





وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی اثر دولوکستین بر درمان نوروپاتی ناشی از پکلی تاکسول در بیماران سرطان پستان

استاد راهنما:

دکتر رضا آقابزرگی

دکتر علی آرش انوشیروانی

استاد مشاور:

دکتر مرضیه بابایی

فاطمه رفیعی

نگارش و پژوهش:

دکتر مرضیه حسام

سال تحصیلی ۹۷-۹۸

تأییدیه اعضای هیأت داوران حاضر در جلسه دفاع بعد از دفاع از حوزه پژوهشی دانشکده
دریافت کرده و پس از اسکن در این صفحه قرار دهید



بسمه تعالی

آیین نامه بهره برداری از پایان نامه های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی مبین بخشی از فعالیت های علمی-پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجو به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:

- ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه خود، مراتب را قبلاً به شورای پژوهشی دانشکده اطلاع دهید.
- ۲- استفاده از حقوق مادی و معنوی که پایان نامه متضمن آن است (اعم از درج پایان نامه به صورت مقاله یا کتاب یا منافع مالی حاصل از کشف یا استخراج ماده یا ساخت دستگاه جدید و اتخاذ روشی نوین و خاص) برای استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترک محفوظ است.
- تبصره: ذکر اسامی در مواردی مثل چاپ مقاله، کتاب و ... به ترتیب شامل استاد راهنما، استاد مشاوره و دانشجو می باشد مگر آن که توافق کتبی دیگری صورت گرفته باشد.
- ۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارایه پایان نامه در سایر مجامع علمی و پژوهشی موظف به درج این مطلب می باشند که این پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است در غیر این صورت حق هر گونه پی گیری بعدی برای دانشگاه محفوظ خواهد بود.
- ۴- مسئولیت کلیه مطالب مندرج در پایان نامه و ی که انعکاس نتایج پایان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما می باشد.
- ۵- دانشگاه برای انتشار نتایج پایان نامه، درج اسامی و عناوین، با رعایت حقوق مولفین، در هر جایی که صلاح بداند مجاز است.
- ۶- مواردی در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاح دید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

اینجانب دکتر مرضیه حسام دستیار تخصصی رشته داخلی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

امضا

تاریخ

اینجانب دکتر رضا اقبازرگی استاد راهنمای دانشجوی فوق و پایان نامه " بررسی اثر دولوکستین بر درمان نوروباتی ناشی از پکلی تاکسول در بیماران سرطان پستان " تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

امضا

تاریخ

تقدیم به

تشکر و قدردانی

چکیده

زمینه و هدف: نوروپاتی محیطی ناشی از کموتراپی یک آسیب اعصاب محیطی ناشی از مواجهه با داروهای کموتراپی نورو توکسیک است که یکی از عوارض مهم غیرهماتولوژیک جدی ناشی از کموتراپی است. این عارضه یکی از علل محدودکننده درمان برای بیمار است که منجر به کاهش بقا بیمار می شود. دولوکستین یک داروی ضد افسردگی است که در چندین مقاله اثر بخشی زیادی روی دردهای نوروپاتی ناشی از دیابت و فیبرومیالژیا داشته است.

مواد و روش ها:

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سو کور تصادفی شده، ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با آمپول پکلی تاکسول با پرسشنامه نوروپاتی PNQ مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس در همه بیماران تست نوار عصب و عضله چهار اندام انجام شد. و بیماران واجد شرایط به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با دولوکستین به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند و گروه دوم نیز دارونما دریافت کردند. و مجددا پرسشنامه PQN و تست نوار عصب و عضله انجام شد.

یافته ها: بر اساس پرسشنامه PQN شدت نورو توکسیسیته حسی و حرکتی، در گروه تحت درمان با دولوکستین نسبت به گروه دارو نما کاهش آماری معنی دار پیدا کرد ($P \leq 0.05$) و بر اساس تست نوار عصب و عضله، سرعت هدایت عصبی و Amplitude در برخی از اعصاب به ویژه اعصاب مدیان، اولنار و DPN افزایش یافت و Latency نیز کاهش یافت ($P \leq 0.05$).

نتیجه گیری: بر اساس شواهد به دست آمده از تست نوار عصب و عضله، در نورو پاتی ناشی از پکلی تاکسول، دولوکستین با مکانیسم احتمالی باز سنتز میلین یا کاهش آسیب به غشاء میلین و فیبرهای حرکتی با قطر بالا بدون ایجاد عوارض جدی، موثر است.

واژگان کلیدی: پکلی تاکسول، دولوکستین، نوروپاتی،

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

	فصل اول: بیان مساله
۱۰.....	بیان مساله.....
۱۳.....	اهداف و فرضیات.....
	فصل دوم: بررسی متون
۱۸.....	بررسی متون.....
	فصل سوم: روش اجرا
۲۳.....	روش اجرا وطراحی تحقیق.....
۲۵.....	روش جمع آوری وتجزیه تحلیل داده ها.....
۲۶.....	ملاحظات اخلاقی:.....
	فصل چهارم: یافته ها
۲۸.....	یافته ها.....
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۳۶.....	بحث.....
۳۹.....	نتیجه گیری.....
۴۱.....	منابع.....

مقدمه و کلیات

۱. مقدمه:

بیان مساله:

نوروپاتی محیطی ناشی از کموتراپی یک آسیب اعصاب محیطی ناشی از مواجهه با داروهای کموتراپی نورو توکسیک است که یکی از عوارض مهم غیرهماتولوژیک جدی ناشی از کموتراپی است (8-1). این عارضه در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد بیماران تحت کموتراپی رخ می دهد که در بعضی شرایط تا ۷۰ درصد نیز می باشد. علائم می تواند شامل پارستزی و کرختی و سوزش و افزایش حس درد و کاهش رفلکس تاندونی باشد (9). نوروپاتی محیطی ناشی از کموتراپی بطور معمول در مواجهه داروهای مثل اگزالیپلاتین و تاکسول و سیس پلاتین و کاربوپلاتین و بورتزومیب و وینکریستین رخ می دهد (۱). این عارضه یکی از علل محدودکننده درمان برای بیمار است که منجر به کاهش بقا بیمار می شود. تا کنون روشهای مختلف درمانی از جمله داروهای ضد تشنج و داروهای ضد افسردگی و گاباپنتین و اپیوئیدها جهت کاهش این عارضه مطرح شده است (10). دولوکستین یک داروی ضد افسردگی است که در درمان افسردگی ماژور موثر است در چندین مقاله اثر بخشی زیادی روی دردهای نوروپاتی ناشی از دیابت و فیبرومیالژیا داشته است (11). در مطالعات انجام شده که به مقایسه انواع روشهای درمانی جهت کاهش نوروپاتی ناشی از داروهای کموتراپی پرداخته شده به اثر بخشی بیشتر دولوکستین اشاره شده است (10). در این مطالعه تلاش می شود که اثرات دولوکستین روی نوروپاتی ناشی از پکلی تاکسول بر درمان بیماران سرطان پستان بررسی شود.

کلیات :

داروها به طور گسترده به منظور اثرگذاری بر سیستم های بیولوژیک بدن مورد استفاده قرار می گیرند که خود ممکن است اثرات نامطلوب یا ناخواسته ای نیز به همراه داشته باشد. در هر نوبت مواجهه با دارو نمی توان دقیقا پیش بینی نمود چه اثرات نامطلوبی بروز خواهد کرد اما بر اساس تجربیات قبلی مواجهه با داروی مشابه، می توان قضاوت نسبی در این رابطه داشت (۱۲-۱۳).

سازمان جهانی بهداشت عوارض جانبی دارویی را تحت عنوان واکنشهای مضر و ناخواسته با دوزهای معمول دارو برای تشخیص، پروفیلاکسی و درمان بیماریها یا برای تغییر عملکردهای فیزیولوژیک بدن تعریف می کند که منجر به مرگ یا ناتوانی قابل ملاحظه، منجر به بستری یا طولانی شدن مدت زمان آن یا تهدید حیات می شود. عوارض دارویی عامل حدود ۱۰٪ موارد بستری هستند و حدود ۱۰۰ هزار مورد مرگ در سال را باعث می شوند و ۶٪ بیماران بستری دچار عوارض جانبی می شوند (۱۳-۱۴).

به علت سالخورده شدن جمعیت جهان، افزایش رفتارهای افزاینده ریسک سرطان خصوصا سیگار کشیدن و مواجهه با فاکتورهای محرکی مانند مواد شیمیایی، رادیوتراپی، عادات تغذیه ای نامناسب و شیوه زندگی کم تحرک، سرطان به یک مشکل جهانی مبدل گشته است. اقدامات درمانی مختلف شامل شیمی درمانی، رادیوتراپی، جراحی، هورمون درمانی، ایمونوتراپی، درمانهای بیولوژیک و کرایوتراپی در مدیریت سرطان بکار می روند. کاربرد داروهای شیمی درمانی عموما با عوارض مختلف جدی و غیرجدی همراه است. معمولترین این عوارض تهوع با یا بدون استفراغ، اسهال، ریزش مو، تیره شدن پوست و ناخنها، سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، ناکارایی تخمدانها، هایپراوریسمی، نوروپاتی، کاردیومیوپاتی، سیستیت هموراژیک، مشکلات کلیوی و اختلالات الکترولیتی می باشند (۱۲).

هدف پایش عوارض جانبی تشخیص مشکلات ایمنی ناشناخته مرتبط با دارو، شناسایی و کمی سازی ریسک فاکتورهای مرتبط با مصرف داروها است. اطلاعات مربوط به عوارض جانبی می تواند جهت فرموله کردن

گایدلاین های درمانی، تصمیم گیری در رابطه با سیاستهای مرتبط با سلامت عمومی و در تحقیقات فارماکواکونومیک بکار روند. براساس این حقایق، مقامات نظارتی تغییراتی در بروشورهای دارویی ایجاد می کنند و مصرف داروها را محدود کرده یا آنها را از بازار دارویی جمع آوری می نمایند. ارزیابی عوارض جانبی دارویی ناشی از داروهای شیمی درمانی در بیمارستان دید مناسبی نسبت به علت، شدت و میزان قابل پیشگیری بودن عوارض جانبی ایجاد می کند و ممکن است از بروز مجدد عوارض مشابه در بیماران مشابه پیشگیری کند (۱۲ و ۱۳). همچنین تشخیص به موقع عوارض جانبی در بیماران میتواند پذیرش درمان در بیماران را بهبود بخشد و از قطع اجباری درمان یا کاهش دز داروها جهت کنترل عوارض جانبی که خود موجب کاهش کارایی درمان خواهد شد، پیشگیری نماید. هرچند کارآزماییهای بالینی بر روی داروهای جدید اطلاعاتی در رابطه با عوارض جانبی جدی آنها در دسترس قرار می دهد اما این گزارشات ناکافی بوده و ممکن است به طور دقیق منعکس کننده تجربیات جمعیت بیماران نباشند. یک مطالعه نشان داده است که ۲۲ داروی ضد سرطان پس از تایید FDA در طی سال ۲۰۰۰ - ۲۰۰۲ با ۲۵ عارضه جدی مرتبط بوده اند (۱۳).

سرطان در ایران بعد از بیماریهای قلبی - عروقی و سوانح و حوادث سومین علت مرگ و میر بوده (۱۵). و در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت به عنوان یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی محسوب می شود (۱۶ و ۱۷ و ۱۸) در این میان، شیوع سرطان پستان حدود یک سوم از تمامی سرطانهای زنان را تشکیل می دهد و دومین سرطان شایع بعد از سرطان ریه و شایعترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است (۱۹).

سرطان پستان شایعترین بدخیمی زنان در سراسر دنیا است و بروز سرطان پستان در زنان ایرانی رو به افزایش است (۲۰).

۷۶٪ سرطان های شایع زنان در ایران مربوط به پستان است و مجموع مبتلایان به سرطان پستان در ایران 40 هزار نفر است و سالیانه بیش از 7 هزار بیمار به این تعداد اضافه می گردد (۲۱).

مطالعات نشان داده که بیش از 40% از مبتلایان در سنین ۴۰ تا ۵۰ سال بوده اند و میانگین سنی آنان در ایران کمتر از سایر کشورها بوده است (۲۲) میزان بروز سرطان پستان در ایران به میزان ۲۰ مورد جدید در هر صد هزار زن در سال است که برابر ۶۰۰۰ مورد جدید در هر سال است (۲۳).

شیوع این بیماری در کشورهای آسیایی پایینتر از کشورهای در حال توسعه است اما در این کشورها نیز رو به پیشرفت است (۲۴). میزان خام بروز کانسر پستان در ایران معادل ۲۲,۴ در هر 100 هزار زن برآورد گردیده و داده های موجود حکایت از آن دارد که بیماری در ایران روند افزایشی در پیش گرفته و از سال ۱۳۷۸ به بعد مقام اول را در بین سرطانهای ثبت شده برای زنان در سطح کشور دارا می باشد. توزیع بروز بیماری در گروه های مختلف سنی بین زنان ایرانی و زنان غربی متفاوت است. مقالات موجود نشان می دهد که میانگین سن بیماران در کشورهای غربی بیش تر از ۵۵ سال و در ایران حدود ۱۰ سال پایینتر است (۲۵).

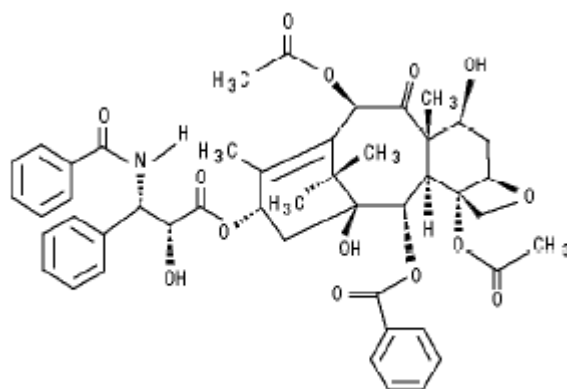
از راه های درمان سرطان سینه می توان به شیمی درمانی، رادیوتراپی و جراحی اشاره کرد (۲۷). پاکلی تاکسل از خانواده تاکسان ها می باشد که در درمان سرطان سینه مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو در درمان سرطان های تخمدان، سینه، سر و گردن و سلول های غیر کوچک ریه مورد استفاده قرار می گیرد (۲۸-۳۰).

پاکلی تاکسل یک داروی شیمی درمانی جدید می باشد. این مولکول، تجمع میکروتوبول ها از دیمره‌های توبولین را تسهیل می کند و از طریق جلوگیری از دی پلیمرزاسیون میکروتوبول ها باعث تثبیت آن ها می گردد. این ثبات مانع از دوباره سازمان یافتن فعال و طبیعی شبکه میکروتوبول ها می شود که برای اینترفاز حیاتی و اعمال سلولی میتوزی ضروری است. به علاوه پاکلی تاکسل سبب القا آرایش غیرطبیعی و یا خوشه ای از میکروتوبول ها در طی چرخه سلولی گشته و منجر به ایجاد آسترهای متعدد از میکروتوبول ها در طی میتوز می گردد. داروی پاکلی تاکسل با وجود اثر درمانی، باعث بروز عوارض جانبی در بیمار می شود (۳۱).

این دارو با یک نیمه عمر کوتاه متابولیزه می شود و به همین دلیل به منظور دستیابی به غلظت مورد نیاز در طی دوره های مناسب زمانی، استفاده مکرر از دوزهای نسبتا بالا ضروری است و این مسئله منجر به سمیت می شود (۳۲).

پاکلی تاکسل با فرایند semi-synthetic از Taxusbaccata گرفته می شود. پاکلی تاکسل با اتصال به زیر واحد بتا توبولین سبب افزایش سختی میکروتوبول و پایداری نا به هنگام آن شده و سلول را در فاز M چرخه سلولی متوقف کرده و از تقسیم سلولی جلوگیری می کند و سبب مرگ سلول می شود. پاکلی تاکسل با ایجاد پایداری نا به هنگام در میکروتوبول، سبب اختلال در سیتواسکلتون می شود و تعادل دینامیک بین باز و بسته شدن میکروتوبول ها را تغییر داده و با مختل کردن تشکیل دوک متافازی سبب سد شدن میتوز در G2/M می شود در واقع این مولکول، تجمع میکروتوبول ها از دیمره‌های توبولین را تسهیل می کند و از طریق جلوگیری از دی پلیمرزاسیون میکروتوبول ها باعث تثبیت آنها می شود. این ثبات مانع از دوباره

سازمان یافتن فعال و طبیعی شبکه میکروتوبو لها می شود که برای تقسیم سلولی و اعمال سلولی حیاتی و ضروری است. بعلاوه پاکلی تاکسل سبب القا آرایش غیرطبیعی و یا خوشه ای از میکروتوبول ها در طی چرخه سلولی شده و منجر به ایجاد آسترهای متعدد از میکروتوبو لها در طی میتوز می شود. این دارو با یک نیمه عمر کوتاه متابولیزه می شود و به همین دلیل به منظور دستیابی به غلظت موردنیاز در طی دوره های مناسب زمانی، استفاده مکرر از دوزهای نسبتاً بالا ضروری است و این مسأله منجر به مسمومیت کلیه می شود. مسمومیت کلیوی سبب از دست دادن پوشش اپیتلیالی و تغییرات نکروتیک و آپتوز در لوله های کلیوی می شود (۳۳-۳۵).



شکل شماره 1- نمایی شماتیک از ساختار پاکلی تاکسل

این دارو همچنین با عوارض جانبی جدی همراه است که معمولاً شامل سمیت گوارشی و نوروپاتی محیطی بوده؛ و در مطالعه ای مشاهده شده است که ۶۲ درصد از بیماران درمان شده با پاکلی تاکسل مبتلا به لکوپنی شدند (۳۶).

نوروپاتی به عنوان یک عارضه جانبی مصرف داروهای شیمی درمانی و از جمله پاکلی تاکسل، همچنان به عنوان یکی از مشکلات حل نشده بالینی باقی مانده است (۳۷).

یافته های جدید گویای این نکته هستند که فرایندهای التهاب عصبی در میانجیگری اثرات نوروپاتیک ناشی از تجویز این ترکیب نقش عمدهای را بر عهده دارند (۳۹).

نوروپاتی محیطی از جمله شایعترین انواع نوروپاتی ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی می باشد. که بطور شایع بصورت نوروپاتی سیمتریک و نوروپاتی اتونومیک خود را نشان می دهد. علائم بالینی ناشی از عوارض نورولوژیک بصورت پارستزی، کرختی انگشتان، آتاکسی، اختلال راه رفتن، افتادگی مچ دست و پا، از دست رفتن رفلکس های عمقی و تری، فلج عصب صورتی، ضعف حرکتی و نوروپاتی اپتیک می باشد. میزان بروز این عوارض با سن، دوز دارو ها و مدت زمان استفاده از دارو، وضعیت تغذیه ای، عملکرد کبدی، سابقه قبلی بیماری عصب محیطی و مصرف همزمان بعضی از دارو ها بستگی دارد. در برخی از مطالعات درگیری موتور و در برخی دیگر درگیری حسی غالب گزارش شده است (۳۹). با تجمع دوز دارو ها، ضعف عضلات دیستال دست و پا در ۲۵-۳۵ درصد بیماران ایجاد می شود. در بسیاری از بیماران این علائم با قطع دارو رفع می گردند در بررسی های الکترودیآگنوستیک نیز عموماً کاهش یا فقدان پاسخ در اصاب حرکتی یا حسی، طولانی شدن مختصر *Distal Latency* و کاهش مختصر سرعت هدایت عصبی دیده شده است. و عموماً قطع دارو نیز سبب بهبود آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصبی و آمپلیتود پتانسیل فعالیت عصب حسی می شود. ولی این بهبودی در سطح قبل از آغاز درمان نیست (۴۰ و ۴۱).

درمان های متعددی جهت مدیریت و کنترل نوروپاتی ناشی از عوارض درمانی کموتراپی به برده شده است.

مطالعات متعددی به بررسی اثربخشی دولوکستین در درمان و مدیریت نوروپاتی و مقایسه آن با داروهای دیگر پرداختند. مطالعه متا آنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۹ نشان داد که دولوکستین اثربخشی قابل مقایسه ای جهت درمان درد نوروپاتیک، با داروهای دیگر از جمله پره گابالین و گاباپنتین دارد (۴۲).

مطالعه انجام شده توسط واسن و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد که دولوکستین به خوبی توسط اکثر بیماران تحمل می شود و صرف نظر از سن بیمار این دارو برای درمان درد نوروپاتی دیابتی مؤثر است (۴۳).

دیگر مطالعه انجام شده توسط کاج داسز و همکاران در سال ۲۰۰۹ در امریکا نشان داد که دولوکستین داروی مؤثر برای درمان درد نوروپاتی است که به کمک آن می توان به خوبی دردهای نوروپاتی را کنترل نمود (۴۴).

بر اساس مطالعه انجام شده در انگلستان در سال ۲۰۰۸ استفاده از دولوکستین به منظور بهبود دردهای نوروپاتیک مؤثر و مقرون به صرفه بوده است (۴۵) در اکثر این مطالعات بر مکانیسم افزایش روی و تاثیر روی در مدیریت و کنترل نوروپاتی تاکید شده است (۴۶).

لذا در این مطالعه کار آزمایشی بالینی هم سعی شد که یکی از عوارض شایع آمپول پکلی تاکسل با بررسی الکترودیآگنوستیک، مورد کنکاش علمی قرار گیرد

اهداف

- هدف اصلی:

تعیین اثر دولوکستین بر درمان نوروپاتی ناشی از پکلی تاکسول در بیماران سرطان پستان

• اهداف اختصاصی:

تعیین تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دولوکستین

تعیین تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دولوکستین

تعیین تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دارونما

تعیین تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دارونما

مقایسه تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در دو گروه

مقایسه تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در دو گروه

تعیین عوارض احتمالی دولوکستین در گروه تحت درمان با این دارو

-سئوالات و فرضیات:

تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دولوکستین چگونه است؟

تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دولوکستین چگونه است؟

تعیین تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دارونما چگونه است؟

تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در گروه تحت درمان با دارونما چگونه است؟

تغییرات پارامترهای حسی نوار عصب و عضله چهاراندام در دو گروه تفاوتی ندارد.

تغییرات پارامترهای حرکتی نوار عصب و عضله چهاراندام در دو گروه تفاوتی ندارد.

عوارض احتمالی دولوکستین در گروه تحت درمان با این دارو چیست؟

اهداف کاربردی طرح:

استفاده از دولوکستین در بیماران تحت کموتراپی که از نوروپاتی رنج میبرند

جدول متغیرها:

واحد اندازه گیری متغیر	مقیاس متغیر				نوع متغیر						تعریف (کاربردی و علمی)	نام متغیر	
	کمی		کیفی		بر اساس نوع متغیر			بر اساس اهداف تحقیق					
	نسبتی	فاصله ای	رتبه ای	اسمی	کیفی	کمی پیوسته	کمی گسسته	مداخله گر	زمینه ای	وابسته			مستقل
سال	*						*		*			بر اساس شناسنامه	سن
مرد زن				*	*				*			بر اساس فوتیپ	جنس
سانتیمتر	*						*		*				قد
دارو دارونما				*	*						*	دولوکستین/ پلاسبو	گروه
آمیپلیتود Latency		*					*			*		مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلانی	تست حسی عصب مدین اندامهای فوقانی

آمیپلیتود Latency		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حسی عصب اولنار اندامهای فوقانی
آمیپلیتود Latency		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حسی عصب سورال اندامهای تحتانی
آمیپلیتود Latency ncv		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حرکتی عصب مدین اندامهای فوقانی

آمیپلیتود Latency ncv		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حرکتی عصب اولنار اندامهای فوقانی
آمیپلیتود Latency ncv		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حرکتی عصب تیبیال اندامهای تحتانی
آمیپلیتود Latency ncv		*				*						مطالعه عملکرد عضله از طریق تحلیل سیگنالهای الکتریکی تولید شده حین انقباضات عضلاتی	تست حرکتی عصب deep proneal اندامهای تحتانی
			*	*						*			عوارض دارو دولوکستین

بررسی متون

۲. بررسی متون:

۱. آوان و همکاران (۴۷) در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور فاز سه در مرکز شیمی درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۴۰ نفر از بیماران مبتلا به سرطان سینه دریافت کننده پاکلی تاکسل یا دوستاکسل و نروپاتی حسی درجه یک یا بالاتر و شدت درد حداقل ۴ بر اساس معیار (VAS) Visual Analog Scale، وارد مطالعه نمودند. نروپاتی حسی، شدت درد و کیفیت زندگی در ابتدا، هفته ۳ و هفته ۶ بعد از مداخله بر اساس Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) و VAS مورد بررسی قرار گرفت. کاهش شدت درد بر اساس معیار VAS به میزان ۳۳ درصد یا بالاتر و کاهش درجه نروپاتی به میزان یک درجه یا بیشتر در هفته سوم و ششم نسبت به پایه به عنوان بهبود قابل توجه در نظر گرفته شدند. دولوکستین به صورت خوراکی ۳۰ میلی گرم روزانه در هفته اول سپس ۳۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۵ هفته تجویز شد. پرگابالین به صورت خوراکی ۷۵ میلی گرم روزانه در هفته اول سپس ۷۵ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۵ هفته تجویز شد. یافته هانشان داد که میانگین سن بیماران $49/04 \pm 9/59$ (۷۲-۲۹ سال) بود. پس از ۶ هفته، در ۳۷ بیمار از ۴۰ بیمار (۹۲/۵٪) گروه پرگابالین و ۱۶ بیمار از ۴۲ بیمار گروه دولوکستین (۳۸/۱٪)، پاسخ در معیار VAS حاصل شد ($p < 0/001$). پس از ۶ هفته، بر اساس معیار NCI-CTCAE v4.03، بهبود نروپاتی حسی به ترتیب در (۹۲/۵٪) و (۳۱٪) از بیماران گروه های پرگابالین و دولوکستین رخ داد ($p < 0/001$) مقیاس PNQ به ترتیب در (۹۰٪) و (۳۱٪) از بیماران گروه های پرگابالین و دولوکستین، بهبود یافت ($p = 0/001$) پس از ۶ هفته، بهبود معیار کیفیت کلی زندگی بین پرگابالین و دولوکستین اختلاف معنی داری را نشان نداد ($p = 0/91$) در نتیجه بیان شد که پرگابالین در درمان نروپاتی محیطی ناشی از تاکسان ها در بیماران مبتلا به سرطان سینه مؤثرتر از دولوکستین است.

۲. در مطالعه در ۲۰۱۲ که توسط ماتسوکا و همکاران انجام شد به بررسی ۱۵ بیمار مبتلا به سرطان که دردهای نوروپاتیک که به گاباپنتین پاسخ نمیداد انجام شد. در ابتدا به بیماران دولوکستین با دوز ۲۰ میلیگرم و سپس ۴۰ میلیگرم داده شد و در ۳۳٪ موارد باعث کاهش درد بیماران نشد و در ۱۱ مورد تاثیر مثبت داشت. در ۷ مورد باعث کاهش درد و در ۴ مورد باعث کاهش خواب آلودی بیماران شد (۹).

۳. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ یانگ و همکاران به بررسی نوروپاتی مزمن ناشی از رژیمهای شیمی درمانی حاوی اگزالیپلاتین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در مرحله ۳ و ۴ بیماری انجام شد. ۳۹ بیمار تحت درمان با دولوکستین در هفته اول ۳۰ میلیگرم و ۶۰ میلیگرم به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. علایم بیماران هر ۲ هفته بر اساس پرسشنامه NCI-CTCAE v3.0 بررسی شدند. در ۶۹ درصد بیماران باعث بهبود علام نوروپاتی بیماران شد (11).

۴. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۳ توسط الن اسمیت و همکاران انجام شد به بررسی اثر دولوکستین بر میزان درد و عملکرد در بیماران مبتلا به نوروپاتی ناشی از کموتراپی در ۸ مرکز ملی سرطان انجام شد. ۲۳۱ بیمار به دو گروه تقسیم شدند در ابتدا شدت علایم بیماران توسط پرسشنامه BPI-SF (که درد بیماران از ۰ تا ۱۰ امتیاز داده شد) بررسی شد در یک گروه تحت درمان ۵ هفته ای با دولوکستین ۶۰ میلیگرم روزانه قرار گرفتند و گروه دیگر دارونما دریافت کردند در هفته ۱ و ۶ و ۸ و ۱۳ شدت درد بیماران دوباره ارزیابی شد. در گروه بیماران تحت درمان با دولوکستین در مقایسه با گروه دارونما میزان درد کمتری راتجربه کردند (p=۰,۰۰۳) (۴۸).

۵. در مطالعه در سال ۲۰۱۵ که توسط هیرایاما و همکارانش در ژاپن انجام شد به بررسی اثر دولوکستین در مقایسه با ویتامین ب ۱۲ در نوروپاتی ناشی از داروهای کموتراپی بر پایه taxane و platinum پرداخت در گروه اول بیماران ابتدا ۱ هفته تحت درمان با دولوکستین ۲۰ و سپس ۳ هفته تحت درمان با دولوکستین ۴۰ قرار گرفتند و در گروه دوم بیماران تحت درمان با ۱,۵ میلیگرم ویتامین ب ۱۲ روزانه به مدت ۴ هفته قرار گرفتند و بعد از ۴ هفته دوباره از نظر شدت علایم بر اساس پرسشنامه بررسی شدند که کاهش واضحی در کرختی (p=۰,۰۳) و کاهش درد (p=۰,۰۴) در گروه تحت درمان با دولوکستین دیده شد (۴۹).

۶. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۵ توسط اوتاک و همکاران انجام شد به بررسی اثر دولوکستین در ۲۵ بیمار مبتلا به نوروپاتی محیطی ناشی از پاکلی تاکسول در بیماران سرطان ژنیکولوژی انجام شد که تاثیر واضحی در نوروپاتی بیماران نداشت (۵۰).

۷. در مطالعه در سال ۲۰۱۵ توسط اکیکا اوتیک و همکاران انجام شد به بررسی اثر دولوکستین بر نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسول در بیماران سرطان ژنیکولوژیک پرداخته شد. در ۵۶٪ موارد علائم بیماران بهبود یافت (۵۱).

۸. در مطالعه Greish و همکاران در سال ۲۰۱۴ با عنوان ((دولوکستین باعث کاهش درد در نوروپاتی ناشی از وین کریستین در موش ها می گردد)) دولوکستین با دوز ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ میلی گرم / کیلو گرم / در روز برای ۶ هفته منجر به بهبود پارامتر های رفتاری ، پاسخ حسی حرکتی و افزایش سرعت هدایت عصبی شد. علاوه بر آن هیستوپاتولوژی عصب سیاتیک بهبود واضح نشان داد و دولوکستین با دوز با لا (۲۰ یا ۳۰ میلی گرم) به شکل معنی داری منجر به کاهش بیان مارکر های میکروگلیال شد (52).

۹. در مطالعه گزارش موردی Takenaka و همکاران در سال ۲۰۱۲ با عنوان ((درمان موفقیت آمیز نوروپاتی ناشی از پکلی تاکسول با اضافه کردن دولوکستین به پیرگابالین)) آقای ۶۸ ساله مبتلا به کانسر معده با ۸ دوره کمو تراپی با پکلی تاکسول که از نوروپاتی محیطی رنج می برد با ترکیب دارویی دولوکستین و پیرگابالین بهبود قابل توجهی یافت (53).

۱۰. در مطالعه در سال ۲۰۱۵ که توسط Hidetaka انجام شد به بررسی اثر دولوکستین بر نوروپاتی ناشی از کمو تراپی در بیماران کانسر پانکراس تحت درمان با جمسیتابین و پاکلی تاکسول پرداخته شد. از ۱۲۱ بیمار مبتلا به کانسر پانکراس ۳۷ بیمار دچار نوروپاتی تحت

درمان با دولوکستین با دوز ۲۰ و ۶۰ قرار گرفتند و بقیه بیماران دارویی دریافت نکردند. بیمار ۱۸ به مصرف دارو برای ۴ هفته ادامه دادند و ۸ نفر بخاطر عوارض دارو را قطع کردند. در مقایسه دو گروه در گروه دولوکستین بهبود نوروپاتی با وجود داشت (p 0.0046).

۱۱. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۵ توسط Yamada انجام شد. در این مطالعه اثر دولوکستین بر روی ۲۶ بیمار سرطان پستان که دچار نوروپاتی مقاوم به پره گابالین بودند بررسی شد که طبق مطالعه تاثیر معنا داری داشت

۱۲. در مطالعه ای که توسط Jiani Wang در سال ۲۰۱۷ انجام شده به بررسی اثر دولوکستین بر نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسول در بیماران سرطان پستان انجام شد. بیماران به دو گروه دولوکستین و سایر داروهای آنتی نوروکسیک تقسیم شدند. در گروه دولوکستین نوروپاتی بهبود واضحی داشت (P=0.005).

Variables	Duloxetine group (n=53)		Control group (n=49)		P
	No.	%	No.	%	
Menstruation status					0.230
Pre	33	62.3	26	53.1	
Post	20	37.7	23	46.9	
ECOG score					0.235
0	47	88.7	40	81.6	
1	6	11.3	9	18.4	
Vascular invasion					0.385
No	35	66.0	37	75.5	
Yes	18	34.0	12	24.5	
Lymph node metastasis					0.997
No	15	28.3	14	28.6	
Yes	38	71.7	35	71.4	
Pathologic tumor stage					0.616
I	8	15.1	6	12.2	
II	29	54.7	22	44.9	
III	13	24.5	16	32.7	
IV	3	5.7	5	10.2	
Molecular classification					0.051
Luminal A	7	13.2	2	4.1	
Luminal B	18	34.0	26	53.1	
HER-2	4	7.5	8	16.3	
TNBC	24	45.3	13	26.5	
Surgery					0.053
MRM	43	81.1	30	61.2	
BCS	5	9.4	8	16.3	
SLN	3	5.7	2	4.1	
Others	2	3.8	9	18.4	
Radiotherapy					0.149
No	51	96.2	43	87.8	
Yes	2	3.8	6	12.2	
Endocrine therapy					0.424
No	51	96.2	45	91.8	
Yes	2	3.8	4	8.2	
Anti-HER2 therapy					0.049
No	49	92.5	38	77.6	
Yes	4	7.5	11	22.4	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epithelial growth factor receptor 2; TNBC, triple-negative breast cancer; MRM, modified radical mastectomy; BCS, breast conservative surgery; SLN, simple mastectomy and sentinel lymph node biopsy.

مواد و روش اجرا

روش کار :

در این مطالعه ۴۰ بیمار سرطان پستان تحت درمان با آمپول پکلی تاکسول تحت نظر فوق تخصص هماتولوژی و اونکولوژی با پرسشنامه نوروپاتی PNQ (۵۲) مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس بیماران به متخصص طب فیزیکی و توانبخشی ارجاع داده شدند و با تست نوار عصب و عضله چهار اندام مورد ارزیابی قرار گرفتند. این ارزیابی شامل بررسی آمپلیتود و LATENCY اعصاب حسی و حرکتی اندامهای فوقانی و تحتانی بود. بیماران پس از تکمیل فرم رضایت نامه بصورت راندوم و بر اساس جدول گروه اعداد تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با کپسول دولوکستین و یک گروه تحت درمان با دارونما قرار گرفتند ، به شرح زیر :

بیماران در ابتدا به مدت یک هفته تحت درمان با ۳۰ میلیگرم کپسول دولوکستین (شرکت عبیدی) و سپس به مدت ۴ هفته تحت درمان ۶۰ میلیگرم کپسول دولوکستین (شرکت عبیدی) قرار گرفتند.

در گروه دوم نیز بیماران تحت درمان با دارونما که توسط داروساز که از نظر شکل و رنگ و سایز مشابه دولوکستین بودند و حاوی نشاسته می باشند قرار گرفتند.

دارو و دارونما در پاکتهایی مشابه توسط داروساز بر اساس جدول تصادفی اعداد و بدون اطلاع پزشک معالج از عنوان آنها توسط پزشک معالج در اختیار بیماران قرار گرفت.

بعد از ۱۲ هفته از شروع درمان بیماران با پرسشنامه PNQ بررسی مجدد شدند و تست نوار عصب و عضله چهار اندام توسط متخصص طب فیزیکی و توانبخشی مجددا انجام شد.

افرادی که پرسشنامه PNQ و تست نوار عصب و عضله چهار اندام را انجام می دادند از نوع دارو اطلاعی نداشتند.

معیار های ورود به مطالعه:

۱. افراد بالای ۱۸ سال ۲. دارای همکاری مناسب ۳. بیماران مبتلا به سرطان سینه تحت اولین دوره درمان با پکلی تاکسول ۴. افراد کمتر از ۷۵ سال

معیارهای ورود منفی : ۱. زنان حامله و شیرده ۲. بیماران با سابقه نارسایی کلیوی و کبدی ۳. بیماران دچار نوروپاتی مثلا بیماران دیابتی و ترومایی ۴. هرگونه سابقه نوروپاتی ناشی از فشار ریشه عصبی ، لپتومنژیال کارسینوماتوز ۵. سابقه دیرشن ، افکار خودکشی ، بیمار دوقطبی ۶. سوء مصرف الکل ۷. سابقه گلوکوم ۸. سابقه بیماری تیروئید ۹. عدم مصرف داروهایی که باعث

تاثیر در سطح سروتونین میشود ۱۰. عدم مصرف داروهای مسکن و داروهای موثر روی دردهای نوروپاتییک به صورت روتین از دو هفته قبل از شروع دولوکستین

معیار های خروج از مطالعه : عدم تحمل دارو دولوکستین

جامعه هدف :

بیماران مرکز آموزشی درمانی آیت الله خوانساری مبتلا به سرطان پستان در سال ۹۶ که تحت درمان با پکلی تاکسول قرار داشتند.
پزشکان فوق تخصص خون و اونکولوژی ، متخصص رادیوتراپی ، متخصص رادیوتراپی

سازمانهای بیمه گر

جامعه آماری و تعداد نمونه (در صورت لزوم):

حجم نمونه براساس رفرنس (۱۶) برای هر گروه ۲۰ نفر برآورد شد.

$$n = \frac{2 \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(d)^2}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.2$$

$$S_1 = 1.5$$

$$S_2 = 4.5$$

$$D = 3$$

$$n_1 = n_2 = 20$$

روش نمونه گیری : نمونه گیری بصورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفت

روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها وارد نرم افزار SPSS21 می شود آمار توصیفی برای متغیرهای کمی با شاخص های مرکزی و پراکندگی و برای متغیرهای کیفی با فراوانی و درصد بیان می شود در آمار استنباطی برای متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر و برای متغیرهای کمی از آزمون تی زوجی و تی مستقل یا معادل ناپارامتریک آنها استفاده شد .

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد. کد اخلاق مطالعه IR.ARAKMU.REC.1396.270 می باشد. نام بیماران به صورت کد در پرسشنامه جمع آوری اطلاعات ذکر گردید. از تمامی بیماران شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه شفاهی و کتبی اخذ گردید. و متعهد شدیم که نتایج خام انتشار نیابد . همچنین در صورت بروز هر گونه عفونت مقاوم به درمان ، یا بروز عوارض مرتبط با آنتی بیوتیک و یا مقاومت دارویی ، بیمار از مطالعه خارج و کلیه اقدامات تشخیصی و درمانی مناسب انجام شد . تمامی اصول و قوانین دستور العمل هلسینکی رعایت شد.

یافته ها

یافته ها:

داده های این مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سو کور که بر روی 40 نفر از زنان مبتلا به کانسر سینه با هدف بررسی اثر دولوکستین بر درمان نوروپاتی ناشی از پکلی تاکسول انجام شد نشان داد، بر اساس آزمون کولموگراف اسمیرنوف همه داده ها تابع توزیع نرمال نیستند.

بر اساس آزمون تی مستقل، دو گروه از نظر سن، وزن و قد تفاوت آماری معنی دار نداشتند. جدول شماره ۲

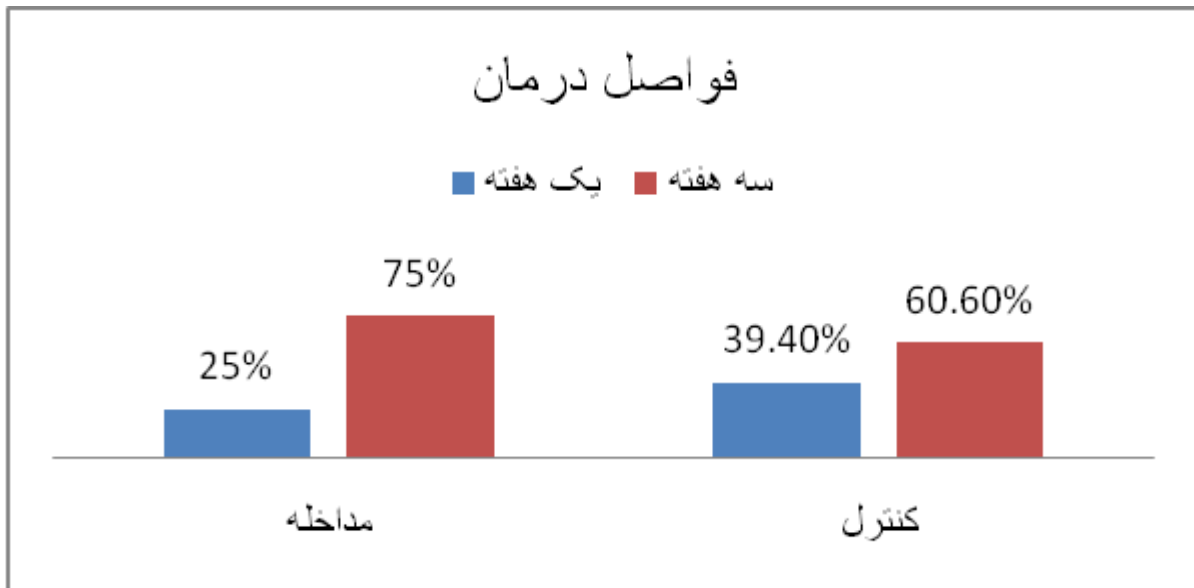
جدول شماره ۲: مقایسه متغیرهای دموگرافیک و مخدوش کننده در دو گروه

متغیر	تعداد	مداخله	کنترل	P-V
سن	20	45.06 ± 8.48	50.52 ± 13.49	0.165
وزن	20	65.56 ± 11.03	65.05 ± 8.51	0.837
قد	20	163.31 ± 8.34	159.19 ± 5.43	0.076
BMI	۲۰	24.5±4.2	25.8±3.7	0.3

همچنین دو گروه از نظر فواصل شیمی ($p=0.175$) درمانی بر اساس آزمون کای دو، تفاوت آماری معنی دار نداشتند.

فواصل درمان	مداخله	کنترل
یک هفته	٪۲۵	۳۹,۴
		٪

سه هفته	%۷۵	%۶۰,۶
---------	-----	-------



نمودار ۱: توزیع فراوانی فواصل شیمی درمانی به تفکیک دو گروه

دو گروه از نظر تاثیر فواصل درمان بر میزان بهبودی در آزمون PNQ باهم تفاوت معناداری نداشتند (P=.9)

دو گروه از نظر تاثیر سن بر میزان بهبودی در آزمون PNQ باهم تفاوت معناداری نداشتند (P=.51)

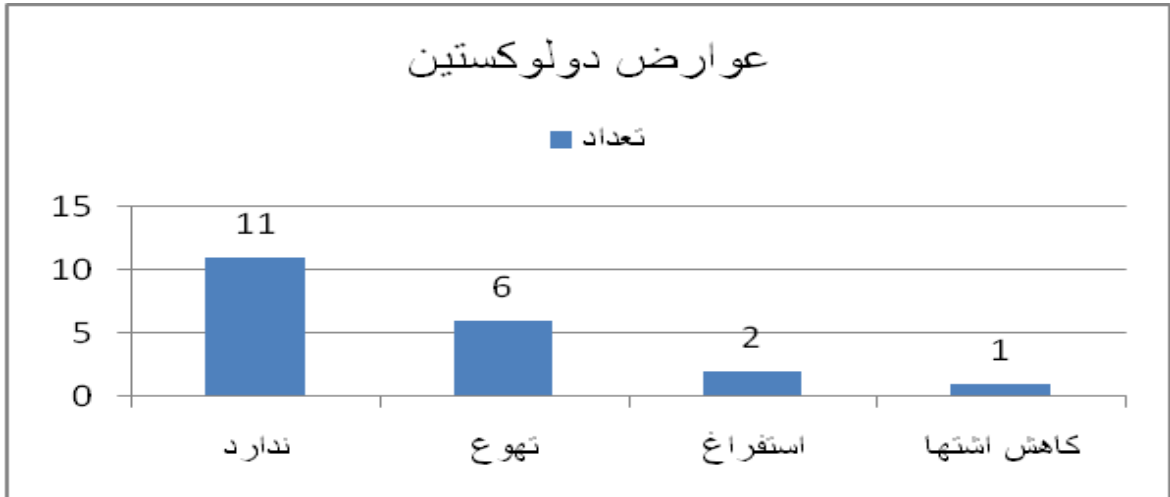
دو گروه از نظر تاثیر BMI بر میزان بهبودی در آزمون PNQ باهم تفاوت معناداری نداشتند (P=.5)

Table III. Adverse effects of duloxetine.

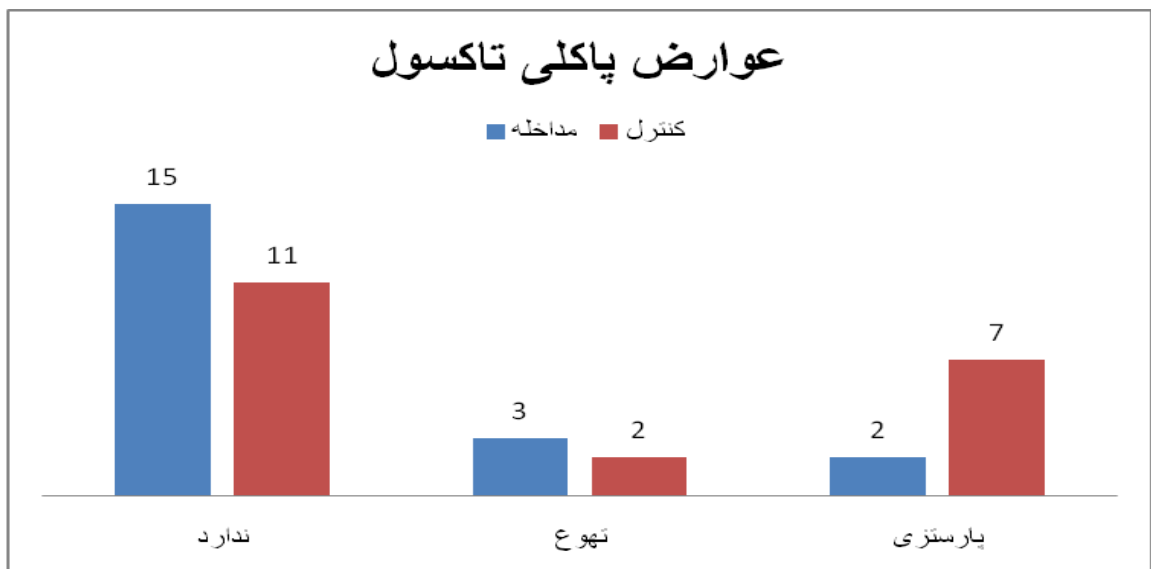
Adverse effects	Number (%)
Somnolence	3 (12%)
Giddiness	3 (12%)
Nausea	1 (4%)
Constipation	1 (4%)
Dysgeusia (distortion of taste)	1 (4%)

کاهش	استفراغ	تهوع	ندارد	عوارض
------	---------	------	-------	-------

دولوکستین				اشتها
تعداد	۱۱	۶	۲	۱



عوارض پاکلی تاکسول	ندارد	تهوع	پارستزی
مداخله	15	3	2
کنترل	۱۱	۲	۷



جدول ۳: مقایسه نورو توكسيستى حسى و حرکتى، قبل و بعد از مداخله در دو گروه بر اساس پرسشنامه PNQ

کنترل (۲)		مداخله (۷)		PNQ بر اساس شدت نوروپاتی
بعد تعداد (در صد)	قبل تعداد (در صد)	بعد تعداد (در صد)	قبل تعداد (در صد)	
۱۳ (65%)	۱۸ (90%)	۱۸ (90%)	۱۹ (95%)	ندارد
۱ (5%)	۲ (10%)	۲ (10%)	۱ (5%)	خفیف
۳ (15%)	۰	۰	۰	متوسط
۲ (10%)	۰	۰	۰	نسبتاً شدید
۱ (5%)	۰	۰	۰	شدید

بر اساس پرسشنامه PNQ (patients neurotoxicity questionnaires) نورو توكسيستى حسى و

حرکتى قبل از مداخله تفاوت معنادارى داشتند (P 0.03)

مقایسه نتایج قبل و بعد و میزان تغییرات ، latency و amplitude اعصاب اندام فوقانی و تحتانی بر

اساس آزمون تی زوجی و آزمون ویلکاکسون به تفکیک اعصاب:

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	عصب MEDIAN
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.001	0.001	3.74±.61	3.3±.5	0.36	3.36±0.7	3.45±0.6	20	MEDIAN.Sensory. Latency
0.75	0.001	37.1±18.4	40.1±18.3	0.25	42.87±22.7	46.9±19.5	20	MEDIAN.Sensory. amplitude

0.001	0.001	3.95±.87	3.72±0.8 9	0.01	3.66±.7	3.92±.6	20	MEDIAN.Motor latency
0.1	0.1	9.81±3.03	8.70±3.4 8	0.001	10.03±3.2	8.50±2.6	20	MEDIAN.Motor amplitude
0.001	0.001	50.03±4.8	54.9±4.4	0.14	56.9±7.1	55.28±4.4	20	MEDIAN. Motor.ncv

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	عصب Ulnars
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.008	0.001	3.22±.55	2.89±.44	0.62	2.86±.580	2.92±.449	20	Ulnars.Sensory. Latency
0.41	0.61	47.86±24.9 0	46.43±25. 3	0.43	45.91±19.9	48.36±18. 7	20	Ulnars.Sensory.a mplitude
0.6	0.22	3.27±1.28	3.1±1.2	0.92	3.05±.685	3.07±.379	20	Ulnar.Motor latency
0.51	0.003	9.58±2.8	8.01±2.2	0.08	8.86±3.091	7.77±1.93 0	20	Ulnar.Motor amplitude

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	عصب surals
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.007	0.11	3.02±0.5	2.9±0.5	0.09	2.7±.4	2.8±.4	20	surals.Sensory .Latency
0.03	0.02	15.09±8. 5	21.4±15.5	0.06	17.7±5.45	16.19±4.7	20	surals.Sensory y.amplitude

P-V بین دو	P-V	کنترل	P-V	مداخله	تعداد	عصب DPN
---------------	-----	-------	-----	--------	-------	---------

گروه		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.9	0.28	5.0±2.2	4.8±1.9	0.051	4.25±1.76	4.10±.60	20	DPN.latency
0.8	0.02	2.66±1.2	3.38±2.01	0.005	2.5±1.07	3.1±1.1	20	DPN.amplitude
0.05	0.26	44.26±3.9	48.5±4.08	0.001	49.07±4.07	47.7±3.4	20	DPN.ncv

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	عصب Tibial
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.01	0.02	4.77±0.5	4.49±0.4	0.001	4.32±0.86	4.55±0.6	20	Tibial. Latency
0.9	0.54	5.0±1.17	5.16±1.4	0.6	5.5±3.11	5.6±1.5	20	Tibial.amplitude
0.3	0.06	47.25±4.2	45.06±3.5	0.001	46.36±4.3 7	45.30±4.2 3	20	Tibial.ncv

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.33	0.53	28.7±2.2	28.7±2.2	0.38	26.9±4.8	28.03±2.7	20	H.reflex.r.lat
0.54	0.35	28.33±1.9	28.3±1.9	0.34	28.17±3.04	28.04±3.0	20	H.reflex.l.lat

P-V بین دو گروه	P-V	کنترل		P-V	مداخله		تعداد	
		بعد	قبل		بعد	قبل		
0.3	0.38	26.8±8.4	28.3±9.8	0.3	29.44±9.18	29.1±9.4	20	F.mave.m.lat
0.8	0.82	4.65±9.08	41.18±9.3	0.9	41.05±9.6	41.06±9.7	20	F.mave.t.lat

--	--	--	--	--	--	--	--	--

در بررسی EMG NCV انجام شده در گروه مداخله در مقایسه قبل و بعد از درمان با دولوکستین با کاهش Latency در عصب median و tibial و افزایش amplitude در عصب median و DPN و افزایش NCV در عصب median و tibia بهبودی حاصل شده است ($P < 0.05$).

در بررسی EMG NCV انجام شده در گروه کنترل در مقایسه قبل و بعد از درمان با پلاسبو با افزایش Latency در عصب median و ulnar و tibial و کاهش amplitude در عصب median و ulnar و DPN و sural و کاهش NCV در عصب median گزارش شد که نشانه بدتر شدن نوروپاتی در گروه کنترل است ($P < 0.05$).

در مقایسه بین دو گروه مداخله و کنترل Latency در اعصاب median و ulnar و sural و tibial و amplitude در عصب sural و NCV در عصب median با هم اختلاف معناداری داشت ($P < 0.05$).

بحث نتیجه گیری و پیشنهادها

۳. بحث:

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی که با هدف تعیین تاثیر دولوکستین بر نوروکسیسیتی حسی و حرکتی بیماران مبتلا به کانسر برست و تحت درمان با پکلی تاکسول انجام شد. داده های مطالعه نشان داد که بر اساس پرسشنامه Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) ناشی از پکلی تاکسول، شدت نوروکسیسیتی در گروه مصرف کننده دولوکستین، نسبت به گروه دارونما، کاهش آماری معنی دار داشته است.

همچنین مشخص شد که سن، فواصل کموتراپی، و شاخص توده بدنی هم بر نوروکسیسیتی ناشی از تاکسن ها تاثیر آماری معنی دار نداشتند.

در مطالعه آوان و همکاران (۴۷) نیز شدت نوروپاتی بر اساس پرسشنامه Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) پس از مصرف دولوکستین کاهش یافت در مطالعه ماتسوکا و همکاران (۹) نیز دولوکستین باعث کاهش درد و خواب آلودگی شد. در مطالعه یانگ و همکاران (۱۱) نیز، نوروپاتی مزمن ناشی از رژیمهای شیمی درمانی حاوی اگزالیپلاتین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با مصرف دولوکستین بر اساس پرسشنامه NCI-CTCAE v3.0 کاهش یافت. در مطالعه الن اسمیت و همکاران (۴۸) نیز بر اساس پرسشنامه BPI-SF، دولوکستین میزان درد و عملکرد در بیماران مبتلا به نوروپاتی ناشی از کموتراپی را بهبود داد. در مطالعه هیرایاما و همکاران (۴۹) نیز دولوکستین در مقایسه با ویتامین ب ۱۲ در نوروپاتی ناشی از داروهای کموتراپی منجر به کاهش واضحی در کرختی و کاهش درد شد. در مطالعه ما نیز بر اساس پرسشنامه و خود اظهاری بیماران، نتایج مشابهی به دست آمد

بر اساس یافته های الکترودیآگنوزیس، دولوکستین منجر به کاهش نوروکسیسیتی حسی و حرکتی عصب Median شد. همچنین نوروکسیسیتی حسی در اعصاب اولنار، sural و تیبیا را کاهش داد. و منجر به بهبود سرعت هدایت عصبی در DPN شد.

آپوتوز (مرگ سلولی) یکی از عوارض شایع داروهای نظیر پکلی تاکسل است که در اثر متوقف شدن میتوز سلولی ایجاد می گردد (۶۰ و ۶۱) پلی نوروپاتی محیطی یکی از عوارض شایع این دسته دارویی است

که در اثر تغییرات مورفولوژیک یا عملکردی اعصاب محیطی به صورت اختلال در آکسون عصبی یا اختلال در میلین اعصاب محیطی، ایجاد می گردد. اما در حقیقت مکانیسم دقیق این نوروپاتی ها هنوز به درستی مشخص نشده است. (۶۲) در چند مطالعه، انتقال آکسونی و تجمع وزیکولی در انتهای اعصاب، پس از تجویز تاکسون ها مشخص شده است (۶۳ و ۶۴) تغییرات دژنراتیو سلولهای عصبی نیز در چند مطالعه حیوانی مشخص شده است (۶۵ و ۶۶) اما عموماً این تغییرات را بازگشت پذیر دانسته اند. سلول های گلیال هم نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری های سیستم عصبی، از جمله درد های مزمن و نوروپاتی ها دارند (67). سلول های میکروگلیال نقش مهمی در حفظ هومئوستازی، تشکیل میلین، و حمایت و محافظت از نورون های سیستم های عصبی مرکزی و محیطی دارند. سلول های میکروگلیال درست پس از آسیب سلول های عصبی فعالیت خود را آغاز می کنند و این فعالیت تا 3 ماه ادامه می یابد و مسئول تولید مدیاتورهای التهابی متعددی از جمله سایتوکاین ها، کموکینازها، و مواد سیتوتوکسین مانند اکسید نیتریک و رادیکال های آزاد اکسیژن (سوپراکسید) است (68).

دولوکستین، یک مهار کننده دوگانه بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است و اولین دارویی است که توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی تایید شده است (69).

این دارو دارای میل ترکیبی بالا برای بازجذب مجدد نوراپی نفرین و سروتونین است (۷۰) و با این مکانیسم، منجر به کاهش درد و پارستزی می گردد. به همین دلیل در برخی از راهنماهای درمانی دولوکستین به عنوان خط اول درمان نوروپاتی، پیشنهاد شده است (۷۴-۷۱) همچنین این دارو باعث کاهش بیان مارکر های میکروگلیال شده است (52).

در حین انجام تست نوار عصب و عضله، ارتفاع (Amplitude) عصب حرکتی، تخمینی از تعداد فیبر های عصبی است که به دنبال تحریک الکتریکی فعال می شوند. و کم شدن آن دلالت بر آسیب آکسونال عصبی دارد (۶۷). در این مطالعه تغییر معنی داری در Amplitude عصبی بجز در عصب sural دیده نشد. بنابراین این، احتمال بروز آسیب آکسونال در مصرف پکلی تاکسول کمتر مطرح می گردد.

از طرفی Latency در تست نوار عصب و عضله نیز بیانگر آسیب به غشاء میلین عصبی می باشد (75) که در مطالعه حاضر، این مولفه در عصب median ، عصب اولنار و surals و tibia کاهش پیدا کرد . بنابر این تاثیر مثبت دولوکستین بر باز سنتز میلین یا کاهش بیان مارکر های میکروگلیال ، از مکانیسم های احتمالی کاهش نوروپای ناشی از پکلی تاکسول می باشد.

در خصوص سرعت هدایت فیبر های عصبی نیز ، اگر بیش از ۷۵٪ فیبر های حرکتی با قطر بالا و سرعت زیاد از بین بروند کاهش NCV قابل مشاهده خواهد شد (76) بنابر این ، احتمال آسیب وسیع فیبر های حرکتی با قطر بالا نیز در مصرف پکلی تاکسول ، به ویژه در اعصاب median و DNP مطرح می باشد.

تناقض نتایج مبتنی بر بررسی پرسشنامه و بررسی الکترودیآگنوزیس ، نکته حائز اهمیتی است که با چند دیدگاه قابل بحث است . نخست آنکه ، در پرسشنامه بررسی نوروتوکسیسیتی ، شدت نوروتوکسیسیتی در ۵ مرتبه از ندارد تا خیلی شدید مورد ارزیابی قرار می گیرد ، بنابر این لازم است که حجم نمونه بالاتری مورد ارزیابی قرار گیرد که محدودیت مالی ، و زمانی ، مانع از این مهم شد. از طرفی ، در این مطالعه همه طیف های نوروتوکسیسیتی وارد مطالعه شدند که جهت افزایش دقت مطالعه ، بهتر بود ، این حجم نمونه بر طیف خاصی نظیر نوروتوکسیسیتی متوسط تا شدید متمرکز می گردید.

نتیجه گیری: بر اساس شواهد به دست آمده از تست نوار عصب و عضله ، در نورو پاتی ناشی از پکلی تاکسول ، دولوکستین با مکانیسم احتمالی باز سنتز میلین یا کاهش آسیب به غشاء میلین و فیبر های حرکتی با قطر بالا بدون ایجاد عوارض جدی ، موثر است .

فهرست منابع

1. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecologic oncology* 2016;140:176-183.
2. Schroeder S, Meyer-Hamme G, Eplée S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a pilot study using neurography. *Acupuncture in Medicine*. 2012;30(1):4-7.
3. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F, editors. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.
4. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1941-67.
5. Kaley TJ, DeAngelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *British journal of haematology*. 2009;145(1):3-14.
6. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(6):833-41.
7. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-oncology*. 2012;14(suppl 4):iv45-iv54.
8. Polomano RC, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked Painful Peripheral Neuropathy. *Pain Medicine*. 2001;2(1):8-14.
9. Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2014;71.
10. Majithia N, Loprinzi C, Smith T. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: Prevention, assessment, and treatment. *Oncology (Williston Park, NY)* 2016;30.
11. Yang Y-H, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Yang S-H, Jiang J-K, Chang S-C, Lan Y-T, Lin C-C, Yen C-C. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: An open-label pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2012;20:1491-1497.
12. Antony A, Joel JJ, Shetty J, Umar NF. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with cancer chemotherapy in hospitalized patients. *Int J Pharm Pharmaceut Sci* 2016; 6:3-7.
13. Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, Nongkynrih BS. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8:61-6.
14. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1108-17.
15. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Annals of oncology* 2009; 20(3):556-63.
16. Etemadi A, Sadjadi A, Semnani S, Nourai SM, Khademi H, Bahadori M. Cancer registry in Iran: a brief overview. *Archives of Iranian Medicine* 2008; 11(5):577-80.
17. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez- Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980–2007. *Annals of oncology* 2010; 21(3):iii14-iii20.
18. Mehrabani D, Tabei S, Heydari ST, Shamsina S, Shokrpour N, Amini M, et al. Cancer occurrence in Fars Province, Southern Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2008; 10(4):314-22.
19. Berek, Janatans. Novak E. *Woltersk. Female Genital Disease* 15th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
20. Díaz M, Osella A, Aballay L, Muñoz S, Lantieri M, Butinof M, et al. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *European Journal of Cancer Prevention* 2009; 18(4):259-66.
21. Enayat R, Salehiniya H. An investigation of changing patterns in breast cancer incidence trends among Iranian women. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2015; 22(1):27-35.
22. Esfahani F. The situation in Iran over the past 50 years, breast cancer risk factors Sixth Congress of Medical Oncology, Tehran, Iran 2002-2003.
23. Jarvandi S, Montazeri A, Harirchi I, Kazemnejad A. Beliefs and behaviours of Iranian teachers toward early detection of breast cancer and breast self-examination. *Public Health* 2002; 116(4):245.
24. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology* 2001; 2(3):133-40.

25. Yavari P, Mosavizadeh M, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2006; 1(3):9-11.
26. Mirmalek S, Tirgari F, Alizadeh H. Study and comparison between malignant breast tumors and related surrounding benign tissue about HER-2 receptor persistence. *Iranian journal of surgery* 2005.
27. Jianfeng Guo, Ludovic Bourre, Declan M. Soden, Gerald C. O'Sullivan, Caitriona O'Driscoll. Can Non-Viral Technologies Knockdown the Barriers to siRNA Delivery and Achieve the Next Generation of Cancer Therapeutics? *Biotechnol Adv*, 2011; 29(4):402-17.
28. Greco FA. Paclitaxel-Based Combination Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, 2001; 34 Suppl 4:S53-6.
29. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med*, 1995; 332(15):1004-14.
30. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG. Taxol: The First of the Taxanes, an Important New Class of Antitumor Agents. *Semin Oncol*, 1992; 19(6):646-62.
31. Dorr RT. Pharmacology and Toxicology of Cremophor EL Diluent. *Ann Pharmacother*, 1994; 28(5 Suppl):S11-4.
32. Bava SV, Puliappadamba VT, Deepti A, Nair A, Karunagaran D, Anto RJ. Sensitization of Taxol-Induced Apoptosis by Curcumin Involves Down-Regulation of Nuclear Factor-KappaB and the Serine/Threonine Kinase Akt and is Independent of Tubulin Polymerization. *J Biol Chem*. 2005; 280(8):6301-8.
33. Ronald P. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *J. Psu. edu*. 2010; 10: 2490 - 518.
34. Chen S, Wei J and Farina V. *Tetrahedron Lett. J. Bio & Mol*. 1993; 34: 3205 - 6.
35. Zhang Q, Shuhui S and Schoen S. Suppression of autophagy enhances preferential toxicity of paclitaxel to folliculin-deficient renal cancer cells. *J. Exp. Clinic*. 2013; 13046: 32 - 99.
36. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004 Jun ;22(11):2159-66.
37. Kudo T, Kushikata T, Kudo M, Kudo T, Hirota K. A central neuropathic pain model by DSP-4 induced lesion of noradrenergic neurons: Preliminary report. *Neurosci Lett* 2010; 481(2): 102-4.
38. Naguib M, Xu JJ, Diaz P, Brown DL, Cogdell D, Bie B, et al. Prevention of paclitaxel-induced neuropathy through activation of the central cannabinoid type 2 receptor system. *Anesth Analg* 2012; 114(5): 1104-20.
39. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblast leukaemia: A model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(2): 117-129.
40. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; PP: 334-335, 996-997.
41. Dimitru D, Amato AA, Zwarts MJ. *Electro diagnostic medicine*, 2nd ed. Philadelphia, Hanley & Belfos, 2002; PP: 989-998.
42. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC neurology*. 2009;9(1):6
43. Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, Wernicke JF, Robinson MJ, Hall JA, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Current drug safety*. 2009;4(1):22-29.
44. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja M-M, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin. Ther*. 2007;29(11):2536-2546.
45. Beard S, McCrink L, Le T, Garcia-Cebrian A, Monz B, Malik R. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK*. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;24(2):385-399.
46. Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain Medicine*. 2007;8(5):397-409.
47. Avan R. Comparison of the therapeutic effects of pregabalin and duloxetine in peripheral neuropathy induced by chemokine-containing taxans in women with breast cancer, a randomized clinical trial. *Post-Doctoral thesis*. 2018; mazums.ac.ir
48. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *Jama* 2013;309:1359-1367.

49. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, Kuroda H, Nagamachi Y, Konuma Y, Fujimi A. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. *International journal of clinical oncology* 2015;20:866-871.
50. Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, Pozzi A, Silvani A, Gaviani P, Scaioli V. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74:762-766
51. Otake A, Yoshino K, Ueda Y, Sawada K, Mabuchi S, Kimura T, Kobayashi E, Isobe A, Egawa-Takata T, Matsuzaki S. Usefulness of duloxetine for paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. *Anticancer research* 2015;35:359-363.
52. Greish SM, Abogresha NM, Zaitone SA. Duloxetine modulates vincristine-induced painful neuropathy in rats. *J. Physiol. Pharmacol. Adv.* 2014;4(9):420-30.
53. Takenaka M, Iida H, Matsumoto S, Yamaguchi S, Yoshimura N, Miyamoto M. Successful treatment by adding duloxetine to pregabalin for peripheral neuropathy induced by paclitaxel. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*. 2013 Nov;30(7):734-6.
54. F.H. Hausheer, R.L. Schilsky, S. Bain, E.J. Berghorn, F. Lieberman. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy *Semin Oncol*, 33 (2006), pp. 15-49
55. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Supportive care in cancer*. 2009 Dec 1;17(12):1483.
56. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin D (1997) Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings? *Qual Life Res* 6:225–236
57. Basch E, Lasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, Scher HI, Schrag D (2006) Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 7:903–909.
58. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM (2004) How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol* 22:3485–3490
59. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, Cortinovis D, Bidoli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *European Journal of Cancer*. 2010 Feb 1;46(3):479-94.
60. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB: Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 277: 665-667, 1979
61. Yvon AM, Wadsworth P, Jordan MA: Taxol suppresses dynamics of individual microtubules in living human tumor cells. *Mol Biol Cell* 10:947-959, 1999
62. Barohn RJ: Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol* 18:7-18, 1998
63. Theiss C, Meller K: Taxol impairs anterograde axonal transport of microinjected horseradish peroxidase in dorsal root ganglia neurons in vitro. *Cell Tissue Res* 299:213-224, 2000
64. Nakata T, Yorifuji H: Morphological evidence of the inhibitory effect of Taxol on the fast axonal transport. *Neurosci Res* 35:113-122, 1999
65. Roytta M, Horwitz SB, Raine CS: Taxol-induced neuropathy: Short-term effects of local injection. *J Neurocytol* 13:685-701, 1984
66. Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, et al: Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology* 18:137-145, 1997
67. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience*. 2007 Nov;10(11):1361.
68. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *Journal of neuroimmunology*. 2010 Dec 15;229(1-2):26-50.

69. .Haanpaa M. Treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Duodecim* 2014; 130(12): 1235-42.
70. Schuessler B. What do we know about duloxetine's mode of action? Evidence from animals to humans. *BJOG* 2006; 113(Suppl 1): 5-9.
71. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35(3): 294-303.
72. Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1115-21.
73. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(2): 193-209.
74. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162-73.
75. RITZMANN, Ramona, et al. EMG activity during whole body vibration: motion artifacts or stretch reflexes?. *European journal of applied physiology*, 2010, 110.1: 143-151.
76. DOMKUNDWAR, Shilpa, et al. Ultrasound and EMG–NCV study (electromyography and nerve conduction velocity) correlation in diagnosis of nerve pathologies. *Journal of ultrasound*, 2017, 20.2: 111-122.
77. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, Awad D, Crew KD. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2011 Feb 1;125(3):767-74.

Abstract

Background: The peripheral neuropathy caused by chemotherapy is a peripheral nervous injury caused by exposure to neurotoxic chemotherapy, which is one of the major nonhematologic complications caused by chemotherapy. This complication is one of the limiting factors in the treatment of the patient, which leads to a reduction in the patient's survival. Duloxetine is an antidepressant drug that has been shown to have a significant effect on diabetes and fibromyalgia neuropathic pain in several papers.

Materials and Methods: In this Randomized double-blind clinical trials, 40 patients with breast cancer who received paclitaxel were evaluated with PNQ neuropathy questionnaire. Then, four limbs were tested in all patients with Electromyography and eligible patients were divided into two groups. The first group received duloxetine for 12 weeks and the second group received placebo. The PQN questionnaire and nerve and muscle test were performed again

Results: According to the PQN questionnaire, sensory and motor neurotoxicity severity has no significantly changes in the duloxetine group compared to the control group ($P \geq 0.05$). However, based on electrodiagnosis, in some of the nerve such as median, ulnar and DPN nerve conduct velocity and amplitude increased and Latency decreased significantly ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Based on evidence from electrodiagnosis in neuropathy induced by paclitaxel, duloxetine is effective with the possible mechanism of myelin synthesis, or reduction of damage to the membrane of myelin and high-diameter motor fibers without causing serious complications.

KeyWords: Duloxetine, Neuropathy, paclitaxel



دانشگاه علوم پزشکی اراک

فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی

نام مجری (مجربان) طرح:	عنوان طرح پژوهشی:
آقای/ خانم محترم با سلام و آرزوی صحت و سلامتی برای شما شرح پژوهش: اثر کپسول دولوکستین بر روی درد بیماران سرطان پستان که در طی درمان با داروهای شیمی درمانی ایجاد میشود	معرفی پژوهش: در این قسمت روش اجرا، اهداف، مدت زمان انجام طرح، نحوه و میزان مشارکت آزمودنی به طور مختصر و با کلمات ساده نوشته شود و از کلمات تخصصی و اصطلاحات انگلیسی استفاده نگردد.
این دارو باعث کاهش درد بیماران میشود	مزایا و فوائد احتمالی
ندارد	خسارات و عوارض احتمالی (اعم از خسارات روحی، جسمی، اجتماعی،...)
جبران هر گونه خسارت احتمالی به عهده مجربان طرح می باشد.	جبران خسارات و هزینه ها (عدم تحمیل هزینه اضافی، نوع بیمه مسئولیت قید شود؛ وجود بیمه مسئولیت برای مطالعات دارویی و تجهیزاتی الزامی است)
نوار عصب و عضله چهار اندام	نمونه گیری، دارو درمانی یا سایر خدمات (ذکر شود)
اطلاعات بیماران محرمانه حفظ خواهد شد	محرمانه بودن
در صورت هرگونه سوال یا مشکل با دکتر مرضیه حسام مجری اصلی طرح تماس حاصل فرمایید. شماره تلفن مجری اصلی: ۰۹۱۱۹۶۷۴۱۵۱ آدرس: اراک شهرک قدس	پاسخگویی به پرسش ها و تعیین فرد مسئول پاسخگویی
شرکت من در مطالعه کاملاً اختیاری است و آزاد خواهم بود که از شرکت در مطالعه امتناع نموده و هر زمان مایل بودم بدون آنکه تغییری در نحوه رفتار پزشک/درمانگر یا نحوه درمان اینجانب ایجاد شود از پژوهش مذکور خارج شوم.	حق انصراف از مطالعه

اینجانب / موکل/قیم یا سرپرست قانونی با آگاهی کامل از موارد فوق رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش به سرپرستی (نام مجری اصلی) شرکت نمایم. کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد گردید و همچنین براءت پزشک، پزشکان و پژوهشگران این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم. این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل مجریان طرح در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.

نام و امضاء مجری اصلی طرح تحقیقاتی

امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش/ولی/وکیل فرد

فرم ثبت اطلاعات:

نام و نام خانوادگی :

سن بیمار :

جنس :

علائم بیمار :

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)[®]
Taxanes, Cisplatin and Carboplatin

Item 1.

<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D*	<input type="checkbox"/> E*
I have no numbness, pain or tingling in my hands or feet.	I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This interferes with my activities of daily living.	I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. It completely prevents me from doing most activities of daily living.

Item 2.

<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D*	<input type="checkbox"/> E*
I have no weakness in my arms or legs	I have a mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.	I have severe weakness in my arms or legs. It completely prevents me from doing most activities of daily living.

* Please indicate by placing an X in the box or writing in the space provided which activity or activities have been interfered with as a result of therapy.

My ability to:

<input type="checkbox"/> Button clothes	<input type="checkbox"/> Open doors	<input type="checkbox"/> Fasten buckles	<input type="checkbox"/> Write	<input type="checkbox"/> Sew
<input type="checkbox"/> Use a knife	<input type="checkbox"/> Put in or remove contact lenses	<input type="checkbox"/> Sleep	<input type="checkbox"/> Walk	<input type="checkbox"/> Work
<input type="checkbox"/> Use a fork	<input type="checkbox"/> Dial or use telephone	<input type="checkbox"/> Climb stairs	<input type="checkbox"/> Put on jewelry	<input type="checkbox"/> Tie shoes
<input type="checkbox"/> Use a spoon	<input type="checkbox"/> Operation of remote control	<input type="checkbox"/> Type on a keyboard	<input type="checkbox"/> Knit	<input type="checkbox"/> Drive
	<input type="checkbox"/> Other eating utensils, etc	<input type="checkbox"/> Perform activities of importance to me, specify:		

