



مروری بر درمان عارضه مهار مغز استخوان (Myelosuppression) ناشی از شیمی درمانی

دکتر خیرالله غلامی، دکتر طاهر انتظاری ملکی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ نوتروپنی

نوتروپنی معمولاً به سطح گلبول‌های سفید پایین‌تر از ۳۰۰۰ میلی‌متر مکعب یا سطح نوتروفیل تام (ANC) زیر ۱۵۰۰ سلول بر میلی‌متر مکعب اطلاق می‌گردد که در این شرایط خطر ابتلا به انواع عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و قارچی افزایش پیدا می‌کند. علائمی مثل تب گلو درد و سرماخوردگی می‌تواند ناشی از همین وضعیت باشد.

□ آموزش بیماران

- ۱ - اجتناب از تماس نزدیک با افرادی که سرماخوردگی یا سایر بیماری‌های مسری مثل پنومونی و یا آبله مرغان و ... دارند.
- ۲ - عدم مصرف میوه و سبزیجات نشسته و عدم تماس با گل‌ها و گیاهان تازه

■ مهار مغز استخوان (Myelosuppression)

مهار مغز استخوان شایع‌ترین عارضه محدودکننده شیمی‌درمانی است. اگرچه این شرایط معمولاً برگشت‌پذیر است ولی می‌تواند سبب بروز مشکلاتی از قبیل عفونت و خونریزی شود. شایع‌ترین تظاهرات مهار مغز استخوان شامل آنمی، نوتروپنی و ترومبوسایتوپنی می‌باشد. اکثر داروهای شیمی‌درمانی معمولاً بعد از ۷-۵ روز از شروع درمان سبب افت سطح گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها می‌شوند و این کاهش بعد از ۱۰-۷ روز به کمترین میزان خود می‌رسد و معمولاً بعد از ۲۶-۱۴ روز برطرف می‌گردد. عارضه نوتروپنی و ترومبوسایتوپنی معمولاً با نیتروزاوره‌ها شدید و بعد از ۶-۴ هفته ایجاد می‌شود.

۳- عدم تماس با حیوانات اهلی و فضولات آن‌ها
به منظور اجتناب از عفونت‌های باکتریایی و قارچی
۴- عدم تماس با آب‌های راکد به علت رشد
باکتری در آن‌ها

۵- استحمام روزانه و شستن پوست و ماساژ آن
۶- رعایت مرتب بهداشت دهان و دندان
۷- تخلیه مثانه هر ۴ ساعت یک بار
۸- عدم استفاده از شیاف، انما، دوش و
تامپون‌های مقعدی

۹- رعایت نظافت و شستشوی مقعد بعد از هر
نوبت اجابت مزاج
۱۰- کوتاه کردن و تمیز کردن مرتب ناخن‌ها
و شستن صحیح دست‌ها

۱۱- مصرف غذاهای پرپروتئین و پرکربوهیدرات
در صورت عدم وجود ممانعت
۱۲- مصرف حداقل ۸ لیوان آب روزانه
۱۳- عدم مصرف گوشت و میوه و سبزیجات
خام و نپخته

□ پیشگیری

قبلاً کاهش دوز (معمولاً ۲۵ درصد) در
دوره‌های بعد درمان در بیمارانی که تب نوتروپنی
را تجربه می‌کردند، توصیه می‌شد ولی این روش
سبب کاهش پاسخ به درمان و کاهش شانس
زنده ماندن بیشتر، در بیمارانی می‌شود. بنابراین
فاکتورهای محرک رشد کلونی (CSFs) را به صورت
پروفیلاکسی می‌توان تجویز نمود.

براساس دستورالعمل American Society of
Clinical Oncology (ASCO)، پروفیلاکسی با
CSFs در تمام بیمارانی که احتمال بروز تب نوتروپنی
با مصرف داروهای شیمی‌درمانی در آن‌ها حدود ۲۰
درصد می‌باشد توصیه می‌شود. مصرف CSFs در این

بیماران سبب کاهش بروز تب نوتروپنی؛ کاهش
میزان بستری شدن در بیمارستان و کاهش مصرف
آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف می‌شود.

■ دوز شروع فیلگراستیم (فاکتور محرک رشد
گرانولوسیت‌ها یا G-CSF) ۵ میکروگرم به ازای
هر کیلوگرم از وزن بدن در روز به صورت زیرجلدی
(SC) می‌باشد.

■ دوز شروع سارگراموستیم (فاکتور محرک
رشد گرانولوسیت و منوسیت یا GM-CSF) ۲۵۰
میکروگرم به ازای هر متر مربع در روز به صورت
زیرجلدی (SC) می‌باشد.

■ دوز شروع پگ فیگلراستیم به صورت ۶mg در
هر دوره درمان به صورت زیرجلدی (SC) می‌باشد.
با توجه به اشکال دارویی متفاوت این داروها و
طبق توصیه ASCO دوز G-CSF برای بیمارانی زیر
۷۵ کیلوگرم، ۳۰۰ میکروگرم روزانه و برای افراد
بالای ۷۵ کیلوگرم، ۴۸۰ میکروگرم روزانه می‌باشد
و دوز GM-CSF برای افراد زیر ۶۰ کیلوگرم، ۲۵۰
میکروگرم روزانه و برای افراد بالای ۶۰ کیلوگرم
۵۰۰ میکروگرم روزانه می‌باشد.

با توجه به افت حدوداً ۵۰ درصد از میزان
نوتروفیل‌ها بعد از قطع CSFs، کارخانه‌های سازنده
طول درمان با فیلگراستیم و سارگراموستیم را
تا رسیدن به سطح نوتروفیل تام (ANC) بالای
۱۰۰۰۰ سلول در هر میلی‌متر مکعب پیشنهاد
می‌کنند. طبق توصیه ASCO طول درمان کوتاه‌تر
در نظر گرفته می‌شود تا طول درمان و هزینه درمان
کاهش پیدا کند. بیشتر متخصصان در ANC بالای
۲۰۰۰-۴۰۰۰ میکروگرم روزانه تصمیم به قطع
CSFs می‌کنند.

عارضه G-CSF دردهای گذرای استخوانی

۶ - اجتناب از مصرف داروهایی که سبب تشدید خونریزی و طولانی‌تر کردن آن می‌شوند. مثل استروئیدها، داروهای NSAID و OTC حاوی آسپیرین. در صورت لزوم استفاده از این داروها، باید به همراه آنتی‌اسیدها، مسددهای H2 و داروهای PPI یا همراه غذا مصرف نمایند.

۷ - استفاده از مسواک‌های نرم و اجتناب از مصرف نخ دندان

۸ - استفاده از لوبریکانت‌های محلول در آب برای مقاربت جنسی و اجتناب از مقاربت در پلاکت زیر ۵۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب

□ درمان

آپرلوکین (Oprelvekin) سبب کاهش ۲۰ درصدی در نیاز به تزریق پلاکت می‌شود دوزاژ آن ۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به صورت زیرجلدی (SC) تا زمانی که سطح پلاکت به بالای ۵۰۰۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب برسد یا ۲۱ روز بعد از شیمی‌درمانی می‌باشد. عوارض جانبی آن خفیف و متوسط می‌باشد و شامل ادم محیطی، دیس پنه و افیوژن پلور می‌باشد. با توجه به این که تنها ۲۰ درصد بیماران به آپرلوکین پاسخ می‌دهند، مزیت آن به هزینه آن باید سنجیده شود به خصوص مطالعه‌ای جهت مقایسه این دارو با تجویز پلاکت در حال حاضر نداریم.

■ آنمی

آنمی معمولاً نسبت به اختلال سایر اجزای خون نگران‌کننده نمی‌باشد و عامل محدودکننده مقدار مصرف داروهای شیمی‌درمانی نمی‌باشد و به ندرت در اثر شیمی‌درمانی تنها رخ می‌دهد. معمولاً به آهستگی رخ می‌دهد، زیرا نیمه عمر گلبول‌های

می‌باشد که با داروهای ضد درد کنترل می‌شود.

□ درمان

با توجه به این که CSFs سبب کاهش مدت زمان نوتروپنی و کاهش زمان بستری شدن بیماران می‌شوند ولی روی میزان مرگ تأثیر ندارند و منفعت نسبت به هزینه درمان باید سنجیده شود. بنابراین، ASCO به طور معمول مصرف CSFs را توصیه نمی‌کند. بنابراین بیماران با عامل خطر بالا و به همراه تب نوتروپنی (سن بالای ۶۵ سال پنومونی، عفونت‌های قارچی، افت فشارخون سندروم سپسیس و بیماری‌های کنترل نشده) می‌توانند از مصرف CSFs سود ببرند. طول مدت درمان ۱۴ روز یا ANC بالای ۱۰۰۰۰ می‌باشد.

■ ترومبوسیتوپنی

ترومبوسیتوپنی معمولاً به پلاکت زیر $50000/mm^3$ اطلاق می‌شود که به صورت کبودی و خونریزی در مخاط، پوست، دستگاه گوارش، دستگاه تناسلی و تنفسی و ... بروز می‌کند.

□ آموزش بیماران

۱ - فراهم کردن محیط مناسب زندگی جهت جلوگیری از صدمه و افتادگی
۲ - استفاده از شل‌کننده‌های مدفوع جهت جلوگیری از سفتی مدفوع و آسیب و خونریزی از مقعد

۳ - مصرف غذاها پرفیبر و نوشیدن مایعات جهت جلوگیری از یبوست

۴ - کاهش یا به تأخیر انداختن اعمال جراحی و اعمال پزشکی

۵ - عدم استفاده از وسایل تیز مثل تیغ جهت اصلاح صورت، استفاده از ماشین ریش تراش

قرمز ۱۲۰ روز است و در مقایسه با نوتروفیل‌ها (۴ روز) و پلاکت‌ها (۱۰ روز) بیشتر می‌باشد. علائم آنمی شامل افت هموگلوبین، خستگی افت فشارخون، کوتاه شدن تنفس، تاکی پنه تاکی‌کاردی، سردرد خواب‌آلودگی و تحریک‌پذیری می‌باشد. عارضه ناشی از شیمی درمانی بر روی گلبول‌های قرمز اغلب به صورت ماکروسیتوز و آنیزوسیتوز می‌باشد. و آنمی در این بیماران ثانویه به سایر بیماری‌های زمینه‌ای می‌باشد.

آموزش بیماران

۱- تشویق بیماران به مصرف غذاهای حاوی آهن، ویتامین‌ها و املاح معدنی مثل گوشت سبزیجات و حبوبات

۲- توجه به استفاده از مکمل‌های حاوی آهن و ویتامین‌ها

۳- توجه به استراحت و خواب کافی به بیماران و کاهش فعالیت‌های روزانه

۴- توصیه به ورزش و تحرک کافی

درمان

اریتروپوئیتین سبب بهبود آنمی ناشی از شیمی‌درمانی و کاهش نیاز به تجویز خون و افزایش کیفیت زندگی بیماران می‌شود. در حال حاضر دو نوع عامل تحریک‌کننده ساخت اریتروپوئیتین (ESA) در آمریکا وجود دارند.

۱- اریتروپوئیتین نوترکیب یافته انسانی

(r-HUEPO, Epoetin-α): که دوزهای متفاوتی برای

آن پیشنهاد می‌شود. پیشنهاد معمول ۱۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت سه بار در هفته است که به دوز ویال که ۱۰۰۰۰ واحدی است گرد می‌شود. دوز پیشنهادی بالای ۴۰۰۰۰ واحدی به صورت یک بار در هفته است که موثر و هم‌راحت

می‌باشد. طول درمان با این دوزها معمولاً ۴ هفته است و در صورت افزایش هموگلوبین کمتر از ۱g/dL دوز را می‌توان تا ۳۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت سه بار در هفته یا ۶۰۰۰۰ واحدی یک بار در هفته افزایش داد. طول درمان تا ۸ هفته است و در صورت عدم پاسخ به درمان در عرض ۸-۶ هفته درمان قطع می‌گردد. زیرا تنها ۵۰ درصد بیماران به اریتروپوئیتین پاسخ می‌دهند.

۲- Darbepoetin-α (Aranesp): که از

سلول‌های تخمدان موش چینی با تکنولوژی DNA نوترکیبی ساخته می‌شود و نیمه عمر آن سه برابر اریتروپوئیتین و از نظر قدرت قوی‌تر است.

دوز شروع مورد تأیید، ۲/۲۵FDA میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در هفته یا ۵۰۰ میکروگرم زیرجلدی (SC) هر سه هفته می‌باشد.

در صورت عدم پاسخ به درمان در عرض ۶ هفته دوز را تا ۴/۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت هفتگی می‌توان افزایش داد.

این دو دارو وقتی که بیماران سرطانی تحت درمان با شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند و هموگلوبین‌های آن‌ها به کمتر از ۱۰g/dL می‌رسد، کاربرد دارند. همچنین مصرف آن‌ها در سطح هموگلوبین‌های بالای ۱۲g/dL سبب بروز عوارض ترومبومبولی افزایش مرگ می‌گردد.

منابع

1. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2013: 2110-2114.

2. David S, Fischer Henry J, Durivage M, Tish Knobf, Nancy Beaulieu. The Cancer Chemotherapy Handbook. 2nd ed. Elsevier: 2003, Chapter 5