کنترل تهوع و استفراغ با دوز کم متوکلوپروماید در بیماران تحت شیمی‌درمانی

دکتر عبدالمجید معاضدی*

چکیده

در ضمن شیمی‌درمانی بیماران، بطور تجربی دریافتیم که تهوع واستفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی تحت شرایطی‌با دوز کم متوکلوپروماید، به خوبی قابل کنترل می‌باشد. بر اساس مشاهدات بالینی ، مطالعه‌ای روی ۴۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه تحت درمان داروئی CAP (سایکلوفسفامایید، آدریامایسین و سیس پلاتین) به صورت آینده‌نگر طی یک سال (۱۳۷۴-۱۳۷۳) 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 ۰/۴-۰/۳ میلی‌گرم برحسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار، ۱۵-۱۰ دقیقه قبل و بعداز شیمی درمانی تزریق و طی ۴۸-۲۴ 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 شیمی‌درمانی 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 بوده‌است.

نتیجه اینکه تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی با دوزکم متوکلوپروماید و تمهیداتی که به عمل می‌آید قابل کنترل می‌باشد لذا با این روش درمانی می‌توان از پیدایش عوارض ناخواسته دراوهای ضداستفراغ که با مقادیر زیاد مصرف می‌شوند و همچنین از صرف هزینه‌های گزاف جلوگیری به عمل آورد.

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

مقدمه

همانطور که می‌دانیم در جریان درمان بیماران مبتلا به بیماریهای بدخیم با داروهای ضدسرطان ممکن است عوارض گوناگونی به وجودآید، 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 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 شیمی‌درمانی خودداری نموده وموجب پیشرفت بیماری گردد. لذا هدف از تهیه و تدوین این مقاله ارائه یک روش درمانی مناسب و مؤثر و درعین حال ارزان قیمت برای

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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

این گونه بیماران می‌باشد.

روش مطالعه

مطالعه به صورت آینده‌نگر (Prospective)، برروی ۴۲ بیمار مبتلا به سرطان اولیه ریه (Lung non small cell carcinoma) (۳۰ نفرمرد و ۱۲ نفرزن)، با سن متوسط ۶۰ سال (۷۰-۴۲ سال) انجام گرفته‌است. این بیماران همگی تحت درمان با رژیم C.A.P (Cyclophosphamide 600mg/metBS, Adriamycin 30mg/metBS, Cisplatin 30mg/metBS) قرار گرفته‌اند.

به منظور کنترل علائم بالینی، کلیه بیماران در بیمارستان بستری شده‌اند و حداقل ۲۴ ساعت قبل و بعداز شیمی‌درمانی در بیمارستان تحت مراقبت بالینی و آزمایشگاهی بوده‌اند. بیمارانی که دارای علائمی مانند یرقان، اختلالات گوارشی، علائم افزایش فشارداخل جمجمه و یا هرگونه علائم دال براختلالات متابولیک که ممکن بود بیمار به آن علت دچار تهوع و استفراغ گردد، و همچنین بیمارانی که به دلائل اختلالات روانی تحت درمان داروهای آرام بخش و نظیر آن بوده‌اند، از برنامه این مطالعه خارج گردیده‌اند(جدول ۱).

جدول ۱- نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی قابل قبول برای بیماران موردبررسی

علائم بالینی	علائم آزمایشگاهی
نداشتن یرقان	ALT طبیعی
نداشتن زخم پپتیک	AST طبیعی
بالانبودن فشار داخل مغز	بیلیروبین < ۲ میلی گرم درصد
عدم مصرف دارو	کلسیم < ۱/۹ میلی مول درصد
فقدان علائم روانی	کراتینین < ۱/۴ میلی‌گرم درصد
	BUN < ۲۵ میلی‌گرم درصد
	WBC < ۴۰۰۰ درصد میلی‌لیتر
	پلاکت > ۱۵۰۰۰ درصد میلی‌لیتر
	هموگلوبین > ۱۲گرم درصد

همچنین بیماران از نظر آزمایشات بررسی عملکرد کبد و کلیه‌ها و اختلالات احتمالی خونی مورد بررسی کامل قرار گرفته‌اند، چنانچه این آزمایشات غیرطبیعی بود، این گونه بیماران نیز وارد مطالعه نمی‌شدند. همه بیماران مورد مطالعه، تحت یک رژیم خاص درمانی با C.A.P قرار گرفته واز ۳-۲ ساعت قبل از شروع شیمی‌درمانی 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 بعداز شروع شیمی‌درمانی مقدار ۰/۴-۰/۳ میلی‌گرم برحسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار متوکلوپرومایدبه صورت وریدی تزریق گردید.

ابتدا آدریامایسین و بعد سایکلوفسفامایدبه ترتیب در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم رقیق، و به آرامی تزریق می‌شد و سپس سیس‌پلاتین در ۲۵۰ میلی‌لیتر سرم رقیق شده در مدت دو ساعت به آرامی تزریق می‌شد. پس از پایان شیمی‌درمانی تا مدت ۲۴ ساعت به هربیمار مقدار ۱۰ میلی‌گرم متوکلوپرومایدخوراکی هر ۸ ساعت تجویز می‌گردید، همچنین آزمایشات عملکرد کلیه‌ها والکترولیت‌هانیز کنترل می‌شد. در تمام طول مدت شیمی‌درمانی و تا ۴۸ ساعت بعد از آن بیمار از نظر تعداد دفعات استفراغ و حجم آن، درجه و میزان تهوع و بی‌اشتهائی و هر گونه نشانه‌های خاص در این زمینه تحت مراقبت کامل قرار می‌گرفت.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday, July 16th 2012
Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

ارزیابی نتیجه مطالعه ، به این ترتیب بود که اگر بیمار تا ۲ حمله تهوع داشت، پاسخ به درمان موفق و اگر بیش از این مقدار تهوع داشت ناموفق منظور گردیده‌است (جدول ۲) .

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 (۲-۱)*، اشتها به غذا(۲)
۳	کم	تهوع (متوسط)، استفراغ (۵-۳)*، اشتها به غذا(۳)
۴	نشده	تهوع (شدید)، استفراغ (>۵)*، اشتها به غذا(۴)

* مرتبه در ۲۴ ساعت

جدول ۳- درجه‌بندی تهوع و استفراغ و اشتها به غذا بعداز شیمی‌درمانی

اشتهابه غذا		دفعات استفراغ		تهوع	
بهتراز معمول	۱	کنترل کامل	۰	ندارد	(۰)
معمولی	۲	کنترل	۲-۱	عدم ایجاد اختلال در زندگی‌روزانه	خفیف
بیماربعضی از موادجامدرا می‌تواندبخورد	۳	کنترل کم	۵-۳	ایجاداختلال درزندگی روزانه	متوسط
بیمارفقط مایعات می‌تواندبخورد	۴	عدم کنترل	۵<	بستری به علت تهوع	شدید

نتایج

از ۴۲ بیمار که با روش فوق مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، ۴۲ مورد(۱۰۰ درصد) دو دوره متوالی شیمی درمانی را تحمل نمودند، و براساس درجه‌بندی ارائه شده در جدول ۲ و ۳، تهوع بیماران تا ۴۸ ساعت بعداز 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 متوکلوپرومایدد اضافی بود(جدول ۴). ۶ بیمار در روزهای ۴ تا ۶ ترک بیمارستان از تهوع و استفراغ شاکی بودند که با توجه به مشاهدات بالینی تهوع واستفراغ 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 بعداز ۴ دوره شیمی درمانی جهت ادامه درمان مراجعه نکردند و ۳ مورد نیز بعداز ۳ دوره شیمی درمانی با علل عفونی فوت شدند بنابراین ۳۷ مورد (۸۸ درصد) از ۴۲ بیمار تحت بررسی دوره‌های کامل شیمی درمانی را (۷-۶ دوره) بدون بروز هرگونه مشکل خاصی تحمل کرده‌اند (جدول شماره ۴).

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

علائم	پاسخ به درمان	موارد	
		تعداد	درصد
تهوع :	نداشته‌است	۲۲	۵۲/۳
	خفیف	۱۶	۳۸
	متوسط	۳	۷
	شدید	۱	۲/۴
استفراغ:	کنترل کامل (درجه ۱)	۲۶	۶۱/۹
	کنترل نسبی(درجه ۲)	۱۰	۲۳/۸
	کنترل کم (درجه ۳)	۴	۹/۵
	کنترل نشده (درجه ۴)	۲	۴/۷۶

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

به موجب این مطالعه، کنترل خوب و مناسب تهوع واستفراغ بعداز شیمی‌درمانی با مقادیر نسبتاً کم متوکلوپرومایدبه مدت ۴۸-۲۴ ساعت میسر است، لذا چنانچه این روش با رفتاردرمانی، ملاطفت و ایجاد آرامش در بیمار همراه گردد، نیازی به مصرف داروهای گران قیمت ضداستفراغ جدید و همچنین داروهای با مقادیر زیاد که دارای عوارض جانبی فراوان نیز می‌باشند نخواهدبود.

بحث

همان‌طور که می‌دانیم و دراین مطالعه نیز معلوم گردید، اثرات ضدتهوع و بازدارندگی استفراغ متوکلوپرومایدبسیار خوب و قابل ملاحظه است.

متوکلوپرومایدبه، یکی از ترکیبات "Substitued Benzamides" با خاصیت ضد استفراغ قوی می‌باشد(جدول۵).

جدول ۵- قدرت داروهای ضداستفراغ در مقابل داروهای تهوع‌آور

قدرت دارو	نوع داروی ضداستفراغ
۱- فعال‌در مقابل تهوع‌آورهای قوی	بازدارنده‌های سروتونین (متوکلوپروماید) (Substitued Benzamides)
۲- فعال درمقابل تهوع‌آورهای متوسط	کورتیکوستروئیدها (Phenothiazine-butyriophenone)
۳- فعال در مقابل تهوع‌آورهای ضعیف	آنتی‌هیستامینیکها - آنتی کولینرژیکها و بنزودیازپینها

جدول ۶- قدرت تهوع‌زائی داروهای متداول شیمی‌درمانی

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

اگرچه به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای شیمی‌درمانی، مقادیر زیاد این دارو (بالاتراز ۲ میلی‌گرم برحسب یک کیلوگرم وزن بدن) توصیه می‌گردد، معهذاً، این بررسی تجربی نشان می‌دهد که با تمهیداتی که در این مقاله توصیه‌شده‌است ، با مقادیر بسیار کمتر نیز می‌توان به همان نتایجی که با مقادیر زیاد دارو به دست می‌آید رسید، با این تفاوت که با این روش صرف هزینه و احتمال بروز عوارض جانبی دارو بسیار کمتر خواهدبود.

داروهای تهوع‌آور که موجب استفراغ می‌گردند از طریق دخالت در یک یا چند گیرنده در محل‌های تشریحی زیر اعمال اثر می‌نمایند. (۸و۳)

۱- Chemoreceptor Triger Zone درکف بطن چهارم

۲- گیرنده‌های حلق و دستگاه گوارش

۳- کورتکس مغز

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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

دی‌فنیل هیدرامین و دگزامتازون استفاده گردد که خود این عوامل عوارض و مشکلات عدیده دیگری را درپی خواهند داشت،[۴] بنابراین باید با حداقل دارو، تهوع و استفراغ حاصله از داروهای شیمی‌درمانی 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 نبوده‌است و لذا هیچگونه عارضه یا هزینه اضافی خاصی برای بیمار در برنداشته‌است. اگر این نتایج را با نتایج مطالعاتی که در سال ۱۹۹۱ توسط *Smith*[۷] (درمورد کنترل استفراغ و تهوع در ۷۷ درصد بیماران با مقادیر زیاد دارو) و در سال ۱۹۸۷ توسط *Mark* و همکارانش [۵] (درمورد کنترل استفراغ و تهوع در ۸۳ درصد بیماران با مقادیر زیاد دارو) و در سال ۱۹۹۵ توسط گروه محقق ایتالیائی [۶] انجام شده‌است مقایسه نمائیم به این نتیجه عملی خواهیم رسید که کنترل تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی با مقدار کم متوکلوپرومایدامکان‌پذیراست و در مقایسه با رژیم‌های دیگر مناسب‌تر می‌باشد.

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

۱- بعضی از بیماران بروز تهوع و استفراغ را از قبل پیش‌بینی می‌کنند، لذا اگر این بیماران را تحت رفتار درمانی مناسب قرار دهیم بسیار از مشکلات روانی آنان حل می‌شود و لذا با مقدار کم دارو نیز پاسخ مناسب می‌دهند. به همین جهت قبل و بعد از شروع شیمی‌درمانی با متانت و آرامش ، بیماران تحت رفتار درمانی قرار می‌گیرند از این رو بیماران تا حد زیادی آرام شده و به پزشک معالج خود اعتماد می‌کنند.[۱] لذا رفتار درمانی خود یک درمان مناسبی در کنار درمان ضداستفراغ می‌باشد[۴] که البته این عامل مهمی برای بیماران در تحمل تهوع و استفراغ می‌باشد.

۲- بنابرشرایط مذهبی و اجتماعی مصرف الکل و داروهای آرام بخش در بیماران ایرانی بسیار اندک و ناچیزاست، لذا این عامل موجب افزایش آستانه تحمل تهوع و استفراغ در بیماران می‌گردد این امر موجب نیاز کمتر بیماران به داروهای ضداستفراغ می‌شود.

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 خواهدبود.

۴- اگرچه همه سه دارویی که در این رژیم دارویی بکار برده شده‌است (رژیم *CAP*)، از گروه داروهای باقدرت تهوع‌زائی شدید می‌باشند (جدول ۶)، معهذاً مقدار سیس‌پلاتین که عامل اصلی بروز تهوع دراین رژیم است به مقادیر کمتر از آنچه در پروتکل‌های آقای *Smyth* و همکارانش بکار رفته، مصرف شده‌است.[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 metoclopromide: 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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

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

6) Roila F, et al (Italian Goup 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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

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 priod were recorded and later analysed.

Result: Metoclopramide was able to control nausea and vomiting in 95% of patients recieving 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 chomotherapy.

Key words: 1) Metoclopramide **2) Chemotherapy**

3) Nausea and vomiting

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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:03 IRDT on Monday July 16th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]