

راهنمای بالینی درمان تهوع/استفراغ ناشی از شیمی درمانی

تالیف و تدوین:

دکتر ثمین علوی: دانشیار، فوق تخصص خون و سرطان کودکان

دکتر نوید زوار: دستیار فوق تخصصی خون و سرطان کودکان

ویرایش نهائی:

دکتر پیمان عشقی: استاد، فوق تخصص خون و سرطان کودکان

با همکاری سایر اساتید بخش خون و سرطان کودکان بیمارستان مفید:

دکتر محمد تقی ارزانیان، دکتر بی بی شهین شمسیان

دکتر شیوا نظری، دکتر کوروش گودرزی پور

مرکز تحقیقات بیماریهای خونی مادرزادی کودکان

آبان ماه ۱۳۹۴

راهنمای بالینی درمان تهوع/استفراغ ناشی از شیمی درمانی

chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)

تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی (و یا رادیوتراپی) به شکایاتی اطلاق می شود که با رد هرگونه زمینه پاتولوژیک دیگر احتمال داده می شود که به مصرف داروهای شیمی درمانی (یا پرتودرمانی) مربوط باشد. این شکایات روی کیفیت زندگی بیمار و کمپلیانس وی در دریافت دوره های بعدی کموتراپی اثرات قابل توجهی دارد. همچنین میتواند سبب اختلالات الکترولیتی، پارگی های مخاطی در مری، اختلالات تغذیه ای و اختلالات در عملکرد بیمار شود. بیمار قبل و بعد از هر سیکل شیمی درمانی به لحاظ نحوه کنترل استفراغ ها باید مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد و اقدامات انجام شده در سیکل های بعدی مدنظر قرار گیرد تا در صورت عدم موفقیت، تغییر در رژیم های درمانی ضد استفراغ لحاظ شود. به یاد داشته باشیم که پیشگیری از بروز استفراغ بمراتب راحت تر از کنترل و درمان استفراغ است و اگر آپیسودهای استفراغ شروع شوند درمانش بسیار مشکل خواهد بود. بنظر می رسد فاکتورهای ژنتیکی، جنس و سن نیز در بروز و شدت استفراغ های ناشی از شیمی درمانی موثر می باشند.

تعاریف:

انواع استفراغ به لحاظ زمان بندی شیمی درمانی

۱- تهوع / استفراغ قابل پیش بینی (Anticipatory): در واقع یک نوع پاسخ شرطی می باشد و شروع آن قبل از شیمی درمانی میباشد (در پاسخ به طعم، بو، یا محرک خاص یا منظره ای که برای بیمار با شیمی درمانی مرتبط است). اغلب موارد بروز تهوع/استفراغ از این نوع، بستگی به کنترل صحیح استفراغهای حاد و تاخیری دفعات قبلی شیمی درمانی دارد، بطوریکه اگر موارد قبلی کنترل خوبی شده باشد و خاطره بدی برای بیمار ایجاد نشده باشد معمولا پیش از شروع شیمی درمانی مشکل چندانی نخواهیم داشت.

۲- تهوع/ استفراغ حاد: طی چند دقیقه تا چند ساعت بعد از شیمی درمانی شروع می شود و به استفراغهای ۲۴ ساعت اول اطلاق می شود.

۳- تهوع / استفراغ breakthrough (پیشرونده): تهوع / استفراغی است که علیرغم دریافت درمانهای پروفیلاکتیک مناسب رخ می دهد و نیازمند به دریافت داروهای ضد استفراغ دیگر (rescue) است. در چنین مواردی ادامه داروهای قبلی بنظر میرسد سودی ندارد و استفاده از آنتاگونیست های دوپامینی مثل متوکلوپرامید یا بنزودیازپین ها یا نورولپتیک ها ممکن است لازم شود.

۴- تهوع / استفراغ تاخیری: بین ۲۴ ساعت تا ۷-۵ روز بعد از شیمی درمانی رخ می دهد و معمولا در بیمارانی وجود دارد که استفراغ حاد را تجربه کرده اند. (معمولا ناشی از سیس پلاتین، کربوپلاتین، سیکلوفسفامید و آدریامایسین است) (۶)

۵- استفراغ مقاوم یا refractory: حالتی است که بیمار در کورس های شیمی درمانی قبلی، استفراغ breakthrough یا پیشرونده را تجربه کرده باشد و در حال حاضر نیز، همچنان علیرغم دریافت پروفیلاکسی استفراغ، در فاز حاد یا تاخیری دچار ادامه تهوع/و یا استفراغ شده است.

تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی بر حسب پتانسیل و شدت بروز استفراغ^{۱۰}

داروهای شیمی درمانی را بر حسب پتانسیل بروز تهوع/استفراغ به ۴ گروه تقسیم می کنند. این درصد ها معرف درصد بیمارانی هستند که در صورت عدم دریافت داروی ضد استفراغ، دچار اپیسودهای استفراغ خواهند شد.

۱- high-risk: در بیش از ۹۰ درصد موارد سبب استفراغ می شوند. (استفراغ ها معمولا حاد و تاخیری می باشد) [در یک الگوریتم از کشور کانادا حتی در اطفال، از رژیم های با ریسک بسیار بالا (very high-risk) نام برده شده است].¹⁰

۲- moderate-risk: در ۳۰-۹۰ درصد موارد سبب استفراغ می شوند. (اکثر داروها در این گروه قرار می گیرند، استفراغ ها معمولا حاد و تاخیری می باشد)

۳- Low-risk: در ۱۰-۳۰ درصد موارد سبب استفراغ می شوند. (در مصرف این داروها استفراغ تاخیری معمولا وجود ندارد)⁹

۴- minimal-risk: در کمتر از ۱۰ درصد موارد سبب استفراغ می شوند. (در مصرف این داروها استفراغ تاخیری معمولا وجود ندارد)

جدول-۱: تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی بر حسب پتانسیل و شدت بروز استفراغ

High-risk	<p>Carmustine (> 250 mg/m²) Cisplatin (≥ 50 mg/2) Cyclophosphamide (> 1500 mg/m²) Dacarbazine Methotrexate</p>
Moderate-risk	<p>Arsenic trioxide Busulfan Carboplatin Carmustine (≤ 250 mg/m²) Cisplatin (< 50 mg/m²) Clofarabine Cyclophosphamide (≤ 1500 mg/m²) Cytarabine (> 200 mg/m²), Cytarabine (IT) Dactinomycin Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin Ifosfamide Interferon alfa (≥ 10 million IU/m²) Irinotecan Lomustine Melphalan (IV) Methotrexate (≥ 250 mg/m²) Oxaliplatin Temozolomide</p>
Low-risk	<p>Cytarabine (100-200 mg/m²) Doxorubicin (liposomal) Etoposide Fluorouracil Gemcitabine Interferon alfa (> 5, < 10 million IU/m²) Methotrexate (> 50, < 250 mg/m²) Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel, Docetaxel Topotecan Abdominal irradiation</p>

Minimal-risk	Asparaginase, Pegaspargase Bevacizumab Bleomycin Bortezomib Cladribine Cytarabine (< 100 mg/m2) Fludarabine Gemtuzumabozogamicin Interferon alfa (≤ 5 million IU/m2) Methotrexate (< 50 mg/m2) Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine
--------------	---

هدف از این گردآوری ارائه دستورالعمل هایی برای پیشگیری و درمان تهوع / استفراغ ناشی از شیمی درمانی -chemotherapy induced nausea and vomiting(CINV) میباشد که میتواند از قبل از شروع شیمی درمانی شروع شود و تا ۷-۵ روز پس از اتمام شیمی درمانی به طول بیانجامد.

۱-پیشگیری و درمان استفراغ های قابل پیش بینی یا Anticipatory:

۱-الف: اقدامات جهت پیشگیری از بروز استفراغ های قابل پیش بینی:

تجربه کنترل اپتیمم (ایده ال) استفراغ های حاد و تاخیری دوره های قبلی شیمی درمانی مهم ترین عامل در پیشگیری از بروز این استفراغها است.

۱-ب: مداخلات غیر دارویی در صورت بروز استفراغ های قابل پیش بینی :

مداخلات روانشناختی مثل هیپنوزیس یا حساسیت زدایی سیستماتیک (رلاکس کردن عضلات) ممکنست توصیه شود.

۱-ج: درمان تهوع / استفراغ Anticipatory:

میتوان از درمان دارویی چون لورازپام با دوز ۰.۰۴-۰.۰۸ میلیگرم/کیلوگرم/دوز(ماکزیمم ۲ میلیگرم/دوز) خوراکی، یکبار، شب قبل از شیمی درمانی و نیز روز بعد، قبل از تجویز شیمی درمانی استفاده کرد.(تنها دارویی که در مطالعات کارآزمایی بالینی در اطفال دیده شده که در درمان استفراغهای این فاز موثر است بنزودیازپین ها می باشند).

دوز معمول آن در سنین ۵-۱۰ سال: ۰.۵ میلیگرم/دوز و بالای ۱۰ سال: ۱ میلیگرم/دوز، خوراکی یا زیرزبانی، شب قبل از دریافت کموتراپی و یا صبح روز کموتراپی می باشد. همچنین، دوز ۰.۰۵ میلیگرم/کیلوگرم (ماکزیمم ۲ میلیگرم در هر دوز) هر شش ساعت در صورت لزوم توصیه می شود بخصوص اگر بیمار سابقه استفراغ anticipatory در دوره های قبلی داشته است.

۲- پیشگیری و درمان استفراغ حاد Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting:

در واقع مهم ترین مرحله در کنترل استفراغ ناشی از شیمی درمانی، پیشگیری از بروز استفراغ های حاد می باشد. بیماران باید اولین دوز داروی ضد استفراغ را قبل از شروع شیمی درمانی دریافت کنند. معمولاً توصیه میشود ضد استفراغهای خوراکی ۶۰ دقیقه قبل از شیمی درمانی و ضد استفراغ های وریدی ۳۰ دقیقه قبل از شیمی درمانی تجویز شوند^(۶). چنانچه دوز کافی و مناسب از داروی ضد استفراغ محاسبه و تجویز شود، تاثیر فرمولاسیون خوراکی و وریدی داروی ضد استفراغ یکسان است. لذا ترجیحاً روش خوراکی تجویز میشود و روش وریدی برای بیمارانی که تحمل خوراکی ندارند(بدلیل استفراغ پایداری، موکوزیت شدید، انسداد مکانیکی) و یا جهت دریافت شیمی درمانی در بخش بستری می شوند، توصیه می شود^(۶). توصیه می شود داروی ضد استفراغ همزمان با شیمی درمانی و در تمام طول شبانه روز(و نه بصورت PRN) تجویز شود^(۶). داروی ضد استفراغ انتخابی بر اساس ریسک بالقوه استفراغ زایی داروهای شیمی درمانی، سوابق قبلی بیمار، مدت تخمینی زمان استفراغ و دریافت داروهای همزمان انتخاب می شود^(۱).

تعریف کنترل ایده آل استفراغ حاد ناشی از شیمی درمانی^(۷).

فقدان استفراغ، اوغ و تهوع وعدم استفاده از سایر داروهای ضد استفراغ (غیراز آنهایی که برای پیشگیری از استفراغ حاد تجویز شده اند) وعدم وجود تغییر در اشتها و رژیم غذایی کودک به معنای کنترل ایده ال استفراغ حاد می باشد. این سطح از کنترل استفراغ باید در تمام روزهای شیمی درمانی و نیز تا ۲۴ ساعت بعد از دریافت آخرین داروی شیمی درمانی تامین گردد. دقت شود که مداخلات دارویی زیر(در قسمت های مختلف بندهای ۲) با توجه به هدف آنها، عمدتاً پیشگیری می باشد و به کنترل استفراغ در ۲۴ ساعت اول مربوط می شود.

2-الف. چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی

درمانی با احتمال بالای تحریک استفراغ (**high- risk of emetogenicity**) توصیه می شود؟^(۷)

-در کودکان بالای ۱۲ سال :

- در صورتیکه بیمار داروهای شناخته شده ای را که با اپرپیتانت واکنش میدهند را مصرف ننماید اندانسترون یا گرانیسترون + دگزامتازون + اپرپیتانت توصیه می شود. در صورت مصرف داروهایی که متابولیزم شان در مصرف همزمان با اپرپیتانت تحت تاثیر قرار میگیرد توصیه می شود از اندانسترون یا گرانیسترون + دگزامتازون استفاده شود.

-در کودکان زیر ۱۲ سال: اندانسترون یا گرانیسترون + دگزامتازون توصیه میشود. (بعد از اخذ تاییدیه اخیر امریکا (FDA) برای مصرف اپرپیتانت در کودکان زیر ۱۲ سال، میتوان در این گروه سنی از نیز رژیم سه دارویی فوق استفاده کرد.

توضیح:

- برخی داروهای شیمی درمانی از جمله *fosamide, Imatinib, Irinotecan, paclitaxel vinca alkaloid* و *etoposide* متابولیزم شان در مصرف همزمان با اپرپیتانت تحت تاثیر قرار میگیرد. اپرپیتانت، یک آنتاگونیست *substance P/neurokinin 1 receptor (NK)-1* و داروی ضد استفراغ بسیار قوی است که مستقیماً روی مرکز استفراغ اثر میکند و به ماده P متصل میشود. اپرپیتانت از دسامبر ۲۰۱۵ تاییدیه FDA را در بچه های بالای ۶ ماه گرفته است. این دارو مهارکننده وابسته به دوز در عین حال القا کننده آنزیم *CYP-3A4* و مهار کننده آنزیم *CYP2C9* میباشد، لذا در مورد مصرف همزمان این دارو با داروهایی که توسط این سیستم آنزیمی متابولیزه میشوند خطر افزایش توکسیسیته داروهای مذکور وجود دارد.

- (در مصرف همزمان اپرپیتانت با دگزامتازون، دوز دگزامتازون باید نصف شود).
- بطور کلی قویاً توصیه می شود همزمان با مصرف اپرپیتانت، تداخلات دارویی آن با سایر داروها اعم از شیمی درمانی یا داروهای مصرفی همزمان (از جمله آنتی بیوتیک ها، ضد قارچ ها، آرام بخش ها و غیره) مد نظر قرار گیرد.

دوزاژ داروهای ضد استفراغ گروه فوق به شرح زیر است:

- دوز گرانیسترون ۴۰ میکروگرم/کیلوگرم/دوز، تکدوز روزانه (با دوبار در دوز) و معمولاً بصورت وریدی می باشد.
- دوز اندانسترون، ۵ میلیگرم/مترمربع/دوز (یا ۰.۱۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز)، وریدی/خوراکی، قبل از شروع شیمی درمانی و سپس هر ۸ ساعت می باشد.

- دوز دگزامتازون در این گروه $6 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ خوراکی/وریدی میباشد. (لازم به ذکر است که دگزامتازون داروی ارجح در استفراغهای تاخیری نیز می باشد.)
- دوز اپرپیتانت ۱۲۵ میلیگرم روز اول خوراکی (قبل از شیمی درمانی) و سپس ۸۰ میلیگرم، روزهای دوم و سوم (یکباردر روز، اول صبح قبل از شیمی درمانی) می باشد.

۲-ب. چه مداخلات فارماکولوژیکیجهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی درمانی

با احتمال متوسط تحریک استفراغ (moderate-risk of emetogenicity) توصیه می شود؟

-در این گروه فقط اندانسترون یا گرانیسترون + دگزامتازون توصیه میشود. دوزاژ داروها به شرح زیر است:

- دوز گرانیسترون ۴۰ میکروگرم/کیلوگرم/دوز، تک دوز، روزانه بصورت وریدی میباشد. در این گروه (moderate-risk) میتوان گرانیسترون را با دوز ۴۰ میکروگرم/کیلوگرم بصورت خوراکی ، هر ۱۲ ساعت نیز تجویز کرد.
- دوز اندانسترون، ۵ میلیگرم/متر مربع/دوز (۰.۱۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز)، وریدی/خوراکی ، قبل از شروع شیمی درمانی و سپس هر ۱۲ ساعت می باشد.

- دوز دگزامتازون در کودکان با سطح بدن $> 0.6 \text{ m}^2$: ۲ میلیگرم، خوراکی/وریدی هر ۱۲ ساعت و در کودکان با سطح بدن $< 0.6 \text{ m}^2$: ۴ میلی گرم، خوراکی/وریدی هر ۱۲ ساعت می باشد.

۲-ج. چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی

درمانی با احتمال کم تحریک استفراغ (low-risk of emetogenicity) توصیه میشود؟

در اینجا هم اندانسترون یا گرانیسترون توصیه می شود و بطور معمول نیازی به دگزامتازون نمی باشد. دوزاژ داروها به شرح زیر است:

- در این گروه میتوان گرانیسترون را با دوز ۴۰ میکروگرم/کیلوگرم /روز، تک دوز وریدی و یا خوراکی هر ۱۲ ساعت تجویز کرد.
- دوز اندانسترون، ۱۰ میلیگرم/مترمربع/دوز(۰.۳ میلیگرم/ کیلوگرم/دوز)، ماکزیمم ۱۶ میلیگرم/دوز ، وریدی/خوراکی یکبار قبل از شروع شیمی درمانی می باشد.

۲-د. چه مداخلات فارماکولوژیکی جهت کنترل ایده آل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده داروهای شیمی

درمانی با احتمال بسیار خفیف (minimal-risk of emetogenicity) استفراغ زایی توصیه می شود؟

این گروه معمولاً نیاز به پروفیلاکسی روتین ندارند.

۲-س. چه مداخلات دارویی می تواند کنترل مناسبی برای استفراغ حاد در گروه داروهای با ریسک متوسط تا بالا در

بیمارانی باشد که منع مصرف کورتیکواستروئید دارند؟^(۷)

در این حالت اندانسترون یا گرانیسترون + متوکلوپرامید یا کلروپرومازین توصیه می شود.

- دوز کلروپرومازین : ۰.۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز هر ۶ ساعت، وریدی می باشد.
- دوز متوکلوپرامید، ۱ میلیگرم/کیلوگرم/دوز، وریدی، قبل از شیمی درمانی و سپس ۰.۳۷۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز خوراکی هر ۶ ساعت می باشد. در صورت استفاده از متوکلوپرامید، جهت جلوگیری از عوارض اکستراپیرامیدال آن میتوان از مصرف همزمان دیفن هیدرامین نیز کمک گرفت که خود نیز تا حدی اثرات ضد استفراغ دارد. دوز دیفن هیدرامین در درمان عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از متوکلوپرامید، 1-2 mg/kg ماکزیمم ۵۰ میلیگرم وریدی/عضلانی است.

۲-ش. چه مداخلات غیر دارویی به کنترل استفراغ حاد در کودکان دریافت کننده شیمی درمانی با هر میزان ریسکی

کمک می کنند؟^(۷)

طب سوزنی، طب فشاری، تصویرسازی ذهنی، موسیقی درمانی، ریلکسیشن عضلانی و آموزش و حمایت های روانی-تربیتی ممکن است در کودکان دریافت کننده شیمی درمانی موثر باشد. همچنین مداخلات تغذیه ای شامل وعده های غذایی کوچکتر و دفعات بیشتر، کاهش عطر و بوی غذا و محرک های تند، مصرف داروهای ضد استفراغ قبل از غذا جهت حفظ اثرات آنها حین غذا و بعد از وعده غذایی، پرهیز از غذاهای ادویه دار، چرب و دارای نمک زیاد نیز ممکن است موثر باشند. استفاده از تجارب قبلی بیمار و ماده غذایی که در گذشته تهوع بیمار را کاهش داده است نیز میتواند گاهی مفید واقع شود.

۳. تهوع / استفراغ breakthrough یا پیشرونده^(۲و۶) :

در صورت وجود استفراغهای پیشرونده باید مطمئن بود رژیم ضد استفراغ بدرستی تجویز شده باشد. در صورت فقدان تهوع/استفراغ طی ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی، کنترل کامل تلقی می شود. در صورت وجود ۱-۴ حمله استفراغ در ۲۴ ساعت و یا وجود حالت تهوع کمتر از ۵ ساعت در ۲۴ ساعت کنترل را پارشیل (نیمه موفق) و در صورت وجود بیش از ۴ بار استفراغ در ۲۴ ساعت و یا بیش از ۵ ساعت حالت تهوع در ۲۴ ساعت، کنترل ناموفق تعریف می شود^{۱۱}. [طبق بعضی منابع اگر بیمار علیرغم دریافت صحیح داروهای ضد استفراغ، بیش از ۲ بار در روز استفراغ و یا بیش از ۳ ساعت در روز حالت تهوع شدید داشته باشد، استفراغ پیشرونده یا breakthrough تلقی می شود^{۱۰}]. استفراغهای پیشرونده یا breakthrough ممکنست در فاز حاد یا تاخیری رخ

دهند. کلا در استفراغ های پیشرونده، توصیه می شود از سایر گروههای دارویی که در برنامه دارویی بیمار قرار ندارد برای کنترل استفراغ کمک گرفت.

درمان تهوع / استفراغ breakthrough یا پیشرونده^{۱۰}:

- اندانسترون وریدی هر ۸ ساعت با دوز ۰.۱۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز، ماکزیمم ۸ میلیگرم/دوز
- لورازپام وریدی: ۰.۰۵ میلیگرم/کیلوگرم/دوز هر شش ساعت PRN (ماکزیمم ۲ میلیگرم/دوز).
- متوکلوپرامید وریدی با دوز ۰.۲-۰.۱ میلیگرم/کیلوگرم/دوز هر شش ساعت (ماکزیمم ۱۰ میلیگرم/دوز).
- پرومتازین: خوراکی با دوز ۰.۲۵ - ۱ میلیگرم/کیلوگرم/دوز هر شش ساعت (ماکزیمم ۲۵ میلیگرم/دوز) یا وریدی در بالای ۲ سال تا وزن ۴۰ کیلوگرم، با دوز ۳.۱۲۵ میلیگرم/دوز هر شش ساعت و بالای ۴۰ کیلوگرم، ۶.۲۵ میلیگرم/دوز هر شش ساعت توصیه می شود. معمولا در کودکان زیر ۲ سال توصیه نمی شود.

[در پایان این مبحث برای توضیحات بیشتر به پاورقی^۱ مراجعه فرمایید]

4- درمان استفراغ مزمن یا تاخیری¹²:

بهترین استراتژی پیشگیری از بروز استفراغ مزمن، دریافت صحیح داروهای پیشگیری ضد استفراغ در مرحله حاد میباشد. معهذرا در صورت وجود استفراغ های تاخیری توصیه می شود:

- در رژیم های با شدت استفراغ زایی بالا (high-risk)، همان پروتکل پیشگیری تا زمانیکه احتمال بروز استفراغ میرود (۲-۴ روز پس از خاتمه شیمی درمانی) ادامه یابد، اگرچه که آنتاگونیست های سروتونینی معمولا برای ۲۴ ساعت اول دریافت شیمی درمانی توصیه می شوند.
- در رژیم های با شدت استفراغ زایی متوسط (moderate-risk)، نیز میتوان از همان ترکیبات اپریتانت یا دگزامتازون یا آنتاگونیست های سروتونینی (پروتکل پیشگیری) استفاده کرد و در کنارشان هم از لورازپام و/یا H2 بلوکر بهره جست.

۵- چه اقداماتی برای پیشگیری از استفراغهای مقاوم توصیه میشود؟^{۱۳}

همانطور که گفته شد استفراغ مقاوم در بیمارانی است که در کورس های شیمی درمانی قبلی، استفراغ پیشرونده را تجربه کرده اند و در حال حاضر نیز، همچنان علیرغم دریافت پروفیلاکسی استفراغ، در فاز حاد یا تاخیری دچار تهوع/و یا استفراغ می باشند، لذا در بیمار شناخته شده با مشخصات فوق باید مورد توجه قرار گیرد و جهت جلوگیری از وقوع آن اقدامات مناسب انجام شود.

- در بیمارانیکه در کورس های قبلی، پروفیلاکسی استفراغ حاد مناسب برای داروهای با ریسک استفراغ بسیار پایین (minimal)، پایین (low) و متوسط (moderate) دریافت کرده اند، ولی کماکان استفراغ پیشرونده داشته اند، در کورس

های بعدی توصیه می شود جهت پیشگیری از بروز استفراغ مقاوم رژیم پروفیلاکسی به یک درجه بالاتر ارتقاء یابد و رژیم مربوط به داروی شدیدتر از خودش را دریافت نماید.

- در بیمارانیکه پروفیلاکسی استفراغ حاد را برای داروهای با ریسک استفراغ بالا (high) در کورس های قبلی دریافت کرده اند و در آن دوره ها، استفراغ پیشرونده داشته اند، توصیه می شود گرانسترون (granisetron) جایگزین اندانسترون (ondansetron) شود. این امر به آن دلیل است که نشان داده شده است برخی افراد از نظر ژنتیکی در آنزیم های متابولیز کننده اندانسترون مشکل دارند و به آن خوب پاسخ نمی دهند. در جوامعی که به Palonosetron دسترسی دارند میتوانند آنتاگونیست 5-HT₃ موجود در رژیم پروفیلاکسی را به palonosetron تغییر داد. (استفاده از palonosetron در اطفال تاییدیه FDA را در پیشگیری از استفراغ های حاد دارد (دوز آن ۲۰ میکروگرم/کیلوگرم/ماکزیمم ۱.۵ میلیگرم می باشد) و در بزرگسالان نیز در حال حاضر داروی انتخابی در مرحله پیشگیری از استفراغ های حاد است ولی شواهدی بعنوان استفاده از آن در پیشگیری از استفراغ مقاوم در اطفال وجود ندارد.

- اگر علیرغم تمام توصیه های بالا ، همچنان استفراغ مقاوم وجود داشته باشد و بیمار بدلیل احتمال تداخل با داروهای شیمی درمانی یا هر دلیل دیگری aprepitant دریافت نکرده باشد، برخی توصیه به اضافه کردن aprepitant در این مرحله می کنند.

در صورت تداوم استفراغ ها علیرغم بکارگیری تمام روش های بالا توصیه می شود داروهایی که در درمان استفراغ breakthrough در کورس های شیمی درمانی قبلی موفق بوده اند مثل olanzapine و یا metoclopramide بکار رود.

[پاورقی^۱ درمان استفراغ پیشرونده یا Breakthrough]¹³

تجویز الگوریتمی داروهای ضد استفراغ برای کنترل CINV^(۳)

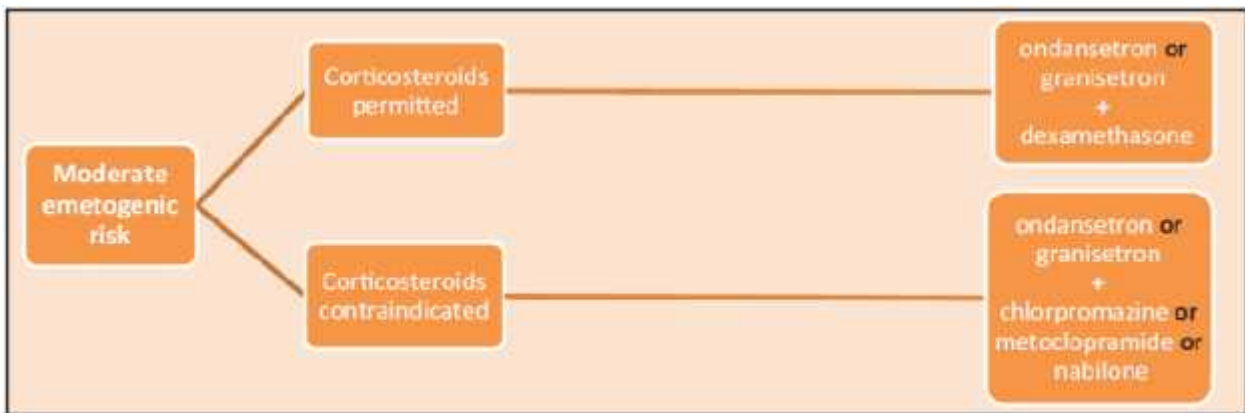
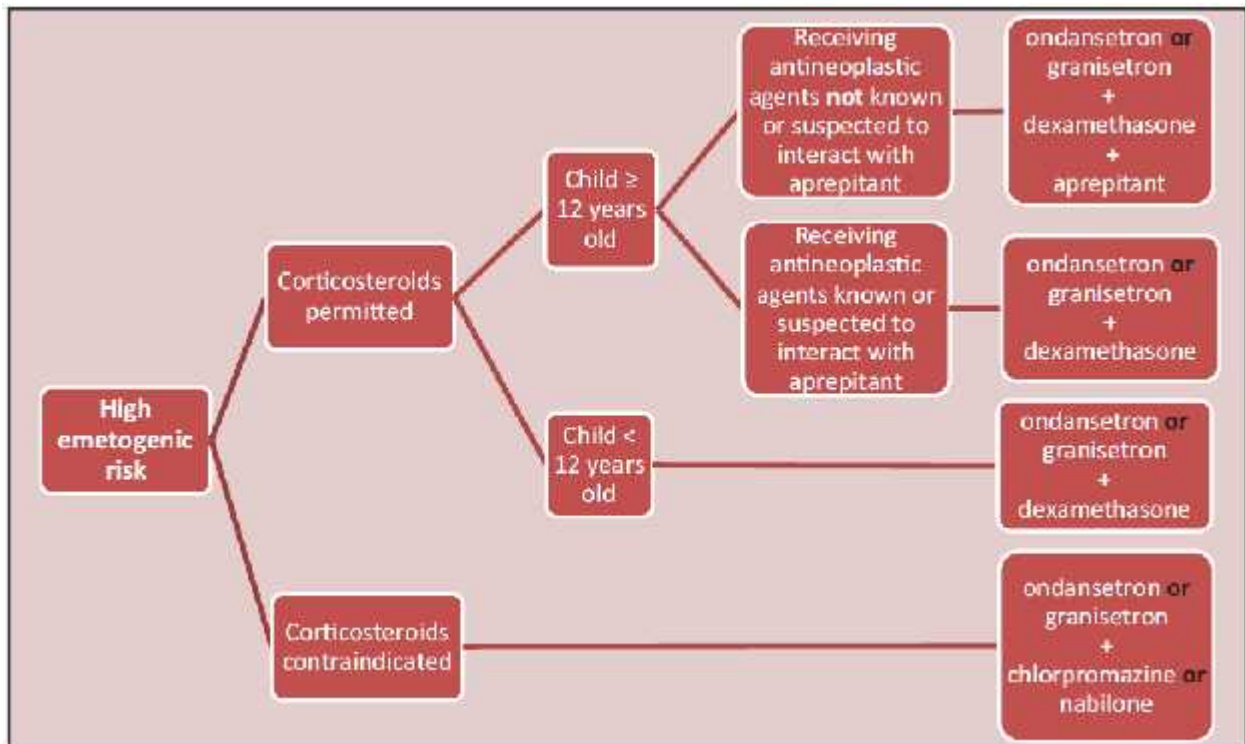


Table 6. Radiotherapy-induced emesis: emetic risk levels and new MASCC and ESMO guidelines³

Risk level	Irradiated area	Antiemetic guidelines
High (>90%)	Total body irradiation, total nodal irradiation	Prophylaxis with 5-HT ₃ receptor antagonists + DEX
Moderate (60-90%)	Upper abdomen, HBI, UBI	Prophylaxis with 5-HT ₃ receptor antagonists + optional DEX
Low (30%-60%)	Cranium, craniospinal, H&N, lower thorax region, pelvis	Prophylaxis or rescue with 5-HT ₃ receptor antagonists
Minimal (<30%)	Extremities, breast	Rescue with dopamine receptor antagonists or 5-HT ₃ receptor antagonists

HBI, half body irradiation; UBI, upper body irradiation; H&N, head and neck; DEX, dexamethasone.

³In concomitant radiochemotherapy the antiemetic prophylaxis is according to the chemotherapy-related antiemetic guidelines of the corresponding risk category, unless the risk of emesis is higher with radiotherapy than chemotherapy.

جدول داروهای ضد استفراغ موجود در بازار ایران

نام دارو	طبقه بندی دارویی	انواع فرآورده موجود با دوزاژمحتوی موجود در فرآورده
لورازپام	بنرودبازیزین	قرص های ۲ میلیگرمی آمیول 1 mg/ml و 4 mg/ml
گرانیسترون (کیتربیل، گراتریل)	آنتاگونیست رسپتورسروتونین 5-HT3	قرص ۱ میلیگرمی آمیول 3 ml (1mg/ml)
اندانسترون (دیمیترون، زوفران)	آنتاگونیست رسپتورسروتونین 5-HT3	قرص روکش دار ۴ میلی گرمی، محلولخوراکی 4 mg/ml آمیول های 2 ml و 4 ml (2 mg/ml)
اپریتانت (امند، ابیتنت)	آنتاگونیست رسپتورنوروکینین/ ماده P	کپسول های ۸۰ و ۱۲۵ میلیگرمی محلول خوراکی ۱۲۵ میلیگرمی برای اطفال
دگزامتازون	کورنیکوستروئید	قرص ۲ میلیگرمی آمیول 2 ml / 8 mg
کلروپرومازین	اثرمهارى گاما آمینوبوتیریک اسید با اثر برگیرنده‌های اختصاصی درغشای سلول عصبی	قرص های 25 mg و 100mg آمیول های 2 ml / 50 mg
متوکلوپرامید	مهار گیرنده های دوپامینی موجود در مرکز تهوع (CTZ)	قرص های ۱۰ میلیگرمی آمیول های 2 ml / 10 mg قطره 4 mg/ml
پرومتازین	آنتی هیستامین فنوتیازین مهار گیرنده های شیمیایی در بصلالمنخاع	قرص های 25 mg آمیول 25 mg/ml شربت های 5 ml / 60 mg (5 mg)
دیفن هیدرامین	رقابت با هیستامین برای اتصال به گیرنده های H1	قرص 25mg شربت دیفن هیدرامین 12.5 mg/5ml
الانزاپین	آنتاگونیست رسپتورهای دوپامین و سروتونین (HT2A/2C5)	قرص های 2.5 mg و 5 mg

چه اقداماتی برای درمان Breakthrough CINV در اطفال توصیه میشود؟

- در بیمارانی که پروفیلاکسی استفراغ حاد را برای داروهای با ریسک استفراغ بسیار پایین (minimal)، پایین (low) و متوسط (moderate) دریافت کرده اند توصیه میشود رژیم پروفیلاکسی به یک درجه بالاتر ارتقاء یابد و رژیم مربوط به داروی شدیدتر از خودش را دریافت نماید.

- در بیمارانی که پروفیلاکسی استفراغ حاد را برای داروهای با ریسک استفراغ بالا (high) دریافت کرده اند:

-توصیه به اضافه کردن olanzapine به رژیم پروفیلاکسی میباشد. (در اطفال فقط یک مطالعه در مورد olanzapine وجود دارد و لذا توصیه قوی نمیشود ولی اثرات مفید آن و مزیت olanzapine به متوکلوپرامید در همان مطالعه ثابت شده است). دوز olanzapine، ۰.۱-۰.۱۴ میلیگرم/کیلوگرم، خوراکی (ماکزیمم ۱۰ میلیگرم/دوز) میباشد. معمولاً با شروع olanzapine ، دگزامتازون قطع می شود.

-گزینه بعدی، متوکلوپرامید می باشد که در بچه های بالای یکسال در صورت لزوم توصیه می شود. (شواهدی در مورد استفاده از این دو دارو در کودکان و یا تاثیر آنها در درمان استفراغ breakthrough وجود ندارد، اگرچه متوکلوپرامید به عنوان یکی از آلترناتیوهای دگزامتازون در پروفیلاکسی استفراغ های حاد توصیه شده است. در کنار متوکلوپرامید، برای جلوگیری از عوارض اکستراپیرامیدال، توصیه یه استفاده از ترکیبات آنتی هیستامین مثل دیفن هیدرامین می شود.

References:

- 1- Clinical Practice Guideline Nausea And Vomiting; University of Michigan Pediatric Heme/OncProgram;Origin Date: April 2010, Revision Date: May 2011
- 2-Overview of the updated antiemetic guidelines for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Community Oncology journal. Volume 4/Number 4/Supplement 1, April 2007
- 3-Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1073-82.
- 4-Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*; 2010 May; 21 Suppl 5: 232-43
- 5- Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007, 12:1143-1150.
- 6- University of Michigan Pediatric Heme/Onc Program Clinical Practice Guideline, May 2011, Chapter 3.1, p:1-8
- 7-Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J ClinOncol*.2011 Nov 1;29(31):4189-98.
- 8- The POGO Antineoplastic–induced Nausea and Vomiting Guideline Development Panel, 2013, February 28.
- 9- 2002 Unifying Guideline Recommendations for Prevention of CINV.
- 10-Guidelines for the Management of Nausea and Vomiting in Cancer Patients, cancer care.Nova scotia. www.cancercare.ns.ca
- 11- Stiakaki, E., et al., Ondansetron and tropisetron in the control of nausea and vomiting in children receiving combined cancer chemotherapy. *Pediatric Hematology-Oncology*, 1999. 16(2): p. 101-108.
- 12- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1.2012
- 13-Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer.*Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1144–1151.