

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

چکیده

در ضمن شیمی درمانی بیماران، بطور تجربی دریافتیم که تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی تحت شرایطی با دوز کم متوكلوپروماید، به خوبی قابل کنترل می باشد. بر اساس مشاهدات بالینی، مطالعه ای روی ۴۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه تحت درمان داروئی CAP (سایکلوفسفاماید، آدریامايسین و سیس پلاتین) به صورت آینده نگر 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. متوكلوپروماید به مقدار ۰/۴-۰/۳٪ میلی گرم بر حسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار، ۱۵-۱۰ دقیقه قبل و بعداز شیمی درمانی تزریق و طی ۴۸-۲۴ ساعت بعد از پایان آن، متوكلوپروماید به مقدار ۱۰ میلی گرم 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 *Smyth*، *Mark* و گروه محققین ایتالیائی در این زمینه انجام گرفته است مقایسه گردید، که نتایج به ترتیب ۷۷، ۸۳ و ۹۲ درصد بوده است.

نتیجه اینکه تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی با دوز کم متوكلوپروماید و تمهداتی که به عمل می آید قابل کنترل می باشد لذا با این روش درمانی می توان از پیدایش عوارض ناخواسته در این داروهای ضداستفراغ که با مقدار زیاد مصرف می شوند و همچنین از صرف هزینه‌های گزاره جلوگیری به عمل آورد.

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

مقدمه

بروز این عارضه پیش‌گیری کرد، زیرا بروز این عارضه نه تنها موجب ناراحتی شدید بیمار می گردد، بلکه گاهی ممکن است مصرف این گونه 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 در عین حال ارزان قیمت برای

همانطور که می دانیم در جریان درمان بیماران مبتلا به بیماریهای بدخیم با داروهای ضدسرطان ممکن است عوارض گوناگونی به وجود آید، که گاهی موجب ناتوان کردن بیمار می گرددند. شایع ترین عوارض این داروها، بروز تهوع و استفراغ‌های مزاحم می باشد. در جریان درمان این بیماران با داروهای تهوع آور شدید، لازم است که به هر نحو ممکن از

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

این گونه بیماران می‌باشد.

روش مطالعه

بستری شده‌اند و حداقل ۲۴ ساعت قبل و بعداز شیمی درمانی در بیمارستان تحت مراقبت بالینی و آزمایشگاهی بوده‌اند. بیمارانی که دارای علائمی مانند یرقان، اختلالات گوارشی، علائم افزایش فشار داخل جمجمه و یا هرگونه علائم دال ۱۶th July 2012 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 بخشن و نظیر آن بوده‌اند، برنامه این مطالعه خارج گردیده‌اند (جدول ۱).

مطالعه به صورت آینده‌نگر (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 گرفته‌است. این بیماران همگی تحت درمان با رژیم C.A.P (Cyclophosphamide, Adriamycin 30mg/metBS, Cisplatin 600mg/metBS, Adriamycin 30mg/metBS) به منظور کنترل علائم بالینی، کلیه بیماران در بیمارستان قرار گرفته‌اند.

به منظور کنترل علائم بالینی، کلیه بیماران در بیمارستان

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

علائم آزمایشگاهی	علائم بالینی
ALT طبیعی	نداشتن یرقان
AST طبیعی	نداشتن زخم پیتیک
بیلیروبین > 2 میلی گرم درصد	بالانبودن فشار داخل مغز
کلسیم $< ۱/۹$ میلی مول درصد	عدم مصرف دارو
کراتینین $> ۱/۴$ میلی گرم درصد	فقدان علائم روانی
BUN > ۲۵ میلی گرم درصد	
WBC < ۴۰۰۰ درصد میلی لیتر	
پلاکت < ۱۵۰۰۰ درصد میلی لیتر	
هموگلوبین < ۱۲ گرم درصد	

ابتدا آدریاماکسین و بعد سایکلوفسفاماید به ترتیب ده ۱۰۰ میلی لیتر سرم رقیق، و به آرامی تزریق می‌شد و سپس سیس‌پلاتین در ۲۵۰ میلی لیتر سرم رقیق شده در مدت دو ساعت به آرامی تزریق می‌شد. پس از پایان شیمی درمانی تا مدت ۲۴ ساعت به هر بیمار مقدار ۱۰ میلی گرم متوكلوپروماید خوراکی هر ۸ ساعت تجویز می‌گردید، همچنین آزمایشات عملکرد کلیه‌ها والکترولیت‌های نیز کنترل می‌شد. در تمام طول این مدت شیمی درمانی و تا ۴۸ ساعت بعد از آن بیمار از نظر تعداد دفعات استفراغ و حجم آن، درجه و میزان تهوع و بی‌اشتهاهی هر گونه نشانه‌های خاص در این زمینه تحت مراقبت کامل قرار گرفت.

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 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 ۱۰-۱۵ دقیقه قبل و بعداز شروع شیمی درمانی مقدار ۴/۰-۵/۰ میلی گرم برحسب یک کیلوگرم وزن بدن بیمار متوكلوپروماید به صورت وریدی تزریق گردید.

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 غدا(۲)
۳	کم	تهوع (متوسط)، استفراغ (۳-۵)**، اشتها به غدا(۳)
۴	نشده	تهوع (شدید)، استفراغ (<۵)**، اشتها به غدا(۴)

* مرتبه در ۲۴ ساعت

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

اشتها به غذا	دفعات استفراغ	تهوع	(۰)
بهتراز معمول	کنترل کامل ۰	ندارد	۱
معمولی	کنترل ۱-۲	عدم ایجاد اختلال در زندگی روزانه خفیف	۲
بیمار بعضی از مواد جامد را می‌تواند بخورد	کنترل کم ۵-۳	ایجاد اختلال در زندگی روزانه متوسط	۳
بیمار فقط مایعات را می‌تواند بخورد	عدم کنترل >۵	بستری به علت تهوع شدید	۴

نتایج

۶ ترک بیمارستان از تهوع و استفراغ شاکی 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 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 (درصد) از ۴۲ بیمار تحت بررسی دوره‌های کامل شیمی درمانی را (۶-۷ دوره) بدون بروز هرگونه مشکل خاصی تحمل کرده‌اند (جدول شماره ۴).

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 درجه بندی 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 ۲-۱ 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 متوكلوپرومايد اضافی بود (جدول ۴). ۶ بیمار در روزهای ۴ تا

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

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

بحث

همان طور که می‌دانیم و در این مطالعه نیز معلوم گردید، اثرات ضد تهوع و بازدارندگی استفراغ متوكلوپروماید بسیار خوب و قابل ملاحظه است.

متوكلوپروماید، یکی از ترکیبات "Substituted Benzamides" با خاصیت ضد استفراغ قوی می‌باشد (جدول ۵).

به موجب این مطالعه، کنترل خوب و مناسب تهوع و استفراغ بعداز شیمی درمانی با مقادیر نسبتاً کم متوكلوپروماید به مدت ۲۴-۴۸ ساعت میسر است، لذا چنانچه این روش با رفتار درمانی، ملاطفت 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 می‌باشند نخواهد بود.

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

نوع داروی ضد استفراغ	قدرت دارو
(Substituted Benzamides) بازدارنده‌های سروتونین (متوكلوپروماید)	۱- فعال در مقابل تهوع آورهای قوی
(Phenothiazine-butyrophenone) کورتیکوستروئیدها	۲- فعال در مقابل تهوع آورهای متوسط
آنتی‌هیستامینیکها - آنتی‌کولینرژیکها 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>mechlboro. (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 می‌نمایند. (۳۰)

۱- در گف بطن چهارم *Chemoreceptor Triger Zone*

۲- گیرنده‌های حلق و دستگاه گوارش

۳- کورتکس مغز

متوكلوپروماید، در گیرنده‌های مجاری دستگاه گوارش و C.T.Z دخالت می‌نماید و 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

اگرچه به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی، مقادیر زیاد این دارو (بالاتر از ۲ میلی‌گرم بر حسب یک کیلوگرم وزن بدن) توصیه می‌گردد، معنهذاً، این بررسی تجربی نشان می‌دهد که با تمهداتی که در این مقاله توصیه شده است، 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 خواهد بود.

داروهای تهوع آور که موجب استفراغ می‌گردند از طریق دخالت در یک یا چند گیرنده در محلهای تشریحی زیر اعمال

مناسب قرار دهیم پسیار از مشکلات روانی آنان حل می شود و لذا با مقدار کم دارو نیز پاسخ مناسب می دهنند. 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 ضداستفراغ می باشد^(۲) که البته این عامل مهمی برای بیماران در تحمل تهوع و استفراغ می باشد.

۲- بنابر شرایط مذهبی و اجتماعی مصرف الکل و داروهای آرام بخش در بیماران ایرانی بسیار اندک و ناچیز است، لذا این عامل موجب افزایش آستانه تحمل تهوع و استفراغ در بیماران می گردد این امر موجب نیاز کمتر بیماران به داروهای ضداستفراغ 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 باقدرت تهوع زائی شدید می باشند (جدول ۶)، معهداً 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)

دی فنیل هیدرامین و دگزامتاژون 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 قبل از 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 برنداشته 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 متوكلوپروماید امکان پذیراست و در مقایسه با رژیم های دیگر مناسب تر می باشد.

در پاسخ این که چرا استفراغ بیماران ما با مقادیر کم متوكلوپروماید 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

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 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

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