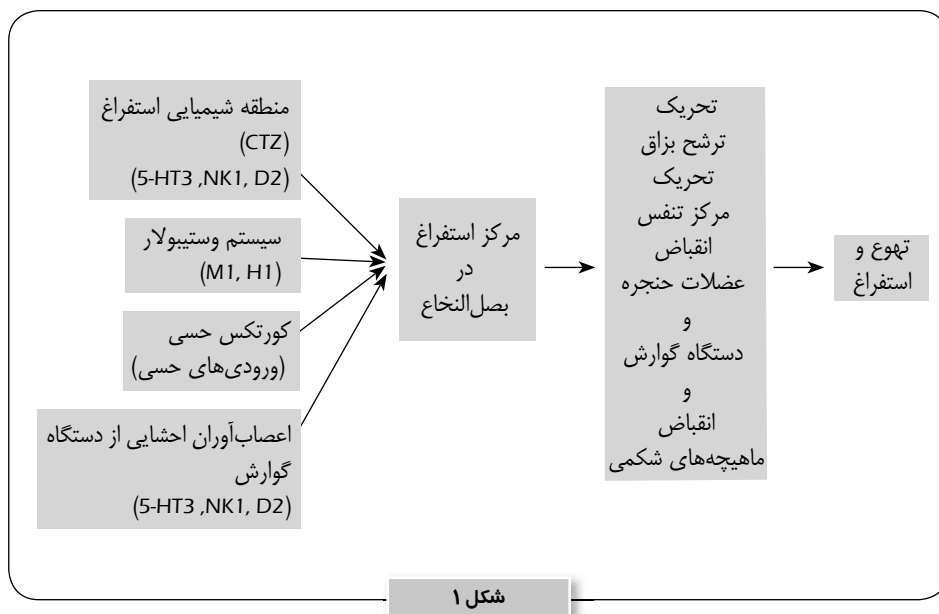


مروری بر داروهای ضد تهوع و استفراغ

دکتر احمد محمدی^۱، دکتر اعظم شاه سنایی^۲
۱. دستیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دکتر داروساز

استفراغ عمدتاً به همراه داروهای اصلی جهت رفع سریع تر این علائم آزار دهنده استفاده می‌شوند. تنظیم فرآیندهای مربوط به تهوع و استفراغ در بصل النخاع صورت می‌گیرد. در این مرکز اطلاعاتی که از محیط به مراکز دیگر مغزی آورده شده‌اند، پردازش می‌شوند و فرمان‌های لازم برای شروع استفراغ به سایر مراکز (هم‌چون مراکز مربوط به ترشح بزاق، تنفس دستگاه گوارش و ماهیچه‌های شکمی) صادر می‌گردند. در شکل (۱) رابطه مرکز استفراغ با نواحی دیگر مغزی و محیطی و نیز گیرنده‌های محرک استفراغ در این قسمت‌ها نشان داده شده است (۱).

تهوع (احساس ناخوشایند شروع استفراغ) و استفراغ علایمی هستند که ممکن است در اثر برخی بیماری‌ها (مثل بیماری‌های گوارشی، قلبی نورولوژیک و غدد) و یا علل غیر عفونی (شیمی درمانی، پرتودرمانی، داروهای چون قرص‌های ضد بارداری خوراکی، داروهای هورمونی، داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون، داروهای ضدصرع اپیوتیدها، دیگوکسین، تتوفیلین، الکل، مواد شیمیایی سمی، عمل جراحی و حاملگی) به وجود آیند. درمان موثر تهوع و استفراغ منوط به تشخیص و رفع علت اولیه آن‌هاست و داروهای ضد تهوع و



شکل ۱

استفراغ مسیری است که از سیستم وستیبولار شروع می‌شود. بیماری حرکت در اثر تحریک این سیستم به وجود می‌آید. در این جا گیرنده‌های هیستامینی نوع ۱ (H_1) و موسکارینی نوع ۱ (M_1) فراوانند.

مسیر سوم مربوط به پیامدهایی است که در اثر محرک‌های حسی مثل محرک‌های بویایی و بینایی با تحریکات عاطفی از مراکز بالای مغز (مثل کورتکس) منتقل می‌شوند و به وسیله ارتباط با مراکز استفراغ می‌توانند عامل تحریک استفراغ باشند.

مسیر آخر مربوط به رشته‌های عصبی‌آوران واگ است. این رشته‌ها سرشار از گیرنده‌های 5-HT3

یکی از نواحی مغزی مرتبط با مرکز استفراغ، ناحیه شیمیایی استفراغ (CTZ) است که در بطن چهارم مغزی قرار دارد. ویژگی این ناحیه نداشتن سد خونی - مغزی است و بنابراین به راحتی می‌تواند با خون و مایع مغزی - نخاعی در تبادل باشد. تغییر غلظت برخی مواد آندوژن در خون در وضعیت‌هایی هم‌چون اورمی، اسیدوز و یا گردش مواد سمی در خون (مثل داروهای شیمی درمانی) منجر به تحریک این ناحیه و متعاقباً مرکز استفراغ می‌شوند. در این ناحیه گیرنده‌های 5-HT3 سروتونین نوروکینینی نوع ۱ (NK_1)، دوپامینی نوع ۲ (D_2) و اپیوئیدی تراکم بالایی دارند. یکی دیگر از مسیرهای عصبی منتهی به مرکز

ستیریزین در بیماری مسافرت تأثیری ندارند چون از سد خونی - مغزی نمی‌گذرند.

■ آنتاگونیست‌های گیرنده D_2

این گروه از داروها که در موارد زیادی هم‌چون حالات شدید بیماری حرکت، سرگیجه گاستریت، گاستروانتریت، استفراغ ناشی از شیمی درمانی، استفراغ پس از عمل جراحی و استفراغ حاملگی موثرند، شامل سه دسته هستند.

■ فنوتیازین‌ها

■ بوتیروفنون‌ها

■ بنزآمیدها

□ فنوتیازین‌ها

این داروها هر سه گیرنده M_1 ، D_2 و H_1 را بلوک می‌کنند ولی مکانیسم غالب اثر ضد استفراغی آن‌ها بلوک گیرنده‌های D_2 در ناحیه CTZ است. پروکلرپرازین و کلرپرومازین از داروهای موثر این گروه هستند که در تهوع و استفراغ ناشی از اختلالات گوناگون گوارشی یا استفراغ ناشی از برخی داروهای شیمی درمانی (غیر از داروهای شدیداً استفراغ‌زای ضد سرطان^۲) استفاده می‌شوند. تی‌اتیل‌پرازین به‌عنوان جایگزین قابل استفاده است. مهم‌ترین عوارض جانبی آن‌ها اثرات خارج هرمی (اختلال تون عضلانی (dystonia) در مصرف حاد و اختلالات حرکتی تاخیری (tardive dyskinesia) در مصرف درازمدت) است. افت فشارخون عارضه‌ای است که به‌ویژه در افراد مسن و یا با مصرف وریدی دارو اتفاق می‌افتد.

□ بوتیروفنون‌ها

دروپریدول (droperidol) دارویی از این دسته

سروتونینی هستند و به محرک‌هایی چون اتساع دستگاه گوارش، توکسین‌های بلعیده شده یا سموم ایجاد شده توسط باکتری‌ها پاسخ می‌دهند.

بنابر آنچه گفته شد ۵ گیرنده M_1 ، D_2 ، H_1 و $5-HT_3$ و NK_1 در کنترل استفراغ اهمیت زیادی دارند. آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها می‌توانند به‌عنوان داروی ضد استفراغ مصرف شوند. داروهای دیگری نیز هستند که مکانیسم اثر ضد استفراغشان به درستی شناخته نشده است. در ادامه ابتدا به بررسی داروهای بلوک‌کننده گیرنده‌های فوق و سپس به معرفی سایر داروها پرداخته می‌شود.

■ داروهای آنتی‌کولینرژیک

هیوسین که آنتاگونیست گیرنده M_1 است موثرترین داروهای این گروه در کنترل استفراغ می‌باشد و عمدتاً به‌عنوان پروپیلاکسی (به‌صورت پیچ پوستی) در درمان بیماری مسافرت استفاده می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو، خشکی دهان، گیجی و اختلالات بینایی (اشکال در تطابق) است. کاربرد دیگر این گروه دارویی پیش‌گیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی است.

■ آنتی‌هیستامین‌ها

کاربرد اصلی آن‌ها پروپیلاکسی بیماری مسافرت است ولی در مواردی چون استفراغ ناشی از سرگیجه و میگرن نیز قابل استفاده هستند. دیفن‌هیدرامین دیمن‌هیدرینات و پرومتازین در ایران در دسترس هستند. عارضه معمول همه این داروها آرام بخشی آن‌هاست. داروهای آنتی‌هیستامین نسل دوم مثل لوراتادین و

هرمی (ناتوانی در آرام نشستن به علت بی‌قراری و اضطراب، عدم توانایی در نشستن (akathisia) اختلال تون عضلانی و اختلالات حرکتی تاخیری) است.

دومپریدون (domperidone) با نام تجاری Motilium داروی دیگر این دسته است که مثل متوکلوپرامید گیرنده‌های D_2 در دستگاه گوارش و CTZ را بلوک می‌کند. تون اسفنکتر تحتانی مری را افزایش می‌دهد و با افزایش فعالیت کولینرژیک در دستگاه گوارش، خاصیت پروکینتیک خود را اعمال می‌کند. این دارو به علت عدم عبور از سد خونی - مغزی، بسیاری از عوارض متوکلوپرامید را ندارد ولی طولانی شدن فاصله QT و آریتمی قلبی عارضه جدی منسوب به آن است که مصرف آن را در افرادی که فاصله QT طولانی دارند و یا کسانی که داروهای دیگری با پتانسیل افزایش فاصله QT مصرف می‌کنند محدود کرده است. از عوارض دیگر هر دو دارو هایپرپرولاکتینمی گالاکتوره و ژینکوماستی است که البته احتمال بروز عوارض با دومپریدون تقریباً نصف متوکلوپرامید است.

■ آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونینی (5-HT3)

این داروها (شامل اندانسترون (ondansetron) گرانیسترون (granisetron)، دولاسترون (dolasetron)، پالونوسترون (Palonosetron)) با مهار گیرنده‌های 5-HT3 در CTZ و پایانه‌های رشته‌های آوران عصب واگ باعث مهار تهوع و استفراغ می‌شوند. اهمیت این داروها در درجه

است که مصرف آن به دلایلی چون خطر طولانی کردن فاصله QT و آریتمی قلبی و نیز وجود داروهای ضد استفراغ بهتر و ایمن‌تر، محدود شده است. هالوپریدول داروی دیگر این دسته است که آن هم به دلیل عوارض جانبی زیاد مصرف کمی دارد.

■ بنزآمیدها

متوکلوپرامید یکی از داروهای این گروه است که در دوزهای پایین، گیرنده‌های محیطی و مرکزی D_2 را بلوک می‌کند و در دوزهای بالاتر آنتاگونیست گیرنده 5-HT3 سروتونینی نیز هست. از اثرات دیگر دارو تحریک گیرنده‌های کولینرژیک عضلات صاف معده و افزایش آزادسازی استیل‌کولین در محل اتصال عصب و عضله صاف در دستگاه گوارش است.

متوکلوپرامید، قبل از پیدایش آنتاگونیست‌های 5-HT3 جزء مهمی از رژیم ضد استفراغ داروهای ضد سرطان شدیداً استفراغ‌زا بود. چون متوکلوپرامید علاوه بر اثر ضد استفراغ پروکینتیک هم هست (باعث کاهش زمان عبور مواد در لوله گوارش می‌شود). در بسیاری از اختلالات استفراغ‌زا هم چون استفراغ پس از عمل جراحی، استفراغ شیمی درمانی استفراغ حاملگی، استفراغ ناشی از فلج معدی (gastroparesis)، بیماری رفلاکس معده به مری و استفراغ ناشی از سردردهای میگرنی به کار می‌رود.

متوکلوپرامید از سد خونی - مغزی می‌گذرد و عوارضی ایجاد می‌کند که به‌ویژه افراد مسن و کودکان به آن حساس هستند. این عوارض شامل: خواب‌آلودگی، اضطراب، افسردگی و عوارض خارج

در تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی اهمیت دارند. اپریتنت هم در ممانعت از استفراغ حاد و هم در استفراغ تاخیری ناشی از شیمی‌درمانی با داروهای شدیداً استفراغ‌زا اهمیت دارد. حداکثر کارایی این دارو زمانی است که توام با آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₃ و دگزامتازون به کار رود. نیمه عمر آن ۱۳ - ۹ ساعت است. متابولیسم آن در کبد توسط سیستم P450 صورت می‌گیرد و متابولیت‌ها همراه با مدفوع دفع می‌شود. مهم‌ترین عوارض جانبی آن یبوست و بی‌حالی است (۳، ۲).

■ سایر داروهای ضد تهوع و استفراغ

□ گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدهایی چون دگزامتازون در تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی در سرطان‌های گسترش یافته موثرند. مکانیسم آن‌ها دقیقاً مشخص نیست اما ممکن است به علت کاهش التهاب در اطراف بافت‌های تومورال و کاهش تولید پروستاگلندین‌ها باشد. برحسب شدت استفراغ‌زایی داروهای شیمی‌درمانی می‌توان دگزامتازون را به تنهایی یا همراه با داروهای آنتاگونیست گیرنده 5-HT₃ و اپریتنت استفاده نمود.

□ کانابینوئیدها

دو داروی این گروه درونابینول (dronabinol) و نابیلون (nabilone) هستند که در پیش‌گیری و درمان تهوع و استفراغ‌های مقاوم مربوط به داروهای ضدسرطان به کار می‌روند. درونابینول در درمان بی‌اشتهایی (anorexia) و کاهش وزن در بیماران مبتلا به HIV نیز استفاده می‌شود. به‌نظر

اول در استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی است زیرا داروهای شیمی‌درمانی باعث آزاد شدن سروتونین از سلول‌های انترکرومافین مخاط روده و تحریک اعصاب آوران‌واگ می‌شوند. اعضای این دسته دارویی از نظر کارایی و تحمل‌پذیری برای بیمار تفاوت زیادی با هم ندارند و تفاوت‌های آن‌ها عمدتاً به ساختار شیمیایی، فارماکوکینتیک و تمایل آن‌ها به گیرنده 5-HT₃ مربوط می‌شود. این داروها نیمه عمر سرمی نسبتاً طولانی (سه داروی اول بین ۴ تا ۹ ساعت) دارند ولی اثر بخشی آن‌ها حتی پس از این‌که کاملاً از خون حذف شوند باقی می‌ماند. در بین آن‌ها پالونسترین بیش‌ترین تمایل به گیرنده و بیش‌ترین نیمه عمر (حدود ۴۰ ساعت) را دارد و به همین دلیل می‌توان از آن در استفراغ حاد و استفراغ تاخیری ناشی از شیمی‌درمانی استفاده کرد.^۳ این داروها در کبد و توسط سیستم P450 تحت متابولیسم قرار می‌گیرند. با این حال در بین آن‌ها فقط اندانسترون است که در نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد. به‌طور کلی این داروها به خوبی تحمل می‌شوند. شایع‌ترین عارضه جانبی آن‌ها سردرد خفیف است که در ۲۰ - ۱۵ درصد بیماران دیده می‌شود. سایر عوارض آن‌ها خواب‌آلودگی، یبوست، سستی و بی‌حالی است.

■ آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین - ۱

جدیدترین داروهای ضد استفراغ متعلق به این گروه هستند. اپریتنت (Aprepitant) نخستین داروی این گروه است. گیرنده‌های NK₁ در ناحیه CTZ و در دستگاه گوارش یافت می‌شوند و بویژه

می‌رسد اثر ضد استفراغ آن‌ها مرکزی باشد ولی مکانیسم آن مشخص نشده است. عوارض آن‌ها شامل آرام بخشی، نشاط مفرط (euphoria) افت فشار خون، عدم تعادل (ataxia) گیجی و سرگیجه است.

□ بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها به تنهایی اثرات ضد استفراغ کمی دارند و معمولاً به منظور کاهش اثرات جانبی سایر ضد استفراغ‌ها همراه آن‌ها مصرف می‌شوند مثلاً برای کاهش اضطراب ناشی از دگزامتازون از لورازپام و جهت کاهش شدت آکاتیزیای ناشی از متوکلوپرامید از آلپرازولام استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد این داروها در استفراغ ناشی از انتظار استفراغ^۴ هم مفید باشند. عارضه جانبی اصلی آن‌ها آرام بخشی است.

□ ضد اسیدها و مهارکننده‌های ترشح اسید

معدده

مکانیسم عمل ضد اسیدها خنثی کردن موضعی اسید معدده و کاهش تحریک مخاطی آن است. این داروها را می‌توان در تهوع و استفراغ ناشی از افزایش اسید معدده و سوزش سردل به کار برد. هیدروکسید منیزیم، هیدروکسید آلومینیم و کربنات کلسیم داروهای رایج این گروه هستند. آنتاگونیست‌های گیرنده‌های هیستامینی نوع ۲

(سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و تیزانیدین) و مهارکننده‌های پمپ پروتون (امپرازول، لانزوپرازول پنتوپرازول) هم با مکانیسم مهار ترشح اسید جهت رفع تهوع و استفراغ ناشی از افزایش اسید معدده به کار می‌روند (۱).

زیر نویس‌ها

1. Chemoreceptor Trigger Zonc

۲. داروهای شیمی‌درمانی را از نظر استفراغ‌زایی به ۴ گروه تقسیم می‌کنند؛ شدید، متوسط، کم و حداقل. داروهایی چون سیس‌پلاتین، کارموستین، سیکلوفسفامید، داکاربازین، مکلورتامین و استرپتوزوسین در گروه داروهای شدیداً استفراغ‌زا قرار می‌گیرند.

۳. استفراغ حاد در ۲۴ ساعت اولیه پس از شیمی‌درمانی رخ می‌دهد و استفراغ تاخیری بیش از ۲۴ ساعت بعد از زمان دریافت دارو به تهوع می‌پیوندد.

۴. نوع دیگری از استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی، انتظار استفراغ (anticipatory emesis) نام دارد که در کسانی که سابقه استفراغ با داروهای شیمی‌درمانی را دارند. قبل از شروع تجویز داروها رخ می‌دهد.

منابع

1. Wilhelm S. Nausea and Vomiting. In: Dipiro JT (Eds). Pharmacotherapy principles and Practice. New York Mc Graw Hill; 2008:295-305
2. Hesketh PJ. Longstreth GF. characteristics of Antiemetic Drugs. UP to date. updated October 22,2007
3. Hesketh PJ. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. N Eng J Med 2008;358:2482-94

