

## ● مقاله تحقیقی

### بررسی تأثیر لورازپام بر کاهش مصرف دوز متوکلوپرامید در بیماران شیمی‌درمانی

\*دکتر سید هادی مولانا<sup>۱</sup>، محبوبه افضلی<sup>۲</sup>، دکتر جعفر امامی<sup>۳</sup>، دکتر مینا تجویدی<sup>۴</sup>

#### چکیده

**مقدمه:** تهوع و استفراغ از شایعترین عوارض شیمی‌درمانی است که برای غلبه بر آن داروهای متفاوتی از جمله متوکلوپرامید استفاده می‌شود. بنزودیازپین‌ها گروه دیگری از داروها هستند که نقش آنها به روشنی در کاهش استفراغ و یا تهوع روشن نشده است و توصیه‌های متفاوت و متناقضی در این زمینه وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی نقش بنزودیازپین‌ها از جمله لورازپام در کاهش تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی می‌باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بوده که بر روی ۷۰ بیمار که رژیم‌های شیمی‌درمانی آنها پتانسیل ایجاد تهوع و استفراغ بالایی داشت انجام شد در دو نوبت شیمی‌درمانی به بیماران علاوه بر داروهای متداول لورازپام یا پلاسبو تجویز شد. بیماران داروی لورازپام را از شب قبل از شروع شیمی‌درمانی تا سه روز بعد از اتمام شیمی‌درمانی هر ۱۲ ساعت یک میلی‌گرم بصورت خوراکی دریافت می‌کردند.

**یافته‌ها:** در گروهی که لورازپام مصرف کرده بودند شدت تهوع حاد و تأخیری کمتری نسبت به گروه پلاسبو (دارونما) داشتند. همچنین لورازپام باعث کاهش تجویز دفعات مصرف متوکلوپرامید شد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** در این مطالعه نشان داده شد که لورازپام می‌تواند باعث کاهش میزان تهوع و استفراغ در بیماران شیمی‌درمانی شود. لذا تجویز لورازپام برای این گروه بیماران توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** لورازپام، متوکلوپرامید، تهوع - استفراغ، بیماران شیمی‌درمانی

مجله علمی ابن سینا / اداره بهداشت و درمان نهجا (سال چهاردهم، شماره اول و دوم، بهار و تابستان ۱۳۹۰، مسلسل ۳۹ و ۴۰)

۱. متخصص رادیوتراپی، بیمارستان بعثت نهجا (مؤلف مسؤل)

۲. کارشناس ارشد پرستاری، اداره بهداشت و درمان نهجا

۳. دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴. استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان

## مقدمه

در حالی که سرطان هنوز در اکثر کشورها جزء سه عامل اول مرگ و میر می‌باشد توجه ویژه به درمان بیماران سرطانی ضروری است. شیمی‌درمانی یکی از مهمترین مرحله‌های درمانی برای این بیماران می‌باشد که گاه با عوارض شدید که باعث قطع دارو می‌باشد همراه است.

اکثر داروهای ضد سرطان اثرات حاد و تأخیری داشته که می‌توانند شایع و شدید باشند. در میان اثرات جانبی فوری، تهوع و استفراغ توسط بسیاری از داروهای ضد سرطان ایجاد می‌شود. ملکرتامین، سیس پلاتین، داکارباژین، استرپتوزوتوسین در اکثر بیماران استفراغ شدیدی ایجاد می‌کنند. به هر حال در استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی فرآیند دریافت پیام‌های حسی و تحریکی پیچیده بوده به همین دلیل برای کنترل مؤثر استفراغ ترکیبی از داروهای ضد استفراغ (مثل فنوتیازین‌ها، بوتیروفون‌ها، متوکلوپرامید، دکزامتازون و لورازپام) بکار می‌رود.

شیوع این عارضه با توجه به نوع داروی شیمی‌درمانی متفاوت است. هرچند فاکتورهای متعددی بجز نوع داروی شیمی‌درمانی بر شدت و شیوع تهوع و استفراغ مؤثر هستند.

باید دانست که فقط نوع و دوز دارو تعیین کننده شدت استفراغ نبوده و عواملی چون سابقه تهوع استفراغ با داروهای کموتراپی، مصرف الکل، سن، جنس، حالات اضطرابی، سطح انگیزه و تحرک، قابلیت بیمار در انجام فعالیت‌های روزمره، مصرف غذا و میزان خواب قبل از شیمی‌درمانی، شدت تهوع و استفراغ در زمان حاملگی، بیماری‌های ناشی از وسایل مسافرتی و چگونگی تزریق دارو در تعیین شدت حالت تهوع و استفراغ دخیل هستند [۱].

براساس پاتوفیزیولوژی، آنتاگونیسم‌های تیپ ۳ گیرنده‌های سروتونین ( $5-HT^3$ ) مهمترین روش کنترل تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی‌درمانی است.

متوکلوپرامید همانطور که تصور می‌شد از طریق بلوک گیرنده دوپامین ( $D_{23}$ ) باعث کنترل تهوع و استفراغ می‌شود اما

احتمالاً مکانیسم اثر آن بطور اولیه در دوزهای بالا از طریق مسیر  $5-HT^3$  است. البته باید دانست که متوکلوپرامید برای مسیر  $5-HT^3$  انتخابی نیست.

از دیگر داروهای ضد استفراغ کورتیکواستروئیدها هستند و دکزامتازون بهترین در این گروه می‌باشد. چون هم در اکثر کشورها موجود است و هم می‌توان بصورت خوارکی تجویز کرد [۲].

داروهای ضد اضطراب مثل لورازپام به عنوان یک داروی تکی دارای اثر کمتری می‌باشند. این داروها را باید همراه با داروهای ضد تهوع و استفراغ دیگر تجویز کرد. دوز پیشنهادی بین ۰/۵ تا ۱/۵ میلی‌گرم است. البته هنوز معلوم نیست که این داروها چقدر باعث تقویت اثر ضد تهوع و استفراغ داروهای دیگر می‌شوند. این داروها در بیمارانی که استفراغ را می‌توان در آنها پیش‌بینی کرد، می‌تواند مؤثر باشد و یک یا دو روز قبل از شروع کموتراپی تجویز می‌شود. مهمترین عارضه این داروها خواب آلودگی می‌باشد بخصوص اگر بصورت داخل وریدی تزریق شود [۳].

## تهوع و استفراغ دیررس

این عارضه در حدود ۸۰٪ از بیماران بخصوص در ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از دوز بالای سیس پلاتین ( $>100\text{mg/m}^2$ ) مشاهده می‌شود. البته این عارضه در بسیاری از بیمارانی که سیس پلاتین را با دوز  $50\text{mg/m}^2$  می‌گیرند و یا کموتراپی چند دارویی شامل سیکلوفسفامید یا آنتراسیکلین‌ها را دریافت می‌کنند دیده می‌شود. این عارضه ارتباط واضحی هم به نوع تغذیه، مقدار مایعات دریافتی بیمار و احتمالاً طولانی شدن دوران بستری در بیمارستان دارد [۴].

مطالعات اولیه نشان داده است که تهوع و استفراغ تأخیری می‌تواند با رژیم‌هایی حاوی متوکلوپرامید و دکزامتازون کنترل شود. بعلاوه عوارض اکستراپیرامیدال متوکلوپرامید، بیماران باید بطور منظم تحت نظر باشند بطور مثال برای درمان با دیفن‌هیدرامین باید با مشاهده اولین علائم عوارض

میزان بروز تهوع و استفراغ نقش دارند مورد بررسی قرار گرفتند. از این عوامل می‌توان به ترس و اضطراب ناشی از شیمی درمانی اشاره کرد. بنابراین بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که در مراجعات قبلی ترس و اضطراب آنها کاهش یافته بود (نوبت دوم یا سوم دارو درمانی) چنانچه در مقدمه ذکر شده است عوامل متعددی در میزان بروز تهوع و استفراغ مؤثرند که امکان هم‌گروه کردن افراد مشکل است لذا در این مطالعه برای حذف چنین عواملی در یک دوره از شیمی درمانی به داروهای پره مدیکشن ایشان لورازپام اضافه شد و در نوبت بعدی پلاسبو. پرستارانی که مسئولیت اجرای رژیم‌های شیمی درمانی را بعهده داشتند از نوع داروی بیماران بی‌اطلاع بود. لذا این مطالعه بصورت دوسوکور انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل

احتمال استفراغ بیشتر از ۶۰٪ بر حسب نوع دارو درمانی و دوز مصرفی و سن بالاتر از ۱۸ سال در هر دو جنس بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل

قدرت فعالیت بدنی کمتر از ۶۰ بیمارانی در اولین دوره شیمی درمانی و بیمارانی که به علل پزشکی مثل انسداد روده، نارسایی کلیه و... استفراغ می‌کردند.

بیمارانی که شیمی درمانی می‌شوند برای کاهش تهوع و استفراغ موقع درمان، قبل از انجام شیمی درمانی به آنها داروهایی تجویز می‌شود که دگزامتازون و کتریل از جمله آنها است. به بیمارانی در صورت لزوم حین شیمی‌درمانی و بعد از مرخص شدن از بیمارستان متوکلوپرامید تجویز می‌شود.

در یک دوره از شیمی‌درمانی به بیمارانی علاوه بر داروهای مرسوم قبل از شیمی‌درمانی، لورازپام تجویز شد. این دارو از یک شب قبل از شروع شیمی‌درمانی با دوز یک میلی‌گرم خوراکی شروع شد و تا سه روز بعد (هر ۱۲ ساعت یک عدد قرص یک میلی‌گرم) ادامه یافت.

جمعیت مورد مطالعه، ۷۰ نفر بود که در دو دوره شیمی-درمانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. میزان تهوع و استفراغ بر

اکستراپیرامیدال دارو را قطع کرد. البته در بیماران جوان می‌توان از دیفن‌هیدرامین بعنوان پیشگیری از پیدایش تهوع و استفراغ دیررس استفاده کرد.

در چندین مطالعه برای کاهش دوز متوکلوپرامید از داروهای بنزودیازپین هم استفاده کرده‌اند که نتایج متفاوتی حاصل شده است.

علی‌رغم اهمیت زیادی که کاهش دوز داروهای مثل متوکلوپرامید به خصوص نوع تزریقی آن می‌تواند داشته باشد، نتایج مطالعات و بررسی‌ها و راهنمایی‌هایی که در این زمینه انجام شده است مختلف و تا حد زیادی متناقض است. روش‌های مختلفی از جمله استفاده از دیفن‌هیدرامین و بنزودیازپین‌ها و... برای کاهش دوز این دارو بررسی شده است.

تهوع و استفراغ شایعترین عارضه داروهای شیمی درمانی می‌باشد. برای کنترل این مشکل از داروهای بسیاری استفاده می‌شود که مهمترین آنها آنتاگونیست‌های  $5-HT^3$ ، دگزامتازون و متوکلوپرامید می‌باشند.

از جمله عوارض متوکلوپرامید عوارض اکستراپیرامیدال می‌باشد که تأثیر بسزایی بر کیفیت زندگی بیمار سرطانی دارد و گاه بیمار را از انجام نوبت‌های بعدی شیمی درمانی منصرف می‌کند. یکی از راه‌های جلوگیری از این عارضه کاهش دوز متوکلوپرامید است که می‌توان با استفاده از بنزودیازپین‌ها بخصوص لورازپام میزان دفعات مصرف متوکلوپرامید را کاهش داد و از بروز عارضه احتمالی آن کاست. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر داروی لورازپام بر کاهش تجویز داروی ضد استفراغ متوکلوپرامید می‌باشد [۵].

## روش بررسی

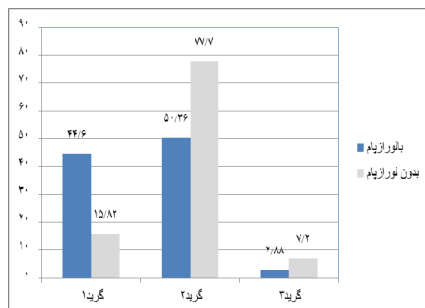
این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بوده و بیمارانی که اندیکاسیون شیمی‌درمانی داشته و به بیمارستان سیدالشهداء (ع) شهر اصفهان جهت درمان مراجعه کرده و داروی شیمی‌درمانی در آنها ایجاد تهوع و استفراغ نموده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. علاوه بر نوع داروهای شیمی‌درمانی عوامل دیگری که در

## اساس معیار سنجش استاندارد تهوع و استفراغ بررسی گردید [۶].

جدول ۲- مشخصات دموگرافیک و درمان بیماران مورد مطالعه

متغیر	تعداد	درصد
<b>جنس</b>		
مرد	۵۲	۷۴/۳
زن	۱۸	۲۵/۷
<b>نوع سرطان</b>		
سرگردن	۳۰	۴۲/۹
سرطان مری	۱۵	۲۰
سمینوما	۱۰	۱۴/۳
سینه	۷	۱۰
گلیوبلاستوم مولتی فرم	۴	۵/۷
ژرم سل غیر سمینوما	۴	۵/۷
<b>نوع داروی تجویز شده</b>		
سیس پلاتین	۶۳	۹۰
سیکلوفسامید	۷	۱۰
آدریامایسین	۷	۱۰
سایر داروها	۱۴	۲۰
<b>دوره دارو درمانی</b>		
دوره دوم	۳۰	۴۲/۹
دوره سوم	۲۵	۳۵/۷
دوره چهارم	۱۵	۲۱/۴

در کسانی که رژیم پره‌مدیکیشن آنها شامل لورازپام نبوده است، ۱۵/۸۲٪ گرید یک، ۷۷/۷٪ گرید دو و ۷/۲٪ گرید سه و هیچکدام در گرید چهار نبودند و در کسانی که رژیم پره‌مدیکیشن آنها شامل لورازپام بوده است ۴۴/۶٪ گرید یک، ۵۰/۴۶٪ گرید دو و ۲/۸۸٪ گرید سه بوده است که با استفاده از آزمون کای اسکوار ( $p < 0.001$ ) تفاوت معنی‌دار می‌باشد (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع درصد فراوانی میزان تهوع در زمان شیمی درمانی

جدول ۱- معیار استاندارد سنجش تهوع و استفراغ

معیار استاندارد سنجش تهوع
گرید ۱: بیمارانی که تهوع ندارند
گرید ۲: بیمارانی که علی‌رغم تهوع می‌توانند غذا بخورند
گرید ۳: بیمارانی که به سختی می‌توانند مقداری غذا بخورند
گرید ۴: بیمارانی که اصلاً نمی‌توانند غذا بخورند
معیار استاندارد سنجش استفراغ
گرید ۱: بیمارانی که استفراغ نداشته‌اند
گرید ۲: بیمارانی که یک بار در روز استفراغ داشته‌اند
گرید ۳: بیمارانی که بیشتر از یک بار و کمتر از ۵ بار در روز استفراغ داشته‌اند
گرید ۴: بیش از ۵ بار در روز استفراغ داشته‌اند
گرید ۵: بیمارانی که نیاز به وصل سرم داشته‌اند
گرید ۶: بیمارانی که به علت شدت استفراغ در بیمارستان بستری شده‌اند

## یافته‌ها

از بین مراجعین به بیمارستان سیدالشهداء، ۷۰ بیمار که جهت شیمی درمانی مراجعه کرده بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند انتخاب گردیدند که ۱۸ نفر این بیماران زن و ۵۲ نفر مرد بودند. طبق پروتکل، بیمارانی وارد مطالعه می‌شدند که احتمال استفراغ در آنها براساس دانسته‌های موجود بیش از ۶۰٪ باشد.

برای از بین بردن عوامل مخدوش‌گر از جمله ترس و اضطراب و ناآشنایی بیماران به محیط درمانی، بیمارانی که جهت دوره اول شیمی‌درمانی مراجعه کرده بودند در مطالعه پذیرفته نشدند. ۲۵ نفر از بیماران افرادی هستند که در دوره دوم وارد مطالعه شدند ۳۰ نفر دوره سوم و ۱۵ نفر دوره چهارم (جدول ۲).

جدول ۳- مقایسه دو گروه با و بدون مصرف لورازپام در مورد میزان تهوع و مقدار مصرف

متوکلوپرامید			
سطح معنی دار	گروه دارونما	گروه مصرف لورازپام	میانگین تعداد روزهای تهوع در خانه پس از پایان شیمی درمانی
۰/۰۰۰۱	۵/۳±۱/۱۴	۳/۹۵۸±۱/۹۸۱	میانگین تعداد دفعات استفاده از متوکلوپرامید
۰/۰۱۵	۰/۳۵۷۱±۱/۱۱۳	۰/۲۱۴۳±۱/۰۳۴۱	میانگین مصرف تعداد دارو
۰/۰۰۰۱	۷/۴۵۷±۳/۷۶۷	۴/۶۸۵۷±۲/۶۴۵	متوکلوپرامید در خانه

### بحث و نتیجه گیری

هدف از این مطالعه تعیین اثر افزودن لورازپام به داروهای

پره مدیکیشن شیمی درمانی در کاهش دوز متوکلوپرامید بود.

اختلاف شدت تهوع در زمان شیمی درمانی بین دو گروه با لورازپام و بدون لورازپام با تست آماری کای اسکوار مقایسه شد که اختلاف معنادار بود ( $p < 0/001$ ).

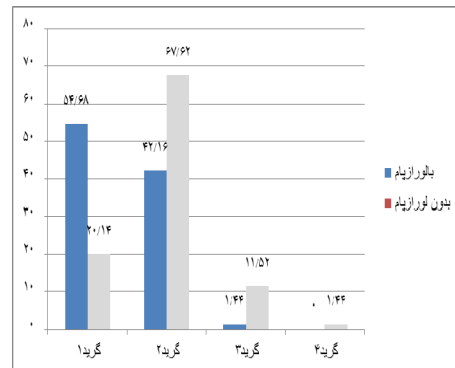
همینطور میزان تهوع تأخیری که در خانه افتاده است نیز در گروهی که لورازپام مصرف کرده بودند کاهش یافته است که کاهش آن نیز در گریدهای مختلف قابل ملاحظه است ( $p < 0/001$ ).

اثر مشاهده شده بر کاهش تهوع حاد و تأخیری در این مطالعه، برخلاف یافته‌های Lazlo و همکاران است، در آن مطالعه از داروی دیازپام استفاده شده است که یک بنزودیازپین با سرعت شروع اثر کم می‌باشد، در ضمن دوزی که در آن مطالعه استفاده شده است کمتر از دوز این مطالعه بوده است [۷].

اما مطالعه Kris M.G که به بررسی اثر لورازپام در کاهش تهوع حاد پرداخته است با نتایج مثبت همراه بوده است و یافته‌های آن در ضمن همراهی با یافته‌های مطالعه ما نشانگر کاهش تهوع تأخیری نیز می‌باشد [۸].

یافته‌های مطالعه ما در مورد کاهش استفراغ حاد و تأخیری نتایج قابل توجهی داشت و منجر به کاهش موارد استفراغ در

بر اساس معیار استاندارد سنجش استفراغ موقع شیمی درمانی در افرادی که رژیم پره مدیکیشن آنها شامل لورازپام نبوده است گرید یک ۲۰/۱۴٪، گرید دو ۶۷/۶۲٪، گرید سه ۱۱/۵۲٪، گرید چهار ۱/۴۴٪ و در کسانی که رژیم پره مدیکیشن آنها لورازپام بوده است. گرید یک ۵۴/۶۸٪، گرید دو ۴۲/۱۶٪، گرید سه ۱/۴۴٪، که با استفاده از آزمون کای اسکوار ( $p < 0/001$ ) تفاوت معنی دار بود (نمودار ۲).



نمودار ۲- توزیع درصد فراوانی میزان استفراغ در زمان شیمی درمانی

میانگین تعداد روزهای تهوع در خانه پس از اتمام شیمی درمانی در گروه بدون تجویز لورازپام ۵/۳ روز و در گروه با مصرف لورازپام ۳/۹۶ روز بوده است که با استفاده از آزمون wilcoxon تفاوت معنی دار می‌باشد.

جدول ۳ دو گروه مورد مطالعه را از نظر روزهای تهوع پس از اتمام شیمی درمانی، میزان و استفاده از متوکلوپرامید مورد مقایسه قرار داده است. همانطور که در این جدول نشان داده شده است بیماران در گروه لورازپام بطور معنی داری تهوع کمتری پس از پایان شیمی درمانی داشته‌اند و میزان مصرف متوکلوپرامید نیز در آنها کمتر بوده است.

روزهایی را که بیمار تهوع و استفراغ داشته است را کاهش داده است. استفاده از لورازپام منجر به تغییر دوز داروی دگزامتازون نشده است اما موارد استفاده تزریقی از متوکلوپرامید کاهش یافته است.

گروه مداخله شده است. گرید دو استفراغ حاد از ۶۷/۶۲٪ به ۴۲/۱۶٪ رسیده و استفراغ تأخیری از ۷۰/۵۰٪ به ۴۷/۴۸٪ رسیده است. علاوه بر کاهش تهوع و استفراغ، استفاده از لورازپام تعداد

## References

1. Charles M. Haskell, Cancer Treatment, fifth edition, W.B Saunders company, 2001,2.
2. Eric J, Hall, Radiobiology for radiologist, fifth edition, Lipponcott Willams & Wilkins, 2001,1.
3. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents.
4. Semin Oncol 1992,19:566-579.
5. Jenns K. Importance of nausea. Cancer Nurs 1994; 17: 488-493.
6. American Society of health-Systems Pharmacists. Therapeutic guidelines on the pharmacological management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. Am J Health Syst Pharm 1999; 56:729.
7. Lazlo J, Clark RA. Diazepam in patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic and anxiolytic effects. J Clin Oncol 1985; 3:864.
8. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Antiemetic control and prevention of side effects of anticancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in conjunction with metocolopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial. Cancer 1987; 69:1353-1357.