

## ارزیابی نحوه مصرف دوز بالای متوتروکسات در یک مرکز درمانی سرطان در شمال ایران

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۱۶ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۹/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۱۷ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۹/۱۸

**زمینه و هدف:** متوتروکسات دارویی با ایندکس درمانی باریک و یکی از داروهای پرمصرف و پرعارضه در بخش‌های هماتولوژی-انکولوژی می‌باشد. دوز بالای متوتروکسات در لوکمی حاد لنفوبلاستیک، استئوسارکوما، لنفوم غیر هوچکین و لنفوم اولیه سیستم اعصاب مرکزی کاربرد دارد. پروفایل عوارض متوتروکسات به دوز آن وابسته است. هدف این مطالعه، بررسی نحوه مصرف و عوارض دوز بالای داروی متوتروکسات در یک مرکز درمان سرطان در شمال ایران بود.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی-مقطعی از خرداد ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ در مرکز آموزشی-درمانی امام سجاده (ع) رامسر انجام شد. دوز بیش از  $500 \text{ mg/m}^2$  متوتروکسات به‌عنوان دوز بالا در نظر گرفته شد. وضعیت هیدراتاسیون، ارزیابی عملکرد کلیوی و کبدی، آزمایشات خونی، ارزیابی pH ادرار، دوز و دفعات تجویز لکوروین، اندازه‌گیری سطح سرمی متوتروکسات و عوارض جانبی ارزیابی گردیدند.

**یافته‌ها:** ۴۴ مورد کموتراپی انجام‌شده با دوز بالای متوتروکسات برای لنفوم (۳۰ مورد)، لوکمی حاد لنفوبلاستیک (هشت مورد) و استئوسارکوما (شش مورد) بررسی شد. در تمام بیماران، هیدراتاسیون با نرمال سالین همراه با ۲۵ ml بی‌کربنات سدیم ۸/۴٪ انجام شد. در هیچ بیماری اندازه‌گیری pH ادراری انجام نشد. تعداد دفعات تجویز لکوروین  $3/03 \pm 5/76$  و دوز آن،  $17/6 \pm 1/7 \text{ mg/m}^2$  هر شش ساعت بود. سطح سرمی متوتروکسات در هیچ بیماری اندازه‌گیری نشد.

**نتیجه‌گیری:** جنبه‌های مثبت مشاهده‌شده شامل هیدراتاسیون خوب، تجویز بی‌کربنات و تجویز لکوروین در بیماران دریافت‌کننده دوز بالای متوتروکسات بوده، ولی اندازه‌گیری سطح سرمی متوتروکسات و نیز تجویز بی‌کربنات بر اساس pH ادراری در هیچ‌یک از بیماران انجام نشد.

**کلمات کلیدی:** ارزیابی مصرف دارو، دوز بالا، لکوروین، متوترکسات، عوارض جانبی.

شادی خزاعی<sup>۱</sup>، شهریانو کیهانیان<sup>۲</sup>  
مهیلا مناجاتی<sup>۳</sup>، شهرام علاء<sup>۴</sup>  
ابراهیم صالحی فر<sup>۵\*</sup>

۱- گروه داروسازی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد بین‌الملل رامسر، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران.

۲- گروه هماتولوژی-انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران.

۳- گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

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

۵- گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه گوارش، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

\* نویسنده مسئول: ساری، میدان خزر، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی  
تلفن: ۰۱۱۳۳۵۴۳۰۸۴  
E-mail: esalehifar@mazums.ac.ir

### مقدمه

مطالعات Drug utilization evaluation (DUE) یکی از ابزارها برای ارزیابی نحوه مصرف دارو، شناسایی اشکالات احتمالی و تلاش برای ارتقای تجویز و مصرف منطقی دارو می‌باشد. اجرای موفقیت‌آمیز یک مطالعه DUE می‌تواند در جهت دادن به مصرف مناسب و موثر داروها کمک نماید.<sup>۱،۲</sup> از اهداف مطالعات DUE

صحت و درستی تجویز داروها به‌ویژه داروهای با ایندکس درمانی باریک یکی از مهمترین مسایل در نظام سلامت می‌باشد و با وجود مشکلات متعددی که در زمینه تجویز و مصرف غیرمنطقی داروها ایجاد می‌شود، کمتر به‌صورت سیستماتیک و علمی به آن

پرداخته می‌شود.<sup>۱</sup>

کمتر از ۱۸۰ IU/L نرسد، دوز بعدی متوتروکسات باید کاهش پیدا کند یا به تعویق افتد.<sup>۱۱،۹</sup> این مطالعه با هدف شناسایی مشکلات احتمالی به منظور ارایه راهکار برای منطقی‌تر شدن تجویز این دارو و کاهش عوارض دارویی مرتبط با آن انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-مقطعی، نحوه مصرف متوتروکسات با دوز بالا در بیماران مرکز آموزشی-درمانی امام سجاد (ع) رامسر در فاصله بین خرداد ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ به صورت گذشته‌نگر و حال‌نگر مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه مطالعه در یک مرکز انجام شده و تعداد بیماران دریافت‌کننده متوتروکسات با دوز بالا نیز محدود می‌باشد، کل بیماران مراجعه‌کننده جهت دریافت HDMTX در سال ۹۶-۱۳۹۵ وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به صورت نمونه‌گیری در دسترس (Convenience) انجام شد. جمعیت افراد مورد مطالعه شامل بیماران با سن ۱۸ سال و بالاتر بوده که با تشخیص سرطان، تحت کموتراپی با HDMTX قرار داشتند. داده‌های دموگرافیک و بالینی بیماران، جنبه‌های مختلف تجویز و مصرف منطقی متوتروکسات با دوز بالا شامل دوزها، هیدراسیون، اندازه‌گیری pH ادراری پیش از تجویز HDMTX و عوارض جانبی ایجاد شده شامل عوارض خونی (براساس شمارش سلول‌های خونی)، کبدی (براساس اندازه‌گیری ترانس آمینازها)، کلیوی (براساس اندازه‌گیری BUN و کراتینین)، موکوزیت و سایر مشکلات احتمالی ناشی از متوتروکسات در فرم گردآوری داده‌ها، ثبت گردید. همچنین توصیه‌های UpToDate-2017 به عنوان استانداردهای تجویز متوتروکسات با دوز بالا جهت مقایسه با روند موجود مدنظر قرار گرفت.<sup>۹</sup>

آنالیز داده‌ها توسط SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. داده‌های توصیفی بر اساس فراوانی و درصد و داده‌های کمی بر اساس میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. جهت مقایسه میانگین‌های کمی در دو جنس از Independent sample T-test و جهت بررسی متغیرهای کیفی از Chi-square test استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

می‌توان به افزایش کیفیت مراقبت‌های بهداشتی و درمانی از طریق تجویز درست داروها، ارتقای کیفیت زندگی بیماران، آموزش پزشکان و سایر حرف دخیل در سلامت، پیشگیری به موقع از عوارض جانبی و تداخلات دارویی و استفاده درست از منابع و امکانات اشاره کرد.<sup>۱۲،۴</sup>

متوتروکسات، به عنوان یک آنتاگونیست فولات، جزو اولین داروهای ضد نئوپلاسم عرضه شده بوده و همچنان نیز به عنوان یک داروی موثر در درمان انواع بدخیمی‌ها، کاربرد دارد.<sup>۹</sup> افزون بر فعالیت ضد توموری، متوتروکسات اثرات ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی داشته و با دوزهای مختلف برای اندیکاسیون‌های درمانی مختلف شامل پسوریازیس، آرتريت روماتوئید و بدخیمی‌ها کاربرد دارد. متوتروکسات ایندکس درمانی باریکی داشته و در صورت عدم رعایت دوزها توصیه شده و یا عدم توجه به پایش‌های حین درمان، ممکن است عوارض جانبی متعددی را ایجاد کند.<sup>۸،۶</sup>

دوز بالای متوتروکسات (High-dose methotrexate, HDMTX) اغلب به دوزهای بیشتر از  $500 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن، گفته می‌شود که در موارد پروفیلاکسی سیستم عصبی مرکزی در بیماران مبتلا به لوکمی و لنفوم با ریسک بالا، درمان متاستازهای لپتومنژیال، لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی و استئوسارکوما استفاده می‌شود. همچنین، دوزهای بین ۵۰ و  $500 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن، که در بیماری تروفوبلاستیک بدخیم استفاده شده، به عنوان دوز متوسط در نظر گرفته می‌شود.<sup>۹</sup>

متوتروکسات با عوارض جانبی متعدد و در برخی موارد تهدیدکننده حیات همراه است. عوارض گوارشی به طور شایعی با متوتروکسات اتفاق می‌افتد و سمیت کلیوی ناشی از رسوب دارو در توبول‌های کلیوی (به ویژه در ادرار اسیدی، بیماران با کاهش حجم و سطح سرمی بالای متوتروکسات) و گلوмерول ممکن است اتفاق بیافتد. همچنین، متوتروکسات با انقباض شریان‌ها و آوران و یا انقباض سلول‌های مزانژیال سبب نارسایی کلیوی می‌شود.<sup>۱۱</sup> عوارض هماتولوژیک، سمیت کبدی و سمیت ریوی از عوارض دیگر متوتروکسات می‌باشد. افزایش حاد در ترانس آمینازهای سرم، از دو تا ۲۰ برابر مقدار نرمال در ۶۰ تا ۸۰٪ بیماران دیده شده که به طور معمول به طور خودبه‌خودی در عرض یک تا دو هفته برطرف می‌شود. اگر مقدار آلانین ترانسفراز در شروع دوره بعدی درمان، به

## یافته‌ها

نمودند. همچنین، میانگین دوز متوتروکسات تجویز شده معادل  $2180/3 \pm 1799/7 \text{ mg/m}^2$  (جدول ۲).

دوز و دفعات تجویز لکوورین در بیماران تحت درمان با HDMTX ثبت شد. متوسط دوز لکوورین  $17/6 \pm 1/7 \text{ mg/m}^2$  (محلول‌های  $30 \text{ mg}$  در  $3 \text{ ml}$  کلسیم فولینات) پس از ۱۸ ساعت و به فواصل شش ساعته از تجویز متوتروکسات تجویز شد. همچنین، به‌طور میانگین  $5/64 \pm 3/03$  بار داروی لکوورین برای بیماران تجویز شد. پس از ترخیص نیز قرص  $5 \text{ mg}$  لکوورین برای تمام بیماران در فواصل شش ساعته به مدت یک هفته تجویز شد. دوز دریافتی لکوورین در آقایان کمتر از خانم‌ها بود (جدول ۳).

همچنین  $25 \text{ ml}$  (۲۵ میلی‌اکی‌والان) محلول بی‌کربنات سدیم  $8/4\%$  همراه با سرم سدیم کلرید و پیش از تجویز متوتروکسات در تمام بیماران تزریق شد.

میانگین روزانه مایعات دریافتی بیماران معادل  $3488/63 \pm 1091/66 \text{ ml}$  بود. برای تمام بیماران از سرم دکستروز  $5\%$  جهت رقیق‌سازی متوتروکسات استفاده شد. متوسط حجم دکستروز  $5\%$  به کار رفته،  $1022/72 \pm 105/35 \text{ ml}$  بود. هیدراسیون برای تمام بیماران با سرم نرمال سالین انجام شد و حجم به کار رفته،  $1340/9 \pm 894/23 \text{ ml}$  بود. افزون بر این، برای تمام بیماران، سرم  $2/3$   $1/3$  به‌عنوان سرم روتین روزانه تجویز گردید که متوسط حجم آن،  $1706/9 \pm 796/4 \text{ ml}$  بود (جدول ۴).

میزان نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین در تمام بیماران پیش از دریافت HDMTX و در زمان ۲۴ ساعت بعد ارزیابی شد. تفاوت معناداری در میزان BUN و کراتینین بین دو جنس وجود نداشت اما تغییرات BUN و کراتینین در زمان ۲۴ ساعت نسبت به زمان پیش از تجویز HDMTX در هر دو جنس، معنادار بود. با این حال همچنان BUN و کراتینین در محدوده نرمال قرار داشتند (جدول ۵).

در این مطالعه هیچ بیماری آسیب و یا افزویون پلورال نداشت و همچنین تحت درمان با داروهای مهارکننده پمپ پروتون نبود. یک بیمار داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی دریافت می‌کرد. عوارض جانبی ایجاد شده در طول دوره درمان با متوتروکسات در جدول ۶ آورده شده است. تهوع ( $61/4\%$ )، اضطراب ( $44\%$ ) و سردرد ( $43/2\%$ ) از شایع‌ترین عوارض تجویز HDMTX بود. عوارض جانبی در دو جنس تفاوت معناداری نداشت (جدول ۶).

در این مطالعه ۱۸ بیمار (۱۱ مرد و هفت زن) بستری در بخش شیمی‌درمانی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر مورد بررسی قرار گرفتند. حداقل سن ۲۲ و حداکثر ۷۶ سال بود و میانگین سنی کل بیماران، معادل  $48/8 \pm 8/5$  سال بود. اندیکاسیون‌های تجویز HDMTX شامل لنفوم، لوکمی لنفوبلاستیک حاد و استئوسارکوما بود که بیشترین مورد مربوط به تشخیص لنفوم بود (جدول ۱).

در مجموع، ۴۴ مورد کموتراپی انجام شده با دوز بالای متوتروکسات شامل ۲۹ مورد مربوط به بخش گذشته‌نگر و ۱۵ مورد مربوط به بخش حال‌نگر مورد ارزیابی قرار گرفت. در میان ۴۴ مورد دریافت دوز بالای متوترکسات، هشت مورد ( $18/2\%$ ) دوز  $5000-1000 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن، ۱۹ مورد ( $43/2\%$ ) دوز  $2000-1000 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن و ۱۷ مورد ( $38/6\%$ ) دوز بالاتر از  $2000 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن را دریافت

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران مورد مطالعه (n=۱۸)

جنسیت	مرد، تعداد (%)
سن (سال)	۱۱ (۶۱)
میانگین	۴۸/۵۲
انحراف معیار	۱۴/۸
حداقل	۲۲
حداکثر	۷۶
وزن (kg) (انحراف معیار ± میانگین)	۶۹ ± ۱۲/۵
قد (cm) (انحراف معیار ± میانگین)	۱۶۵/۱ ± ۱۱/۷
شاخص توده بدنی ( $\text{kg/m}^2$ )	۲۴/۸ ± ۴/۷
مساحت سطح بدن	۱/۷ ± ۰/۱۸
تشخیص، تعداد (%)	
استئوسارکوما	۲ (۱۱/۱)
لنفوم	۱۲ (۶۶/۷)
لوکمی حاد لنفوبلاستیک	۴ (۲۲/۲)

جدول ۲: میانگین دوز دریافتی متوتروکسات به تفکیک تشخیص بیماری

تشخیص بیماری	میانگین دوز دریافتی در مردان	میانگین دوز دریافتی در زنان	میانگین دوز دریافتی در کل موارد	P
لنفوم (n=۳۰)	۱۸۵۳±۲۷۵۲/۳	۱۳۵۵±۲۹۹۰	۱۶۷۷±۲۸۴۰	۰/۳۷
لوکمی حاد لنفوبلاستیک (n=۸)	۵۷۱±۲۲۲۰/۹	۴۱۶±۲۱۳۳/۳	۲۱۸۷/۴۸۸±۵	۰/۵۶
استئوسارکوما (n=۶)	-	۱۷۸۸±۱۰۰۰۰/۹	۱۷۸۸±۱۰۰۰۰/۹	-
مجموع (n=۴۴)	۲۶۴۱/۱۶۷۱±۷/۵	۳۶۵۴±۴۹۶۵/۵	۲۱۸۰/۱۷۹۹±۳/۷	۰/۰۱۴

مقادیر P بر اساس آزمون t با دو نمونه مستقل به دست آمد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: دوز و دفعات تجویز لکوورین

دارو	مرد	زن	مجموع	P
دوز دریافتی لکوورین (mg/m <sup>2</sup> )	۱۶/۶±۱/۵۴	۱۸/۷±۱/۱	۱۷/۶±۱/۷	۰/۰۱
دفعات تجویز لکوورین	۶/۲۱±۳/۱۵	۵±۲/۸۲	۵/۶۴±۳/۰۳	۰/۱۸

مقادیر P بر اساس آزمون t با دو نمونه مستقل به دست آمد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۴: مایعات دریافتی بیماران مورد مطالعه

متوسط حجم دریافتی	مرد	زن	مجموع	P
متوسط حجم دریافتی دکستروز در روزهای تجویز متوتروکسات (ml)	۱۰۴۱/۶۶±۱۴۱/۱۶	۱۰۰۰/۰۰±۰/۰۰	۱۰۲۲/۷۲±۱۰۵/۳۵	۰/۱۹
متوسط حجم دریافتی نرمال سالین در روزهای تجویز متوتروکسات (ml)	۱۳۹۵/۸۳±۱۰۱۰/۵۸	۱۲۷۵±۷۵۱/۷۵	۱۳۴۰/۹±۸۹۴/۲۳	۰/۶۶
متوسط حجم دریافتی سرم ۲/۳ ۱/۳ در روزهای تجویز متوتروکسات (ml)	۱۶۰۰±۵۰۷/۰۹	۱۸۲۱/۴±۱۰۳۰/۴	۱۷۰۶/۹±۷۹۶/۴	۰/۴۶
حجم کل (ml)	۳۳۷۵±۹۹۱/۸	۳۶۲۵±۱۲۱۲/۶	۳۴۸۸/۶۳±۱۰۹۱/۶۶	۰/۴۵

مقادیر P بر اساس آزمون t با دو نمونه مستقل به دست آمد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۵: نیتروژن اوره خون و کراتینین و تغییرات آن به دنبال تجویز دوز بالای متوتروکسات

نیتروژن اوره خون	مرد (n=۲۴)	زن (n=۲۰)	مجموع (n=۴۴)	P <sup>۱</sup>	P <sup>۲</sup>	P <sup>۳</sup>
نیتروژن اوره خون پیش از دوز بالای متوتروکسات	۴±۱۲/۸	۱۳/۳±۵	۱۲/۴±۷/۱	<0/001	0/۲۲	
نیتروژن اوره خون ۲۴ ساعت پس از دوز بالای متوتروکسات	۱۴/۳±۲/۴	۱۴/۲±۸/۸	۱۴/۳±۵/۷		0/۵۸	
کراتینین پیش از دوز بالای متوتروکسات	0/0±۹۲/۱۵	0/0±۸۷/۲	0/0±۹/۱۷	<0/001	0/۴	
کراتینین ۲۴ ساعت پس از دوز بالای متوتروکسات	0±۱/۱۵	0/0±۹۵/۱۶	0/0±۹۸/۱۶		0/۳۱	

<sup>۱</sup>: مقادیر P بر اساس آزمون t با دو نمونه مستقل و <sup>۲</sup>: بر اساس آزمون t دو نمونه‌ای زوج شده به دست آمد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

جدول 6: عوارض جانبی متوتروکسات با دوز بالا در بیماران مورد مطالعه

عوارض جانبی	مرد	زن	مجموع	P
تهوع	۱۳(۵۴/۲)	۱۴(۷۰)	۲۷(۶۱/۴)	۰/۱۴
اضطراب	۱۰(۴۱/۷)	۱۱(۵۵)	۲۱(۴۷/۷)	
سردرد	۱۰(۴۱/۷)	۹(۴۵)	۱۹(۴۳/۲)	
خستگی	۱(۴/۲)	۲(۱۰)	۳(۶/۸)	
خارش	۱(۴/۲)	۲(۱۰)	۳(۶/۸)	
بی‌خوابی	۱(۴/۲)	۳(۱۵)	۴(۹/۱)	
یبوست	۲(۸/۳)	۲(۱۰)	۴(۹/۱)	
تنگی تنفس	۲(۸/۳)	۰(۰/۰)	۲(۴/۵)	
ریزش مو	۳(۱۲/۵)	۰(۰/۰)	۳(۶/۸)	
هماچوری	۱(۴/۲)	۰(۰)	۱(۲/۳)	
سرفه خلطدار	۲(۸/۳)	۰(۰/۰)	۲(۴/۵)	

مقادیر P بر اساس Chi-square test به دست آمد.  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

## بحث

در زمینه استفاده از دوز بالای متوتروکسات و بررسی عوارض جانبی آن، مطالعات مختلفی در دنیا انجام شد. Schwartz و همکاران، ریسک فاکتورهای متعددی را برای بروز نارسایی کلیه برشمردند که شامل pH ادراری کمتر از هفت، تجویز کمتر از  $3 \text{ l/m}^2$  سطح بدن مایعات وریدی در ۲۴ ساعت، وضعیت فعالیت مغز استخوان، استفاده همزمان از داروهای نفروتوکسیک شامل سالیسیلات‌ها، ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی، آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، سولفونامیدها، آمینوگلیکوزیدها و مهارکننده‌های پمپ پروتئین، وجود اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی و افزایش تجمع مایعات میان بافتی می‌باشند.<sup>۱۲</sup> در این مطالعه نیز در تمامی بیماران دریافت‌کننده دوز بالاتر از  $500 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن به منظور پیشگیری از بروز عوارض کلیوی ناشی از دوز بالای متوتروکسات، ۲۵ ml (۲۵ میلی‌اکی‌والان) بی‌کربنات سدیم  $8/4\%$  به همراه هیدراسیون با سرم نرمال سالین تجویز شده است. با این حال، میزان بی‌کربنات سدیم تجویز شده از مقدار توصیه شده در منابع که ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی‌اکی‌والان می‌باشد کمتر است.<sup>۱۳</sup> در این مطالعه بیماران به طور متوسط  $1091/66 \pm 3488/63 \text{ ml}$  مایعات وریدی دریافت کرده‌اند. برای تمام بیماران سرم دکستروز

در این مطالعه دوز مصرفی متوتروکسات بالاتر از  $500 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن به عنوان دوز بالا در نظر گرفته شده است. بسیاری از جنبه‌های تجویز HDMTX مانند هیدراسیون، ارزیابی وضعیت کلیوی بیماران پیش از تجویز HDMTX، قلیایی کردن ادرار و تجویز لکوره‌رین در مرکز درمانی امام سجاده (ع) رامسر به درستی انجام شد، با این حال نواقصی در زمینه عدم اندازه‌گیری سطح سرمی متوتروکسات (به دلیل فراهم نبودن امکانات موجود)، تجویز لکوره‌رین بدون توجه به سطح سرمی دارو و عدم چک کردن pH ادراری مشاهده شد. شایع‌ترین عوارض جانبی متوتروکسات شامل تهوع، اضطراب و سردرد بود. دوز مصرفی بین ۱۱۰۰ تا  $1900 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن که برای لنفوم و ALL استفاده شده بیشترین فراوانی را داشته و کمترین فراوانی محدوده دوز حدود  $6000 \text{ mg/m}^2$  سطح بدن برای استئوسارکوما بوده است. عوارض مختلف دیگری مانند ضعف، خستگی، بی‌خوابی، یبوست و مشکلات تنفسی شامل سرفه خلطدار و تنگی تنفس نیز در بیماران رخ داده بود.

با لکورهین بسته به غلظت متوتروکسات ممکن است در تمام بیماران یکسان نباشد.<sup>۱۸،۱۹</sup>

یکی دیگر از فاکتورهای مستعدکننده بروز عوارض شدید با HDMTX، مصرف سایر داروها به ویژه مهارکننده‌های پمپ پروتون و داروهای ضداالتهاب غیر استروئیدی است به نحوی که می‌شود مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون در کنار متوتروکسات به علت کاهش کلیرانس متوتروکسات توصیه نمی‌شود.<sup>۲۰،۲۱</sup> داروهای مهارکننده پمپ پروتون ممکن است سمیت کلیوی HDMTX را افزایش دهند. در مطالعه ما، اگرچه در ۲۰٪ از بیماران از آمپول رانیتیدین استفاده گردید اما در هیچ‌یک از بیماران از داروهای مهارکننده پمپ پروتون، استفاده نشد. همچنین با وجود توصیه عدم استفاده از NSAIDs به علت کاهش کلیرانس متوتروکسات، در ۴/۵٪ بیماران تجویز شده است.

در مطالعه ما، پس از درمان با دوز بالای داروی متوتروکسات، داروی فیلگراستیم به عنوان داروی تحریک‌کننده مغز استخوان جهت تولید رده گرانولوسیت‌ها در تمام بیماران تجویز شده است. هیچ‌یک از بیماران دچار نوتروپنی شدید نشده‌اند و به نظر می‌رسد که تجویز لکورهین و فیلگراستیم به خوبی توانسته که بیماران دریافت‌کننده HDMTX را از خطر تضعیف شدید مغز استخوان و البته سایر عوارض احتمالی مانند موکوزیت شدید، رهایی بخشد. در مطالعه‌ی فاز سه بالینی که توسط Vanhoefer و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش انجام شده بود ۵۰٪ از بیماران با دوز بالای ۵۰۰ mg/m<sup>2</sup> از داروی متوتروکسات به درمان پاسخ دادند و مهمترین عارضه جانبی ایجادشده با دوز بالای متوتروکسات، نوتروپنی بوده است.<sup>۲۲</sup> در پژوهش کنونی، عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و سردرد شایع‌ترین عوارض جانبی ایجادشده در طی دریافت HDMTX بوده‌اند.

بر اساس مطالعه انجام‌شده، بیشتر توصیه‌های مربوط به تجویز و مصرف منطقی متوتروکسات در مرکز آموزشی-درمانی امام سجاد (ع) رامسر رعایت شده است. با این حال، عدم امکان اندازه‌گیری سطح سرمی متوتروکسات، عدم تجویز لکورهین بر اساس سطح سرمی دارو، عدم اندازه‌گیری pH ادراری و تجویز دوز ثابت و به‌احتمالی ناکافی از بی‌کربنات برای تمام بیماران از مواردی بوده که با استانداردهای گفته‌شده در منابع، همخوانی نداشته است. سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "ارزیابی

جهت رقیق‌سازی متوتروکسات استفاده شد (متوسط حجم سرم دکستروز ۰/۵٪ به‌کار رفته ۱۰۵/۳۵±۱۰۲۲/۷۲ ml) که مناسب بود و برای هیدراسیون نیز از سرم نرمال سالین (۱۳۴۰/۹±۸۹۴/۲۳ ml) استفاده شد.

سمیت کلیوی یکی از عوارض HDMTX می‌باشد. در مطالعه Howard و همکاران دوز بالای متوتروکسات در ۱۲-۲٪ بیماران با سمیت کلیوی همراه بوده است. وجود سابقه‌ی نارسایی کلیوی، ادرار اسیدی و از دست رفتن مایعات بدن از جمله ریسک فاکتورهای سمیت کلیوی می‌باشند. هیدراسیون و قلیایی کردن ادرار سبب جلوگیری و کاهش سمیت کلیوی می‌شود.<sup>۱۴</sup> در پژوهش کنونی، میزان BUN و کراتینین سرم به دنبال تزریق متوتروکسات به میزان کم ولی معنادار از نظر آماری افزایش داشته است. از طرفی، به‌منظور قلیایی کردن ادرار در تمام بیماران بی‌کربنات (به‌میزان مساوی) تجویز شده است. با توجه به اینکه قلیایی کردن ادرار و حفظ pH ادراری بالاتر از هفت در زمینه پیشگیری از رسوب متوتروکسات در توبول‌های کلیوی از اهمیت بالایی برخوردار است.<sup>۱۱</sup> با این حال تجویز بی‌کربنات به‌میزان مساوی برای تمام بیماران بدون توجه به pH ادراری نیز منطقی نمی‌باشد.<sup>۱۶،۱۵</sup>

در مطالعه Flombaum که بر روی ۱۳ بیمار تحت درمان با متوتروکسات انجام شد، عوارض دوز بالای متوتروکسات در بیمارانی که غلظت متوتروکسات بیشتر از ۱۰۰ میکرومولار در ۲۴ ساعت و یا بیشتر از ۱۰ میکرومولار در ۴۸ ساعت پس از تزریق دارو داشتند با تجویز لوکورهین مدیریت شد. همچنین، با وجود بروز نوتروپنی قابل ملاحظه (گلبول سفید کمتر از ۱۰۰۰ در میکرولیتر)، ترومبوسیتوپنی (گلبول سفید کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ در میکرولیتر)، تب همراه با نوتروپنی، اسهال و موکوزیت، تمام بیماران بهبود یافتند.<sup>۱۷</sup> در پژوهش کنونی نیز به‌طور میانگین ۱۷/۶±۱۷/۷ mg/m<sup>2</sup> لکورهین ۱۸ ساعت پس از تزریق متوتروکسات به‌صورت وریدی در فواصل شش ساعته در طول مدت بستری و قرص ۵ mg کلسیم فولینات به‌مدت یک هفته پس از ترخیص برای بیماران تجویز شده است که مقدار تجویز شده از دوز توصیه‌شده (۵ mg/m<sup>2</sup>) کمتر می‌باشد.<sup>۹</sup> با این حال، عدم امکان اندازه‌گیری سطح سرمی متوتروکسات در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تجویز سبب شده که درمان با لکورهین با دوز به‌نسبت ثابت و مشخص برای تمام بیماران انجام گردد حال آنکه دوز و مدت درمان

١٣٩٥ و کد ١١٠١ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی مازندران اجرا شده است.

نحوه مصرف متوتروکسات با دوز بالا در بیماران مبتلا به سرطان در بیمارستان امام سجاد رامسر" در مقطع دکتری داروسازی در سال

## References

1. Phillips MS, Gayman JE, Todd MW. ASHP guidelines on medication-use evaluation. American Society of Health-system Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(16):1953-5.
2. Benkó R, Bácskai T, Hajdú E, Matuz M, Soós G. Analysis of antibiotic consumption of five different clinical departments, especially considering the features of hematology departments. *Acta Pharm Hung* 2002;72(4):245-51.
3. Salehifar E, Babamahmoodi F, Alikhani A, Ganji R, Fazli M. Drug utilization evaluation of vancomycin in a referral infectious center in mazandaran province. *J Pharm Care* 2015;2(2):55-9.
4. Addis A, Rocchi F. Drug evaluation: New requirements and perspectives. *Recenti Prog Med* 2006;97(11):618-25.
5. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester Jr RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948;238(23):787-93.
6. Shimpi R, Salunkhe P, Bavaskar S, Laddha G, Kalam A, Patel K, et al. Drug utilization evaluation and prescription monitoring in asthmatic patients. *Int J Pharm Biol Sci* 2012;2(1):117-22.
7. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
8. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
9. LaCasce A. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. UpToDate [Internet] 2017 Oct [cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate>
10. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.
11. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis* 2014;15(10):517-24.
12. Schwartz S, Borner K, Müller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist* 2007;12(11):1299-308.
13. Kremer JM, Maini RN, Romain PL. Major side effects of low dose methotrexate [Internet]. 2017 Oct 26 [cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-low-dose-methotrexate>
14. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471-1482.
15. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(10):2222-32.
16. Drost SA, Wentzell JR, Giguère P, McLurg DL, Sabloff M, Kanji S, et al. Outcomes associated with reducing the urine alkalization threshold in patients receiving high-dose methotrexate. *Pharmacotherapy* 2017;37(6):684-691.
17. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1589-94.
18. Foster JH, Bernhardt MB, Thompson PA, Smith EO, Schafer ES. Using a bedside algorithm to individually dose high-dose methotrexate for patients at risk for toxicity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(1):72-76.
19. Eriksson M, Rychlowska-Pruszyńska M, Csóka M, Hall KS, Karlén J, Kvistgaard L, et al. Failure rate of standard rescue with leucovorin for high-dose methotrexate (HDMTX) in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):11028.
20. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012;17(4):550-4.
21. Boerigter E, Crul M. A non-interventional retrospective cohort study of the interaction between methotrexate and proton pump inhibitors or aspirin. *Ann Pharm Fr* 2017;75(5):344-348.
22. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648-57.

## Drug utilization evaluation of high-dose methotrexate in a cancer center in north of Iran

Shadi Khazaei PharmD.<sup>1</sup>  
Shahrbano Keyhanian M.D.<sup>2</sup>  
Mahila Monajati PharmD.<sup>3</sup>  
Shahram Ala PharmD.<sup>4</sup>  
Ebrahim Salehifar PharmD.<sup>5\*</sup>

1- Department of Clinical Pharmacy, Student Research Committee, Ramsar International Unit, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran.

2- Department of Oncology-Hematology, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran.

3- Department of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

4- Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

5- Department of Clinical Pharmacist, Gastrointestinal Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

\* Corresponding author: Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Km 18 Khazarabad Road, Khazar Sq., Sari, Iran.  
Tel: +98 1133543084  
E-mail: esalehifar@mazums.ac.ir

### Abstract

Received: 07 Aug. 2017 Revised: 05 Dec. 2017 Accepted: 08 Dec. 2017 Available online: 09 Dec. 2017

**Background:** Methotrexate (MTX) is commonly used in the hematology-oncology units and is frequently associated with adverse effects. High-dose methotrexate (HDMTX) is indicated in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), osteosarcoma, systemic non-Hodgkin lymphoma and primary central nervous system (CNS) lymphoma. The side effect profile of MTX varies markedly according to dose. The aim of this study was to evaluate the uses and adverse effects of HDMTX in a cancer center in north of Iran.

**Methods:** This cross-sectional descriptive study carried out in Emam Sajjad Hospital, Ramsar, Iran from June 2016 to July 2017. Doses more than 500 mg/m<sup>2</sup> of MTX was considered as a high-dose. Hydration status, evaluation of the renal and hepatic function, blood tests, urine pH, doses and frequencies of leucovorin administration, measurement of serum levels of MTX and side effects were evaluated. Recommendations of UpToDate 2017 were considered as standards of administration of HDMTX.

**Results:** Forty-four courses of HDMTX were evaluated in this study. HDMTX were prescribed for lymphoma (30 cases), ALL (8 cases) and osteosarcoma (6 cases). In all patients, hydration was done with 1340.9±894 normal saline plus 25 ml sodium bicarbonate 8.4%, one to two hours before HDMTX. The solution used for dilution of MTX was 5% dextrose (1022.7±105.5 ml). Urine pH was not measured in any patient. The frequency of leucovorin administration was 5.64±3.03 times with doses of 17.6±1.7 mg/m<sup>2</sup> every 6 hours. Serum levels of MTX were not measured in any patient. Blood urea nitrogen and creatinine measurement was carried out before administration of HDMTX in all patients. The most common adverse effects were nausea (64.4%), anxiety (44%) and headache (43.2%).

**Conclusion:** The appropriate aspects of HDMTX usage were good hydration, urine alkalization with bicarbonate and administration of leucovorin in patients receiving HDMTX, whereas monitoring of serum levels of MTX and administration of bicarbonate based on urinary pH were not done in any of the patients.

**Keywords:** drug utilization evaluation, high dose, leucovorin, methotrexate, side effects.