



نگاهی به عوارض شایع داروهای شیمی درمانی

دکتر زهرا جهانگرد رفسنجانی^۱، دکتر نفیسه بناها^۲

۱. داروساز بالینی

۲. دکتر داروساز

■ مقدمه

عوارض ناشی از داروهای شیمی درمانی داروسازان می‌توانند نقش مؤثری داشته باشند و در کنار سایر اعضای کادر درمان در پیش‌گیری و درمان عوارض کمک نمایند اما بسیاری از داروسازان به اونکولوژی و درمان سرطان به‌صورت یک حوزه تخصصی می‌نگرند و مدیریت بیماران سرطانی را نیازمند آموزش تخصصی می‌دانند. یک مطالعه از داروسازان عمومی شاغل در داروخانه‌های شهری کانادا نشان داد که تنها ۱۸ درصد آنان آمادگی مدیریت عوارض شیمی درمانی را دارند.

داروهای شیمی درمانی به موازات تأثیر خود روی سلول‌های سرطانی عوارض مختلفی را باعث می‌شوند که در نتیجه، آسیب آن‌ها به سلول‌های طبیعی بدن می‌باشد. عوارض ناشی از این داروها را می‌توان به‌طور کلی به سه دسته عوارض شایع و حاد (که بیشتر سلول‌های بدن با سرعت تکثیر زیاد را درگیر می‌کند)، عوارض خاص اعضا (مثل نارسایی کلیوی و...) و عوارض دیررس مثل ایجاد بدخیمی‌های ثانویه تقسیم بندی نمود. در مدیریت

مدیریت عوارض شیمی‌درمانی به عوامل متعددی بستگی دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- * نوع و مقدار داروی شیمی‌درمانی
 - * بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای مصرفی
 - * هدف از شیمی‌درمانی (درمانی یا تسکینی)
 - * دریافت مواردی هم‌چون داروهای ضدتهوع و یا فاکتور محرک کولونی گرانولوسیتی (G-CSF) جهت پیشگیری از عوارض
 - * تعداد شیمی‌درمانی یا سایر درمان‌ها هم‌چون پرتودرمانی (Radiotherapy)
- در ادامه نگاهی به شایع‌ترین عوارض شیمی‌درمانی داشته‌چگونگی پیش‌گیری و درمان آن‌ها می‌پردازیم.

■ تهوع و استفراغ

تهوع و استفراغ ایجاد شده توسط شیمی‌درمانی (CINV) عارضه‌ای شایع است که اکثر بیماران آن را تجربه می‌کنند. کلید اصلی کنترل این عارضه در پیشگیری است. با این‌که بسیاری از درمان‌های شیمی‌درمانی همراه با داروهای ضدتهوع هستند، اما همچنان بسیاری از بیماران دچار این عارضه می‌گردند. بعضی از بیماران ممکن است در چندین ساعت اولیه شیمی‌درمانی دچار این عارضه شوند که به آن تهوع و استفراغ حاد می‌گویند و بعضی دیگر ممکن است چندین روز بعد از انجام شیمی‌درمانی این عارضه را تجربه کنند که به آن تهوع و استفراغ تاخیری می‌گویند. داروهای ضدسرطان با تحریک گیرنده‌های سروتونین و دوپامین در دستگاه گوارش، تحریک Chemoreceptor trig-

بسیاری از درمان‌های دارویی سرطان امروزه به‌صورت خوراکی بوده و بسیاری از آن‌ها به‌صورت سرپایی تجویز می‌شوند که این بدان معنا است که یک بیمار مبتلا به سرطان برای تهیه داروی خود به داروخانه‌های شهری مراجعه کرده و این انتظار وجود دارد که داروسازان قادر به انجام مشاوره به این‌گونه از بیماران باشند. بنابراین، بهتر است داروسازان شاغل در داروخانه‌های شهری اطلاعات خود در مورد داروهای شیمی‌درمانی و کنترل عوارض ناشی از آن‌ها را فرا گیرند.

هدف شیمی‌درمانی انهدام سلول‌های سرطانی است. داروهای شیمی‌درمانی به‌طور سنتی از طریق کشتن سلول‌هایی که سرعت تقسیم بالایی دارند، اثر خود را اعمال می‌کنند اما همچنان که سلول‌های سرطانی را که دارای رشد سریع هستند نابود می‌کنند، به سلول‌های سالمی که رشدشان سریع است نیز آسیب می‌رسانند. به‌عنوان مثال، آسیب به سلول‌های خونی سالم، می‌تواند منجر به بروز عوارضی چون خستگی و عفونت شود.

شیمی‌درمانی هم‌چنین می‌تواند منجر به آسیب رسیدن سلول‌هایی شود که غشای موکوزی را در سراسر بدن تشکیل داده‌اند. بنابراین زخم‌های دهانی، اسهال و سایر مشکلات مرتبط با دستگاه گوارش نیز با این داروها بسیار شایع است. آسیب به فولیکول مو نیز موجب ریزش مو می‌گردد. هر بیمار مبتلا به سرطان، به شیمی‌درمانی و عوارض جانبی مرتبط با آن به‌طور متفاوتی پاسخ می‌دهد. با کنترل عوارض جانبی شیمی‌درمانی، درمان برای بسیاری از بیماران راحت‌تر خواهد بود. مدیریت این عوارض راهی برای اطمینان از درمان بهینه است.

طبق این تقسیم بندی داروهایی که در بیشتر از ۹۰ درصد بیماران ایجاد تهوع می نمایند، داروهای تهوع آور با خطر بالا تلقی می شوند، داروهایی که در بین ۳۰ تا ۹۰ درصد بیماران تهوع ایجاد می کنند داروهای با خطر تهوع آوری متوسط، داروهایی که در بین ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران تهوع ایجاد می کنند با خطر تهوع آوری پایین و داروهایی که کمتر از ۱۰ درصد ایجاد تهوع می کنند، در گروه داروهای

ger zone در بصل النخاع از طریق گیرنده های سروتونین، دوپامین و NK1 و هم چنین تحریک مناطق بالاتر در سیستم اعصاب مرکزی، در نهایت منجر به ایجاد تهوع استفراغ از طریق تحریک مرکز تهوع در بصل النخاع می شوند. به طور کلی، داروهای شیمی درمانی از نظر شدت ایجاد تهوع در ۴ گروه قرار می گیرند که در جدول (۱) آورده شده اند.

جدول ۱ - تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی بر اساس خطر بروز تهوع و استفراغ

Emetic Risk	Agent	
High	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazine	Dactinomycin Mechlorethamine Streptozotocin
Moderate	Azacididine Alemtuzumab Bendamustine Carboplatin Cyclophosphamide $< 1,500 \text{ mg/m}^2$ Cytarabine $> 1,000 \text{ mg/m}^2$ Daunorubicin*	Doxorubicin* Epirubicin* Idarubicin* Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin
Low	Fluorouracil Bortezomib Cabazitaxel Catumaxomab Cytarabine $< 1,000 \text{ mg/m}^2$ Docetaxel Doxorubicin HCL liposome injection Etoposide Gemcitabine Ixabepilone	Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Temsirolimus Topotecan Trastuzumab
Minimal	2 - Chlorodeoxyadenosine Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cetuximab Fludarabine	Pralatrexate Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

*These agents, when combined with cyclophosphamide, are now designated as high emetic risk.

جلوگیری از بروز تهوع و استفراغ شیمی‌درمانی است. از این دسته داروی Aprepitant به شکل کپسول‌های سه‌تایی (یک کپسول ۱۲۵ میلی‌گرمی و ۲ کپسول ۸۰ میلی‌گرمی) در ایران موجود است. دوز ۱۲۵ میلی‌گرم این دارو نیم تا یک ساعت قبل از شروع شیمی‌درمانی و دوز ۸۰ میلی‌گرم دارو در دو روز بعد از آن تجویز می‌شود. این دارو در کنترل تهوع استفراغ حاد و تاخیری مؤثر می‌باشد.

■ کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها به‌طور گسترده در کنترل تهوع و استفراغ بعد شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند. این دسته دارویی همراه با داروهای دیگر ضدتهوع، در تهوع - استفراغ حاد و تاخیری بعد از شیمی‌درمانی نقش دارند. دگزامتازون کورتیکواستروئیدی است که همراه با سایر داروهای مؤثر در جلوگیری از این عارضه به‌صورت ترکیبی به بیماران داده می‌شود.

■ کانابینوئیدها

داروهای این دسته از ماده فعال ماری‌جوانا استخراج می‌گردند. دو داروی Dronabinol و Nabilone به‌عنوان ضدتهوع در بیماران مبتلا به سرطان که به داروهای ضدتهوع دسته‌های دیگر جواب نمی‌دهند، تجویز می‌گردند. هم‌چون ماری‌جوانا، نابیلون و درونابیلون باعث خواب‌آوری و تغییرات خلق می‌گردند.

■ آنتاگونیست‌های دوپامین

متوکلوپرامید و پروکلروپرازین از این دسته دارویی

با خطر حداقل تهوع زایی قرار می‌گیرند. در رژیم‌های ترکیبی شیمی‌درمانی، خطر بروز تهوع رژیم بر اساس دارویی تعیین می‌گردد که بالاترین میزان تهوع‌آوری را دارد و بر اساس شدت ایجاد تهوع ترکیبی از داروها با مکانیسم‌های متفاوت برای پیش‌گیری از تهوع به‌کار می‌روند. سه گروه دارویی که بالاترین شاخص درمانی را در مدیریت تهوع - استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی دارند، عبارتند از: آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین (5HT3)، آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین (NK1) و گلوکوکورتیکوئیدها.

مطالعه‌های بالینی زیادی اثرات سه گروه دارویی ذکر شده را در درمان تهوع و استفراغ حاد و تاخیری ناشی از شیمی‌درمانی ارزیابی کرده‌اند. لازم به ذکر است که این مطالعه‌ها تمرکز خود را بر بیمارانی گذاشته‌اند که رژیم‌ها تزریقی شیمی‌درمانی را با خطر تهوع‌آوری بالا دریافت نموده‌اند.

■ آنتاگونیست‌های گیرنده 5HT3

این داروها با مهار اثر سروتونین در دستگاه گوارش و CNS و در نهایت، انتقال سیگنال‌های تهوع‌آور را به مرکز تهوع در بصل النخاع مهار می‌کنند. از این دسته دارویی در ایران دو داروی گرانیسترون و اندانسترون به دو فرم خوراکی و تزریقی موجود هستند. این داروها در کنترل تهوع حاد ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر بوده و در حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد می‌توانند اثربخشی داشته باشند.

■ آنتاگونیست‌های گیرنده NK-1

این دسته دارویی، جدیدترین کلاس دارویی برای

برای کنترل تهوع و استفراغ شیمی درمانی که به داروهای دیگر پاسخ نداده‌اند، استفاده می‌گردند.

■ داروهای ضد اضطراب

داروهایی هم‌چون لوآرازپام برای آرام کردن بیماران و کمک به مهار تهوع و استفراغ تجویز می‌گردد. خواب آورها به دو شکل تزریقی و خوراکی امکان تجویز دارند. در جدول (۲) داروهای مورد استفاده در پیش گیری از بروز تهوع و مقدار مصرف مورد نیاز آن‌ها بیان شده است.

■ زخم‌های دهانی (موکوزیت)

زخم‌های دهانی به‌طور متوسط ۴۰ - ۲۰ درصد

بیماران را متاثر می‌کند. پرتودرمانی و شیمی درمانی منجر به آسیب سلول‌های سالم گشته و هم‌چنین باعث تجمع فاکتورهای التهابی می‌گردند. تجمع فاکتورهای التهابی و آسیب به سلول‌ها باعث از بین رفتن یکپارچگی غشای موکوزی شده که علائم بالینی آن زخم‌های دردناکی است که امکان تشکیل کولونی‌های ثانوی باکتریایی روی آن زیاد است. عوامل متعددی بر شدت و وسعت التهاب غشای مخاطی تأثیر گذارند. نوع دارو، مقدار مصرف، راه و دفعات مصرف و تحمل فردی بیماران از جمله این عوامل هستند. فرآورده‌های شیمی درمانی که به‌طور اختصاصی روی چرخه DNA اثر می‌کنند هم‌چون بلئومایسین، فلوتوآوراسیل و متوترکسات

جدول ۲ - مقدار مصرف و کاربرد داروها برای کنترل تهوع و استفراغ در شیمی درمانی

Medication	Indication	Dose in Adults (Doses Should be Given 30-60 Minutes Before Chemotherapy)
Aprepitant	Acute and delayed	PO: 125mg on day 1, 80 mg on days 2 and 3
Dexamethasone	Acute (high emetogenicity)	PO/IV: 12mg (with aprepitant) or 20 mg (without aprepitant)
	Acute (moderate emetogenicity)	PO/IV: 8-12 mg
	Acute (low emetogenicity)	PO/IV: 4-8 mg
	Delayed	PO/IV: 8 mg daily days 2-4 or days 2 and 3 or PO: 4 mg BID days 2-4
Granisetron	Acute	IV: 1 mg or 0.01 mg/kg PO: 2 mg
Ondansetron	Acute (moderate or high emetogenicity)	IV: 8-12 mg or 0.15 mg/kg PO: 16-24 mg
	Delayed	8 mg PO BID or 8 mg IV daily

موکوس دهانی بوده است. کرایوتراپی در کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر است. چیپس یخ می‌تواند ۵ دقیقه قبل از شروع شیمی‌درمانی در دهان قرار بگیرد و برای ۳۰ دقیقه باقی بماند. به‌صورت تئوری باعث کاهش جریان خون در دهان می‌شود، بنابراین از سلول‌های در حال تقسیم در برابر توکسین‌ها محافظت می‌کند. همچنین کلرگزیدین گلوکونات ۰/۱۲ درصد می‌تواند فرکانس و شدت عفونت موکوزیت را کاهش دهد، اگرچه همه مطالعات آن را تأیید نکرده‌اند. این محلول باید به‌عنوان شستشودهنده دو بار در روز استفاده شود. عوارض آن شامل سوختگی‌های گهگاهی (به‌دلیل غلظت بالای الکل در فرآورده که می‌تواند به وسیله رقیق کردن با آب کاهش پیدا کند) و زرد شدن سطح دندان‌ها باشد. کلرگزیدین با حذف میکروارگانیسم‌ها در محوطه دهان باعث کاهش فرکانس و شدت موکوزیت می‌شود.

علی‌رغم وجود این مواد پیشگیری‌کننده، هیچ‌کدام از روش‌های فوق به‌طور مشخص کارایی ندارند. امروزه، تنها دارویی که برای بیماران دچار بدخیمی خونی تحت پیوند مغز استخوان، کارایی تأیید شده دارد یک فاکتور رشد کراتینوسیت به نام پالیفرمین (Palifermin) می‌باشد که باعث کاهش شیوع و طول دوره موکوزیت دهانی شدید شده است. سایر روش‌ها جهت کاهش شیوع و شدت علائم موکوزیت شامل کاهش مقدار مصرف پرتودرمانی و شیمی‌درمانی می‌باشد که البته، باعث افزایش خطر سرکوب نتایج درمانی می‌شود. موکوزیت یک سمیت محدود‌کننده مقدار مصرف رژیم‌های شیمی‌درمانی می‌باشد.

از این منظر سمی‌تر از فرآورده‌هایی هستند که از نظر عملکرد برای چرخه سلولی اختصاصی نیستند. داروهای خاصی هم‌چون متوترکسات و اتوپوزاید امکان دارد که درون بزاق ترشح شوند و امکان سمیت دهانی را افزایش دهند. در مجموع داروهای سیتارابین، دوکسوروبیسین، اتوپوزاید، ملفالان، فلوتواوراسیل 5FU (در تزریق‌های Bo- IUS) و متوترکسات بالاترین خطر ایجاد زخم‌های دهانی را دارند.

شماری از شرایط دندانی نیز ارتباط مستقیمی با بروز سمیت دهانی دارد که از آن جمله می‌توان به بهداشت دهان و دندان پایین، آسیب‌های مرتبط با دندان و بیماری‌های لثه اشاره کرد. علائم و نشانه‌های آن به‌طور کلی در حدود ۵-۷ روز بعد از شیمی‌درمانی روی می‌دهد. با قطع درمان، ضایعه‌ها به‌طور عمده طی ۳-۱ هفته (بسته به شدتشان) برطرف می‌شوند اما می‌توان با رعایت مواردی این عارضه را کنترل کرد. این اقدامات شامل موارد پیشگیری‌کننده قبل از شروع درمان و موارد درمانی بعد از ایجاد عارضه است.

■ مراقبت‌های دهانی پیشگیری‌کننده

قبل از شروع درمان، یک معاینه کامل دهان و دندان لازم است تا درمان بیماری‌های دندان و لثه قبل از شروع شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی انجام پذیرد.

پیش‌گیری از موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی از گذشته به هدف کاهش علائم (وقتی که ایجاد می‌شد) و اجتناب از صدمه‌های بیشتر به

■ درمان موکوزیت

درمان موکوزیت تسکینی است. بی‌حس کننده‌های موضعی شامل لیدوکائین و اسکوز و یا دیکلونین هیدروکلراید ۰/۵ یا ۱ درصد، معمولاً توصیه شده‌اند. نسبت مساوی از لیدوکائین، دیفن‌هیدرامین و آنتی‌اسیدهای شامل آلومینیوم و منیزیم برای اثرات بی‌حسی و قابض استفاده می‌شوند. سوکرافیت با فراهم کردن پوشش روی ضایعه در کاهش ناراحتی بیمار مؤثر است. این محصولات به‌صورت موضعی فقط علائم را کنترل می‌کنند و اطلاعاتی در مورد برتری هر یک نسبت به دیگری وجود ندارد. به‌علاوه فقط در دهان و گلو مؤثر هستند و قابلیت دسترسی

به ضایعات پایین‌تر لوله گوارشی را ندارند. توصیه می‌شود محصولات بی‌حس کننده موضعی به شکل Swish - Spit استفاده شوند (۱۰ - ۵ میلی لیتر، ۳ - ۶ بار در روز). خطر اثرات سیستمیک بی‌حس کننده‌های موضعی مثل sedation و آریتمی، در صورتی که بیمار آن را بی‌لعد، وجود دارد. سایر درمان‌های تسکینی شامل بنزوکائین موضعی و استفاده از تکه‌های یخ می‌باشد. بیشتر بیماران برای تخفیف دردشان احتیاج به ضددردهای سیستمیک دارند. در جدول (۳) دستورالعمل توصیه شده برای کنترل موکوزیت به‌طور خلاصه آورده شده است.

جدول ۳ - دستورالعمل توصیه شده برای کنترل موکوزیت

- ۱ - جهت پیشگیری از صدمات بافتی و تحریکات مخاطی دندان مصنوعی را خارج کنید.
- ۲ - دندان‌ها را به آرامی با مسواک نرم مسواک کنید.
- ۳ - از مصرف دهانشویه‌های حاوی الکل پرهیز کنید، چون ممکن است دردناک باشد و می‌تواند باعث خشکی مخاط دهان شود. به جای آن نرمال سالین در نظر گرفته شود.
- ۴ - لوپریکنت‌ها، مثل بزاق مصنوعی، می‌تواند باعث نرم کردن موکوس شوند و از چسبیدن غشاهای هم‌دیگر پیشگیری کنند. از مصرف روغن‌های معدنی و ژل‌های آلی به‌دلیل این که می‌توانند آسیب‌رسان شوند، اجتناب گردد.
- ۵ - کاربرد بی‌حس کننده‌های موضعی برای کنترل درد در موضع، خصوصاً قبل از غذا (می‌توان آنتاسید و یا یک آنتی‌هیستامین را اضافه کرد) توصیه می‌شود. ضددردهای اوپوئیدی سیستمیک برای کنترل درد ایجاد شده بر اثر موکوزیت شدید ممکن است مورد نیاز باشند. از مصرف استامینوفن، به‌دلیل این که علامت تب در بیماران نوتروپنیک را می‌پوشاند، معمولاً اجتناب می‌شود و همچنین ایبوپروفن به‌دلیل امکان افزایش خونریزی در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی توصیه نمی‌گردد.
- ۶ - مطمئن شوید که دریافت مایعات و غذا به خوبی صورت می‌گیرد:
 - * رژیم غذایی بدون ادویه دریافت شود و از غذاهای شور، تند و اسیدی اجتناب شود.
 - * از مصرف غذاهای زبر و خشک اجتناب گردد و در صورت لزوم از مخلوط کن استفاده شود.
 - * به منظور افزایش بزاق و سهولت جویدن از آدامس‌ها و آب‌نبات‌های بدون قند استفاده گردد.
 - * در صورت لزوم از حمایت تغذیه وریدی استفاده شود.
 - * از مصرف غذاهای به شدت سرد و یا گرم اجتناب گردد.
 - * از مخلوط مکمل‌های تغذیه‌ای و یا بستنی استفاده شود.

سمیت عصبی حاد القا شده با اگزالی پلاتین
علائم حسی و حرکتی منحصر به فردی هم‌چون
حساسیت به سرما، ناراحتی گلو، گرفتگی عضلات
و بی‌حسی اطراف دهان دارد. این عارضه به‌طور
معمول در دوز اول کمتر از دوزهای بعدی اتفاق
می‌افتد و بیمارانی که علائم شدیدتری از این
عارضه را نشان دهند، خطر بروز سمیت عصبی
مزمّن در آنان بیشتر است.

بیماران دریافت‌کننده پکلی تاکسل سندروم درد
حاد را بروز می‌دهند که از نظر زمان بندی بروز
عارضه مشابه آنچه با اگزالی پلاتین اتفاق می‌افتد،
خواهد بود. این سندروم به‌طور کلاسیک به نام
آرتراژی و میالژی وابسته به پکلی تاکسل شناخته
می‌شود که در مطالعه‌های جدیدتر از آن به‌عنوان
مدلی از سمیت عصبی حاد ذکر می‌شود.

فرآورده‌های دارویی که در حال حاضر برای
پیشگیری و درمان این عارضه استفاده می‌شود،
آن‌هایی هستند که در درمان دردهای نوروپاتی
جایگاه اثر دارند.

ضدتشنج‌ها مانند کاربامازپین و گاباپنتین
ضدافسردگی‌هایی هم‌چون ونلافاکسین و
دولوکستین از این موارد هستند.

جایگاه محافظت‌کننده‌های شیمیایی نظیر
Amifostin و Nimodipine و مشتقات کاربامات‌ها
در درمان نوروپاتی محیطی ناشی از داروهای شیمی
درمانی نیاز به مطالعات گسترده تری دارد.

■ سرکوب مغز استخوان

داروهای سایتوتوکسیک منجر به سرکوب مغز
استخوان شده و از این راه به سیستم‌های دفاعی

■ آسیب به اعصاب محیطی (Peripheral Neuropathy)

نوروپاتی محیطی عارضه‌ای معمول از شیمی
درمانی است که اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی
بیماران و هم‌چنین بقای آنان دارد. نوروپاتی
محیطی ایجاد شده توسط شیمی‌درمانی (CIPN)
عاملی است که تأثیر مقابله‌کننده‌ای با نتیجه درمان
دارد چراکه موجب تعدیل مقدار مصرف با قطع
نابه‌هنگام دارو می‌گردد. میزان شیوع این عارضه
بسته به نوع داروی شیمی‌درمانی، مدت زمانی
که بیمار در معرض دارو قرار می‌گیرد و روش
ارزیابی می‌تواند متفاوت باشد. خطر بروز این
عارضه در میان داروهای معمول شیمی‌درمانی با
داروهای دسته پلاتینیوم به خصوص سیس پلاتین
و اگزالی پلاتین، تاکسان‌ها، آلکالوئیدهای وینکا و
بورترومیب، بیشتر است. نوروپاتی محیطی ناشی از
داروهای شیمی‌درمانی عمدتاً شامل علائم حسی
تا حرکتی است و عملکرد نوروپاتی حرکتی حین
درمان بدون تغییر باقی می‌مانند. تالیدوماید، در این
امر مستثنی می‌باشد، چرا که در ۴۰ - ۳۰ درصد
از موارد علائم ضعف عضلانی همراه با لرزش
می‌باشد. پکلی تاکسل نیز در ۱۴ درصد بیماران
منجر به نوروپاتی حرکتی می‌گردد.

بعضی از داروهای شیمی‌درمانی که نوروپاتی
محیطی عارضه مرتبط با آنان شناخته شده،
به‌خصوص اگزالی پلاتین و پکلی تاکسل، می‌توانند
موجب سندروم سمیت عصبی حاد نیز شوند. در این
موارد آسیب به اعصاب لزوماً محیطی و وابسته به
مقدار مصرف نبوده و معمولاً طی گذشت چندین
روز بعد از هر بار مصرف برطرف می‌گردد.

بدن میزبان آسیب می‌رسانند. نوتروپنی، جدی‌ترین سمیت خونی مرتبط با داروهای شیمی درمانی است که با عفونت‌های تهدیدکننده حیات و کاهش مقدار مصرف داروهای شیمی درمانی ارتباط مستقیم دارد. به همین منظور آزمایش شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) قبل از انجام هر دوره شیمی درمانی الزامی است. در هر بار CBC بیمار باید شمارش افتراقی گلبول‌های سفید در نتایج گزارش داده شود، چرا که احتمال نوتروپنی بر اساس شمارش تعداد قطعی نوتروفیل (ANC)ها خواهد بود.

نوتروفیل‌ها اولین خط دفاعی بدن در برابر انواع عفونت‌ها هستند که کاهش تعداد آنها در نتیجه سرکوب مغز استخوان به باکتری‌ها اجازه تکثیر و حمله را می‌دهد. از آنجایی که نوتروپنی علایم و نشانه‌های عفونت را کاهش می‌دهد، ممکن است تب تنها نشانه عفونت در این بیماران باشد. تب و نوتروپنی باید به سرعت و با شدت هرچه بیشتر با بستری بیمار و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های گسترده طیف درمان گردد.

بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی نسبت به بیماران که تومورهای توپر دارند در خطر بیشتری از ابتلا به تب نوتروپنی قرار دارند. سن بیمار، نوع رژیم شیمی درمانی و بیماری‌های زمینه‌ای از سایر عوامل خطر ابتلا به نوتروپنی می‌باشد. از جمله اقدام‌هایی که می‌توان برای جلوگیری از این عارضه انجام داد، توصیه بیمار به رعایت بهداشت دست‌ها، دهان و دندان، جلوگیری از ایجاد زخم است.

نوتروپنی خفیف با ANC کمتر از ۱۵۰۰، متوسط ANC کمتر از ۱۰۰۰ و نوتروپنی شدید با ANC کمتر از ۵۰۰ سلول در هر میلی لیتر خون تعریف می‌شود.

دوره نوتروپنی با تجویز فاکتورهای محرک کولونی‌های گرانولوسیتی (G-CSF) مثل فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم کاهش پیدا می‌کند. بیماران که در ریسک بالای نوتروپنی قرار دارند (بیشتر از ۲۰ درصد) و یا بیماران دریافت‌کننده رژیم‌های شیمی درمانی پرخطر از نظر بروز نوتروپنی می‌توانند از تزریق G-CSF سود برند.

مقدار مصرف اولیه توصیه شده فیلگراستیم ۵ میکرو گرم بر کیلوگرم در روز است که به صورت تزریق زیر جلدی یک بار در روز استفاده می‌شود و درمان تا زمانی که ANC بیمار به بیشتر از ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ سلول در میکرولیتر برسد، ادامه پیدا می‌کند. پگ فیلگراستیم به صورت ۶ میلی گرم زیر جلدی یک بار به ازای هر دوره شیمی درمانی، بدون توجه به وزن بیمار در بزرگسالان، استفاده می‌شود.

■ آلوسی

ریزش موی سر، عارضه‌ای گذرا و به طور معمول کاملاً برگشت پذیر می‌باشد، اما گاهی بروز این عارضه از نظر روان‌شناختی برای بعضی از بیماران بسیار شدید است که منجر به قطع درمان از سوی آنان می‌گردد.

داروهای سایتوتوکسیک به سلول‌هایی که به سرعت در حال رشد هستند از جمله سلول‌های درحال تقسیم ماتریکس مو حمله می‌کنند که منجر به ریزش مو می‌شوند. در رژیم‌های شیمی درمانی با مقدار مصرف بالا همانند آنچه در پیوند سلول‌های بنیادی انجام می‌دهند، موها به طور کامل و به سرعت دچار ریزش می‌شوند اما در شیمی درمانی‌های دوره‌ای ریزش مو ممکن است طی چندین هفته رخ دهد.

از فرآورده‌های شیمی‌بیشترین احتمال ریزش مو با فرآورده‌های زیر گزارش شده اند:

سیکلو فسفاماید، داکتینوما یسین، دوکسوروبیسین، ایداروبیسین، ایرینوتکان، پکلی تاکسل، دو سه تاکسل و توپوتکان.

ریزش مو با بلتومایسین، اپی روبیسین، اتوپوزاید، فلوتو اوراسیل، جمسیتابین، ایفوسفامید، ملفالان، متوترکسات، میتوما یسین، میتوکسانترون، اگزالی پلاتین و آکالوئیدهای وینکا غیر معمول تر و یا ناکامل است.

باید به بیمار در مورد برگشت پذیر بودن آلوپسی اطمینان داده شود. معمولاً موها بعد از یک تا دو ماه از کامل شدن درمان شروع به رویش مجدد می‌کند، رنگ و جنس موها ممکن است تغییر کند. موی جدید ممکن است روشن تر، تیره تر یا مجعدتر رویش نماید.

■ مشکلات گوارشی

سمیت گوارشی ناشی از داروهای شیمی‌درمانی مشکلی شایع در بیماران مبتلا به سرطان می‌باشد از این عوارض می‌توان به اسهال، یبوست، کولیت و خونریزی روده به‌طور خاص اشاره کرد.

■ اسهال

اسهال القا شده توسط شیمی‌درمانی، شایع‌ترین عارضه داروهای 5FU و ایرینوتکان است. این داروها به غشای مخاطی روده آسیب رسانده و منجر به از دست دادن اپیتلیوم می‌شود. این تغییرات در نهایت، سبب می‌گردند که حجم مایعات خروجی از روده کوچک بالاتر از ظرفیت جذب کولون باشد

و اسهال رخ دهد.

در ۵۰-۴۰ درصد بیماران اسهال مرتبط با ایرینوتکان می‌تواند طی انفوزیون دارو یا چندین ساعت اولیه بعد از آن رخ دهد که این اثر به دلیل تشابه ساختاری این دارو با استیل کولین می‌باشد. اما اسهال تاخیری مرتبط با این دارو که بعد از ۲۴ ساعت از زمان تجویز رخ می‌دهد، کولینرژیک نبوده و ناشی از تأثیر مستقیم سمیت دارو بر مخاط روده‌ای است. اسهال ناشی از شیمی‌درمانی در مواردی که منجر به دهیدراته شدن بیمار، نارسایی کلیه و اختلال‌های الکترولیتی گردد، تهدیدکننده حیات تلقی می‌گردد. شدت اسهال بیماران و راه کارهای درمانی مرتبط با درجه بندی اعلام شده از انستیتو ملی سرطان آمریکا (NCI) می‌باشد. این درجه بندی بر اساس تعداد دفع بیمار در روز و یا افزایش خروج استومی نسبت به حالت طبیعی ارزیابی می‌گردد. از آنجایی که شدت اسهال مرتبط با داروی فلوتو اوراسیل و کپسیتابین (پیش داروی 5FU) در بیماران که نقص آنزیم Dihydro Pyrimidine Dehydrogenase دارند، بسیار قابل توجه است، می‌توان از آزمون‌های ژنتیکی برای شناسایی این بیمار جهت تعدیل مقدار مصرف و جلوگیری از بروز این عارضه استفاده نمود.

برای درمان اسهال ناشی از شیمی‌درمانی می‌توان از داروی بدون نسخه لوپرامید در موارد نه چندان شدید اسهال بهره گرفت. هم‌چنین می‌توان به این بیماران توصیه نمود تا در رژیم غذایی خود از مواد غذایی با پروتئین بالا هم‌چون تخم مرغ، ماهی، گوشت به جای غذاهای چرب و سرخ‌کردنی استفاده کنند. جایگزینی الکترولیت و مایع نیز باید

در نظر گرفته شود و در صورت لزوم و بر اساس شدت اسهال تجویز شوند.

اکتروناید، آنالوگ طولانی اثر سنتتیک سوماتواستاتین نیز از راه‌های مختلف می‌تواند به کاهش اسهال کمک کند. این دارو با کاهش هورمون vasoactive intestinal peptide (VIP) با به تاخیر انداختن زمان انتقال محتویات روده و کاهش ترشح و افزایش جذب مایع و الکترولیت، در درمان اسهال ناشی تومورهای ترشح کننده VIP موفق به دریافت تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا شده است.

این دارو همچنین می‌تواند در بیماران دریافت کننده 5FU، ایرینوتکان، کیسیتابین که دچار اسهال شده و به لوپرامید پاسخ ندادند، مفید واقع شود.

■ بیبوست

بیبوست معمولاً به دفع کمتر از ۳ مرتبه در هفته و همراه با سختی اطلاق می‌شود. بیبوست مرتبط با شیمی درمانی می‌تواند ناشی از غذا خوردن ناکافی و عوارض داروهایی مثل اویپوئیدها و داروهای ضدتهوع باشد.

بیبوست علتی نادر برای محدودیت مقدار مصرف داروهای شیمی درمانی است اما آلكالوئیدهای وینکا (وین کریستین، وین بلاستین، وینورلین) از این قاعده مستثنی هستند. این داروها اثرات نوروپاتیک داشته و زمان انتقال GI را کاهش می‌دهد. این عارضه، به‌خصوص با وین کریستین در بار اول مصرف مشاهده می‌شود و معمولاً تجمعی نیست. درمان این عارضه با پیش بینی و جلوگیری از وقوع آن آغاز می‌گردد. ملین‌ها باید در ابتدای

مشاهده علائم و یا به منظور جلوگیری داده شود. سنا و بیزاکودیل پرمصرف‌ترین ملین‌هایی هستند که بدین منظور استفاده می‌شوند. چنانچه دو داروی فوق مؤثر واقع نگردیدند، داروهای حاوی ملح منیزیم، لاکتولوز و یا سوربیتول می‌توانند مفید باشند.

■ سخن آخر

در پایان می‌توان گفت مهم‌ترین عامل محدودکننده مقدار مصرف داروی شیمی‌درمانی و عوارض ناشی از آن‌ها است. بنابراین، بحث در مورد فواید داروهای شیمی‌درمانی باید با در نظر گرفتن سمیت استفاده از آن‌ها باشد. پیش بینی عارضه جانبی خاص که یک بیمار تجربه خواهد کرد، سخت است و پزشکان باید از عوارض جانبی آگاه باشند، همچنین باید از عوامل مرتبط با بیمار مثل مرحله بیماری، بیماری‌ها و داروهای همراه که می‌تواند علائمی به شکل عوارض جانبی را ایجاد کنند، بدانند. بسیاری از بیماران بیماری‌هایی دارند که باعث نقص در کارکرد اعضای بدن می‌شوند. به‌علاوه، بیشتر بیماران سرطانی داروهای دیگری نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و ضددردها را استفاده می‌کنند که می‌توانند باعث عوارض جانبی اضافی شود یا با داروهای ضدسرطان تداخل داشته باشد. زمانی که بیمار یک علامت جدید را گزارش می‌دهد تشخیص این که آیا مربوط به درمان ضدسرطانی، یا داروهای همراه و یا پیشرفت بیماری می‌باشد، دشوار است. بنابراین، آشنایی با عوارض داروهای شیمی‌درمانی برای پزشکان و داروسازان و نحوه مواجهه و مدیریت عوارض یکی از ارکان مهم در درمان سرطان می‌باشد.

منابع

1. Ma C. Role of pharmacists in optimizing the use of anticancer drugs in the clinical setting. *Integr Pharm Res Pract* 2014; 3: 11-24.
2. Roila F. Herrstedt J. Aapro M. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy - and radiotherapy - induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; Suppl 5: v232.
3. Basch E. Prestrud AA. Antiemetics. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 4189-4148.
4. Lalla RV. Bowen J. Barasch A. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120: 1453.
5. Bennett BK. Park SB. Lin CS. Impact of oxaliplatin - induced neuropathy: a patient perspective. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2959.
6. Hershman DL. Lacchetti C. Dworkin RH. Prevention and management of chemotherapy - induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941.
7. Aapro MS. Bohlius J. Cameron DA. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte - colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy - induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8.
8. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (Accessed on March 08, 2011).
9. Gibson RJ. DK. Keefe. Cancer chemotherapy - induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Supp Care Cancer* 2006; 14(9): 890-900.