰/۰۰۰۱	۱/۱ ± ۱/۵	۰/۴۷ ± ۱	۰/۶ ± ۱	۲/۸ ± ۲/۷	۱/۸ ± ۲/۲	۱/۱۷ ± ۱/۵	خستگی**
۰/۰۸۴	۱/۶۶ ± ۱/۴۴	۱/۶ ± ۱/۴	۱/۶ ± ۲/۰۲	۲/۱ ± ۲/۱	۱/۴ ± ۱/۷۵	۱/۷ ± ۱/۶۴	گر گرفتگی**
۰/۰۰۶	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۵۶ ± ۱/۳۸	۰/۳۳ ± ۰/۸۸	۰/۱ ± ۰/۴	تهوع**
۰/۱۳۵	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۱ ± ۰/۴	۰/۱ ± ۰/۴	۰/۰ ± ۰/۰	استفراغ**
۰/۳۶	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰۳۳ ± ۰/۱۸	۰/۰۳۳ ± ۰/۱۸	۰/۰ ± ۰/۰	اسهال**
۰/۰۰۱	۰/۶۶ ± ۱/۱۷	۰/۸ ± ۱/۴۲	۰/۶۶ ± ۱/۳۹	۲ ± ۲/۴	۱/۵۶ ± ۱/۸۳	۰/۶۳ ± ۱/۱۲	سردرد**
۰/۰۰۰۱	۱/۶۶ ± ۱/۳۴	۱/۴۶ ± ۱/۳	۱/۲۶ ± ۱/۲۷	۲/۳ ± ۲/۲۱	۱/۴۶ ± ۱/۸۱	۰/۰۳ ± ۱/۴	درد مفاصل**
۰/۰۰۳	۰/۸ ± ۱/۷۸	۰/۵۳ ± ۱/۱۲	۰/۴ ± ۱/۰۵	۱/۲۳ ± ۱/۸۳	۰/۸ ± ۱/۴۴	۰/۳۶ ± ۰/۸۵	درد عضلانی**
۱	۰/۳۳ ± ۰/۸۱	۰/۳۳ ± ۰/۸۱	۰/۳۳ ± ۰/۸۱	۰/۳۶ ± ۰/۶۱	۰/۳۶ ± ۰/۶۶	۰/۳۶ ± ۰/۵۵	تنگی نفس**
۰/۰۰۲	۰/۴ ± ۰/۷۳	۰/۴ ± ۰/۷۳	۰/۴ ± ۰/۷۳	۱/۰۳ ± ۰/۹۶	۰/۸۳ ± ۰/۹۱	۰/۶۳ ± ۰/۹۲	ادم اندام تحتانی**

*: Repeated Measures ANOVA Test

**: Friedman Test

جدول ۴. نتایج حاصل از آنالیز اطلاعات متغیرهای کمی در دو گروه فمارا و لتروفم

P-value	نوبت بررسی	گروه فمارا تعداد(درصد)	گروه لتروفم تعداد(درصد)	متغیر
۰/۰۰۰۱	۱	۰(۰)	۱(۳/۳۳)	سرگیجه*
	۲	۱(۶/۶)	۶(۲۰)	
	۳	۱(۶/۶)	۱۴(۴۶)	
۰/۲۲	۱	۲(۱۳/۲)	۶(۲۰)	یبوست*
	۲	۱(۶/۶)	۹(۳۰)	
	۳	۲(۱۳/۲)	۱۰(۳۳/۳)	
۰/۲۲	۱	۲(۱۳/۲)	۲(۶/۶)	سرفه*
	۲	۲(۱۳/۲)	۳(۱۰)	
	۳	۲(۱۳/۲)	۴(۱۳/۲)	

*: Cochran Test

بحث

با توجه به این که مجریان طرح در مروری بر متون موجود مرتبط با مطالعه به هیچ‌گونه مطالعه‌ی مشابهی که به مقایسه‌ی میزان عوارض دو داروی فمارا و لتروفم پرداخته باشد، دست نیافتند، در عمل امکان مقایسه‌ی نتایج حاصل از این مطالعه با متون قبلی وجود ندارد. در ادامه، به بحث در مورد تفاوت‌های مشاهده شده بین دو گروه و بیان علل این تفاوت‌ها می‌پردازیم.

در مورد تفاوت معنی‌دار سطح درآمد خانوار در دو گروه فمارا و لتروفم، به عقیده‌ی مجریان طرح، با توجه به روش نمونه‌گیری انجام شده و با توجه به قیمت بالای فمارا نسبت به لتروفم، چنین نتیجه‌ای دور از انتظار نمی‌باشد؛ چرا که در عمل، بیمارانی در گروه فمارا قرار گرفتند که توانایی تهیه‌ی داروی گران‌قیمت فمارا را داشتند.

در توجیه تفاوت میزان عوارض مشاهده شده در دو گروه مصرف‌کننده فمارا و لتروفم، ارائه‌ی چند نکته حائز اهمیت است؛ اول، اثرات درمانی و جانبی یک دارو رابطه‌ی مستقیم با غلظت خونی آن دارد و فراهمی زیستی یک دارو، عبارت از میزان رسیدن دارو به خون است. چنانچه اثرات درمانی و اثرات جانبی دو داروی یکسان، ولی تولید شده در دو کارخانه‌ی مجزا، با هم متفاوت باشد، این مسأله در اکثر موارد به میزان غلظت خونی متفاوت ایجاد شده توسط دو دارو برمی‌گردد؛ در واقع به بیان دیگر، میزان فراهمی زیستی (Bioavailability) آن‌ها متفاوت است. عوامل زیادی در میزان فراهمی زیستی یک دارو دخالت دارند؛ یکی از این عوامل، وجود اشکال پلی‌مریک مختلف یک دارو است. اشکال پلی‌مریک یک دارو دارای فرمول

ساختمانی یکسان هستند ولی در برخی از خصوصیات نظیر سرعت انحلال دارو، نقطه ذوب و ... با هم متفاوتند. از عوامل مهم مؤثر دیگر در فراهمی زیستی یک دارو، نحوه‌ی فرمولاسیون، مواد جانبی به کار رفته در فرمول دارو و تکنیک ساخت دارو (نظیر سختی دارو در فرم قرص) می‌باشد (۱۴-۱۵). به نظر مجریان این طرح، به احتمال زیاد، یکی از مهم‌ترین علل مؤثر در تفاوت‌های مشاهده شده در میزان عوارض دارویی دو گروه، تفاوت در فراهمی زیستی دو داروی فمارا و لتروفم می‌باشد.

نکته‌ی دوم، چنانچه پیشتر نیز توضیح داده شد، در مطالعه‌ی Winters و همکاران (۱۲) با مصرف داروی فمارا، کاهش چشم‌گیری در میزان استروژن بافت عضلانی دیده شد؛ به علاوه، عارضه‌ی درد عضلانی در این دسته از بیماران، با میزان کاهش استروژن بافت عضلانی ارتباط معنی‌داری داشت. با توجه به این که میزان و شدت سردرد، درد عضلانی و درد مفاصل در مطالعه‌ی حاضر نیز در گروه مصرف‌کننده‌ی لتروفم به طور معنی‌داری بیشتر بود، احتمال می‌رود این تفاوت به دلیل سرکوب شدیدتر استروژن توسط داروی لتروفم باشد.

نکته‌ی سوم در توجیه تفاوت آماری مشاهده شده در میزان عوارض دو گروه تحت درمان با فمارا و لتروفم، روش نمونه‌گیری و تعداد کلی نمونه‌های وارد شده در دو گروه است. با توجه به محدودیت مجریان در تأمین منابع مالی لازم در تهیه‌ی دارو و در نتیجه محدودیت در تعداد کلی نمونه‌های وارد شده به مطالعه، احتمال تأثیرپذیری نتایج به دلیل تعداد نمونه‌ها و روش نمونه‌گیری مطالعه، متفی نمی‌باشد.

در زمینه‌ی مشکلات و محدودیت‌های مطالعه، به

است و با توجه به این که، بهترین روش برای مقایسه‌ی فراهمی زیستی دو دارو در این شرایط، انجام تست هم‌سنگی زیستی (Bioequivalence) می‌باشد (۱۶)، توصیه می‌گردد در مطالعات آینده، این تست در مورد دو داروی فمارا و لتروفم انجام پذیرد.

- با توجه مطالعات انجام شده در مورد نقش کاهش استروژن بافت عضلانی در ایجاد درد عضلانی، اندازه‌گیری استروژن عضلانی در آینده می‌تواند در رد یا تأیید این مطلب مفید باشد.

- انجام مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه بیشتر و روش نمونه‌گیری مناسب‌تر، از سوگرایی در مطالعه خواهد کاست.

نظر مجریان مهم‌ترین محدودیت پژوهش حاضر، عدم امکان تأمین منابع مالی مناسب جهت تهیه‌ی داروی بیماران وارد شده به طرح بود که به نوبه‌ی خود باعث محدودیت در تعداد کلی نمونه‌های طرح و تغییر اجباری در روش انتخاب بیماران دو گروه مصرف‌کننده فمارا و لتروفم گردید؛ این موضوع در نهایت به کاهش اعتبار مطالعه خواهد انجامید.

پژوهشگران با توجه به روند و نتایج مطالعه‌ی حاضر، موارد زیر را جهت انجام مطالعات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌نمایند:

- با توجه به این که یکی از مهم‌ترین علل تفاوت در میزان عوارض دو داروی مشابه ساخت دو کارخانه‌ی متفاوت، تفاوت در فراهمی زیستی دو دارو

References

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles & practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1415-78.
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1513-54.
- Perez EA, Weilbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(9): 1029-39.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26): 2747-57.
- Forbes JF. The use of early adjuvant aromatase inhibitor therapy: contributions from the BIG 1-98 letrozole trial. *Semin Oncol* 2006; 33(2 Suppl 7): S2-S7.
- Delea TE, El Ouagari K, Karnon J, Sofrygin O. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive early breast cancer from a Canadian perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(3): 375-87.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17): 1262-71.
- Goss PE. Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Semin Oncol* 2006; 33(2 Suppl 7): S8-12.
- Grana G. Adjuvant aromatase inhibitor therapy for early breast cancer: A review of the most recent data. *J Surg Oncol* 2006; 93(7): 585-92.
- Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002; 95(9): 2006-16.
- Jackson J, Miller WR, Dixon JM. Safety issues surrounding the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(1): 73-86.
- Winters L, Habin K, Gallagher J. Aromatase inhibitors and musculoskeletal pain in patients with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11(3): 433-9.
- Seidel HM, Ball JW, Dains JE. *Mosby's guide to physical examination*. 3rd ed. New York: Mosby; 1995. p. 326-8, 419.
- Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J Pharm Sci* 2003; 92(11): 2260-71.

15. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2nd ed. London: Informa Health Care; 1990.

16. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.

Comparison of Acute Side Effects Prevalence of Femara and Letrofem in Postmenopausal Women with Breast Cancer

Simin Hemati MD¹, Omid Esnaashari MD²,
Mojtaba Akbari MSc³, Yousef Javadzadeh PhD⁴

Abstract

Background: Hormonal therapy is one of the most important regimens for treatment and prophylaxis of recurrences of breast cancer. Among drugs, aromatase inhibitors has established an important role in this field. Letrozole is the most common used drug in this group in our country. Two brand names of letrozole are available in Iranian drug markets; femara and letrofem. The aim of this study was the comparison of acute side effects of these drugs.

Methods: In this clinical trials study, 45 post menopausal women with breast cancer were divided in two groups after surgery and chemotherapy. First one contained 30 patients and the second contained 15 patients treated with letrofem and femara respectively. Side effects were studied in three steps.

Findings: Among 19 studied variables, there were significant differences in frequency and intensity of 7 variables between two groups. These variables were pain, arthralgia, nausea, myalgia, lower extremity edema, fatigue and vertigo. Letrofem had more severe side effects from view point of frequency and intensity in comparison with femara.

Conclusion: Observed differences may be due to three reasons including different bioavailability, different levels of estrogen following drug administration and lower amount of samples due to high cost of treatments. Then, it is recommended that bioequivalency test and measurement of estrogen level will be done in future studies with more samples.

Keywords: Acute side effect, Femara, letrofem, Post menopausal, Breast cancer.

¹ Assistant Professor of Radiation Oncology, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Radiation Oncologist, Omid Radiation-Oncology Center, Urmieh, Iran.

³ Assistant MSc in Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Associate Professor of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutics Technology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Corresponding Author: Simin Hemati MD, E-mail: hematti@med.mui.ac.ir