

آناتاگونیست‌های HT_3 - استفراغ در بیماران سرطانی کنترل و درمان

دکتر ناهید ثبات دوست

داروساز

رنگپریدگی، وقفه معده و تاکیکاردي همراه است. با این حال استفراغ و تقلای غیرعادی برای استفراغ (retching) از طریق سیستم عصبی سوماتیک تنظیم می‌شوند. د. چند سال اخیر با پیدایش عرضه آناتاگونیست‌های رسپتور HT_3 - 5 سروتونین، پیشرفت‌های اساسی را در پیشگیری و درمان این عوارض، به دنبال داشته است (۱، ۲).

رسپتور HT_3 - 5 اولین بار در مغز پستانداران شناسایی شد. این رسپتور از سایر زیرگروههای شناخته شده رسپتورهای HT_3 - 5 متفاوت بوده و شبیه رسپتورهای خانواده رسپتوری نیکوتینی استیل کولین است. رسپتور HT_3 - 5 یک کانال یونی غشایی را باز می‌کند که کاتیونهای تک ظرفیتی Na^+ و K^+ را هدایت نموده ولی مانع ورود آنیونها می‌شود. این رسپتور ساختمان پتنتامری نشان می‌دهد که مشخص کننده کانالهای یونی دریچه دار وابسته به لیگاند می‌باشد.

اکثر بیماران سرطانی، تهوع و استفراغ را در برخی مراحل بیماری‌شان تجربه می‌کنند. این مجموعه علاج به دنبال شیمی درمانی یا پرتو درمانی و یا به عنوان یک سندروم مزمن همراه با سرطان خیلی پیشرفته که هیچ نوع درمان آنتی‌ثئوپلاستیک نیز دریافت نمی‌دارند، مشاهده می‌شود.

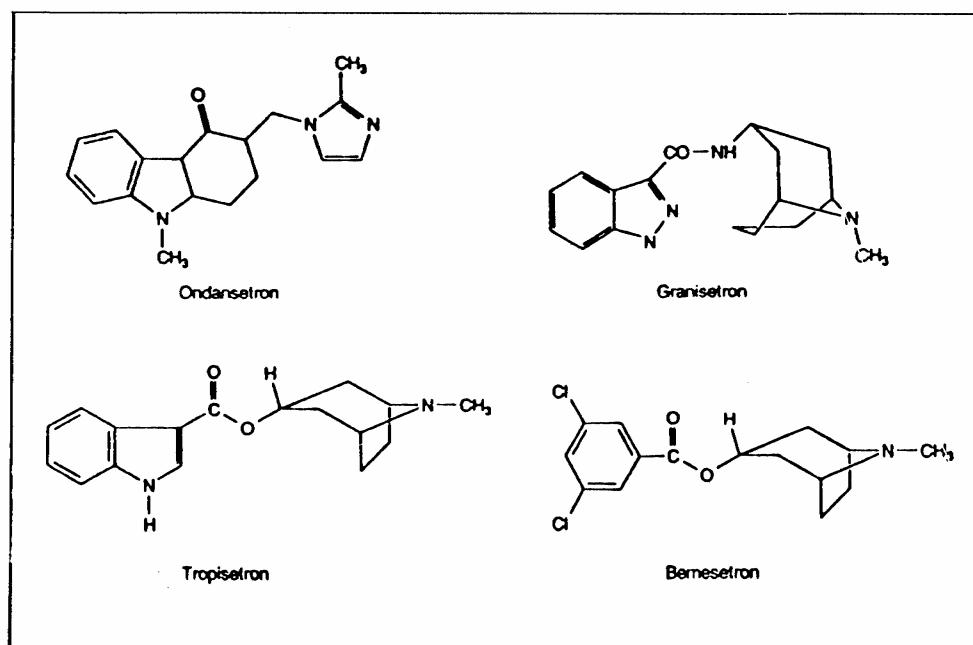
در بیماران مبتلا به سرطان خیلی پیشرفته، استفراغ ممکن است ناشی از علل گوارشی (مثل وقفه جریان معده یا انسداد روده)، علل جمجمه‌ای (مثل متاستازهای داخل جمجمه‌ای)، علل الکترولیتی، علل متابولیک (مثل اورمی و هیدرکلسیمی) یا مصرف داروها (اوپیوپیدها) باشد. تهوع و استفراغ ناراحت کننده‌ترین عوارض جانبی شیمی درمانی محسوب می‌گردند.

مکانیسم تهوع به خوبی روشن شده است. تهوع به وسیله سیستم عصبی خودکار واسطه‌گری می‌شود و برافروختگی، تعریق،

سندروم روده تحریک‌پذیر نیز موثر باشد که هر چند چنین اثراتی اثبات نشده اما با توجه به اهمیت رسپتور HT_3 -5 در CNS و نداشتن عوارض جانبی همراه با داروهای روانگردان موجود، خیلی محتمل است که تحقیقات بیشتر به دیدگاههای جدید در درمان اختلالات مذکور منجر شود.

از آنتاگونیست‌های HT_3 -5 که تا به حال معرفی شده و کاربرد بالینی یافته‌اند می‌توان از اندانسترون (Ondansetron)، گرانیسترون (Granisetron)، تروپیسترون (Tropisetron) و بمسترون (Bemesetron) نام برد. (۳) (شکل ۱).

آنتاگونیست‌های خیلی انتخابی رسپتور HT_3 -5 شناسایی شده‌اند که دارای قدرت اثر بالا و بدون عواقب جانبی قابل توجهی بوده و به راحتی از سد خونی -مغزی عبور می‌نمایند. مهمترین اثر کاملاً شناخته شده این داروها اثر سودمند ضد استفراغ آنها است ولی مطالعات اولیه در حیوانات حاکی از آن می‌باشد که این داروها به عنوان تنظیم کننده عملکرد عصبی ممکن است طیف اثرات و سیعتری داشته و در اختلالات روانی از جمله اسکیزوفرنی، اختلالات اضطراب و افسردگی، اختلال حافظه، بدی مصرف دارو و الکل، میگرن، اختلالات شناختی و



شکل ۱ - فرمولهای ساختمانی آنتاگونیست‌های انتخابی رسپتور $5-HT_3$

سندرم‌های خارج هرمی نیز افزایش می‌یابد. فوتیازینها نظیر کلرپرومازین نیز داروهای ضد استفراغ مفیدی هستند که اثر خود را با اتصال به رسپتورهای CTZ اعمال می‌کنند اما مصرف آنها به علت عوارض جانبی محدود شده است. دوزهای بالای این داروها ممکن است موجب هیبوتانسیون و علایم خارج هرمی، آکاتیزیا و کسالت شود.

آناتاگونیست‌های رسپتور₃ - 5 خیلی اختیابی بوده و تمایل شدیدی به رسپتورهای HT₃ - 5 دارند. این داروها اثر خود را به دو روش:

- ۱ - انسداد کردن انتقال اطلاعات استفراغ‌زاوی ارسالی از طریق عصب واگ به VC و
- ۲ - کاهش بازیابی و جمع بندی اطلاعات حاصل در VC اعمال می‌کنند (شکل ۲).

مشخصات و درمان‌های استفراغ ناشی از شیمی درمانی

استفراغ ناشی از شیمی درمانی به سه صورت بروز می‌کند:

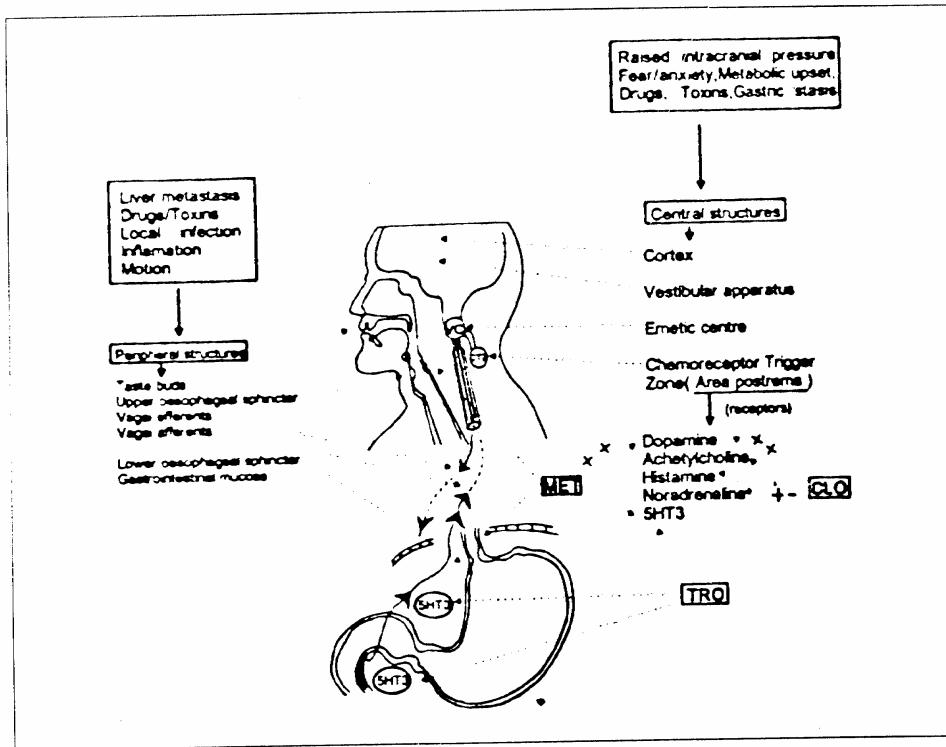
- ۱ - استفراغ حاد که بلا فاصله پس از تجویز شیمی درمانی رخ می‌دهد.
- ۲ - استفراغ تاخیری که ۲۴ ساعت پس از تجویز شیمی درمانی شروع شده و ممکن است ۶ تا ۷ روز دوام یابد.
- ۳ - استفراغ قبل از موعد که می‌تواند پیش از انجام یک دوره بعدی شیمی درمانی روی دهد. داروهای ضد سرطان از نظر کمی و کیفی در قدرت استفراغ زایی تقاضوت دارند. طبقه بندی‌های

قبل از ارایه آناتاگونیست‌های₃ - 5 باید خاطرنشان ساخت که برنامه‌های درمانی مورد استفاده در پیش‌گیری و درمان استفراغ همراه با سرطان پیشرفت‌های یا شیمی درمانی شامل دوز بالای متوكلوپرامید، کورتیکوستروئیدها، فنوتیازینها، بنزوپیازینها (لورانپیام)، آنتی‌هیستامین‌ها (دیفن‌هیدرامین)، به تنهایی یا همراه با ترکیبات مختلف با همدیگر بوده و مهمترین عوارض جانبی آنها خواب آلودگی و علایم خارج هرمی گزارش شده است (۱، ۲، ۴).

مکانیسم اثر داروهای ضد استفراغ

داروهای ضد استفراغ را می‌توان از نظر ناحیه اصلی اثرشان به گروههایی تقسیم کرد که یا بر مرکز شیمیابی استفراغ (CTZ) که در بصل النخاع در کف بطن چهارم قرار دارد و یا بر مرکز شیمیابی استفراغ (VC) که در قسمت عمقی‌تر بصل النخاع قرار دارد، اثر می‌کنند.

متوكلوپرامید (از آناتاگونیست‌های دوپامین) با اتصال به رسپتورهای دوپامینی در CTZ و نیز تحريك محیطی حرکات دستگاه گوارشی عمل می‌کند. این دارو تون اسفنکتر مری - معده را افزایش داده و هر گونه تمایل به بازگشت را کاهش می‌دهد، همچنین تخلیه معدی را افزایش داده و اتساع دوازدهه پروکسیمال را موجب می‌شود. متوكلوپرامید در دوزهای بالای ضد استفراغ خیلی موثر بوده و عقیده بر این است که با انسداد هر دو رسپتور دوپامینی و HT₃ - 5 عمل می‌کند. با این حال در دوزهای بالا وقوع



شکل ۲ - مکانیسم و جایگاه اثر داروهای ضد استفراغ
تروپیسترون = TRO ، کلرپرومازین = CLO ، متوكلوپرامید = MET

گونه درمان پیش‌گیری موثری دریافت نکرده‌اند. موجب تهوع و استفراغ شدید می‌شود. قبل از موثرترین درمان این نوع استفراغ، ترکیبی از دوز بالای وریدی متوكلوپرامید و دگراماتازون همراه با دیفن هیدرامین یا لورازپام بود که در ۶۰ درصد موارد پیش‌گیری کامل را در پی داشت. در حال حاضر ترکیب یک آنتاگونیست $5-HT_3$ با دگراماتازون برنامه انتخابی برای پیش‌گیری

موجود نمی‌تواند قطعی باشد، چراکه قدرت استفراغ زایی می‌تواند بوسیله عوامل مربوط به دوز و نحوه تجویز دارو و یا خصوصیات بیمار تحت تاثیر قرار گیرد. یک نوع طبقه بندی در (جدول ۱) ذکر شده است.

شیمی درمانی همراه با استفراغ زایی شدید
سیس پلاتین در ۹۸ درصد بیمارانی که هیچ

نظرهایی که در مورد دوز مطلوب آنها وجود دارد، نیاز به مطالعات بالینی تصادفی بیشتری وجود دارد.

در سندروم استفراغ تاخیری که در بیماران تحت درمان با دوز بالای سیس پلاتین دیده می‌شود، بهترین روش، درمان پیش‌گیری است، زیرا هرچه قدر حفاظت در مقابل استفراغ حاد کمتر باشد به همان اندازه خطر استفراغ تاخیری بیشتر است. در این مورد نیز موثرترین درمان ترکیبی از متوكلوپرامید همراه یک آنتاگونیست HT_3 -5 و یا دگزامتاژون به اضافه یک آنتاگونیست HT_3 -5 (که به عنوان درمان استاندارد طلایی مطرح است) تشخیص داده شده است که ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی شروع شده و برای حداقل ۷۲ ساعت ادامه می‌یابد (۱، ۴).

شیمی درمانی همراه با استفراغ زایی متوسط - شدید

این نوع استفراغ با مصرف دوزهای واحد داروهایی مثل سیکلوفسقامید، دوکسورو بیسین اپی رو بیسین و کاربوبلاtin همراه است. این داروها بیشتر به حالت ترکیبی تجویز می‌شوند که در این صورت ممکن است منجر به استفراغ شدید شوند.

درمان انتخابی استفراغ حاد در مورد چنین داروهایی باز هم ترکیبی از یک آنتاگونیست HT_3 -5 همراه با دگزامتاژون می‌باشد و درمان پیش‌گیری از بروز استفراغ تاخیری، تجویز

Degree of emetogenicity	Agent
High	Cisplatin $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ Mechlorethamine Streptozocin Cyclophosphamide $> 1500 \text{ mg/m}^2$ Carmustine $> 250 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazine Cisplatin $< 50 \text{ mg/m}^2$ Cytarabine $> 1 \text{ g/m}^2$ Carboplatin Ifosfamide Carmustine $\leq 250 \text{ mg/m}^2$ Hexamethylmelamine (po) Cyclophosphamide $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$ Doxorubicin Epirubicin Topotecan Irinotecan Procarbazine (po) Methotrexate $> 250 \text{ mg/m}^2$ Cyclophosphamide (po) Mitoxantrone
Moderate-high	Docetaxel Paclitaxel Etoposide Methotrexate $> 50 \text{ mg and } < 250 \text{ mg/m}^2$ Mitomycin Gemcitabine Fluorouracil $< 1000 \text{ mg/m}^2$ Bleomycin Busulfan Chlorambucil (po) 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Hydroxyurea Methotrexate $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ L-phenylalanine mustard (po) 6-Thioguanine (po) Vinblastine Vincristine Vinorelbine
Low-moderate	
Low	

جدول ۱ - قدرت تقریبی استفراغ زایی داروهای شیمی درمانی

از استفراغ حاد در بیماران تحت درمان با سیس پلاتین است. از مزایای آنتاگونیست‌های HT_3 -5 در مقایسه با متوكلوپرامید می‌توان از اثربخشی بیشتر، قابلیت تحمل بهتر و تداوم اثر ضداستفراغ آنها تا سه دوره اول شیمی درمانی نام برد. علی‌رغم دسترسی به داروهای مطالعات در مورد کاربرد این داروها با توجه به اختلاف

داده شده‌اند. هنوز هم بهترین دیدگاه، شامل ترکیب از چند روش درمانی یعنی کنترل تا حد امکان تهوع و استفراغ حاد و تاخیری، داروهای لازم برای کاهش اضطراب و درمان رفتاری همراه حساسیت زدایی سیستمیک و هیپنوز بوده که بهترین نتایج پیش‌گیری را داشته است (۱).

کنترل استفراغ در کودکان تحت شیمی درمانی سرطان

مطالعات اندکی در کودکان صورت پذیرفته است و تعمیم نتایج حاصل از بزرگسالان به کودکان نادرست می‌باشد، چرا که متابولیسم و عوارض جانبی داروها ممکن است متفاوت باشند.

در چند مطالعه که اخیراً در رابطه با آنتاگونیست‌های $HT_3 - 5$ به عمل آمده، مشخص شده است که آنتاگونیست‌های $HT_3 - 5$ (مثل اندانسیترون و گرانیسترون) سودمندرو کم عارضه‌تر از داروهای قبلی بوده و همانند جمعیت بزرگسال، ترکیب آنتاگونیست $HT_3 - 5$ با دگزاماتازون موثرتر از آنتاگونیست $HT_3 - 5$ به تنهایی می‌باشد که تعیین دوز و برنامه مطلوب این ترکیب باید تحت مطالعات دقیق‌تر قرار گیرد.

استفراغ ناشی از پرتودرمانی

وقوع و شدت استفراغ ناشی از پرتودرمانی به ناحیه، اندازه زمینه و دوز پرتودرمانی بستگی دارد. پرتودرمانی کل بدن و قسمت فوقانی شکم یا کل شکم به عنوان تهوع زاترین برنامه‌های

دگزاماتازون خوراکی به تنهایی، یا یک آنتاگونیست $HT_3 - 5$ و یا ترکیب آنها است که ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی شروع شده و برای حداقل ۷۲ ساعت ادامه می‌یابد (۱).

شیمی درمانی همراه با استفراغ زایی خفیف-متوسط

مطالعات خیلی کمی در مورد داروهای با قدرت استفراغ زایی خفیف-متوسط (مثل فلورواوراسیل، متوترکسات) و با استفراغ زایی خفیف (مثل بلئومایسین، وین بلاستین، وینورلیبن) صورت پذیرفته است و در نتیجه تعیین این که کدامیک از بیماران به درمان ضد استفراغ مطلوب یا درمان پیش‌گیری نیاز دارند، امکان‌پذیر نیست (۴، ۱).

استفراغ قبل از موعد (Anticipatory emesis)

در صورتی که تهوع و استفراغ مکرر و شدید، پس از شیمی درمانی به وقوع پیوسته باشد، احتمال بروز استفراغ قبل از یک دوره بعدی شیمی درمانی وجود دارد. بنابراین، مهمترین درمان آن کنترل مطلوب استفراغ پس از شیمی درمانی است. یک درمان بالقوه سودمند، دوز پایین خوراکی اولپرازولام می‌باشد که روزانه تجویز می‌شود ولی مatasfane با ادامه شیمی درمانی اثر بخشی دارو کمتر می‌گردد. حساسیت زدایی سیستمیک و خواب مصنوعی (هیپنوز) نیز در چند مطالعه سودمند تشخیص

است. در مرحله نهایی بیماری که عوامل مکانیکی نظیر افزایش ابعاد تومور، فشار خارجی و رم معده یا تاخیر تخلیه معدی عامل بروز استفراغ هستند، به نظر می رسد ترکیبی از ضد استفراغها با نواحی اثر مختلف ممکن است سودمندتر از یک دارو به تنها باشد.

از آنجا که تحريك معده از طریق گیرنده های درد در دیواره معده و عصب واگ و آورانهای سempاتیک در بروز استفراغ در این مرحله را دخیل داشته و از آنجا که رسپتورهای HT_3 -5 نیز در پایانه های التهاب آوران واگ یافت شده اند و ممکن است HT_3 -5 تخلیه معدی را مهار کند و هم چنین احتمال تحريك CTZ و VC در این مرحله از بیماری نیز توسط برخی توکسین ها وجود دارد، همه این دلایل حاکی از آن است که مهار رسپتورهای HT_3 -5 محیطی و مرکزی توسط تروپیسترون با یا بدون دگزامتاژون در ترکیب با ۱-اثر آنتی کولینرژیک-موسکارینی کلرپرومازین یا ۲-مهار رسپتورهای دوپامینی در CTZ و تحريك تحرك معدی با متوكلوپرامید، نتایج خوبی در کنترل عالیم داشته باشد. هر چند مکانیسم اثر دگزامتاژون معلوم نیست، این دارو نقش مفید و ارزشداری در درمان تهوع و استفراغ مقاوم به درمان در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفت دارد.

مقدار مصرف مطلوب آنتاگونیست های $5-HT_3$

علیرغم این که مقدار مصرف، برنامه و روش

پرتو درمانی در نظر گرفته می شوند. مطالعات صورت گرفته قبل از ارایه آنتاگونیست های HT_3 -5 محدود بوده ولی داده های حاضر نشان می دهد که آنتاگونیست های HT_3 -5 اثربخشی بهتری نسبت به دارونما، متوكلوپرامید، پروکلرپرازین و ترکیب متوكلوپرامید، دگزامتاژون و لورازپام در پیش گیری از استفراغ ناشی از پرتو درمانی با قدرت استفراغ زایی متوسط - شدید دارند. احتمالاً اثر این داروها در ترکیب با کورتیکوستروئیدها افزایش می یابد (۱).

تهوع و استفراغ در بیماران مبتلا به سرطان خیلی پیشرفت
همان طور که در ابتداء اشاره شد در این بیماران استفراغ ممکن است ناشی از علل مختلفی باشد و به صورت یک سندروم مزمن بدون دریافت هیچ نوع درمان ضد سرطان نیز مشاهده می گردد. در یک مطالعه مقایسه ای بر روی هفت نوع برنامه درمانی ضد استفراغ (۱-متوكلوپرامید + دگزامتاژون، ۲-تروپیسترون، ۲-تروپیسترون + متوكلوپرامید، ۴-تروپیسترون + متوكلوپرامید + دگزامتاژون + کلرپرومازین + دگزامتاژون، ۶-تروپیسترون + کلرپرومازین + ۷-تروپیسترون + آنتاگونیست های HT_3 -5 در کنترل استفراغ در این گونه بیماران موثرتر از درمان های قبلی می باشند ولی تصمیم گیری در انتخاب درمان در مورد هر فرد با توجه به وضعیت اش حائز اهمیت

گردیده است و در ترجیح دادن یکی از آنها بر دیگری، تنها قیمت تمام شده آنها در هر کشور می‌تواند مبنای انتخاب قرار گیرد. این داروها به خوبی تحمل می‌شوند و عوارض آنها معمولًا شامل سر درد خفیف و یبوست است. واکنش از دیدار حساسیت نیز به ندرت گزارش گردیده است که در این رابطه نیز امکان یک اثر گروهی بیشتر است و تجویز یک دارو به دیگری ترجیح داده نمی‌شود (۱، ۲، ۳، ۴).

منابع:

1. Roila F. Prevention of chemotherapy - and radiotherapy induced emesis: Results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 1998; 9: 811 - 819
2. Mystakidou K. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer. 1998; 83: 1214 - 1223
3. Greenshaw AJ. Silverstone PH. The non-antiemetic uses of serotonin 5 - HT₃ receptor antagonists. Drugs. 1997; 53: 20 - 39
4. Roila. F. Del Favero A. Antiemetics revisited. Curr Opin Oncol. 1997; 9: 321 - 326.

تجویز مطلوب این داروها در چند مطالعه ارزیابی شده ولی نتایج سر در گم کننده و متناقض بوده و اختلاف وسیعی در دوزهای مجاز به چشم می‌خورد. مثلاً در آمریکا دوز مجاز اندانسترون برای مقابله با استفراغ ناشی از سیس پلاتین، ۳۲ میلی گرم است که چهار بار بیشتر از دوز مجاز در اروپا (۸ میلی گرم) می‌باشد، در حالی که عکس قضیه در مورد گرانیسترون صادق است (۱ میلی گرم در مقابل ۲ میلی گرم)، علی‌رغم این که داده‌های اولیه نتایج تجویز خوراکی و داخل وریدی رایکسان برآورده نموده است ولی در هر حال در این دو مورد انجام آزمایشات بالینی بیشتری مورد نیاز است (۴ و ۱).

مقایسه عوارض جانبی آنتاگونیست‌های ۵ - HT₃

در حالت کلی علی‌رغم برخی تفاوت‌های فارماکولوژیک بین آنتاگونیست‌های ۵ - HT₃، اثربخشی و قابلیت تحمل آنها مشابه برآورده