

کنترل تهوع و استفراغ با دوز کم متوکلوپروماید در بیماران تحت شیمی درمانی

دکتر عبدالمجید معاضدی*

چکیده

در ضمن شیمی درمانی بیماران، بطور تجربی دریافتیم که تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی تحت شرایطی با دوز کم متوکلوپروماید، به خوبی قابل کنترل می باشد. بر اساس مشاهدات بالینی، مطالعه‌ای روی ۴۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه تحت درمان دارویی CAP (سایکلوفسفاماید، آدریامایسین و سیس پلاتین) به صورت آینده‌نگر طی یک سال (۱۳۷۳-۱۳۷۴) انجام گرفت. بیماران اتفاقی انتخاب، و از نظر بالینی و آزمایشگاهی چنان برگزیده شدند که هیچگونه نشانه‌ای از بیماریهای گوارشی، کبدی و یا عصبی نداشته و تحت درمان داروهای آرام بخش نباشند. متوکلوپروماید به مقدار ۰/۳-۰/۴ میلی‌گرم برحسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار، ۱۵-۱۰ دقیقه قبل و بعد از شیمی درمانی تزریق و طی ۲۴-۴۸ ساعت بعد از پایان آن، متوکلوپروماید به مقدار ۱۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۸ ساعت ادامه داده شد. در این مدت بیمار از نظر علائم تهوع و استفراغ تحت مراقبت کامل قرار گرفته و هرگونه علامتی یادداشت گردید. نتیجه‌ای که از این مطالعه بدست آمد این بود که تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی تقریباً در ۹۵ درصد بیماران مورد بررسی تحت کنترل درآمد. ضمناً این مطالعه با مطالعاتی که در سال‌های ۱۹۸۷، ۱۹۹۱ و ۱۹۹۵ به ترتیب توسط آقایان *Mark*، *Smyth* و گروه محققین ایتالیائی در این زمینه انجام گرفته است مقایسه گردید، که نتایج به ترتیب ۸۳، ۷۷ و ۹۲ درصد بوده است.

نتیجه اینکه تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی با دوز کم متوکلوپروماید و تمهیداتی که به عمل می آید قابل کنترل می باشد لذا با این روش درمانی می توان از پیدایش عوارض ناخواسته داروهای ضد استفراغ که با مقادیر زیاد مصرف می شوند و همچنین از صرف هزینه‌های گزاف جلوگیری به عمل آورد.

کلید واژه‌ها: ۱- متوکلوپروماید ۲- شیمی درمانی ۳- تهوع و استفراغ

مقدمه

بروز این عارضه پیش‌گیری کرد، زیرا بروز این عارضه نه تنها موجب ناراحتی شدید بیمار می‌گردد، بلکه گاهی ممکن است مصرف این‌گونه داروها برای بیمار آنچنان غیرقابل تحمل باشد که از پذیرفتن شیمی درمانی خودداری نموده و موجب پیشرفت بیماری گردد. لذا هدف از تهیه و تدوین این مقاله ارائه یک روش درمانی مناسب و مؤثر و درعین حال ارزان قیمت برای

همانطور که می‌دانیم در جریان درمان بیماران مبتلا به بیماریهای بدخیم با داروهای ضدسرطان ممکن است عوارض گوناگونی به وجود آید، که گاهی موجب ناتوان کردن بیمار می‌گردند. شایع‌ترین عوارض این داروها، بروز تهوع و استفراغ‌های مزاحم می‌باشد. در جریان درمان این بیماران با داروهای تهوع آور شدید، لازم است که به هرنحو ممکن از

* دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

این گونه بیماران می باشد.

روش مطالعه

مطالعه به صورت آینده نگر (Prospective)، بر روی ۴۲ بیمار مبتلا به سرطان اولیه ریه (Lung non small cell carcinoma) (۳۰ نفر مرد و ۱۲ نفر زن)، با سن متوسط ۶۰ سال (۴۲-۷۰ سال) انجام گرفته است. این بیماران همگی تحت درمان با رژیم C.A.P. (Cyclophosphamide 600mg/metBS, Adriamycin 30mg/metBS, Cisplatin 30mg/metBS) قرار گرفته اند.

به منظور کنترل علائم بالینی، کلیه بیماران در بیمارستان

بستری شده اند و حداقل ۲۴ ساعت قبل و بعد از شیمی درمانی در بیمارستان تحت مراقبت بالینی و آزمایشگاهی بوده اند. بیمارانی که دارای علائمی مانند یرقان، اختلالات گوارشی، علائم افزایش فشار داخل جمجمه و یا هرگونه علائم دال بر اختلالات متابولیک که ممکن بود بیمار به آن علت دچار تهوع و استفراغ گردد، و همچنین بیمارانی که به دلایل اختلالات روانی تحت درمان داروهای آرام بخش و نظیر آن بوده اند، برنامه این مطالعه خارج گردیده اند (جدول ۱).

جدول ۱- نشانه های بالینی و آزمایشگاهی قابل قبول برای بیماران مورد بررسی

علائم بالینی	علائم آزمایشگاهی
نداشتن یرقان	ALT طبیعی
نداشتن زخم پپتیک	AST طبیعی
بالا نبودن فشار داخل مغز	بیلیروبین > 2 میلی گرم درصد
عدم مصرف دارو	کلسیم $> 1/9$ میلی مول درصد
فقدان علائم روانی	کراتینین $> 1/4$ میلی گرم درصد
	BUN > 25 میلی گرم درصد
	WBC < 4000 درصد میلی لیتر
	پلاکت < 15000 درصد میلی لیتر
	هموگلوبین < 12 گرم درصد

همچنین بیماران از نظر آزمایشات بررسی عملکرد کبد و کلیه ها و اختلالات احتمالی خونی مورد بررسی کامل قرار گرفته اند، چنانچه این آزمایشات غیرطبیعی بود، این گونه بیماران نیز وارد مطالعه نمی شدند. همه بیماران مورد مطالعه، تحت یک رژیم خاص درمانی با C.A.P. قرار گرفته و از ۲-۳ ساعت قبل از شروع شیمی درمانی هرگونه خوردنی بیمار متوقف گردید (به منظور جلوگیری از بروز کم آبی بدن بیمار مصرف نوشیدنی مجاز بود) به هر بیمار ۱۵-۱۰ دقیقه قبل و بعد از شروع شیمی درمانی مقدار ۴/۰-۳/۰ میلی گرم بر حسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار متوکلوپروماید به صورت وریدی تزریق گردید.

ابتدا آدریامایسین و بعد سایکلو فسفاماید به ترتیب ۱۰۰۰ میلی لیتر سرم رقیق، و به آرامی تزریق می شد و سپس سیس پلاتین در ۲۵۰ میلی لیتر سرم رقیق شده در مدت دو ساعت به آرامی تزریق می شد. پس از پایان شیمی درمانی تا مدت ۲۴ ساعت به هر بیمار مقدار ۱۰ میلی گرم متوکلوپروماید خوراکی هر ۸ ساعت تجویز می گردید، همچنین آزمایشات عملکرد کلیه ها و الکترولیت هائیز کنترل می شد. در تمام طول مدت شیمی درمانی و تا ۴۸ ساعت بعد از آن بیمار از نظر تعداد دفعات استفراغ و حجم آن، درجه و میزان تهوع و بی اشتهائی هر گونه نشانه های خاص در این زمینه تحت مراقبت کامل قرار می گرفت.

مقدار تهوع داشت ناموفق منظور گردیده است (جدول ۲).

ارزیابی نتیجه مطالعه، به این ترتیب بود که اگر بیمار تا ۲ حمله تهوع داشت، پاسخ به درمان موفق و اگر بیش از این

جدول ۲- درجه بندی پاسخ به درمان

درجه	کنترل	علائم
۱	کامل	تهوع (۰)، استفراغ (۰)، اشتها به غذا (۱)
۲	نسبی	تهوع (خفیف)، استفراغ (۱-۲)٪، اشتها به غذا (۲)
۳	کم	تهوع (متوسط)، استفراغ (۳-۵)٪، اشتها به غذا (۳)
۴	نشده	تهوع (شدید)، استفراغ (>۵)٪، اشتها به غذا (۴)

* مرتبه در ۲۴ ساعت

جدول ۳- درجه بندی تهوع و استفراغ و اشتها به غذا بعد از شیمی درمانی

اشتهای غذا	دفعات استفراغ	تهوع
بهبود معمول	کنترل کامل	ندارد (۰)
معمولی	کنترل	عدم ایجاد اختلال در زندگی روزانه خفیف
بیمار بعضی از مواد جامد را می تواند بخورد	کنترل کم	ایجاد اختلال در زندگی روزانه متوسط
بیمار فقط مایعات می تواند بخورد	عدم کنترل	بستری به علت تهوع شدید

نتایج

۶۲ بیمار که با روش فوق مورد مطالعه قرار گرفته اند، ۴۲ مورد (۱۰۰ درصد) دو دوره متوالی شیمی درمانی را تحمل نمودند، و بر اساس درجه بندی ارائه شده در جدول ۲ و ۳، تهوع بیماران تا ۴۸ ساعت بعد از شیمی درمانی کنترل گردید. از این تعداد ۲۶ مورد (۶۱/۹ درصد) "کنترل کامل" (درجه یک)، ۱۰ مورد (۲۳/۸ درصد) "کنترل" با ۱-۲ حمله تهوع در ۲۴ ساعت اول و بدون زائل شدن اشتها (درجه دو)، ۴ مورد (۹/۵ درصد) "کنترل کم" (درجه سه) و فقط ۲ مورد (۴/۷۶ درصد) "کنترل نشده" (درجه چهار) بودند که نیاز به تزریق متوکلوپروماید اضافی بود (جدول ۴). ۶ بیمار در روزهای ۴ تا

۶ ترک بیمارستان از تهوع و استفراغ شاکمی بودند که با توجه به مشاهدات بالینی تهوع و استفراغ آنان مربوط به اختلالات گوارشی تشخیص داده شد. از ۴۲ بیمار ۳۰ مورد ۵ دوره کامل شیمی درمانی را با موفقیت پشت سر گذاشته و اینگونه عوارض در آنان مشاهده نشد. دو مورد بعد از ۴ دوره شیمی درمانی جهت ادامه درمان مراجعه نکردند و ۳ مورد نیز بعد از ۳ دوره شیمی درمانی با علل عفونی فوت شدند بنابراین ۳۷ مورد (۸۸ درصد) از ۴۲ بیمار تحت بررسی دوره های کامل شیمی درمانی را (۷-۶ دوره) بدون بروز هرگونه مشکل خاصی تحمل کرده اند (جدول شماره ۴).

جدول ۴- کنترل تهوع و استفراغ بیماران در ۴۸ ساعت اول بعد از درمان

علائم	پاسخ به درمان	
	تعداد	درصد
تهوع :	۲۲	۵۲/۳
	۱۶	۳۸
	۳	۷
	۱	۲/۴
استفراغ:	۲۶	۶۱/۹
	۱۰	۲۳/۸
	۴	۹/۵
	۲	۴/۷۶

به موجب این مطالعه، کنترل خوب و مناسب تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی با مقادیر نسبتاً کم متوکلوپروماید به مدت ۲۴-۴۸ ساعت میسر است، لذا چنانچه این روش با رفتار درمانی، ملاحظت و ایجاد آرامش در بیمار همراه گردد، نیازی به مصرف داروهای گران قیمت ضد استفراغ جدید و همچنین داروهای با مقادیر زیاد که دارای عوارض جانبی فراوان نیز می باشند نخواهد بود.

بحث

همان طور که می دانیم و در این مطالعه نیز معلوم گردید، اثرات ضد تهوع و بازدارندگی استفراغ متوکلوپروماید بسیار خوب و قابل ملاحظه است. متوکلوپروماید، یکی از ترکیبات *Substitued Benzamides* با خاصیت ضد استفراغ قوی می باشد (جدول ۵).

جدول ۵- قدرت داروهای ضد استفراغ در مقابل داروهای تهوع آور

نوع داروی ضد استفراغ	قدرت دارو
بازدارنده های سروتونین (متوکلوپروماید) (<i>Substitued Benzamides</i>)	۱- فعال در مقابل تهوع آورهای قوی
کورتیکواستروئیدها (<i>Phenothiazine-butryriophenone</i>)	۲- فعال در مقابل تهوع آورهای متوسط
آنتی هیستامینیکها - آنتی کولینرژیکها و بنزودیازپینها	۳- فعال در مقابل تهوع آورهای ضعیف

جدول ۶- قدرت تهوع زائی داروهای متداول شیمی درمانی

با قدرت تهوع زائی ضعیف	با قدرت تهوع زائی متوسط	با قدرت تهوع زائی شدید
<i>vincristin</i>	<i>nitrosurea</i>	<i>cisplatin</i>
<i>vinblastin</i>	<i>procarbazine</i>	<i>D.T.I.C</i>
<i>methotrexate</i>	<i>mitomycin</i>	<i>mechloro. (HN2)</i>
<i>bleomycine</i>	<i>streptozocin</i>	<i>doxorubicin</i>
<i>6.MP</i>		<i>daunorubicin</i>
<i>Ara-C</i>		<i>cyclophosphamide</i>
<i>5-FU</i>		

اثر می نمایند. (۳۸)

۱- *Chemoreceptor Triger Zone* در کف بطن چهارم

۲- گیرنده های حلق و دستگاه گوارش

۳- کورتکس مغز

متوکلوپروماید، در گیرنده های مجاری دستگاه گوارش و *C.T.Z* دخالت می نماید و موجب کنترل دوپامین و سروتونین می گردد، و از این رو به ویژه با مقادیر زیاد، سبب بروز علائم خارجی هر می (*Extra pyramidal*)، اضطراب، افسردگی و اسهال می گردد، (۷) بدیهی است که به منظور پیشگیری و درمان این عوارض ناخواسته، ناچار باید از داروهای دیگری مانند

اگرچه به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی، مقادیر زیاد این دارو (بالاتر از ۲ میلی گرم بر حسب یک کیلوگرم وزن بدن) توصیه می گردد، معهداً، این بررسی تجربی نشان می دهد که با تمهیداتی که در این مقاله توصیه شده است، با مقادیر بسیار کمتر نیز می توان به همان نتایجی که با مقادیر زیاد دارو به دست می آید رسید، با این تفاوت که با این روش صرف هزینه و احتمال بروز عوارض جانبی دارو بسیار کمتر خواهد بود.

داروهای تهوع آور که موجب استفراغ می گردند از طریق دخالت در یک یا چند گیرنده در محل های تشریحی زیر اعمال

دی فنیل هیدرامین و دگزامتازون استفاده گردد که خود این عوامل عوارض و مشکلات عدیده دیگری را در پی خواهند داشت، (۴) بنابراین باید با حداقل دارو، تهوع و استفراغ حاصله از داروهای شیمی درمانی را به حداقل ممکن رسانید.

به طوری که قبلاً نیز اشاره گردید در این بررسی از ۴۲ بیمار ۲۶ مورد در درجه یک، ۱۰ مورد در درجه دو و ۴ مورد در درجه سه قرار دارند، یعنی استفراغ ۴۰ بیمار (۹۵ درصد) تا ۲۴ ساعت اول بعد از درمان تحت کنترل درآمده و نیاز به مصرف داروی دیگری نبوده است و لذا هیچگونه عارضه یا هزینه اضافی خاصی برای بیمار در بر نداشته است. اگر این نتایج را با نتایج مطالعاتی که در سال ۱۹۹۱ توسط Smith^(۷) (در مورد کنترل استفراغ و تهوع در ۷۷ درصد بیماران با مقادیر زیاد دارو) و در سال ۱۹۸۷ توسط Mark و همکارانش^(۵) (در مورد کنترل استفراغ و تهوع در ۸۳ درصد بیماران با مقادیر زیاد دارو) و در سال ۱۹۹۵ توسط گروه محقق ایتالیائی^(۶) انجام شده است مقایسه نمائیم به این نتیجه عملی خواهیم رسید که کنترل تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی با مقدار کم متوکلوپروماید امکان پذیر است و در مقایسه با رژیم های دیگر مناسب تر می باشد.

در پاسخ این که چرا استفراغ بیماران ما با مقادیر کم متوکلوپروماید قابل کنترل می باشد شاید بتوان دلایل زیر را مؤثر دانست:

۱- بعضی از بیماران بروز تهوع و استفراغ را از قبل پیش بینی می کنند، لذا اگر این بیماران را تحت رفتار درمانی

مناسب قرار دهیم بسیار از مشکلات روانی آنان حل می شود و لذا با مقدار کم دارو نیز پاسخ مناسب می دهند. به همین جهت قبل و بعد از شروع شیمی درمانی با متانت و آرامش، بیماران تحت رفتار درمانی قرار می گیرند از این رو بیماران تا حد زیادی آرام شده و به پزشک معالج خود اعتماد می کنند.^(۱) لذا رفتار درمانی خود یک درمان مناسبی در کنار درمان ضد استفراغ می باشد^(۴) که البته این عامل مهمی برای بیماران در تحمل تهوع و استفراغ می باشد.

۲- بنا بر شرایط مذهبی و اجتماعی مصرف الکل و داروهای آرام بخش در بیماران ایرانی بسیار اندک و ناپیوسته است، لذا این عامل موجب افزایش آستانه تحمل تهوع و استفراغ در بیماران می گردد این امر موجب نیاز کمتر بیماران به داروهای ضد استفراغ می شود.

۳- اساس این روش درمانی تزریق داروهای شیمی درمانی به آرامی و کندی است، به طوری که جذب آنها آرام و تدریجی صورت پذیرد، لذا طبیعی است که پیدایش اثرات نامطلوب آنها نیز به کندی و آرامی خواهد بود.

۴- اگرچه همه سه دارویی که در این رژیم دارویی بکار برده شده است (رژیم CAP)، از گروه داروهای با قدرت تهوع زائی شدید می باشند (جدول ۶)، معهذاً مقدار سیس پلاتین که عامل اصلی بروز تهوع در این رژیم است به مقادیر کمتر از آنچه در پروتکل های آقای Smyth و همکارانش بکار رفته، مصرف شده است.^(۷)

REFERENCES

- 1) Gary R., et al; Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 307: 1476-80: 1982
- 2) Gralla Rj, et al.; Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N*

Engl J Med. 305: 905-9: 1981

3) Kay Brisco; Optimal management of nausea and vomiting in clinical oncology; oncology, Special Supplement; Agust 1989

4) Laszlo John, patricia H, Cotanch; Nausea and vomiting of chemotherapy, in: *Cancer Medicine*; Lea & Febiger, Philadelphia, P; 2264-65:1993

5) Mark G. Kris, et al: Antiemetic control and

prevention of side effects of anticancer therapy with lorazepam or Diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone; *Cancer*: 60:2816-22; 1987

6) Roila F, et al (Italian Group for Antiemetic Research); Dexamethasone granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 332:1-5:

1995

7) Smyth J.F., Coleman R.E., et al; Dose dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron?: *B.M.J.* 303: 1423-26:1991

8) Steven M.Gruwberg , et al: Control of chemotherapy-induced emesis; *N Engl J Med*. 329: 1790-5: 1993

CONTROL OF CHEMOTHERAPY INDUCED EMESIS WITH LOW DOSE METOCLOPRAMIDE

A.M. Moazedi, M.D.*

ABSTRACT

Nausea and vomiting have long been the most troublesome side effects of chemotherapy. This study was designed to evaluate the ability of metoclopramide to control nausea and vomiting in a group of patients with lung non small cell carcinoma on C.A.P (Cyclophosphamide, Adriamycin and Cisplatin) chemotherapy protocol.

42 patients, 30 male and 12 female, ages from 40-70 years were entered in this study during a one year period, from Oct. 1994 to Nov. 1995. All patients were free from digestive, hepatic and C.N.S diseases and they were not on any tranquilizers during chemotherapy. Metoclopramide was given 10-15 minutes before and after chemotherapy as I.V bolus injection, 0.3-0.4mg/kg and continued 10 mg/q 8 hours P.O. after cessation of chemotherapy for 24-48 hours.

Every single episode of nausea and vomiting during this period were recorded and later analysed.

Result: Metoclopramide was able to control nausea and vomiting in 95% of patients receiving C.A.P chemotherapy. Mark, Smyth and "Italian group for antiemetic research" in 1987, 1991 and 1995 respectively, noted 83%, 77% and 92% control of nausea and vomiting in their patients with two antiemetic agents.

Conclusion: Metoclopramide with a small effective dose, lack of serious side effects and very low cost compared to newer antiemetic agents is able to control nausea and vomiting in the majority of patients on chemotherapy.

Key words: 1) Metoclopramide

2) Chemotherapy

3) Nausea and vomiting

* Associate professor of Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services