

مقابله با استفراغ

ناشی از شیمی درمانی سرطان

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در انتظار می‌گردند. این وضعیت خاص بیمارانی است که در دوره پیشین شیمی درمانی تهوع و استفراغ را تجربه کرده باشند. میزان این دو عارضه به توان داروهای به کار رفته در دوره درمان بستگی دارد. داروهایی مانند: سیس پلاتین، Dacarbazine و نیتروژن موستارد به شدت استفراغ‌آور هستند در حالی که داروهایی از قبیل: متوترکسات کلرامبوسیل، آلکالوئیدهای وینکا و بلئومایسین دارای کمترین میزان استفراغ‌زایی می‌باشند در جدول (۱) داروهای شیمی درمانی برحسب توانایی ایجاد استفراغ به صورت حاد دسته‌بندی گردیده‌اند. علاوه بر توان استفراغ‌زایی (Emetogenesis) دارو، از عواملی چون سن پایین بیمار، جنس مونث و بروز تهوع و استفراغ در دوره‌های قبلی درمان به عنوان عوامل خطر نام برده می‌شود.

از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی (CINV) 1 به عنوان بدترین عوارض آن از سوی بیماران یاد می‌شود. حدود ۲۵ سال پیش تهوع و استفراغ به عنوان عوارض ناگزیر شیمی درمانی تلقی می‌گردید اما با توسعه و عرضه داروهای ضد استفراغ قدرتمند از شمار بیمارانی که از عارضه شیمی درمانی شکایت داشتند، کاسته شد. امروزه اکثر بیماران تحت شیمی درمانی از تهوع (و نه از استفراغ) گله دارند. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی به دو شکل حاد و تاخیری تقسیم می‌شود. شکل (مرحله) اول به محض شروع شیمی درمانی تا ۲۴ ساعت بروز می‌کند و مرحله تاخیری در فاصله ۲۴ تا ۱۲۰ ساعت پس از آغاز شیمی درمانی. علاوه بر این بعضی از بیماران از چند روز مانده به آغاز دوره بعدی شیمی درمانی دچار عذاب ناشی از عوارض

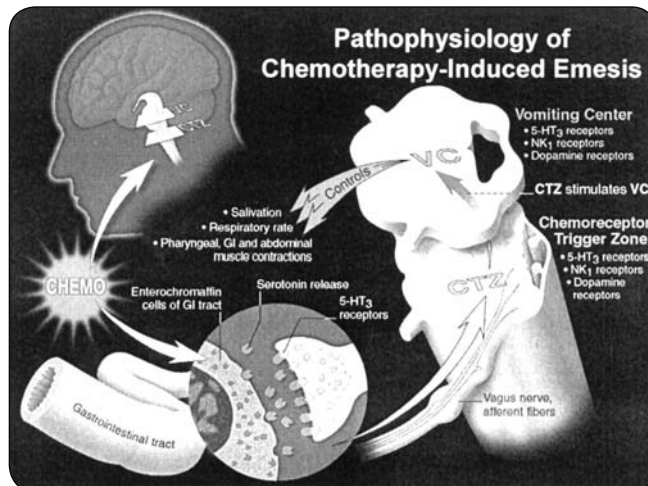
جدول ۱ توان استفراغ‌زایی داروهای ضدسرطان

توان استفراغ‌زایی	داروهای شیمی درمانی	میزان بروز استفراغ
High	Cisplatin Dacarbazine Nitrogen mustard	استفراغ در تقریباً تمامی بیماران تحت درمان
Moderate	Carboplatin Anthracyclines Cyclophosphamide Irinotecan	استفراغ در بیش از ۷۰ درصد بیماران
Low	Mitoxantrone Taxanes	استفراغ در ۷۰ - ۱۰ درصد بیماران
Minimal	Hormones Vinca alkaloids Bleomycin	استفراغ در کمتر از ۱۰ درصد بیماران

■ پاتوفیزیولوژی

به شمار می‌آید. در طول یک صد سال اخیر اصطلاحات «مرکز استفراغ یا VC» و «CTZ»^۲ و نقش این مراکز در بروز این رفلکس مشخص شده‌اند (شکل ۱). «مرکز

استفراغ یک رفلکس محافظت‌کننده از انسان در مقابل عوامل سمی است. بنابراین، استفراغ یک پیامد طبیعی درمان با اغلب داروهای ضدسرطان



شکل ۱ - پاتوفیزیولوژی CINV و مراکز دخالت‌کننده در القای استفراغ VC و CTZ

□ **Delayed CINV:** بروز تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی از ۲۴ ساعت تا ۱۲۰ ساعت پس از شیمی درمانی

□ **Refractory CINV:** بروز تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی با وجود استفاده پیشگیرانه از داروهای ضد استفراغ

داروهای سائوتوکسیک با اتصال مستقیم به گیرنده‌های دخیل در استفراغ عمل نمی‌کنند اما از طریق آزادسازی واسطه‌هایی (ترانسمیترهایی) مثل Substance P، 5HT و دوپامین آغازگر رفلکس استفراغ می‌شوند (شکل ۲).

تحریکات منجر به استفراغ (در اثر تجویز داروهای شیمی درمانی) از سه طریق اعمال می‌شوند:

■ پایانه‌های واگ در ناحیه گوارش (شکمی). شمار زیادی از گیرنده‌ها من جمله 5HT₃ نوروکینین - ۱ و Cholecystinin-1 در ناحیه پایانی واگ پراکنده‌اند. این گیرنده‌ها به سلول‌های

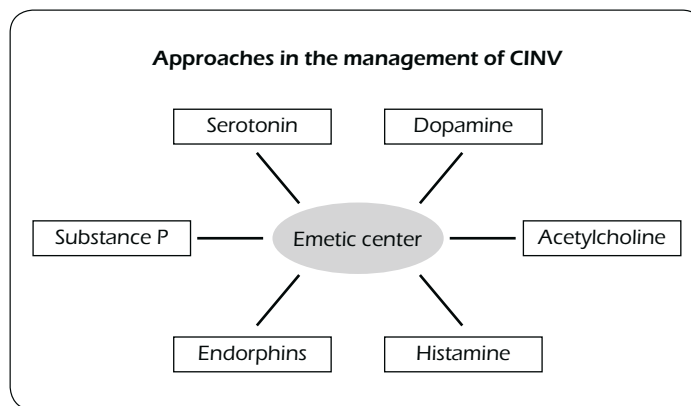
شیمیایی ماشه‌چکان» استفراغ در خارج از منطقه BBB یا سدخونی - مغزی قرار دارد بنابراین، قادر به دریافت محرک‌های استفراغ‌زا است که حاصل سایتو - توکسین‌های موجود در خون و مایع نخاعی می‌باشند. گیرنده‌های شناخته شده‌ای در این مرکز ایفای نقش می‌کنند که شماری از آن‌ها عبارتند از: 5-HT₃ نوروکینین - ۱ (NK-1)، دوپامینی D₂ - موسکارینی (M) و ...

■ چند تعریف

□ **تهوع (Nausea):** یک احساس ناخوشایند که اغلب بیش از بروز استفراغ رخ می‌دهد.

□ **استفراغ (Emesis = Vomiting):** تخلیه با فشار محتویات معده و در موارد اندکی روده

□ **Acute CINV:** بروز تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی در کمتر از ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی



شکل ۲ - محرک‌های موثر بر مرکز استفراغ

انترو - اندوکراین (entroendocrine) واقع در مخاط GI منطقه ابتدایی روده باریک نزدیک‌اند که حاوی مدیاتورهای موضعی متعددی هستند (سروتونین - Substance P و کله‌سیستوکینین). داروهای ضدسرطان یا از طریق مکانیسم‌های مستقیم مخاطی و یا با واسطه مکانیسم‌های برآمده از پیامدهای خونی (blood-born) شیمی درمانی مثل رادیکال‌های آزاد تولید شده، موجب تحریک سلول‌های انتروکرومافین برای آزادسازی میانجی‌هایی می‌شوند که با متصل شدن به گیرنده مربوط به خودشان بر روی رشته‌های واگ مستقر در همان ناحیه، نشانه‌های تحریکی خود را به ناحیه دور سال تنه مغز و مقدماً NTS (Nucleus Tractus Solitarius) و پس از آن به AP (Area Postrema) ارسال می‌کنند (این دو مجموعه را Dorsal Vagal Complex می‌نامند). در مجموعه اخیر است که گیرنده‌های بسیاری از واسطه‌های عصبی دخیل در استفراغ استقرار یافته‌اند (شکل ۳).

■ دومین محل دریافت سیگنال‌های منجر به استفراغ ناحیه Postrema (AP) مستقر در کف بطن چهارم است. ناحیه‌ای از مغز که BBB در آنجا نسبت به محرک‌ها نفوذپذیر است.

ناحیه AP را با CTZ یا Chemoreceptor trigger zone نیز می‌شناسند.

مطالعات حیوانی نشان داده که اوبیویدها و نیز آگونیست‌های دوپامینی می‌توانند از طریق اتصال به این ناحیه موجب القای استفراغ بشوند. پیامدهای برآمده از روده یا متابولیت‌های عوامل شیمی درمانی دخیل در ایجاد استفراغ بخشی از اثرات خود را از

طریق تحریک این ناحیه اعمال می‌کنند. ■ سومین بخشی که می‌تواند در CINV نقش داشته باشد مراکز مستقر در بخش‌های بالاتر CNS مستقر در ساختار Limbic forebrain مثل آمیگدال است.

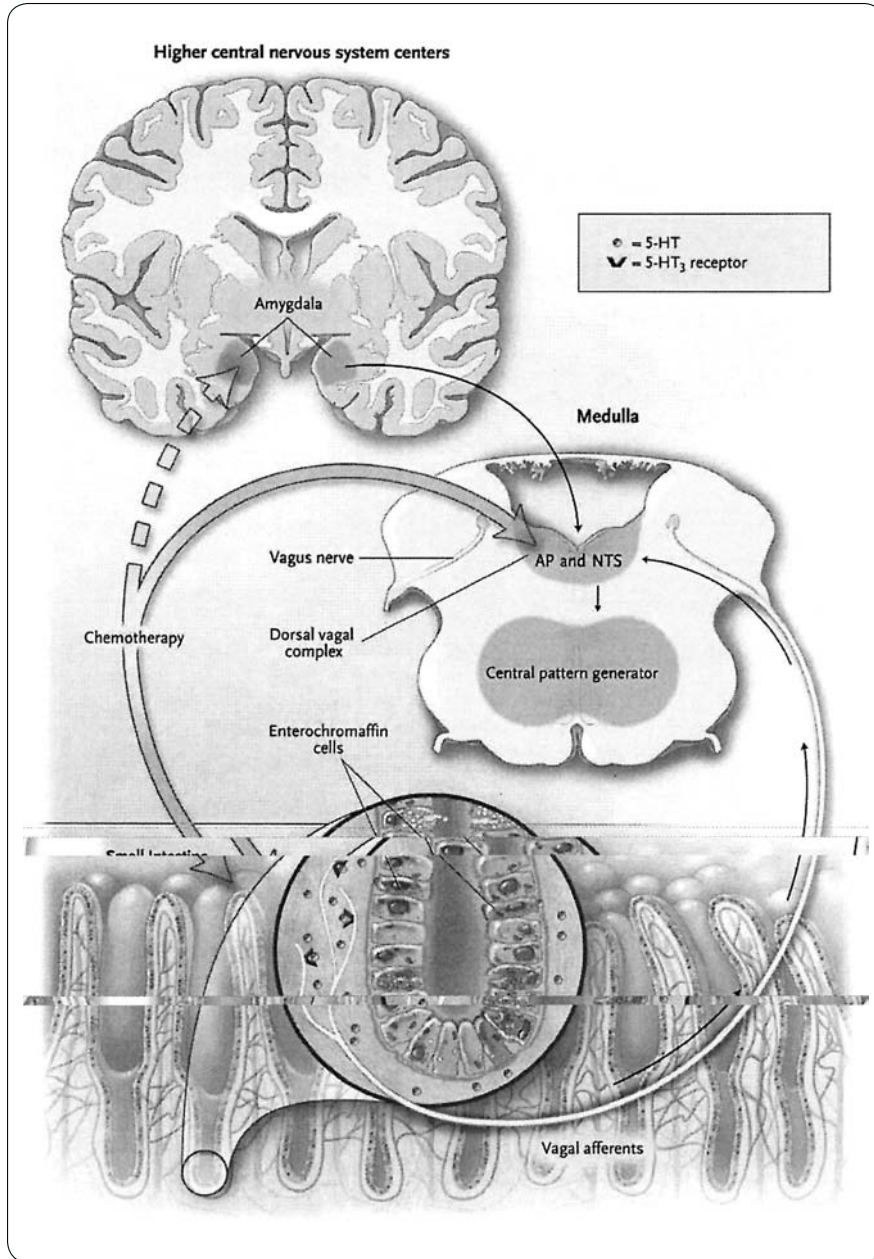
■ داروهای ضد استفراغ

در یک روند تکاملی از داروهای ضد دوپامینی دهه پنجاه به آنتاگونیست‌های نوروکینینی در هزاره سوم رسیده‌اند (جدول ۲).

□ آنتاگونیست‌های دوپامینی

تا قبل از معرفی سیس‌پلاتین در اواخر ۱۹۶۵ داروهای ضد استفراغ منحصر به آنتاگونیست‌های گیرنده D2 - دوپامینی می‌شد که همراه با کورتیکواستروئیدها (دگزامتازون) مورد استفاده قرار می‌گرفت.

کلرپرومازین، پروکلرپرازین، هالوپریدول دومپریدون و متوکلوپرامید داروهایی بودند که در شیمی درمانی از آن‌ها استفاده می‌شد، هرچند هیچ کدام از این داروها را به عنوان داروی ضد استفراغ طراحی نکرده بودند. این داروها با دوزهای معمول تا حدودی اثر ضد استفراغ و البته مقادیر بیشتری عوارض جانبی داشتند. متوکلوپرامید با دوز خوراکی ۲۰ mg - دوز مرسوم به کار گرفته شده - بهتر از دارونما اثر نمی‌کرد اما با دوز ۰/۵ mg/kg در بیماران اثر ضد استفراغی داشت ولی با چنین مقدار مصرفی عوارض اکسترایرامیدال آن ظاهر می‌شد و نیاز به تجویز داروهایی مثل آنتی‌کولینرژیک‌ها (مشخصاً Biperidine) برای رفع عارضه الزامی می‌شد.



شکل ۳ - مسیرهایی که از طریق آن‌ها داروهای شیمی درمانی می‌توانند ایجاد استفراغ کنند

جلوگیری از تهوع و استفراغ دقیقاً روشن نشده است.

□ آنتاگونیست گیرنده سروتونینی 5-HT₃

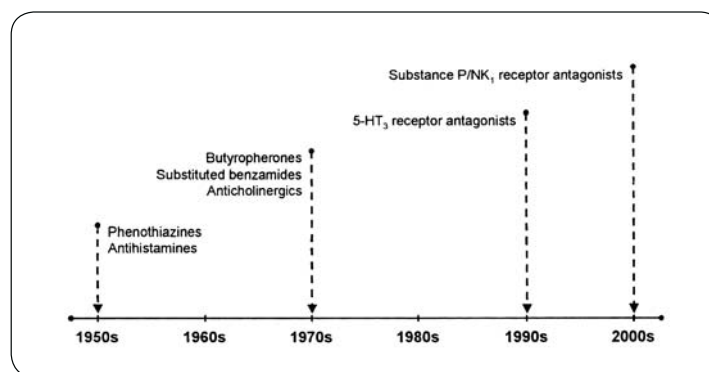
تامل بر نتایج این بررسی که دوزهای بالای متوکلوپرامید در پیشگیری از استفراغ ناشی از سیس پلاتین در مقایسه با پروکلرپرازین و دارونما موثرتر بود و در سال ۱۹۸۱ منتشر گردید، روشن ساخت که چنین دوزی از متوکلوپرامید علاوه بر انسداد گیرنده D₂، می تواند گیرنده 5-HT₃ را نیز مسدود نماید. این جرعه روشنگر مسیری شد که به تولید آنتاگونیست های گیرنده سروتونینی (5-HT₃) انجامید. در سال ۱۹۹۰ اولین آنتاگونیست اختصاصی 5-HT₃ با نام ondansetron مورد تایید قرار گرفت. پس از آن داروهای دیگری از این خانواده روانه بازار دارویی آمریکا شدند: Granisetron، Tropisetron، Dolasetron و Palonosetron. در جدول (۳) انواع داروهای آنتاگونیست 5-HT₃، میزان تمایل شان برای اتصال به گیرنده، نیمه عمر و ... را ملاحظه می کنید.

جایگاه فعلی داروهای آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی در CINV، استفاده از آن ها در بیمارانی است که با وجود استفاده از داروهای ضد استفراغ هنوز از تهوع و استفراغ شیمی درمانی در عذاب هستند. افزودن این دارو به داروهای به کار رفته در موارد تهوع و استفراغ مقاوم مفید است.

□ کورتیکواستروئیدها

عضو شاخص و قابل استفاده این خانواده دگزامتازون است. در یک بررسی جامع نگر این گونه نتیجه گیری شد که دگزامتازون به نحو معنی داری موجب کاهش تهوع و استفراغ حاد و تاخیری می شود. این دارو معمولاً همراه با سایر داروهای ضد استفراغ مثل آنتاگونیست های 5HT₃ و نیز آنتاگونیست های گیرنده NK-1 به کار می رود.

برای مقابله با اثر استفراغ آور داروی به شدت استفراغ آوری³ (HEC) مثل سیس پلاتین یک دوز منفرد وریدی ۱۲ میلی گرمی دگزامتازون لازم خواهد بود. هرچند مکانیسم اثر این دارو در

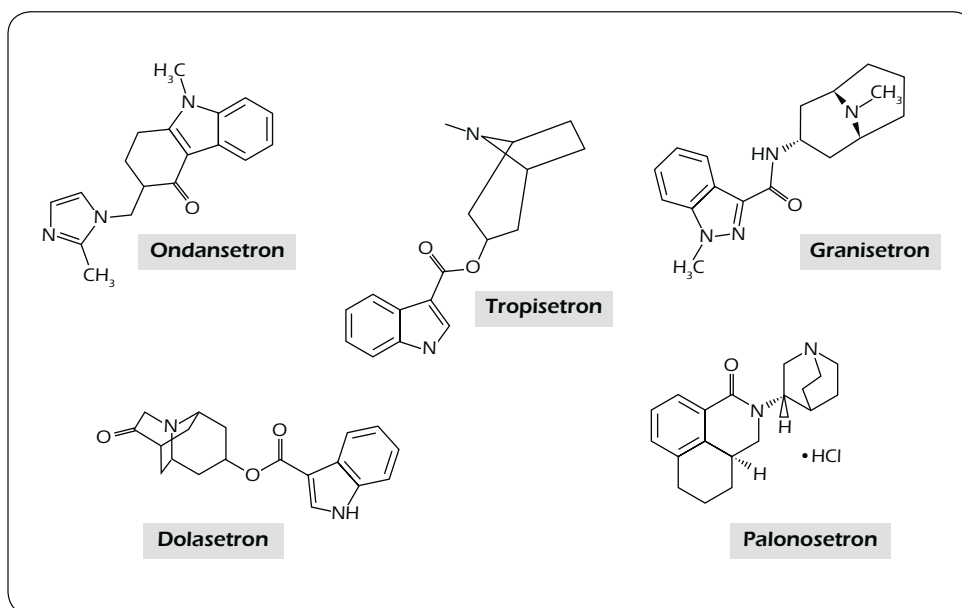


جدول ۲ - روند تکاملی داروهای ضد استفراغ

جدول ۳ انواع آنتاگونیست‌های 5-HT₃ و بعضی از خصوصیات آن‌ها

Anti-emetic	Receptor-binding affinity pKi[-log(Ki)]	t _{1/2} hours	Clinical dose mg orally/intravenously
Ondansetron	8.07	4-6	16/8
Granisetron	8.42	5-8	2/1
Tropisetron	8.81	7-9	5/5
Dolasetron	7.73	7	200/100
Palonosetron	10.45	38-40	0.25

در آغاز عرضه، داروهای اندانسترون و گرانسترون سه وعده در روز تجویز می‌شدند، در همان روز آغاز شیمی درمانی و بعد با دوز کمتری در دو روز بعدی ادامه پیدا می‌کردند. امروزه اما همه این دسته از داروها را به صورت دوز منفرد (اعم از خوراکی یا تزریقی) به کار می‌برند



شکل ۴ - فرمول آنتاگونیست‌های 5-HT₃

بود و قادر نبود تا از سدهای بیولوژیکی عبور کند و به گیرنده‌های NK-1 دست پیدا کند. اولین مولکول غیرپپتیدی در ۱۹۹۱ ساخته شد و در ۱۹۹۷ تحت کارآزمایی بالینی قرار گرفت. از میان مولکول‌های متعددی که به عنوان آنتاگونیست NK-1 ساخته شدند تنها Aprepitant وارد بازار شد دومین مولکول یعنی Casopitant در مرحله سوم کارآزمایی بالینی قرار دارد. بررسی‌های بالینی بیانگر آن است که اپرپیتانت می‌تواند هر دو مرحله حاد و تاخیری CINV را مهار کند. اثر دارو خصوصاً در مهار استفراغ تاخیری چشمگیر بوده است. تجویز این دارو با سترون‌ها (آنتاگونیست‌های 5-HT₃) و نیز دگزامتازون با رژیم‌های شیمی درمانی به شدت استفراغ‌آور با موفقیت از بروز استفراغ جلوگیری کرده است.

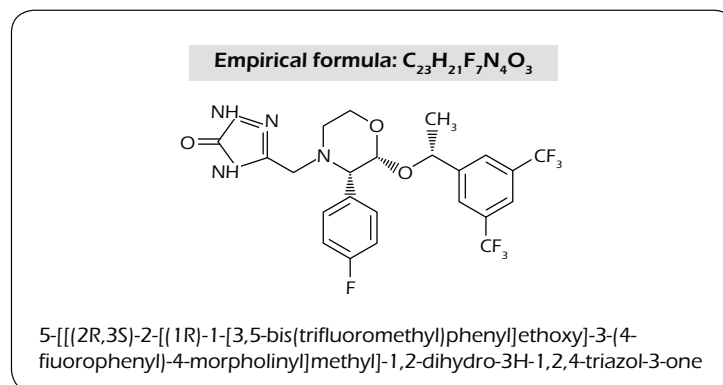
ماده P - به گروه تاکی‌کینین‌ها - با ساختار پپتیدی - تعلق دارد. دو عضو دیگر این خانواده نوروکینین‌های A و B هستند. این مواد به عنوان

این داروها در فاز حاد موثر اما برای فاز تاخیری استفراغ فاقد کارایی هستند. داروی استثنایی در این میان Palonosetron است که به علت نیمه عمر بسیار طولانی (حدود ۴۰ ساعت) از سوی FDA برای درمان فازهای تاخیری داروهای شیمی درمانی با خاصیت استفراغ‌آور متوسط⁴ (MEC) مورد تایید قرار گرفته است (شکل ۴).

عوارض جانبی این دارو در ۱۰ درصد بیماران به صورت بیوست و سردرد ظاهر می‌شود.

□ آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین - ۱ (NK-1)

دومین دسته از داروهایی که به منظور استفاده به عنوان ضد استفراغ طراحی و به بازار عرضه شدند آنتاگونیست‌های گیرنده NK-1 هستند. لیگاند اصلی این گیرنده‌ها Substance-P در سال ۱۹۳۱ جداسازی شد اما خالص کردن آن تا ۱۹۷۰ طول کشید. در سال ۱۹۸۴، به اولین آنتاگونیست این گیرنده دست یافتند که مولکول پپتیدی بزرگی



شکل ۵ - فرمول شیمیایی Aprepitant

۱۲۵ میلی گرم دارو تجویز می‌شود. در روزهای دوم و سوم تجویز دوز ۸۰ میلی گرمی کافی خواهد بود. تجویز هم‌زمان آن با آنتاگونیست‌های 5-HT₃ و دگزامتازون توصیه می‌شود.

عوارض جانبی این دارو سکسکه، اسپهال، سوزش پشت جناغ سینه و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی ذکر شده است.

■ توصیه‌های نهایی

■ برای پیشگیری از CINV، داروی ضد استفرغ باید نیم تا سه ساعت قبل از شیمی درمانی تجویز شود.

■ در حین شیمی درمانی وضعیت تهوع و استفرغ بیمار تحت نظر باشد.

■ توجه به عوارض جانبی تمامی داروهای تجویزی ضروری است.

واسطه عصبی در CNS و نیز در GIT (ترانسمیتر در سیستم عصبی روده و نیز هورمون موضعی) حضور دارند. علاوه بر دخالت این عوامل در تهوع و استفرغ، در بعضی رفتارها مثل اضطراب و افسردگی نیز دخالت می‌کنند. لیگاند اصلی گیرنده NK-1 ماده P به شمار می‌آید این گیرنده با تراکم زیاد در NTS و نیز هسته حرکتی دورسال واگ و در شاخه‌های واگ GIT حضور دارند.

■ Aprepitant

آنتاگونیست غیرپپتیدی گیرنده NK-1 که به صورت خوراکی تجویز می‌شود (شکل ۵).

فراهمی زیستی این دارو ۶۰ تا ۶۵ درصد است و ظرف ۴ ساعت پس از مصرف خوراکی به T_{max} خود می‌رسد. دارو از سدخونی - مغزی (BBB) و نیز از سد جفتی عبور می‌کند.

این دارو در کبد و توسط آنزیم CYP3A4 متابولیزه و از طریق ادرار و مدفوع (هر یک ۵۰ درصد) دفع می‌شود. در نتیجه، داروهایی که با این آنزیم کبدی متابولیزه می‌شوند، می‌توانند با آن تداخل ایجاد کنند. بنابراین، از مصرف هم‌زمان چنین داروهایی به طور هم‌زمان باید خودداری شود.

■ شیوه تجویز و مقدار توصیه شده

FDA در سال ۲۰۰۳ اپرپیتانت را برای پیشگیری از CINV حاد و تاخیری به صورت دوز منفرد یا تکراری داروهای شیمی درمانی به شدت استفرغ‌آور تایید کرد.

به بیمار در روز اول و قبل از آغاز شیمی درمانی

زیر نویس‌ها

1. Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting
2. Chemoreceptor Trigger Zone
3. Highly Emetogenic Chemotherapy
4. Moderately Emetogenic Chemotherapy

منابع

1. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2005; 358: 2482-2491.
2. Herrstedt J. Chemotherapy - Induced Nausea and Vomiting: ESMO Clinical recommendations for prophylaxis. Ann Oncol 2007; 18: 83-85.
3. Olver UN. Update on anti-emetics for chemotherapy Induced emesis. Internal Med J 2005;35: 478-481.
4. Navari RM. Pathogenesis - based treatment of chemotherapy Induced Nausea and Vomiting: New Agent. J Support Oncol 2003; 1: 89-103.