

سورة الاحقاف



# Supportive-Palliative Cancer Therapies

## درمان‌های حمایتی – تسکینی سرطان

◀ کنترل درد و نکات بالینی کاربردی در خصوص مصرف اپیوئیدها

◀ تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی

▶ موکوزیت

▶ آسیب ناشی از خروج داروهای شیمی درمانی از رگ (Extravastion)

نویسندگان

دکتر ابراهیم صالحی فر (استاد داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران)

دکتر قاسم جان بابایی (دانشیار انکولوژی – هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران)

دکتر رامین شکرریز (استادیار انکولوژی – هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران)

دکتر مینا امینی (دکتری داروسازی، معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی مازندران)

انتشارات پرش

عنوان و نام پدیدآور	: درمان‌های حمایتی - تسکینی سرطان: کنترل درد و نکات بالینی کاربردی... = Supportive - palliative cancer therapies / نویسندگان ابراهیم صالحی فر... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: نشر پرستش، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	: ح، ۱۲۰ص: جدول.
شابک	: 978-600-7817-78-0
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: نویسندگان: ابراهیم صالحی فر، قاسم جان بابایی، رامین شکرریز، مینا امینی.
موضوع	: سرطان -- درد
موضوع	: Cancer pain
موضوع	: سرطان -- درمان تسکین بخش
موضوع	: Cancer -- Palliative treatment
موضوع	: شیمی درمانی
موضوع	: Chemotherapy
موضوع	: داروها -- عوارض جانبی
موضوع	: Drugs -- Side effects
شناسه افزوده	: صالحی فر، ابراهیم، ۱۳۵۲ -
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۵ ۴۵/۲۶۲RRC
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۹۹۴
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۳۷۷۴۰۸



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران  
معاونت تحقیقات و فن آوری



مرکز تحقیقات سرطان گوارش



نشر پرستش

میدان انقلاب، کارگر جنوبی، بین خیابان روانمهر و لبافی نژاد، کوچه سرود، پلاک ۱۰، واحد ۱

تلفن: ۶۶۴۶۹۶۰۳ - ۶۶۴۱۸۰۴۵

## « درمان‌های حمایتی - تسکینی سرطان »

◇ مؤلفین: دکتر ابراهیم صالحی فر، دکتر قاسم جان بابایی، دکتر رامین شکرریز، دکتر مینا امینی

◇ صفحه آرای: فاطمه هاشمی

◇ نوبت چاپ: اول ۱۳۹۵

◇ تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه

◇ چاپ و صحافی: فرشویه / روشنگر

◇ ناشر: پرستش

◇ شابک: ۰ - ۷۸ - ۷۸۱۷ - ۶۰۰ - ۹۷۸

◇ قیمت: ۱۳,۵۰۰ تومان

حق چاپ برای ناشر محفوظ است.

# فهرست مطالب

## پیش‌گفتار

### کنترل درد و نکات بالینی کاربردی در خصوص مصرف اپیوئیدها

۲	مقدمه.....
۲	مروری بر سندرم‌های درد ناشی از سرطان (Cancer Pain Syndromes).....
۲۲	اصول مدیریت درد ناشی از سرطان.....
۲۳	ارزیابی درد.....
۲۴	مدیریت درد در بیمار بدون سابقه مصرف اپیوئید.....
۲۵	مدیریت درد در بیمار با سابقه مصرف اپیوئید.....
۲۷	ارزیابی جامع درد.....
۲۹	سایر مداخلات برای سندرم‌های درد سرطان.....
۳۰	اصول تجویز، تیتراسیون، مدیریت و ایمنی اپیوئیدها.....
۳۴	مسکن‌های متفرقه.....
۳۵	تعویض یک اپیوئید با اپیوئید دیگر.....
۳۷	تعویض یک اپیوئید به فنتانیل ترانس‌درمال.....
۳۷	نکات ویژه در خصوص فنتانیل ترانس‌درمال.....
۳۸	نکات مهم در خصوص متادون خوراکی.....
۴۲	کنترل عوارض جانبی اپیوئیدها.....
۴۸	ضددردهای ادجوان برای دردهای نوروپاتی.....
۵۵	مداخلات جامع.....
۵۶	تجویز ضددردهای غیراپیوئیدی (تجویز NSAIDs و استامینوفن).....
۶۰	خلاصه.....
۶۱	منابع.....

### تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی

۶۴	مقدمه.....
۶۹	تقسیم بندی داروهای شیمی درمانی براساس ریسک بروز تهوع و استفراغ.....
۶۹	تهوع و استفراغ حاد.....
۷۳	سایر داروهای پیشگیری کننده از تهوع و استفراغ.....
۷۴	تهوع و استفراغ تاخیری.....
۷۴	مدیریت تهوع و استفراغ تاخیری.....
۷۶	تهوع و استفراغ انتظاری (پیش بینانه).....
۷۹	منابع.....

### موکوزیت

۸۲	مقدمه.....
۸۲	تظاهرات بالینی.....
۸۳	پاتوبیولوژی موکوزیت دهانی.....
۸۴	اپیدمیولوژی و ارزیابی خطر موکوزیت.....
۸۶	درجه بندی شدت موکوزیت.....
۸۶	درمان موکوزیت.....
۸۷	پیشگیری از موکوزیت دهانی.....
۸۸	درمان موکوزیت دهانی.....
۹۰	منابع.....

### آسیب ناشی از خروج داروهای شیمی درمانی از رگ (Extravastion)

۹۲	مقدمه.....
۹۳	میزان بروز و ریسک فاکتورها.....
۹۴	داروهای محرک در برابر داروهای تاول زا.....
۹۵	تظاهرات بالینی.....



۹۵.....	پیشگیری
۹۶.....	درمان
۹۸.....	درمان اولیه
۱۰۳.....	خلاصه و توصیه‌ها
۱۰۵.....	منابع
۱۰۶.....	واژه‌یاب





## پیش‌گفتار

درد یکی از شایع‌ترین علایم بیماران مبتلا به سرطان بوده و مدیریت درد یکی از اجزای اصلی درمان‌های حمایتی-تسکینی محسوب می‌شود. کنترل بهتر درد در بیماران مبتلا به سرطان، چه از نظر بالینی و چه از نظر اخلاقی الزامی است. علیرغم در دسترس بودن داروهای موثر و راهنماهای بالینی برای مدیریت درد، در گروه قابل توجهی از بیماران، درد به خوبی کنترل نمی‌شود. در متآنالیزهای انجام شده نشان داده شده که بیش از پنجاه درصد بیماران مبتلا به سرطان، از درد شاکی هستند و در بیش از یک سوم بیماران که از درد شاکی هستند، درد آنها متوسط یا شدید می‌باشد. به علاوه نشان داده شده که رعایت گایدلاین‌های معتبر در زمینه کنترل درد، کمتر از ۷۰ درصد بوده و در بیش از یک سوم بیماران، دوز کافی از مسکن‌ها تجویز نمی‌شود. کنترل ناکافی درد ناشی از سرطان، تبعات مختلفی از جمله کاهش کیفیت زندگی، کاهش عملکرد بیمار و افزایش استرس‌های روحی-روانی را در پی خواهد داشت.

نظر به اهمیت موضوع کنترل درد در بیماران مبتلا به سرطان، در کتاب حاضر و بر اساس منابع معتبر شامل گایدلاین (NCCN (National Comprehensive Cancer Network)، به جنبه‌های مختلف کنترل درد در بیماران مبتلا به سرطان پرداخته شده است. مفاهیم اصلی ارائه شده در این کتاب شامل شناخت سندرم‌های درد ناشی از سرطان، اصول مدیریت درد ناشی از سرطان، ارزیابی جامع درد، تجویز منطقی اپیوئیدها، تغییر یک اپیوئید با اپیوئید دیگر، عوارض جانبی اپیوئیدها و تجویز ضددردهای ادجوان و غیراپیوئیدی می‌باشد.

تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی یکی دیگر از مشکلات بیماران مبتلا به سرطان می‌باشد که نگرانی و ترس زیادی را در بیماران ایجاد می‌کند. طبیعتاً پابندی به توصیه‌های ذکر شده در گایدلاین‌ها می‌تواند در این زمینه بسیار سودمند باشد. در یکی از فصل‌های کتاب حاضر، انواع تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی و نحوه مدیریت آنها ارائه شده است. در فصل دیگری از کتاب، موکوزیت به عنوان یکی از عوارض ناشی از شیمی درمانی و

رادیوتراپی مورد بحث قرار گرفته و راهکارهای درمانی مطرح شده است. علاوه بر عوارض متداول و نسبتاً شایع داروهای شیمی درمانی، خروج سهوی دارو از رگ (Extravastion) نیز ممکن است در زمان تزریق داروها اتفاق افتد که بسته به نوع دارو، اقدامات مختلفی مورد نیاز می‌باشد. این موضوع نیز در فصل دیگری از کتاب ارائه شده است.

مطالعه این کتاب می‌تواند برای کلیه پزشکانی که به نحوی در مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان نقش دارند شامل پزشکان عمومی، متخصصین داخلی، متخصصین جراحی و فوق تخصص‌های انکولوژی مفید باشد. به علاوه مطالب ارائه شده، می‌تواند در افزایش اطلاعات علمی داروسازان و پرستاران در خصوص تسکین درد ناشی از سرطان و نیز نحوه مدیریت عوارض جانبی مسکن‌ها و نیز مدیریت تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، موکوزیت و خروج سهوی داروی شیمی درمانی از رگ سودمند باشد.

امید است همکاران گرامی، ما را از نظرات ارزشمند خویش در زمینه محتوای کتاب بهره‌مند سازند و با این تلاش علمی، گامی هر چند کوچک در راستای مراقبت بهتر از بیماران مبتلا به سرطان برداشته شود.

**مؤلفین**

کنترل درد و نکات بالینی  
کاربردی در خصوص  
مصرف اپیوئیدها

دکتر ابراهیم صالح‌فر، دکتر قاسم جانج‌بابا، دکتر مینا امینر

## مقدمه

درد، یکی از شایع‌ترین علایم همراه با سرطان می‌باشد. درد توسط انجمن بین‌المللی مطالعه درد (IASP: International Association for the Study of Pain)، به عنوان یک تجربه نامطلوب، چند وجهی و حسی که با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه بافتی مرتبط می‌باشد، تعریف شده است. درد در بیماران مبتلا به سرطان شامل دردهای مرتبط با اقدامات درمانی سرطان و یا درد ناشی از رشد تومور بوده که به صورت دردهای سوماتیک، نوروپاتیک و احشایی تقسیم‌بندی می‌شود. دردهای سوماتیک از استخوان، رباط، عضله، بافت زیرپوستی و یا پوست منشأ می‌گیرند و تقریباً ۵۰ درصد دردهای ناشی از سرطان را شامل می‌شوند. دردهای سوماتیک در سرطان سینه، تومورهای دستگاه ادراری - تناسلی، متاستازهای استخوانی و بدخیمی‌های لمفاتیک شایع هستند. دردهای نوروپاتیک معمولاً به دلیل جراحی، کموتراپی، رادیوتراپی، هرپس زوستر و رشد تومور مانند سرطان‌های پیشرفته سر و گردن بروز می‌کنند و دردهای احشایی نیز معمولاً با سرطان دستگاه گوارش همراه می‌باشند.

### مروری بر سندرم‌های درد ناشی از سرطان (Cancer Pain Syndromes)

تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای در نحوه تجربه درد و تظاهرات آن در بیماران مبتلا به سرطان وجود دارد. در اکثر موارد، بروز علایم و نشانه‌ها می‌تواند مطرح‌کننده یک سندرم خاص درد باشد (جدول ۱). شناسایی این سندرم‌ها می‌تواند در شفاف‌سازی اتیولوژی درد، ارزیابی‌های تشخیصی، روشن ساختن پیش‌آگهی درد و هدایت مداخلات درمانی کمک‌کننده باشد.

## جدول ۱- تظاهرات رایج دردهای سرطان

علائم و نشانه‌های همراه	سرطان	سندرم
<p>- درد معمولاً به صورت خفیف و مبهم (dull) یا همراه با تیرکشیدن (aching) توصیف می‌شود.</p> <p>- درد معمولاً در همان محل متاستاز تومور، احساس می‌شود.</p> <p>- متاستاز ستون فقرات به قاعده جمجمه ممکن است سبب سردرد، درد همراه با حرکت سر و درد در ناحیه صورت، گردن و شانه شود.</p>	<p>سرطان سینه، ریه، مولتیپل میلوما، سرطان پروستات</p>	<p>متاستاز استخوان</p>
<p>- درد در خط میانی (midline) وجود دارد.</p> <p>- در صورت درگیری ریشه‌های عصبی، درد می‌تواند تیز و shooting (درد شبیه ورود گلوله در بدن) باشد.</p> <p>- cervical lesions: درد می‌تواند به یک یا هر دو بازو گسترش یابد.</p> <p>- thoracic lesions: درد به صورت tight band در اطراف قفسه سینه بیمار توصیف می‌شود.</p> <p>- lumbosacral lesions: درد می‌تواند به یک یا هر دو پا ارجاع شود.</p> <p>- سایر نشانه‌ها: اختلال عملکرد شکم و مثانه می‌باشد.</p>	<p>سرطان سینه، سرطان ریه، ملانوما، مولتیپل میلوما، سرطان پروستات، سرطان کلیه</p>	<p>کمپرسن اپیدورال طناب نخاعی</p>
<p>- درد ممکن است به گردن و شانه‌ها تیر بکشد.</p>	<p>متاستاز به گره‌های لمفاوی گردن، گسترش موضعی تومورهای سر و گردن</p>	<p>آسیب شبکه عصبی (plexopathy) گردنی</p>
<p>- درد معمولاً از شانه شروع می‌شود و اگر شبکه عصبی (plexus) فوقانی با تومور آسیب ببیند با حس الکتریکی یا shooting در انگشتان شست و نشانه همراه می‌گردد.</p> <p>- درد معمولاً از شانه آغاز می‌گردد و سپس به آرنج، بازو و وسط ساعد گسترش می‌یابد. اگر plexus تحتانی با تومور آسیب ببیند به انگشت‌های چهارم و پنجم نیز گسترش می‌یابد.</p>	<p>سرطان سینه، سرطان ریه، لمفوم</p>	<p>آسیب شبکه عصبی براکیال</p>

علائم و نشانه‌های همراه	سرطان	سندرم
<p>- درد معمولاً در قسمت تحتانی شکم، باسن و پا احساس می‌گردد.</p> <p>- اگر تومور به شبکه عصبی ساکرال نفوذ کند، ممکن است درد در ناحیه پرینه و اطراف مقعد احساس شود.</p> <p>- برخی از علائم همراه عبارتند از: ضعف، از دست دادن حس و بی‌اختیاری ادرار</p>	<p>سرطان کولورکتال، سرطان اندومتر، سرطان کلیه، لمفوم</p>	<p>آسیب شبکه عصبی کمری</p>
<p>- نوروپاتی حرکتی - حسی با پاراستزی دیستال، از دست دادن حس، ضعف و تحلیل عضله مشخص می‌گردد. گاهی در ادامه مانند سندرم گیلن باره، قسمت‌های فوقانی تر را درگیر می‌کند.</p> <p>- نوروپاتی محیطی مرتبط با دوز داروهای کموتراپی با dysesthesia (اختلال در درک حس به خصوص لامسه) و هایپورفلکسی مشخص می‌گردد.</p> <p>- post-radical neck dissection: سفتی، احساس سوزش در محل دچار اختلال حس، فقدان حس و درد shock-like</p> <p>- درد postmastectomy: سفتی، درد انقباضی در زیربغل، دیواره قدامی قفسه سینه که با حرکت تشدید می‌گردد.</p> <p>- درد postthoracotomy: احساس درد و فقدان حس با یا بدون تغییرات اتونومیک</p> <p>- درد post nephrectomy: کرختی، احساس سنگینی در پهلو، قسمت قدامی شکم و کشاله ران همراه با فقدان حس</p> <p>- درد بعد از قطع عضو: درد در ناحیه جراحی همراه با احساس سوزش و نقص حسی که با حرکت تشدید می‌گردد.</p>	<p>مولتیپل میلوما، کموتراپی (آلکالوئیدهای وینکسا، تاکسان‌ها، ترکیبات پلاتینیوم، تالیدوماید)، سندرم درد بعد از جراحی</p>	<p>نوروپاتی محیطی</p>

سندرم‌های درد سرطان را می‌توان به دو دسته حاد و مزمن تقسیم کرد. سندرم‌های درد حاد معمولاً با مداخلات تشخیصی یا درمانی همراه است در حالی که سندرم‌های درد مزمن معمولاً با بیماری سرطان و یا درمان بیماری سرطان مرتبط می‌باشد.

### سندرم‌های درد حاد

اکثر سندرم‌های درد حاد سرطان، Iatrogenic هستند، به عبارتی با آزمون‌های تشخیصی و یا اقدامات درمانی، مرتبط می‌باشند (جدول ۲).

## جدول ۲- سندرم‌های درد حاد مرتبط با مداخلات تشخیصی یا درمانی

سندرم‌های درد حاد مرتبط با تکنیک‌های آنالژژیک	سندرم‌های درد حاد مرتبط با مداخلات درمانی	سندرم‌های درد حاد مرتبط با مداخلات تشخیصی
درد ناشی از تزریق	pleurodesis / گذاشتن chest tube	درد LP و سردرد بعد از LP
سندرم opioid hyperalgesia	استنت‌های صفاوی percutaneous	نمونه‌گیری شریانی یا وریدی
درد تزریق اپیدورال	پاراسنتز شکمی	اندوسکوپی و بیوپسی
	vascular embolization	بیوپسی اندومتر
	کاتتریزاسیون suprapubic	بیوپسی پروستات از طریق رکتوم
	گذاشتن تیوب نفروستومی	بیوپسی از طریق پوست بیوپسی مغز استخوان

با این حال برخی از سندرم‌های حاد درد با بیماری سرطان مرتبط هستند نظیر درد به علت خونریزی حاد داخل تومور، درد استخوان به علت شکستگی پاتولوژیک استخوان و درد احشایی به علت انسداد حاد یا پرفوراسیون روده.

**دردی که به طور مستقیم با بیماری سرطان مرتبط می‌باشد**

سندرم درد حاد مرتبط با تومور ممکن است ضرورت درمان فوری را همراه با کنترل درد به دنبال داشته باشد.

**خونریزی در تومور**

نمونه این درد، خونریزی داخل کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) است. معمولاً با درد شدید در قسمت راست فوقانی شکم همراه است که در صورت پارگی تومور، بالقوه تهدیدکننده حیات می‌باشد. مداخلات فوری جهت کنترل خونریزی همراه با ترانسفیوژن و کنترل درد ممکن است نیاز باشد. اگر مداخلاتی نظیر transarterial embolization موفقیت‌آمیز نباشد، ممکن است جراحی اورژانس نیاز باشد.

### شکستگی پاتولوژیک

شکستگی پاتولوژیک، شکستگی استخوان است که در یک ضایعه قبلی نظیر متاستاز اسکلتی یا تومور اولیه استخوان اتفاق می‌افتد. بیماران از درد ناگهانی کمر یا اندام با یا بدون ترومای قبلی شکایت دارند. تثبیت شکستگی استخوان‌های دراز با جراحی، ممکن است سبب تسکین درد شود. جراحی در موارد نادر بخصوص وجود اختلالات نورولوژیک اندیکاسیون دارد. رادیوتراپی معمولاً برای تمام شکستگی‌های پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شود و ظرف چند هفته یا بیشتر، سبب بهتر شدن کنترل درد می‌شود.

### انسداد یا پرفوراسیون احشاء توخالی (Hollow Viscus)

انسداد مجاری صفراوی، حالب یا روده توسط توده سرطانی داخل شکم یا لگن و یا فیبروز پشت صفاق نیز ممکن است با درد حاد شدیدی همراه باشد. تسکین درد از طریق دکمپرشن از طریق پوست، گذاشتن استنت و گاهی اوقات جراحی امکان‌پذیر است.

### دردهای حاد مرتبط با درمان‌های ضدسرطان

درد حاد ممکن است به دنبال تمام انواع درمان‌های ضدسرطان شامل کموتراپی، درمان هورمونی، ایمونوتراپی و رادیوتراپی ایجاد شود (جدول ۳).

#### جدول ۳- سندرم‌های درد حاد مرتبط با درمان‌های ضدسرطان

سندرم‌های درد حاد مرتبط با تکنیک‌های انفوزیون کموتراپی
درد ناشی از انفوزیون وریدی (مثل oxaliplatin)
اسپاسم وریدی
فلبیت (5-Fu, vinorelbine)
خارج شدن دارو از رگ (vesicant extravasation)
واکنش‌های سوزش موضعی پوست (flare reaction) در محل تزریق یا نزدیک محل تزریق آنتراسیکلین‌ها
درد ناشی از انفوزیون در شریان کبدی
درد شکمی مرتبط با کموتراپی داخل صفاقی
درد مرتبط با کموتراپی موضعی داخل مثانه



<b>سندرم‌های درد حاد مرتبط با عوارض کموتراپی</b>
موکوزیت حاد
نوروپاتی محیطی دردناک یا plexopathy
سردرد (ناشی از سندرم مننژیت اینتراتراکتال متوتروکسات، ترومبوز عنکبوتیه (dural) ناشی از L-آسپارژیناز، سردرد ناشی از ترانس رتینوئیک اسید (ATRA))
دردهای مفصلی و میالژی
سندرم palmar plantar erythrodysesthesia (سندرم hand-foot)
ایسکمی حاد اندام متعاقب کموتراپی
آنژین ناشی از فلوروپیریمیدین
ژنیکوماستی بعد از کموتراپی
سوزش پرینه ناشی از استروئیدها
درد منتشر استخوان ناشی از ATRA
<b>سندرم‌های درد حاد مرتبط با درمان هورمونی</b>
Tumor flare در سرطان پیشرفته پروستات به دنبال درمان با آگونیست‌های LHRH (Luteinizing hormone releasing factor)
درد ناشی از سرطان پروستات متاستاتیک با درمان آنتاگونیست‌های گیرنده استروژن نظیر تاموکسیفن یا استروژن با دوز بالا
<b>سندرم‌های درد حاد مرتبط با ایمونوتراپی</b>
میالژی مرتبط با اینترفرون
<b>سندرم‌های درد حاد مرتبط با فاکتورهای رشد</b>
درد استخوان ناشی از فاکتورهای محرک رشد کلونی خون‌ساز
<b>سندرم‌های درد حاد مرتبط با رادیوتراپی</b>
درد مرتبط با تغییر Position
موکوزیت دهانی - حلقی
Plexopathy براکیال زودرس
التهاب روده یا Proctitis حاد به دنبال رادیاسیون
درد مهره‌ها بعد از رادیاسیون
میلوپاتی حاد و تحت حاد مرتبط با رادیاسیون

## موکوزیت دهانی

شایع‌ترین درد حاد مرتبط با درمان ضدسرطان، موکوزیت دهانی است. موکوزیت ناشی از کموتراپی می‌تواند کل موکوس دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار دهد اما اغلب، درد به دنبال موکوزیت دهانی (stomatitis) است که معمولاً طی هفته اول کموتراپی ایجاد می‌شود. میزان بروز با توجه به رژیم دارویی و دوزاژ، استفاده از سایر درمان‌ها (مخصوصاً رادیوتراپی) و فاکتورهای میزبان متفاوت است:

- دوزهای بالای کموتراپی که قسمتی از رژیم conditioning برای پیوند hematopoietic stem cell می‌باشند در ۷۰ درصد بیماران، از طریق از بین بردن سلول‌هایی که سرعت میتوز بالایی دارند، موکوزیت غیرعفونی ایجاد می‌کنند. زخم موکوس دهانی حلقی چند روز بعد از شروع رژیم conditioning ایجاد می‌شود. علایم اولیه ممکن است شامل احساس سوزش خفیف تا متوسط باشد که معمولاً به حدی شدید می‌شود که با صحبت کردن، غذا خوردن و بلع تداخل پیدا می‌کند. درصد بالایی از بیماران به اپیوئید نیاز خواهند داشت و این درد شدید در نیمی از بیماران در ۳ هفته بعد از پیوند ادامه می‌یابد.
- دوزهای استاندارد بسیاری از داروهای شایع کموتراپی هم ممکن است سبب بروز موکوزیت شوند (جدول ۴).

جدول ۴- داروهای کموتراپی که با موکوزیت همراه هستند.

داروها	گروه
Busulfan	عوامل آلکیله‌کننده
Carboplatin	
Cisplatin	
Cyclophosphamide	
Ifosfamide	
Mechlorethamine	
Melphalan	
Procarbazine	
Thiotepa	

داروها	گروه
Danorubicin	آنتراسیکلین‌ها
Doxorubicin	
Epirubicin	
Idarubicin	
Mitoxantrone	
6-Mercaptopurine	آنتی متابولیت‌ها
6-thioguanine	
Capecitabine	
Cytarabine	
Fluorouracil	
Gemcitabine	
Hydroxyurea	
Methotrexate	
Pemetrexed	
Pralatrexate	
dactinomycin	آنتی بیوتیک‌های ضدتومور
Bleomycin	
Mitomycin	
Docetaxel	تاکسان‌ها
Paclitaxel	
Etoposide	مهارکننده‌های توپوایزومراز
Irinotecan	
Teniposide	
Topotecan	
Cetuximab	داروهای هدفمند در سطح مولکول
Erlotinib	
Panitumumab	
Regorafenib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimus	

میزان بروز و شدت موکوزیت، هر دو وابسته به دارو و دوز هستند. سه دارویی که به طور شایع‌تری به کار برده می‌شوند و سبب موکوزیت می‌شوند شامل fluorouracil (FU) و methotrexate می‌باشند.

● موکوزیت تقریباً در تمامی بیماران تحت درمان با رادیوتراپی سر و گردن ایجاد می‌شود. معمولاً دو تا سه هفته بعد از شروع درمان ظاهر می‌شود. میزان بروز و شدت موکوزیت ناشی از رادیوتراپی به field، دوز توتال و مدت رادیوتراپی و استفاده

هم‌زمان از کموتراپی بستگی دارد. گرچه رویکردهای جدید رادیوتراپی نظیر Intensity - Modulated RT (IMRT) و 3-D Conformal RT (3D-CRT) ممکن است سبب کاهش بروز موکوزیت شوند، اما همچنان موکوزیت به عنوان یک مشکل شایع در بیماران با سرطان سر و گردن باقی مانده است.

● درد ناشی از موکوزیت ممکن است خیلی شدید و یا طولانی‌مدت باشد، به خصوص زمانی که همراه با عفونت باکتری یا قارچ بوده و یا در شرایط GVHD (بیماری پیوند علیه میزبان) ایجاد شده باشد. استراتژی‌های درمانی موکوزیت، اختصاصی برای علت پدیدآورنده نیست. علی‌رغم سال‌ها تحقیقات، درمان‌ها تجربی است و روی کنترل علائم متمرکز شده است. ممکن است با درمان‌های موضعی (لیدوکائین viscous یا capsaicin)، تسکین درد به اندازه کافی ایجاد شود اما اغلب بیماران، به درمان سیستمیک با مخدرها نیاز دارند.

تعدادی از داروهای موضعی پوشاننده (coating agents) شامل Orabase®، دیفن‌هیدرامین، همراه با بی‌حس‌کننده‌های موضعی در دسترس هستند.

### نوروپاتی ناشی از کموتراپی

بسیاری از داروهای کموتراپی، با عوارض عصبی همراه هستند. درد نوروپاتی حاد در بیماران تحت کموتراپی ممکن است به صورت پلی‌نوروپاتی یا بطور کمتر شایع منونوروپاتی تظاهر کند. پلی‌نوروپاتی حاد مرتبط با کموتراپی ابتدا با وین کریستین گزارش شد. سایر داروهایی که به میزان زیادی پلی‌نوروپاتی ایجاد می‌کنند شامل cisplatin، paclitaxel، oxaliplatin، thalidomide و bortezomib هستند. گرچه ممکن است نوروپاتی به صورت حاد بروز کند (نظیر اسپاسم حلق و حنجره ناشی از oxaliplatin)، شروع درد مرتبط با نوروپاتی معمولاً به صورت مبهم و تأخیری است.

درد نوروپاتی ناشی از کموتراپی معمولاً با ادامه درمان یا کاهش دوز کمتر می‌شود هر چند گاهی اوقات، درد نوروپاتی مزمن می‌شود.

منونوروپاتی در مجموع بسیار نادر است و بیشتر با وین کریستین گزارش شده است. درد orofacial (مخصوصاً فک) شایع‌ترین تظاهر است که قسمت‌های متعددی از تری‌ژمینال و

عصب زبانی-حلقی درگیر می‌شوند. اعصاب دیگر شامل حنجره، بینایی و شنوایی نیز ممکن است درگیر شوند.

### آسیب شبکه عصبی (plexopathy) ناشی از رادیوتراپی

آسیب شبکه عصبی بازویی (براکیال) به صورت حاد و موقتی ممکن است بعد از رادیوتراپی بروز کند. درد، پاراستزی و ضعف در شانه، بازو و دست از علایم این سندرم است. این سندرم معمولاً خودمحدودشونده است اما ممکن است سبب درد یا سوءعملکرد مداوم شود. با روش‌های جدید رادیوتراپی میزان بروز این عوارض کمتر شده است.

### انتریت (enteritis) و پروکتیت (proctitis) ناشی از رادیاسیون

بیمارانی که تحت رادیوتراپی شکم قرار می‌گیرند ممکن است کرامپ، تهوع و استفراغ را تجربه کنند (radiation enteritis). سندرم متناظر در کسانی که رادیوتراپی لگن را دریافت می‌کنند (radiation proctitis) شامل tenesmus دردناک همراه با اسهال، دفع موکوس و خونریزی است. متدهای جدید رادیوتراپی‌های نظیر 3D-CRT سبب کاهش میزان بروز و شدت این سندرم‌های دردناک شده است اما زمانی که احشاء روده‌ای در فیلد رادیوتراپی باشند عوارض روده‌ای ایجاد خواهد شد.

علایم می‌توانند چند ساعت بعد از شروع رادیوتراپی شروع شوند اما به طور شایع‌تر، چند هفته بعد از درمان آغاز می‌شوند. فاکتورهای اختصاصی که سبب افزایش خطر عوارض روده‌ای ناشی از رادیوتراپی می‌شوند شامل سن بالاتر، کموتراپی هم‌زمان و استفاده از رادیوتراپی بعد از جراحی در مقایسه با رادیوتراپی قبل از جراحی حداقل در مورد سرطان رکتوم می‌باشد.

### سندرم‌های درد مزمن

حدوداً سه چهارم بیماران کانسری که درد مزمن دارند سندرم‌های nociceptive (سوماتیک و احشایی) یا سندرم‌های نوروپاتیکی دارند که ناشی از اثرات مستقیم نئوپلاسم می‌باشند.

## سندرم‌های درد سوماتیک وابسته به تومور

درگیری استخوان، مفاصل، عضلات و یا بافت همبند می‌توانند درد مداوم سوماتیک ایجاد کنند.

### • دردهای مرتبط با استخوان

متاستازهای استخوانی شایع‌ترین دلیل درد مزمن در بیماران مبتلا به سرطان است که به خصوص با سرطان‌های ریه، پستان و پروستات اتفاق می‌افتد. درد مرتبط با متاستاز استخوانی ممکن است به علت تهاجم مستقیم، شکستگی‌های پاتولوژیک ثانویه یا آسیب به ساختارهای مجاور باشد.

رادیوتراپی local field external beam یک روش palliative شناخته شده و مؤثر برای متاستازهای استخوانی است. تخفیف درد در ۸۰ تا ۹۰ درصد افراد اتفاق می‌افتد.

### • سندرم‌های درد مهره‌ای

شایع‌ترین محل متاستازهای استخوانی، مهره‌ها هستند. سندرم‌های اختصاصی بسته به مکان درگیری نخاع ممکن است ایجاد شود. درد کمر ممکن است با متاستاز در قسمت‌های مختلف مهره‌ها ایجاد شود و ممکن است نشان‌دهنده epidural extension باشد که با عواقب ناشی از کمپرسن نخاع یا cauda equina مرتبط می‌باشد.

ESCC (epidural spinal cord compression) یک عارضه شایع سرطان است که می‌تواند درد و به صورت بالقوه ضایعات برگشت‌ناپذیر نورولوژیک ایجاد کند. ESCC تقریباً همیشه با درد کمر یا گردن شروع می‌شود. از آنجا که درد معمولاً چند هفته تا چند ماه قبل از اختلالات نورولوژیک بروز می‌کند این اهمیت زیادی دارد که به تشخیص درگیری اپیدورال در بیمارانی که درد تنها شکایت آنهاست فکر شود زیرا درمان مؤثر ممکن است از اختلالات نورولوژیک جلوگیری کند و یا به تأخیر اندازد. برای اکثر بیماران، MRI رویکرد ارجح جهت ارزیابی فضای اپی‌دورال است.

برای اغلب بیماران، رادیوتراپی درمان خط اول قطعی ESCC محسوب می‌شود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، در تسکین موقتی درد و بهتر شدن عملکرد نورولوژیک مفید هستند که معمولاً تا انجام رادیوتراپی استفاده می‌شوند.

دکمپرسن توسط جراحی در صورتی که تومور به رادیوتراپی مقاوم باشد، ضایعات پیشرفته‌تر (high grade) باشند، اگر وضعیت نورولوژیک علیرغم رادیوتراپی در حال بدتر شدن باشد، اگر ESCC در قسمتی که قبلاً رادیوتراپی شد بروز کرده باشد، اگر ضایع خلفی باشد و یا اگر تشخیص بافتی مدنظر باشد، انجام می‌شود.

#### • متاستازهای لگن و ران

متاستازهای لگن ممکن است ایلئوم، pubis ischium یا نواحی ساکروایلپاک را درگیر کنند. علاوه بر درد موضعی، تهاجم تومور به مفصل ران ممکن است سبب درد ران یا اینگوئینال طی راه رفتن و یا درد در زانو یا ران شود. آسیب به ساختارهای داخل لگن می‌تواند سبب درد در ناحیه کفل و یا درد بصورت انتشار سیاتیک (که اغلب با چرخش ران به سمت داخل بدتر می‌شود) یا plexopathy دردناک شود. درد شدید ناحیه ساکرال که به کفل‌ها، پرینه و قسمت خلفی ران ارجاع می‌شود نیز ممکن است اتفاق افتد. این ضایعات به صورت تیپیک توسط رادیوتراپی درمان می‌شوند اما استراتژی‌های مداخله‌ای یا جراحی ممکن است برای برخی موارد در نظر گرفته شود.

#### • متاستازهای کف جمجمه (Base of Skull)

آسیب نئوپلاستیک به کف جمجمه ممکن است از گسترش موضعی سرطان نازوفارنکس یا متاستازهای اسکلتی که این ناحیه را درگیر کرده‌اند (معمولاً با سرطان‌های پستان، ریه یا پروستات) اتفاق افتند. در اغلب موارد، ضایعات توسط CT با bone window یا MRI به راحتی شناسایی می‌شوند.

#### • درد ناشی از درگیری بافت نرم

سارکوما می‌تواند در عضلات ایجاد شود و یا متاستاتیک باشد. در هر دو مورد، درد موضعی، شایع است. درد عضلانی هم‌چنین ممکن است به علت کرامپ عضلانی باشد که در بیماران مبتلا به سرطان ممکن است به علت آسیب عصبی (رادیکولوپاتی یا plexopathy) یا به علت اختلالات بیوشیمیایی باشد. اختلالات بیوشیمیایی نظیر هایپرکلسمی یا هایپوناترمی ممکن است نتیجه سندرم پارانتوپلاستیک باشد. درد قفسه سینه سوماتیک در بیماران با

سرطان ریه یا مزوتلیوما شایع است که ممکن است به علت انفیلتراسیون مستقیم تومور به دنده‌ها، فضای بین دنده‌ای یا پلور باشد. معمولاً درد با دم عمیق تشدید می‌شود. منونوروپاتی بین دنده‌ای بدخیم ممکن است همراه با این ضایعه اتفاق افتد و سندرمی ایجاد نماید که تظاهرات مختلط nociceptive و نوروپاتییک داشته باشد.

#### ● سندرم‌های درد احشایی مرتبط با تومور

درد احشایی ممکن است به علت انسداد احشاء توخالی یا آسیب به سایر ساختارهای احشایی حساس به درد (pain-sensitive) نظیر پلور احشایی، کپسول کبدی یا صفاق ایجاد شود. این سندرم‌ها به خصوص در بیماران با بدخیمی‌های گوارشی و زنان (gynecologic) شایع هستند.

#### ● سندرم اتساع کبدی (Hepatic distention syndrome)

ساختارهای حساس به درد در ناحیه کبد شامل کپسول کبدی، عروق و مجاری صفراوی هستند. کشیده شدن کپسول توسط هیپاتوم اولیه یا متاستازهای داخل کبدی می‌تواند سبب درد مزمن شوند که معمولاً به صورت درد مبهم در سمت راست و زیردنده‌ها توصیف می‌شود. اگر قسمت‌های فوقانی کپسول درگیر شود، تحریک دیافراگم ممکن است به درد ارجاعی به قسمت شانه همان طرف منجر شود. درد ممکن است به علت آسیب یا تهاجم به porta hepatis یا بدون انسداد مجاری صفراوی ایجاد شود. این درد ممکن است به ناحیه کتف همان طرف ارجاع شود.

#### ● سندرم Midline retroperitoneal

تهاجم تومور پانکراس یا سایر ساختارهای midline زیر دیافراگم (همراه با لمفادنوپاتی پشت صفاق) ممکن است سبب درد از طریق آسیب به بافت‌های عمقی سوماتیک دیواره خلفی شکم یا از طریق تهاجم شبکه عصبی سلیاک شوند. درد در ناحیه اپی‌گاستر، قسمت‌های پایینی توراسیک پشت یا هر دو اتفاق می‌افتد. درد، اغلب به صورت درد مبهم می‌باشد که با دراز کشیدن بدتر می‌شود و با برخاستن بهتر می‌شود.



### • انسداد روده‌ای مزمن

درد منتشر شکمی ممکن است به علت انسداد مزمن روده‌ای، به علت نئوپلاسم شکمی و یا بروز اسکار ایجاد شود.

سرطان‌های شایعی که سبب انسداد روده می‌شوند شامل تخمدان (تا ۴۲ درصد موارد) و کولورکتال (تا ۲۴ درصد موارد) می‌باشند.

درد ممکن است به صورت مداوم و یا کولیکی باشد. تهوع، استفراغ و یبوست از علائم مهم همراه هستند. رادیوگرافی شکمی که در وضعیت‌های *supine* و *upright* گرفته می‌شود ممکن است نشان‌دهنده *air-fluid levels* و اتساع روده‌ای باشد. *CT* یا *MRI* معمولاً اندازه نئوپلاسم داخل شکمی را نشان می‌دهند.

### • درگیری کارسینومایی صفاق

درگیری کارسینومایی صفاق منجر به التهاب صفاق، اختلال مزاتر، چسبیدن‌های بدخیم و آسیت می‌شود که همگی توانایی ایجاد درد را دارند. سرطان‌های تخمدان، کولورکتوم و معده از دلایل شایع این سندرم هستند.

درد ممکن است منتشر یا فوکال بوده، تیز و یا کرامپی باشد و با غذا خوردن تشدید شود. اتساع شکم، تهوع و یبوست شایع هستند.

*CT* ممکن است نشان‌دهنده آسیت، انفیلتراسیون *omental* و یا ندول‌های پریتونال باشد.

### • درد پرینه ناشی از بدخیمی

درد پرینه مرتبط با بدخیمی اغلب ناشی از تومورهای کولون یا رکتوم، مجرای تناسلی خانم‌ها و قسمت‌های دیستال سیستم ادراری تناسلی می‌باشد. درد ممکن است با نشستن و یا برخاستن بدتر شود و ممکن است با *tenesmus* یا *tenesmoid* و یا دردهای شدید متناوب ناشی از اسپاسم‌های مثانه همراه باشد. گاهی اوقات ممکن است درد در زمان برخاستن به سرعت ایجاد شود و در سایر وضعیت‌ها ناپدید شود.

### • سندرم درد آدرنال

متاستازهای آدرنال (که بیش از همه با سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC) شایع

است) ممکن است سبب درد یک طرفه پهلو شوند که ممکن است به یک چهارم فوقانی یا تحتانی همان سمت شکم ارجاع شود. درد حاد شدید ممکن است به علت خونریزی آدرنال ایجاد شود.

#### • انسداد حالب

سرطان‌های گوارشی، ادراری تناسلی و زنان شایع‌ترین دلایل انسداد حالب هستند. ممکن است به صورت حاد و یا تحت حاد همراه با درد پهلو که به ناحیه اینگوئینال تیر می‌کشد، بروز کند. درد اغلب کولیکی با شدت متوسط می‌باشد که به واسطه انسداد حالب با تهوع و استفراغ همراه می‌باشد. تصویربرداری‌ها ممکن است نشان‌دهنده هیدرونفروز کلیه همان سمت باشد که می‌تواند به شناسایی سندرم کمک کند.

#### • درد نوروپاتیک مرتبط با تومور

سندرم‌های درد نوروپاتیک که ممکن است به علت تهاجم مستقیم تومور ایجاد شده باشد ممکن است با درگیری نخاع، ریشه‌های عصبی، شبکه عصبی و یا اعصاب محیطی همراه باشد. حدود ۴۰ درصد بیماران با درد مزمن ناشی از سرطان، سندرم درد نوروپاتی دارند.

#### • متاستازهای لپتومننژ

هر تومور توپور یا هماتولوژیک بالقوه می‌تواند لپتومننژ را درگیر کند، اما تومورهای شایع شامل ریه، پستان، لمفوم و لوکمی می‌باشند. تظاهرات بالینی متفاوت هستند. برخی بیماران سردرد دارند که ممکن است تیبیک‌هایپرتنشن داخل جمجمه باشد یا نباشد (درد جنرالیزه یا throbbing که در صبح و با مانور والسالوا شدیدتر است و گاهی اوقات با تهوع و استفراغ همراه است). برخی، درد پشت غیراختصاصی را تجربه می‌کنند یا درد با توزیع رادیکولر که هر سطحی از neuraxis را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. هر یک از این دردهای مختلف ممکن است تظاهرات نورولوژیک مختلفی شامل تشنج، اختلال ذهنی، سندرم‌های همی‌پارزی یا همی‌سنسوری، سندرم‌های نخاع یا هر ترکیبی از اختلالات حرکتی یا حسی که با نوروپاتی کرانیال یا رادیکولوپاتی هم‌خوانی دارد را ایجاد کنند. با توجه به تظاهرات متفاوت، متاستازهای لپتومننژ هر نوع سندرم درد یا اختلال نورولوژیک را ممکن است تقلید کنند و در صورت وجود

درد یا اختلال نورولوژیک پیشرونده باید مد نظر باشد. تشخیص نئوپلاسم لپتومننژ از طریق پیدا کردن سلول‌های بدخیم در LP و نیز MRI می‌باشد.

### • نورالژی کرانیال

نورالژی کرانیال مرتبط با سرطان از متاستازهایی که قاعده جمجمه یا لپتومننژ را درگیر می‌کنند یا از سرطان‌هایی که از بافت نرم سر، گردن یا سینوس‌ها منشأ می‌گیرند، ایجاد می‌شود.

### • نورالژی زبانی - حلقی (Glossopharyngeal neuralgia)

نورالژی زبانی-حلقی حاصل آسیب به عصب نهم مغزی اغلب به علت متاستازهای لپتومننژ یا از تومورهای اولیه یا متاستازهای ناحیه jugular foramen می‌باشد. با درد شدید و نیز دردی شبیه خنجر زدن یا نیزه زدن در گلو یا گردن شناخته می‌شود که ممکن است به گوش و ناحیه ماستوئید ارجاع شود. تریگرهای تیپیک درد شامل جویدن، بلعیدن، سرفه کردن، صحبت کردن و مزه‌های خاص و یا لمس گردن کانال خارجی شنوایی می‌باشند. ممکن است به صورت اپیزودی طی چند هفته تا چند ماه اتفاق افتد و برای مدت زمان طولانی‌تری خاموش شود.

### • نورالژی تری‌ژمینال

سندرمی است شبیه نورالژی تری‌ژمینال ایدیوپاتیک که ممکن است توسط تومورهای ناحیه میانی یا خلفی cranial fossa ایجاد شود. اغلب به صورت "گزگز شبیه برق گرفتگی" یا درد تیز ناگهانی است که شبیه سندرم ایدیوپاتیک است. اکثر بیماران با نورالژی تری‌ژمینال وابسته به تومور در ابتدا به صورت نورالژی ایدیوپاتیک درمان می‌شوند و با گذشت زمان، رشد تومور منجر به بروز علائم و نشانه‌هایی می‌شود که شک به مرتبط بودن با تومور را برمی‌انگیزد (شامل تغییر در کیفیت درد یا اختلالات نورولوژیک). تصویربرداری مغز و قاعده جمجمه ممکن است جهت شناسایی یا رد کردن یک ضایعه تومورال الزامی باشد.

### ● رادیکولوپاتی‌ها

هر روند بدخیمی که سبب فشار، منحرف کردن یا التهاب ریشه عصبی شود ممکن است رادیکولوپاتی ایجاد کند. اگر ریشه‌های عصب‌های متعددی درگیر شده باشند پلی‌رادیکولوپاتی نامیده می‌شود. رادیکولوپاتی دردناک ممکن است از متاستازهای لپتومننژ، تومور داخل dural (مخصوصاً مننژیوما، نروفیبروما و ependymoma) یا تومور در فضای اپی‌دورال که شایع‌تر است، منشأ گیرد. درد رادیکولر ممکن است مداوم یا متناوب، sharp، aching و یا dysesthetic (سوزش یا شبیه برق گرفتن) باشد. ممکن است با یا بدون تظاهرات نورولوژیک باشد. زمانی که در قسمت توراسیک باشد و توزیع دوطرفه داشته باشد، درد ممکن است به صورت کمربندی اطراف قفسه سینه یا شکم احساس شود که این تظاهر به احتمال زیاد می‌تواند به علت بیماری اپی‌دورال باشد. در صورت شک قوی به رادیکولوپاتی یا پلی‌رادیکولوپاتی ناشی از بدخیمی باید MRI نخاع، انجام شود.

### ● آسیب به شبکه‌های عصبی (plexopathies)

درد یک تظاهر شایع در پلکسوپاتی مرتبط با تومور می‌باشد که ممکن است شبکه گردنی، براکیال یا نخاعی را درگیر کند.

#### ✓ آسیب به شبکه عصبی گردنی

ممکن است به علت سرطان سر و گردن یا از متاستازی که از عقده لنفاوی منشأ می‌گیرد، باشد. درد اغلب به صورت aching و یا سوزشی بوده که ممکن است در اطراف گوش و یا قسمت‌های قدامی گردن بروز کند و یا به قسمت‌های طرفی صورت، سر یا شانه ارجاع شود.

#### ✓ آسیب به شبکه عصبی بازویی

علت معمول آسیب بدخیم به شبکه عصبی بازویی، گسترش موضعی تومور اولیه یا متاستازها می‌باشند. سرطان‌های ریه، پستان و لمفوم اتیولوژی‌های شایع محسوب می‌شوند. آسیب به شبکه عصبی بازویی ممکن است با و یا بدون مشکلات نورولوژیک باشد. رادیوتراپی نیز ممکن است سبب آسیب به شبکه عصبی شود اما درد ناشی از آن کمتر از درد ناشی از درگیری شبکه عصبی توسط تومور می‌باشد. درد شانه، ماهیچه و یا دست، از تظاهرات

درگیری شبکه عصبی بازو می‌باشد که ممکن است با پارستزی، ضعف و از دست رفتن حس در نواحی که توسط عصب درگیر عصب‌دهی می‌شوند و نهایتاً panplexopathy که عملکرد کل عضو را تحت تأثیر قرار می‌دهد، ادامه یابد. MRI یا CT اسکن plexus در تشخیص معمولاً کافی هستند.

#### ✓ آسیب به شبکه عصبی lumbosacral

آسیب به شبکه عصبی lumbosacral غالباً ناشی از سرطان‌های کولورکتال، سرویکس، پستان، سارکوماها، لمفوم‌ها و درگیری ناحیه دنبالچه می‌باشد.

#### ● منونوروپاتی محیطی

منونوروپاتی دردناک ممکن است به دنبال تهاجم مستقیم تومور به عصب محیطی ایجاد شود. یک مثال کلاسیک، نوروپاتی بدخیم بین دنده‌ای است که در تومور قفسه سینه کمپلیک شده مشاهده می‌شود.

#### ● سندرم‌های پارانتوپلاستیک

سندرم‌های پارانتوپلاستیک یک گروه هتروژن از اختلالاتی هستند که در بیماران مبتلا به سرطان از طریق رها شدن موادی از تومور یا تولید موادی در پاسخ به تومور ایجاد می‌شوند. این مواد ممکن است هورمون‌ها، آنتی‌بادی‌ها و یا سایر ترکیبات آزاد شده از سیستم ایمنی باشند. اختلالات پارانتوپلاستیک از طریق تهاجم مستقیم تومور، نواقص متابولیک یا تغذیه‌ای، عفونت‌ها، کواگولوپاتی یا عوارض جانبی درمان کانسر ایجاد نمی‌شوند. سندرم‌های پارانتوپلاستیک بیش از همه سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهند اما ممکن است بافت‌های زیادی را متأثر سازند.

#### ● سردرد

در بیمار با تاریخچه سرطان که دچار سردرد جدید تغییر یافته یا پیشرونده باشد باید یک معاینه کامل نورولوژیک و در صورت لزوم مطالعات تصویربرداری انجام شود.

### ● درد ناشی از درمان‌های ضدسرطان

کموترابی (شامل درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون‌درمانی و داروهای بیولوژیک)، رادیوتراپی و جراحی هر یک می‌توانند با گروهی از سندرم‌های درد مزمن مرتبط باشند.

### ✓ نوروپاتی ناشی از کموترابی

گرچه نوروپاتی محیطی دردناک ناشی از داروهای سایتوتوکسیک، با گذشت زمان فروکش می‌کند، اما بعضی از بیماران دردهای مداومی را خواهند داشت. درد شبیه سایر آسیب‌های آکسونی است که ابتدا قسمت‌های دیستال پا و سپس دست‌ها و ماهیچه‌ها را درگیر می‌کند. شدت درد، وجود اختلالات نورولوژیک و شدت آن تا حدود زیادی متفاوت است. گاهی اوقات بیماران پدیده رینود را تجربه می‌کنند، این پدیده در یک سوم بیماران با تومور بیضه که رژیم شامل cisplatin، vincristine و bleomycin را دریافت داشته‌اند، اتفاق می‌افتد.

### ✓ عوارض استخوانی و گلوکوکورتیکوئیدها

مصرف مزمن گلوکوکورتیکوئیدها، ممکن است نکرورس سر ران یا استخوان بازو را ایجاد کند که به صورت معمول قبل از آن آرتروپاتی دردناک اتفاق می‌افتد. تغییرات رادیولوژیک MRI یا CT ممکن است تا چند ماه بعد از شروع درد مشاهده نشود. استروئیدها می‌توانند استئوپروز را تسریع کنند که ممکن است با شکستگی مهره‌ها همراه با درد حاد و مزمن پشت همراه شود.

### ✓ آنتی‌آندروژن‌ها و ژنیکوماستی

ژنیکوماستی دردناک در تعداد زیادی از مردانی که درمان آنتی‌آندروژن به تنهایی را جهت سرطان پیشرفته پروستات دریافت می‌کنند، ایجاد می‌شود مگر آنکه درمان پیشگیری‌کننده با رادیوتراپی تجویز شود.

### ● سندرم‌های درد بعد از جراحی

سندرم‌های درد مشخصی ممکن است به دنبال جراحی سرطان اتفاق افتند. از شناخته‌شده‌ترین آنها، سندرم درد بعد از ماستکتومی، سندرم درد بعد از جراحی رادیکال گردن،

سندرم درد بعد از توراکتومی، frozen shoulder بعد از جراحی، درد phantom اندام بعد از قطع و درد phantom پستان می‌باشد. این سندرم‌ها غالباً نوروپاتیک هستند و احتمالاً با آسیب به عصب در زمان جراحی ارتباط دارند.

#### ✓ درد و phantom sensation بعد از قطع عضو

phantom sensation، حسی است که فرد احساس می‌کند عضو قطع شده هنوز وجود دارد و در اغلب قطع عضوها اتفاق می‌افتد. درد فانتوم، درد شایعی است که اغلب ناگهانی، آتیپیک و شبیه پیچ خوردن شدید (twisting) یا فشار دادن (crushing) می‌باشد.

#### ● سندرم‌های درد بعد از رادیاسیون

درد مزمن بعد از رادیوتراپی یک عارضه دیررس می‌باشد و باید از عود تومور افتراق داده شود.

#### ✓ آسیب به شبکه عصبی

پلکسوپاتی ناشی از رادیاسیون در ناحیه گردن، براکیال یا lumbosacral ممکن است چند ماه تا چند سال بعد از رادیوتراپی اتفاق افتد. تظاهرات معمول، ضعف و تغییرات حس می‌باشد. گرچه درد ایجاد می‌کنند اما به ندرت، شدید است. درد مزمن ناحیه پیرینه به دنبال رادیوتراپی از نظر بالینی با sacral plexopathy مرتبط می‌باشد. درد، طبیعتی سوزشی داشته و ممکن است به سمت قدام به واژن یا اسکروتوم گسترش یابد. میزان بروز این سندرم‌ها در سال‌های اخیر، به علت رژیم‌های با دوز کمتر و تکنیک‌های بهتر رادیوتراپی، کاهش یافته است. مهم‌ترین تشخیص افتراقی، پلکسوپاتی ناشی از بازگشت تومور است.

#### ✓ میلوپاتی

میلوپاتی مزمن ناشی از رادیاسیون یک عارضه دیررس دیگری است که ممکن است سال‌ها بعد از رادیوتراپی بروز کند. معمولاً علایم حسی شامل درد، قبل از سوءعملکرد حرکتی و اتونوم اتفاق می‌افتد. درد معمولاً به صورت burning dysesthesia است و در ناحیه نخاع آسیب‌دیده یا پایین آن بروز می‌کند.

### ✓ دستگاه گوارش

ممکن است proctitis و enteritis مزمن بعد از رادیاسیون به شکم و لگن، بروز کند. انسداد روده کوچک، تنگی‌ها، گاستروپارزی و انسداد کاذب روده (اختلالات حرکتی معده - روده بدون انسداد آناتومیک)، تشکیل فیستول، سوراخ شدن معده - روده و خونریزی از تظاهرات دیررس رادیاسیون دستگاه گوارش می‌باشند.

### ✓ Lymphedema

ممکن است به علت رادیوتراپی پستان، شانه یا لگن اتفاق افتد. حدوداً یک سوم بیماران، درد را تجربه می‌کنند. گرچه پاتوفیزیولوژی این درد معمولاً عضلانی اسکلتی است اما در برخی بیماران، درد به علت کشیده شدن شبکه عصبی (درد نوروپاتی) ایجاد می‌شود. درد تازه شروع شده یا پیشرونده اندام با ادم لنفاوی مطرح کننده عود تومور، عفونت یا یک بدخیمی ثانویه است و نیاز به ارزیابی مجدد دارد.

### ✓ نکروز استخوان

رادیاسیون ممکن است سبب نکروز استخوان شود. استئونکروز استخوان فک ممکن است به دنبال رادیوتراپی کانسره‌های سر و گردن ایجاد شود که با درد و سوءعملکرد مکانیکی همراه است. استئونکروز سایر استخوان‌ها کمتر اتفاق می‌افتد. اما ممکن است سبب عارضه‌دار شدن رادیوتراپی در هر نقطه‌ای شود.

## اصول مدیریت درد ناشی از سرطان

- میزان بقاء بیماران با کنترل علائم مرتبط بوده و کنترل درد سبب بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌شود.
- تمام بیماران باید در هر ویزیت از نظر درد، اسکرین شوند.
- اهداف مدیریت درد، شامل تسکین بیمار و ارتقاء عملکرد وی می‌باشد.
- اگر درد وجود داشته باشد ارزیابی گسترده درد باید انجام شود.
- ارزیابی گسترده درد ضروری است زیرا اکثر بیماران، پاتوفیزیولوژی متعددی دارند.



- درمان ضد درد در کنار مدیریت سایر علائم بیمار و توجه به سایر داروهای کمپلکسی که بیماران دریافت می‌کنند، انجام می‌شود.
- شدت درد باید، کمی شود و کیفیت درد نیز باید توسط بیمار (در صورت امکان) توصیف شود.
- در فواصل زمانی مختلف باید شدت درد مجدداً ارزیابی شود تا اطمینان حاصل شود که داروهای تجویز شده، حداکثر اثربخشی با حداقل عوارض جانبی را داشته‌اند.
- درد مداوم ناشی از سرطان، اغلب به تجویز منظم داروهای مسکن نیاز داشته و برای دردهای گه‌گاهی نیز دوزهای اضافه مسکن باید داده شود.
- تیمی متشکل از تخصص‌های مختلف ممکن است نیاز باشد.
- حمایت سایکولوژیک باید در دسترس باشد.
- جزوات آموزشی برای بیمار و خانواده/مراقبت کننده باید فراهم شود.
- به تأثیر "رنج کشیدن ناشی از درد" روی بیمار و خانواده اش باید توجه شود.

### ارزیابی درد: آیا درد وجود دارد؟

- درد وجود دارد
- ✓ در صورت وجود درد، کمی کردن شدت آن (نمره از ۰ تا ۱۰) (توجه: درد شدید غیرقابل کنترل، یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود).
- ✓ ارزیابی گسترده درد جهت تعیین اتیولوژی، پاتوفیزیولوژی، سندرم‌های خاص درد سرطان و اهداف بیمار از جهت تسکین یافتن و عملکرد
- ✓ اگر درد با یک اورژانس آنکولوژی مرتبط نمی‌باشد، تجویز مسکن‌ها با در نظر گرفتن سابقه قبلی بیمار
  - عدم سابقه مصرف اپیوئید
  - بیمار به اپیوئید مقاوم است
  - درد مرتبط با پروسیجرها
- ✓ اگر درد با یک اورژانس آنکولوژی مرتبط می‌باشد (شکستگی استخوان یا در معرض

شکستگی قرار داشتن، متاستازهای اپی‌دورال، متاستازهای لپتومننژ، شکم حاد (پارگی یا سوراخ شدن احشاء)

● تجویز مسکن‌ها همراه با درمان‌های اختصاصی برای اورژانس‌های انکولوژی (جراحی، استروئید، رادیاسیون تراپی، آنتی‌بیوتیک‌ها)

● درد وجود ندارد: در ویزیت‌های بعدی بیمار از جهت درد بررسی شود.

● پروسیجر دردناک: به درد و اضطراب مرتبط با پروسیجر توجه شود.

### مدیریت درد در بیمار بدون سابقه مصرف اپیوئید

● مواردی که برای هر شدتی از درد باید مدنظر باشد.

✓ توجه به اصول تجویز، تیتراسیون و درمان نگهدارنده با اپیوئیدها، توجه به عوارض جانبی داروها و درمان آنها، در نظر گرفتن نیاز به داروی ادجوان برای سندرم‌های خاص درد، آموزش بیمار و خانواده، در نظر گرفتن NSAIDs یا استامینوفن

● شدت درد بیمار

✓ Severe (7-10): تیتراسیون سریع اپیوئید کوتاه‌اثر

✓ Moderate (4-6): تیتراسیون اپیوئید کوتاه‌اثر

✓ Mild (1-3): شروع اپیوئید کوتاه‌اثر

● شدت درد  $\leq 4$  یا درد کنترل نشده با توجه به اهداف درمانی در بیمار

✓ پیک اثر داروهای خوراکی: ۶۰ دقیقه

✓ دوز اولیه مورفین خوراکی یا معادل آن: ۵-۱۵ mg PO و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد

● نمره شدت درد تغییر نکرده یا افزایش یافته باشد: دوز ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش یابد.

✓ بعد از ۲-۳ سیکل، فرم IV مدنظر باشد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد

● نمره شدت درد به ۴-۶ کاهش یافته باشد: همان دوز تکرار شود.

✓ بعد از ۲-۳ سیکل، فرم IV مدنظر باشد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد

- نمره شدت درد به ۳-۰ کاهش یافته باشد: همان دوز قبلی طی ۲۴ ساعت به صورت as needed ادامه یابد و سپس در صورت امکان، دوز کاهش یابد و یا از داروهای ادجوان استفاده شود.
- ✓ پیک اثر بولوس وریدی: ۱۵ دقیقه
- ✓ دوز ۲-۵ mg IV مورفین سولفات یا معادل آن و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
- نمره شدت درد تغییر نکرده یا افزایش یافته باشد: دوز ۱۰۰-۵۰ درصد افزایش یابد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
- ✓ بعد از ۳-۲ سیکل: تیتراسیون دوز، سندرم‌های خاص درد، درمان‌های ادجوان و مشاوره تخصصی درد مدنظر باشد.
- نمره شدت درد به ۶-۴ کاهش یافته باشد: همان دوز تکرار شود و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
- ✓ بعد از ۳-۲ سیکل: تیتراسیون دوز، سندرم‌های خاص درد، درمان‌های ادجوان و مشاوره تخصصی درد مدنظر باشد.
- نمره شدت درد به ۳-۰ کاهش یافته باشد: همان دوز قبلی طی ۲۴ ساعت به صورت as needed ادامه یابد و سپس در صورت امکان، دوز کاهش یابد و یا از داروهای ادجوان استفاده شود.

### مدیریت درد در بیمار با سابقه مصرف اپیوئید

- مواردی که برای هر شدتی از درد باید مدنظر باشد
- ✓ توجه به اصول تجویز، تیتراسیون و درمان نگهدارنده با اپیوئیدها، توجه به عوارض جانبی داروها و درمان آنها، در نظر گرفتن نیاز به داروی ادجوان برای سندرم‌های خاص درد، آموزش بیمار و خانواده، در نظر گرفتن NSAIDs یا استامینوفن
- شدت درد بیمار
- Severe (7-10): تیتراسیون سریع اپیوئید کوتاه‌اثر
- Moderate (4-6): تیتراسیون اپیوئید کوتاه‌اثر

Mild (1-3): شروع اپیوئید کوتاه‌اثر

- شدت درد  $\leq 4$  یا درد کنترل نشده با توجه به اهداف درمانی در بیمار
  - ✓ پیک اثر داروهای خوراکی: ۶۰ دقیقه
  - ✓ دوز اولیه مورفین خوراکی یا معادل آن: برابر ۲۰-۱۰ درصد دوز توتال گرفته شده از اپیوئید در ۲۴ ساعت گذشته و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد
  - ✓ نمره شدت درد تغییر نکرده یا افزایش یافته باشد: دوز ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش یابد. بعد از ۲-۳ سیکل، فرم IV مدنظر باشد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد
- نمره شدت درد به ۶-۴ کاهش یافته باشد: همان دوز تکرار شود.
  - بعد از ۲-۳ سیکل، فرم IV مدنظر باشد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض یک ساعت بعد
- نمره شدت درد به ۳-۰ کاهش یافته باشد: همان دوز قبلی طی ۲۴ ساعت بصورت as needed ادامه یابد و سپس در صورت امکان دوز کاهش یابد و یا از داروهای ادجوان استفاده شود.
  - ✓ پیک اثر بولوس وریدی: ۱۵ دقیقه
  - ✓ اپیوئید IV معادل با ۲۰-۱۰ درصد دوز توتال گرفته شده از اپیوئید در ۲۴ ساعت گذشته و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
  - نمره شدت درد تغییر نکرده یا افزایش یافته باشد: دوز ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش یابد و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
  - ✓ بعد از ۲-۳ سیکل: تیتراسیون دوز، سندرم‌های خاص درد، درمان‌های ادجوان و مشاوره تخصصی درد مدنظر باشد.
- نمره شدت درد به ۶-۴ کاهش یافته باشد: همان دوز تکرار شود و ارزیابی مجدد اثربخشی و عوارض ۱۵ دقیقه بعد
- ✓ بعد از ۲-۳ سیکل: تیتراسیون دوز، سندرم‌های خاص درد، درمان‌های ادجوان و مشاوره تخصصی درد مدنظر باشد.

- نمره شدت درد به ۳-۰ کاهش یافته باشد: همان دوز قبلی طی ۲۴ ساعت به صورت as needed ادامه یابد و سپس در صورت امکان دوز کاهش یابد و یا از داروهای ادجوان استفاده شود.

### نکات مربوط به ادامه روند مدیریت درد بیمار

- تبدیل کردن به داروی خوراکی (اگر امکان پذیر باشد) به خصوص داروی طولانی اثر
- بررسی وضعیت درد بیمار در هر ویزیت سرپایی و برای بیماران بستری حداقل روزی یکبار و یا بیشتر بر اساس شرایط بیمار
- پایش مصرف مسکن‌ها براساس میزان تجویز شده به خصوص در بیمارانی که ریسک فاکتور و یا تاریخچه سوءمصرف داشته‌اند.
- اطمینان از دسترسی کافی به داروهای تجویز شده به خصوص در انتقال بیمار بین بخش‌ها یا بیمارستان‌ها
- تماس بیمار با پزشک در صورت تشدید درد یا بروز عوارض جانبی که به طور مناسبی کنترل نشده باشند.
- درد و اضطراب ناشی از پروسیجرها و شرایطی که مستعد کننده درد و یا اضطراب بیمار هستند (مثل زخم بستر، IV شریانی، تزریقات، LP، BMA/BMB، بیوپسی پوست، رادیاسیون)
- ✓ پیش‌بینی درد و اضطراب قبل از پروسیجرها و شرایط ذکر شده
- ✓ اطمینان دادن به بیمار و همراهان در خصوص کنترل درد و اضطراب
- ✓ تجویز دوزهای مکمل مسکن‌ها، سداتیوها، ضداضطراب‌ها و بی‌حس‌کننده‌های موضعی

### ارزیابی جامع درد

- هدف: تعیین علت درد، ویژگی‌ها، شرایط بالینی بیمار، هدف درمانی از نگاه بیمار
- اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی درد: تاریخچه پزشکی (شامل فاکتورهای روانی - اجتماعی)، معاینه بدنی، تست‌های آزمایشگاهی و مطالعات تصویربرداری

- اتیولوژی: تعیین علت درد بیمار شامل درد ناشی از بیماری سرطان، درمان سرطان (کموتراپی، رادیوتراپی، جراحی)، پروسیجرها و یا دردهای ناشی از غیربیماری سرطان (آرتريت)
- پاتوفیزیولوژی: شامل اجزای nociceptive، نوروپاتی، احشایی، behavioral و cognitive می‌باشد.
- توصیف درد
  - ✓ مکان درد، الگوی ارجاع درد، رادیاسیون درد
  - ✓ شدت درد
  - شدت درد طی ۲۴ ساعت اخیر و وضعیت فعلی درد
  - شدت درد در حال استراحت و حرکت
  - ✓ تداخل با فعالیت‌ها (فعالیت کلی بیمار، خلق و خو، توانایی راه رفتن، توانایی کار کردن، ارتباط با دیگران، خواب، اشتها و لذت از زندگی)
  - ✓ زمان: شروع درد، مدت درد، تداوم داشتن یا متناوب بودن
  - ✓ توصیف کیفیت
- احساس درد داشتن، stabbing (درد شبیه فرو کردن چاقو)، throbbing (ضربان‌دار بودن) یا فشار معمولاً با درد سوماتیک در پوست، عضله و استخوان مرتبط است.
- gnawing (درد شبیه گاز گرفتن)، کرامپ، احساس درد داشتن، یا درد تیز اغلب با درد در ارگان‌ها یا دردهای احشایی همراه است.
- سوزش، گزگز، تیر کشیدن با دردهای نوروپاتی ناشی از آسیب به عصب مرتبط است.
- فاکتورهای تشدیدکننده یا تخفیف دهنده درد
- سایر علائم هم‌زمان
- نحوه کنترل فعلی درد (اگر دارویی مصرف می‌شود با تجویز پزشک بوده یا OTC، چه دارویی، با چه میزانی، در چه فواصلی و فرد تجویزکننده چه کسی بوده؟)

- پاسخ به درمان فعلی (تخفیف درد، تبعیت بیمار از دستور پزشک، عوارض داروها نظیر یبوست، خواب‌آلودگی، کندی ذهن، تهوع و سایر موارد)
  - دردهای گه‌گاهی (breakthrough Pain) آیا وجود داشته؟
  - درمان‌های قبلی درد (دلیل استفاده، مدت استفاده، پاسخدهی، دلیل قطع مصرف و عوارض مواجه شده)
  - ارزیابی نیاز به درمان‌های جایگزین یا مکمل
  - وضعیت بیمار یا خانواده از جهت روانپزشکی شامل سوءمصرف داروها
  - ریسک فاکتور برای سوء مصرف، عدم مصرف دارو توسط بیمار و یا در اختیار دیگران قرار دادن
  - تاریخچه پزشکی شامل: درمان‌های آنکولوژی (کموتراپی، رادیوتراپی و جراحی)، سایر بیماری‌ها و وجود درد مزمن قبل از مشکلات فعلی آنکولوژی بیمار
- سایر مداخلات برای سندرم‌های درد سرطان
- در مجموع، درد سرطان با اپیوئیدها درمان می‌شود. مداخلات زیر به معنی درمان‌های تکمیلی است.
  - درد مرتبط با التهاب:
    - NSAIDs ✓
    - کورتیکواستروئیدها ✓
  - درد استخوان بدون اورژانس‌های آنکولوژی
    - NSAIDs و تیتراسیون مسکن تا بروز اثر ✓
    - در نظر گرفتن بیس فسفونات‌ها ✓
    - درد منتشر استخوانی: در نظر گرفتن هورمون درمانی یا کموتراپی، کورتیکواستروئیدها و یا تجویز سیستمیک رادیوایزوتوپ‌ها ✓
    - درد موضعی استخوان: در نظر گرفتن رادیوتراپی موضعی، بلوک عصبی (درد دنده) یا vertebroplasty ✓
    - فیزیوتراپی ✓

✓ مشاوره ارتوپدی

✓ ارجاع به متخصص درد جهت مداخلات تخصصی‌تر

● انسداد روده

✓ ارزیابی اتیلوژی انسداد روده: اگر به علت سرطان باشد، باید palliative surgery، رادیاسیون و یا کموتراپی برای انسداد علامت‌دار روده مدنظر باشد.

✓ درمان‌های palliative برای انسداد روده شامل: استراحت روده،

NG suction، کورتیکوستروئیدها

✓ و یا اکتروئاید می‌باشد.

● دردهای عصبی

✓ تحت فشار بودن یا التهاب عصب

● کورتیکوستروئیدها

✓ دردهای نوروپاتی

● آنتی‌دپرسانت‌ها

و/ یا

● ضدتشنج‌ها

● داروهای موضعی

● برای دردهای مقاوم

✓ اپیوئید

✓ ارجاع به متخصص درد

ضایعات دردناک که احتمال دارد به درمان‌های ضد سرطان پاسخ دهد.

● در نظر گرفتن رادیاسیون، هورمون‌ها یا کموتراپی

### اصول تجویز، تیتراسیون، مدیریت و ایمنی اپیوئیدها

● اصول عمومی

✓ اپیوئیدها مسکن‌های اصلی در درمان درد متوسط تا شدید می‌باشند.



- ✓ هدف‌های درمانی تسکین درد با اپیوئیدها باید برای هر بیمار بطور جداگانه تعیین شود و به طور منظم پاسخ بیمار، ارزیابی شود.
- ✓ تجویزکننده اپیوئید، باید بیمار را از نظر ریسک فاکتورهای abuse یا misuse ارزیابی کند.
- ✓ دوز مناسب دوزی است که درد بیمار را در فواصل تجویز تخفیف می‌دهد بدون آنکه عوارض جانبی غیرقابل کنترلی ایجاد شود.
- ✓ تیتراسیون دوز در بیمارانی که ریسک فاکتور دارند (شامل کاهش عملکرد کلیوی/کبدی، نارسایی مزمن ریوی، اختلالات مجاری هوایی فوقانی، آپنه در خواب و وضعیت عملکردی نامناسب)، باید آهسته‌تر انجام شود.
- ✓ به صورت کلی، راه خوراکی ارجحیت دارد اما سایر روش‌ها (IV، SC، رکتال، ترانس‌درمال، ترانس‌موکوزال) نیز براساس سهولت و راحتی بیمار، می‌توانند در نظر گرفته شوند. دوزهای معادل اپیوئیدهای خوراکی و تزریقی در جدول ۵ ارائه شده است.
- ✓ محاسبه افزایش دوز باید براساس دوز توتال اپیوئید شامل دوز تجویز شده براساس برنامه مشخص شده (around-the-clock) و نیز دوز دریافت شده بصورت as needed در ۲۴ ساعت قبل باشد.
- ✓ در صورت لزوم، هم دوز around-the-clock و هم دوز as-needed را افزایش دهید. سرعت افزایش دوز باید بر اساس شدت علائم باشد.
- ✓ steady state بعد از گذشت ۵ نیمه عمر ایجاد می‌شود.
- ✓ با بهبود درد بیمار، کاهش دوز اپیوئید و مصرف بهینه مسکن‌های غیراپیوئید باید مدنظر باشد بدون آنکه کنترل درد بیمار مختل گردد. دوز اپیوئید را می‌توان ۲۵-۱۰ درصد همراه با ارزیابی بعدی، کاهش داد.
- ✓ در صورتی که بیمار عوارض جانبی غیر قابل کنترلی را تجربه کرده و شدت درد کمتر از ۴ باشد، می‌توان ۲۵ درصد دوز دارو را کاهش داد و مجدداً بیمار را ارزیابی کرد. باید پیگیری دقیق انجام شود که درد بیمار تشدید نیابد و علائم سندرم قطع ایجاد نشود.
- ✓ اگر درد کنترل نشد و یا عوارضی ایجاد شده که تداوم پیدا کرده، تغییر داروی اپیوئید (opioid rotation) باید مدنظر قرار گیرد.

✓ دقت شود که آیا بیمار داروی تجویز شده را خود استفاده می‌کند یا در اختیار دیگران قرار می‌دهد.

### ● اصول درمان نگهدارنده با اپیوئیدها

✓ برای درد مداوم، مسکن باید براساس برنامه مشخص داده شود و برای دردهای گه‌گاهی، دوزهای مکمل تجویز شود.

✓ از فرمولاسیون‌های extended-release یا طولانی‌اثر برای کنترل دردهای مزمن که به دوزهای تثبیت شده داروهای کوتاه‌اثر پاسخ داده‌اند، استفاده شود.

✓ اگر امکان‌پذیر باشد از همان داروی اپیوئید برای فرم‌های کوتاه‌اثر و طولانی‌اثر، استفاده شود.

✓ درد گه‌گاهی (دردی که با برنامه منظم تجویز دارو کنترل نشده) به گروه‌های زیر ممکن است تقسیم شود:

● **incident pain**: درد که با یک فعالیت یا event خاص مرتبط می‌باشد. این نوع درد با اپیوئید کوتاه‌اثر درمان می‌شود.

● **end-of-dose failure pain**: با افزایش دوز یا تکرر مصرف اپیوئید درمان می‌شود.

● **uncontrolled persistent pain**: دردی که با رژیم تجویز شده کنترل نشده باشد که معمولاً با تعدیل دوزاژ اپیوئید، قابل کنترل خواهد بود.

● اگر بیمار داروی آهسته رهش مصرف می‌کند و درد در پیک اثر دارو و یا قبل از دوز بعدی کنترل نمی‌شود دوز داروی آهسته رهش باید افزایش یابد.

✓ دوزهای نجات بخش (rescue dose) از اپیوئیدهای کوتاه‌اثر، ۱۰ تا ۲۰ درصد دوز توتال ۲۴ ساعته هر ۱ ساعت بصورت as needed می‌باشد. اگر دوزهای نجات بخش بصورت مکرر نیاز باشد دوز اپیوئیدی که بصورت منظم مصرف می‌شود (regularly scheduled opioid) باید تعدیل شود.

✓ برای incident pain در بیمارانی که opioid-tolerant هستند و درد آنها بعلت دوز

ناکافی اپیوئید مصرفی شان نمی‌باشد می‌توان از فنتانیل ترانس موکوزال سریع‌الاثرا استفاده کرد.

#### جدول ۵: دوزهای معادل اپیوئیدهای خوراکی و تزریقی

مدت اثر <sup>۷</sup>	Factor (IV to PO)	دوز خوراکی	دوز تزریقی	اپیوئید آگونیست
3-4 h	3	30 mg	10 mg	Morphine <sup>1,2</sup>
2-3 h	5	7.5 mg	1.5 mg	Hydromorphone
-	-	-	-	Fentanyl <sup>3</sup>
3-6 h	2	4 mg	2 mg	Levorphanol
-	-	-	-	Methadone <sup>4,5</sup>
3-5 h	-	15-20 mg		Oxycodone
3-5 h	-	30-45 mg		Hydrocodone
3-6 h	10	10 mg	1 mg	Oxymorphone
3-4 h	-	200 mg	-	Codeine <sup>6</sup>

#### توصیه نمی‌شوند

Meperidine<sup>۸</sup> (دوز معادل با ۱۰ mg مورفین تزریقی: ۳۰۰ mg مپریدین تزریقی)

آگونیست-آنتونیست‌های مختلط<sup>۹</sup>: Pentazocine, Nalbuphine, Butorphanol

- ۱- در بیماران با نارسایی کلیوی، کدئین، مورفین یا هیدرومورفون به علت خطر تجمع بالقوه متابولیت‌ها، باید با احتیاط مصرف شوند.
- ۲- فاکتور تبدیل IV به PO برای مصرف مزمن ارائه شده است.
- ۳- در تک دوز، ۱۰ میلی‌گرم IV مورفین معادل با ۱۰۰ میکروگرم IV فنتانیل می‌باشد اما در تجویز مزمن فنتانیل، هر ۱۰ میلی‌گرم IV مورفین با ۲۵۰ میکروگرم IV فنتانیل معادل می‌باشد. در بیماران با نارسایی کلیوی یا کبدی می‌توان از فنتانیل استفاده کرد.
- ۴- متادون نیمه عمر طولانی دارد. بیمار باید از نظر تجمع دارو و عوارض جانبی بعد از ۲ تا ۵ روز، تحت نظر قرار گیرد. ممکن است نیاز باشد ابتدا هر ۴ ساعت دوز شود و بعد از رسیدن به وضعیت تعادلی (۱ تا ۲ هفته)، هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز گردد.
- ۵- فاکتور تبدیل خوراکی متادون، متغیر است.
- ۶- کدئین خود اثر ضد دردی ندارد اما به متابولیت مورفین و مورفین-۶-گلوکوکوروناید تبدیل می‌شود که ضد درد است. در ۱۰ تا ۳۰ درصد افراد، متابولیسم به خوبی انجام نمی‌شود و

باید پرهیز گردد. باید آستانه بی‌خطری استامینوفن و آسپرین که همراه با کدئین می‌باشد در نظر گرفته شود.

۷- زمان کوتاه‌تر ذکر شده در جدول مربوط به تجویز تزریقی و زمان طولانی‌تر مربوط به تجویز خوراکی می‌باشد.

۸- مپریدین (پتیدین) با توجه به اثرات سمی متابولیت آن، نورمپریدین، توصیه نمی‌شود. نورمپریدین می‌تواند سبب اضطراب، لرزش، میوکلونوس و تشنج شود.

۹- ترکیبات آگونیست-آنتاگونیست (Pentazocin، Nalbuphine و Butorphanol) کاربرد کمی در درد سرطان داشته و نباید همراه با داروهای آگونیست استفاده شوند. تبدیل داروی آگونیست به آگونیست-آنتاگونیست می‌تواند سبب بروز سندرم قطع در افراد وابسته به اپیوئید گردد.

### مسکن‌های متفرقه

#### • داروهایی با مکانیسم مختلط

۷ ترامادول آگونیست ضعیف  $\mu$  می‌باشد که تا حدودی اثر مهاری برداشت مجدد نوراپی‌نفرین و سروتونین نیز دارد. این دارو برای تسکین درد خفیف تا متوسط تجویز می‌شود. حداکثر دوز توصیه شده روزانه، در افراد با عملکرد کبدی و کلیوی نرمال، ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه (۱۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز) می‌باشد.

در بیماران سالمند (سن بیشتر یا مساوی ۷۵ سال) و بیماران مبتلا به نارسایی عملکرد کلیوی یا کبدی، به منظور کاهش خطر تشنج، مقادیر کمتر توصیه می‌گردد. خاصیت تسکین درد ترامادول (حتی در حداکثر دوز) ضعیف‌تر از سایر اپیوئیدها مانند مورفین است.

#### • آگونیست‌های نسبی

بوپرنورفین ترانس‌درمال یک آگونیست نسبی گیرنده  $\mu$  می‌باشد که برای درمان دردهای مزمن به کار می‌رود. علی‌رغم تجربیات محدود در خصوص این دارو در کنترل درد سرطان، تعدادی از گزارش‌ها، استفاده از این دارو را در کنترل درد ناشی از

سرطان تأیید نموده‌اند. با توجه به آگونیست نسبی بودن، ممکن است در بیمارانی که دوز بالایی از اپیوئیدها را دریافت می‌کنند سبب سندرم قطع شود. براساس گایدلاین‌های FDA، با توجه به طولانی شدن فاصله QT، محدودیت دوز به میزان ۲۰ میکروگرم در ساعت توصیه می‌شود.

### • ضددردهای غیرمخدر

کتامین یک آنتاگونیست غیررقابتی NMDA می‌باشد که گلوتامات را بلوک می‌کند و در دوزهای کم (sub-anesthetic) اثرات ضددردی خوبی دارد. اطلاعات محدودی در مورد استفاده از کتامین به عنوان داروی کمکی در کنترل درد سرطان وجود دارد.

### تعویض یک اپیوئید با اپیوئید دیگر

- ۱- در ابتدا مقدار اپیوئیدی که در حال حاضر طی ۲۴ ساعت گرفته می‌شود و برای کنترل درد مؤثر است تعیین گردد. میزان دوز معادل ضددرد اپیوئید جدید محاسبه شود. در صورت کنترل مؤثر درد و به منظور جلوگیری از تحمل متقاطع بین اپیوئیدهای مختلف، دوز دارو به میزان ۲۵-۵۰ درصد کاهش یابد. عموماً بیمارانی که برای مدت زمان طولانی تحت درمان با اپیوئید قرار می‌گیرند به اثر درمانی دارو، تحمل نشان می‌دهند. با تغییر اپیوئید، میزان تحمل به اپیوئید جدید ممکن است کاهش یابد. تغییر حساسیت به اپیوئید جدید تحت عنوان "incomplete cross tolerance" نامیده می‌شود. برای اکثر مخدرها، نیاز است که بعد از محاسبه دوز معادل، دوز تجویزی به میزان ۲۵-۵۰ درصد کمتر در نظر گرفته شود. متادون و فنتانیل به علت لحاظ شدن "incomplete cross tolerance" در جداول مربوط به دوزهای معادل، از این قاعده مستثنی هستند و کاهش دوزی نیاز نمی‌باشد.
- ۲- در صورت عدم تأثیر دوز قبلی، می‌توان با ۱۲۵-۱۰۰ درصد دوز معادل، اقدام کرد.
- ۳- در خصوص اپیوئیدهای خوراکی، دوز تام روزانه اپیوئید جدید مورد نیاز بر تعداد دوزهای روزانه تقسیم شود (برای مثال ۶ دوز برای مورفین معمولی هر ۴ ساعت و ۲ دوز برای مورفین آهسته‌رهش هر ۱۲ ساعت).

۴- با توجه به عدم وجود اطلاعات در خصوص دوز معادل ضد درد فنتانیل Transmucosal نسبت به سایر اپیوئیدهای موجود، توصیه می‌شود همواره فنتانیل Transmucosal با کمترین دوز شروع شود و در صورت لزوم دوز افزایش یابد.

#### مثال: تبدیل مورفین وریدی به اکسی کدون خوراکی

✓ بیماری ۲ mg/hr مورفین وریدی دریافت می‌کند و درد وی به خوبی کنترل شده است. اگر قرار باشد به هنگام ترخیص، قرص اکسی کدون به جای مورفین تجویز شود، با چه دوزی باید شروع شود؟

۵- مقدار تام مورفین وریدی در طی ۲۴ ساعت برای بیمار تعیین می‌گردد.

$$2 \text{ mg/hr} \times 24 \text{ hr} = 48 \text{ mg/day}$$

۶- طبق جدول شماره ۵، دوز معادل ضد دردی اکسی کدون محاسبه می‌گردد. ۱۰ میلی‌گرم مورفین وریدی معادل با ۱۵ تا ۲۰ میلی‌گرم اکسی کدون خوراکی است. بنابراین ۴۸ mg/day مورفین وریدی معادل با ۹۶ mg/day اکسی کدون خوراکی می‌باشد (هر ۱۰ میلی‌گرم مورفین وریدی معادل با ۲۰ میلی‌گرم اکسی کدون خوراکی در نظر گرفته شده است).

۷- با توجه به کنترل مناسب درد بیمار با مورفین، دوز داروی جایگزین (اکسی کدون) به میزان ۲۵ تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. به ازاء ۹۶ mg/day، با ۲۵ درصد کاهش، مقدار ۷۲ mg/day اکسی کدون و با ۵۰ درصد کاهش، ۴۸ mg/day اکسی کدون محاسبه خواهد شد. اگر عدد ۶۰ mg/day را در این مثال انتخاب نماییم، دوز ۱۰ mg هر ۴ ساعت اکسی کدون خوراکی ضد درد جایگزین در بیمار ذکر شده می‌باشد (قابل ذکر است در افرادی که قبلاً اپیوئیدی دریافت نکرده اند، دوز شروع اکسی کدون ۵ mg هر ۴ تا ۶ ساعت است).

اگر دوز مورفین وریدی در کنترل درد مؤثر نبود اکسی کدون خوراکی با ۱۰۰ درصد دوز معادل (۹۶ mg/day) و یا حتی ۲۵ درصد بیش از دوز معادل (۱۲۰ mg/day) باید آغاز می‌شد.

### تعویض یک اپیوئید به فنتانیل ترانس درمال

- ۱- مورفین مورد نیاز با اثر ضددردی در طی ۲۴ ساعت تعیین می‌گردد.
- ۲- طبق جدول شماره ۶، دوز فنتانیل ترانس درمال برحسب mcg/hr براساس دوز ۲۴ ساعته مورفین انتخاب می‌گردد.
- ۳- برای دوزهای بیشتر از ۱۰۰ mcg/hr فنتانیل، پچ‌های چنددوزی استفاده می‌شود.

### جدول ۶- دوزهای پیشنهادی جهت تبدیل مورفین به فنتانیل ترانس درمال

فنتانیل ترانس درمال	مورفین	
	IV-Sub Q	Oral
۱۲mcg/hr	۱۰ mg/d	۳۰ mg/d
۲۵mcg/hr	۲۰ mg/d	۶۰ mg/d
۵۰mcg/hr	۴۰ mg/d	۱۲۰ mg/d
۷۵mcg/hr	۶۰ mg/d	۱۸۰ mg/d
۱۰۰mcg/hr	۸۰ mg/d	۲۴۰ mg/d

### نکات ویژه در خصوص فنتانیل ترانس درمال

- درد باید به طور نسبی به وسیله یک اپیوئید کوتاه‌اثر، قبل از شروع استفاده از پچ فنتانیل به خوبی کنترل شده باشد.
- استفاده از پچ، در مواردی که درد متغیر است و نیاز به تغییر دوز مداوم می‌باشد، توصیه نمی‌شود.
- پچ فنتانیل فقط در مواردی که بیمار به درمان با اپیوئید مقاوم باشد استفاده می‌شود.
- تب، استفاده موضعی از گرما (مانند لامپ‌های گرمایی، پتوهای برقی و ...) و یا فشار زیاد ممکن است جذب فنتانیل ترانس درمال را تسریع کند و در چنین مواردی منع مصرف دارد.
- مورفین یا سایر اپیوئیدهای کوتاه‌اثر باید در صورت لزوم (PRN) تجویز شوند. (به ویژه در ۸ تا ۲۴ ساعت اولیه ممکن است ضرورت داشته باشد)
- بعد از حداقل ۲-۳ روز که دارو به سطح Steady State رسید، دوز پچ را براساس مقدار متوسط داروی PRN مورد نیاز افزایش دهید. علی‌رغم تثبیت دوز پچ، اگر بیمار دردهای گه‌گاهی داشت، مسکن اضافه استفاده شود.

- در صورت تبدیل فرم انفوزیون فنتانیل به پچ فنتانیل، نسبت مستقیم یک به یک (۱:۱) مناسب است، یعنی مقدار فنتانیل تزریقی برحسب mcg/hr باید تقریباً مساوی مقدار فنتانیل ترانس‌درمال برحسب mcg/hr باشد. در بعضی از بیماران ممکن است تیتراسیون دوز اضافی پچ فنتانیل نیاز باشد.
- مدت اثر ضددردی پچ فنتانیل معمولاً ۷۲ ساعت است، اما در برخی بیماران که سرعت آزادسازی دارو سریع‌تر می‌باشد (سالمدان، مبتلایان به سوءهاضمه و بیماران ضعیف که چربی زیرپوستی کمتری دارند) تعویض پچ هر ۴۸ ساعت مورد نیاز است.

#### مثال: تعویض خوراکی مورفین به پچ فنتانیل پوستی

- ✓ یک بیمار در حال حاضر هر ۱۲ ساعت ۱۰ میلی‌گرم مورفین تزریقی می‌گیرد و درد وی به خوبی کنترل شده است. اگر بخواهیم اپیوئید بیمار را به پچ پوستی فنتانیل تغییر دهیم، چه دوزی از پچ باید تجویز شود؟
- ۱- مقدار تام مورفین در مدت ۲۴ ساعت محاسبه شود.

$$۲۰ \text{ mg/day} = ۲ \times \text{مورفین تزریقی } ۱۰ \text{ mg}$$

- ۲- طبق جدول شماره ۶، دوز معادل برای ۲۰ mg/day مورفین تزریقی، پچ فنتانیل ۲۵ mcg/hr خواهد بود.

#### نکات مهم در خصوص متادون خوراکی

- متادون یکی از داروهای آگونیست اپیوئیدی با اثرات ضددردی روی گیرنده‌های  $\mu$  و  $\delta$  محسوب می‌شود. سایر مکانیسم‌های متادون عبارتند از مهار بازجذب نوراپی نفرین و 5-HT و اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده‌های NMDA که سبب شده این دارو، یک گزینه منحصر به فرد نسبت به سایر اپیوئیدها و یک انتخاب مناسب برای دردهای نوروپاتییک باشد.
- در اکثر بیماران توصیه می‌گردد که متادون در فاصله زمانی هر ۸ ساعت تجویز گردد و در سالمدان و بیماران ضعیف نیاز است به منظور کاهش عوارض جانبی ناخواسته مانند سداسیون، هر ۱۲ ساعت تجویز گردد.



- با توجه به نیمه عمر طولانی و متغیر، تجویز متادون باید همواره با احتیاط و توأم با ارزیابی مداوم و دقیق بیمار باشد.
- نسبت تعویض (conversion ratio) با مقدار مورفین یا سایر اپیوئیدهایی که بیمار به صورت مزمین استفاده می‌کند، تغییر می‌کند. هر چه دوز مورفین بالاتر باشد متادون قدرت اثر بیشتری دارد و به نسبت، میزان متادون مورد نیاز کمتر از مقدار مورد انتظار بر اساس دوز مورفین خواهد بود. برخلاف نیمه عمر کوتاه سایر اپیوئیدها، نیمه عمر متادون، طولانی (بین ۱۵ تا ۶۰ ساعت) و با مدت اثر ۶-۱۲ ساعت می‌باشد. لذا به علت خطر تجمع دارو در دوزهای بالاتر، فاکتور تبدیل خوراکی مورفین به متادون، بسته به دوز، متغیر است (جدول ۷).

جدول ۷- دوزهای پیشنهادی جهت تبدیل مورفین به متادون

$\geq 1001$	۱۰۰۰- ۸۰۱	۸۰۰-۶۰۱	۶۰۰-۳۰۱	۳۰۰-۱۰۱	$< 100$	دوز مورفین خوراکی mg/d
۲۰:۱	۱۵:۱	۱۲:۱	۱۰:۱	۵:۱	۳:۱	نسبت مورفین خوراکی به متادون خوراکی

#### مثال: تبدیل مورفین تزریقی به متادون خوراکی

✓ در دو بیمار زیر دوز معادل متادون خوراکی چند میلی گرم است؟

الف: بیماری که روزانه ۳۰ mg مورفین تزریقی استفاده می‌کند؟

ب: بیماری که روزانه ۱۰۰ mg مورفین تزریقی استفاده می‌کند؟

توجه به این نکته لازم است که مقادیر ذکر شده در جدول ۷ بر اساس مورفین خوراکی است. با توجه به اینکه هر ۱۰ میلی گرم مورفین تزریقی معادل با ۳۰ میلی گرم مورفین خوراکی است (جدول ۵)، بنابراین بیمار الف معادل ۹۰ میلی گرم و بیمار ب معادل ۳۰۰ میلی گرم مورفین خوراکی دریافت می‌کند. براساس جدول فوق، دوز متادون به ترتیب ۳۰ میلی گرم (نسبت سه به یک برای محدوده کمتر از ۱۰۰ میلی گرم مورفین خوراکی) و ۶۰ میلی گرم (نسبت پنج به یک برای محدوده ۱۰۱ تا ۳۰۰ میلی گرم مورفین خوراکی) محاسبه خواهد شد. به عبارت دیگر، دوز مورفین در بیمار ب نسبت به بیمار الف، بیش از ۳ برابر افزایش داشته اما

دوز معادل محاسبه شده متادون خوراکی در بیمار ب، تنها دو برابر بیمار الف می‌باشد.

### مثال: تعویض دریافت پیچ ترانس‌درمال فنتانیل و مورفین خوراکی به متادون خوراکی

✓ بیماری در حال حاضر تحت درمان با  $100 \text{ mcg/h}$  پیچ ترانس‌درمال فنتانیل قرار داشته و علاوه بر فنتانیل از روزانه  $50$  میلی گرم مورفین تزریقی برای کنترل درد وی استفاده شده است. در صورتی که بخواهیم داروی بیمار را به متادون تغییر دهیم دوز متادون چیست؟

○ ابتدا معادل داروهای دریافتی بیمار را بر حسب مورفین خوراکی محاسبه می‌کنیم. با توجه به اینکه  $100 \text{ mcg/h}$  پیچ ترانس‌درمال فنتانیل معادل  $240 \text{ mg/day}$  مورفین خوراکی است (جدول ۶) و بیمار علاوه بر پیچ،  $50$  میلی گرم مورفین تزریقی (معادل  $150 \text{ mg/day}$  مورفین خوراکی) نیز دریافت داشته، پس دوز توتال معادل  $390 \text{ mg/day}$  مورفین خوراکی است.

○ برای دوز  $390 \text{ mg/day}$  مورفین خوراکی که در محدوده  $301-600 \text{ mg}$  قرار دارد (جدول ۷)، ضریب تبدیل  $1$  به  $10$  می‌باشد. یعنی هر  $10 \text{ mg}$  مورفین خوراکی معادل با  $1 \text{ mg}$  متادون خوراکی می‌باشد، پس  $390 \text{ mg}$  مورفین خوراکی معادل با  $39 \text{ mg}$  متادون خوراکی خواهد بود (یک قرص  $20$  میلی گرمی هر  $12$  ساعت).

● این نسبت تعویض نباید در تعویض از متادون به سایر اپیوئیدها استفاده شود. بعد از قطع متادون به دلیل نیمه عمر دفع طولانی، چند روز طول می‌کشد تا از بدن دفع شود. بنابراین مقدار نیاز به سایر اپیوئیدها تا زمانی که متادون از بدن بطور کامل دفع نشده باشد کمتر خواهد بود. در روز اول تعویض (هنگامی که هنوز مقدار زیادی متادون وجود دارد) یک نسبت تعویض محتاطانه یک به یک (۱:۱) برای متادون خوراکی به مورفین خوراکی می‌تواند استفاده شود و در صورت نیاز، درد بیمار با اپیوئیدهای کوتاه‌اثر کنترل شود. با دفع کامل متادون از بدن، دوز مورفین یا سایر اپیوئیدها احتمالاً به تنظیم متناوب (هر یک یا دو روز) نیاز خواهد داشت.

- توصیه می‌شود در صورت عدم آگاهی کامل از ویژگی‌های تجویز متادون، حتماً با یک متخصص درد مشورت شود.
- متادون به صورت چشمگیری بیشتر از هر اپیوئید دیگر، با تداخل دارو-دارو همراه است. قبل از شروع متادون، زمینه چنین تداخلی در بیمار باید مشخص گردد.
- متادون در بازار دارویی کشور ما به صورت قرص‌های ۵، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم و محلول خوراکی ۲۵mg/۵ml و فرم تزریقی ۵mg/ml موجود است.
- معمولاً متادون هر ۵-۷ روز با دوز ۵ میلی‌گرم افزایش پیدا می‌کند، اگر تیتراسیون سریع‌تر مورد نیاز باشد بهتر است با یک متخصص تسکین درد مشورت شود.
- متادون به صورت رایج، طبق یک برنامه منظم تجویز می‌شود و در صورتی عدم کنترل کامل درد، از یک اپیوئید کوتاه‌اثر استفاده می‌شود.
- از آنجا که متادون با طولانی شدن فاصله QT و افزایش احتمال آریتمی torsades de pointes همراه است، در شروع و ادامه درمان، برای افراد تحت درمان با دوزهای بیش از ۱۰۰ mg/day، و هم‌چنین در بیماران با زمینه بیماری قلبی و یا در مواردی که همراه با متادون داروهای مصرفی شود که منجر به افزایش فاصله QT شوند (مانند ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای)، انجام الکتروکاردیوگرام توصیه می‌شود.  $QT \geq 450$  میلی ثانیه، می‌تواند نشانگر ضرورت کاهش دوز و یا قطع مصرف متادون باشد. هایپوکالمی، افزایش زمان پروترومبین (PT) که مطرح‌کننده نارسایی کبدی است و تداخلات دارویی مربوط به آنزیم سیتوکروم P-4503A4 (نظیر داروهای ضد قارچ، SSRIs و مهارکننده‌های پروتئاز) نیز در پایش قلبی بیماران که متادون دریافت می‌کنند، اهمیت دارند.
- علایم و نشانه‌های مسمومیت با متادون شامل تنفس سطحی، تنفس آهسته، تکلم سخت، خروپف با صدای بلند، اختلال در راه رفتن و در ادامه نارسایی تنفسی می‌باشد.

- ممکن است آموزش بیماران و خانواده‌هایشان در مورد اثر ضددردی متادون ضروری باشد، برخی ممکن است فقط با استفاده از متادون به عنوان درمان نگهدارنده اعتیاد آشنا باشند و از کاربرد آن به عنوان یک داروی ضددرد مؤثر، بی‌اطلاع باشند.

### کنترل عوارض جانبی اپیوئیدها

عوارض متعددی ممکن است با داروهای اپیوئید ایجاد شود که خلاصه عوارض و مداخلات درمانی در جدول ۸ ذکر شده است. بحث مفصل‌تر مربوط به عوارض جانبی اپیوئیدها در ادامه ذکر شده است.

#### جدول ۸- درمان دارویی برای عوارض جانبی ناشی از مصرف اپیوئید

عارضه جانبی	درمان
یبوست	نرم‌کننده مدفوع، ملین‌ها، متیل‌نالتروکسون و نالوکسان خوراکی
سداسیون	متیل‌فنیدیت و مدافنیل
خارش	دیفن‌هیدرامین و هیدروکسی‌زین
تهوع	پروکلروپرازین، هالوپریدول، متوکلوپرامید، اندانسترون و آنتی‌هیستامین
دیس فوریا	هالوپریدول و تغییر اپیوئید
اختلالات خلقی	متیل‌فنیدیت، مدافنیل و تغییر اپیوئید
میوکلونوس	کلونازپام، کاهش دوز و تغییر اپیوئید

### اصول کنترل عوارض جانبی اپیوئیدها

- عوارض جانبی اپیوئیدها شایع هستند، باید مدنظر قرار گیرند و به طور جدی مدیریت شوند.
- آموزش بیمار و خانواده / مراقبت‌کننده بسیار ضروری است.
- برخی از عوارض جانبی ممکن است به علت سایر درمان‌ها و یا ناشی از خود سرطان باشد.
- عموماً عوارض جانبی با گذر زمان بهبود پیدا می‌کنند (به جز یبوست).
- به منظور درمان عوارض جانبی، مداخلات غیردارویی برای تسکین درد و نیز استفاده از مسکن‌های غیراپیوئید با دوز کافی باید مدنظر قرار گیرد. در صورت تداوم عوارض جانبی، جایگزینی داروی تجویز شده با اپیوئید دیگر می‌تواند کمک‌کننده باشد.

**یبوست****اقدامات پیشگیرانه**

- داروهای پروفیلاکتیک
  - ملین‌های تحریک کننده با یا بدون نرم‌کننده‌های مدفوع
  - پلی‌اتیلن‌گلیکول (یک فنجان در یک لیوان آب به صورت خوراکی دو بار در روز)
  - در صورت افزایش دوز اپیوئیدها، دوز ملین‌ها باید افزایش یابد.
- مصرف مایعات به مقدار کافی
- گرچه مصرف کافی فیبر در رژیم غذایی (میوه، سبزی و غلات از مناسب‌ترین منابع فیبر موجود در رژیم غذایی هستند) توصیه می‌شود اما مصرف داروهای نظیر پسیلیوم به عنوان جانشین فیبر رژیم غذایی محتمل نیست که در یبوست ناشی از اپیوئید مؤثر باشد و لذا توصیه نمی‌شود.
- در صورت امکان، فعالیت فیزیکی افزایش یابد.

**در صورت بروز یبوست**

- علت و شدت یبوست ارزیابی شود.
- وجود انسداد، رد شود.
- نرم‌کننده‌های مدفوع / ملین‌ها تا حدی که دفع بدون زور زدن هر ۱ تا ۲ روز اتفاق افتد، مصرف شوند.
- به منظور کاهش دوز اپیوئید، از ضددردهای ادجوان استفاده شود.

**در صورت تداوم یبوست**

- علت و شدت یبوست ارزیابی مجدد شود و انسداد روده، رد شود.
- از نظر impaction، بررسی لازم بعمل آید.
- سایر موارد درمانی اضافه گردد: مانند منیزیم هیدروکساید (۳۰-۶۰ میلی‌لیتر روزانه، بیزاکودیل ۲-۳ قرص به صورت خوراکی روزانه و یا یک شیاف مقعدی روزانه، لاکتولوز ۳۰-۶۰ میلی‌لیتر روزانه، سوربیتول ۳۰ میلی‌لیتر ۳ بار هر ۲ ساعت و سپس

- در صورت نیاز، منیزیم سیترات ۲۴۰ میلی لیتر به صورت خوراکی روزانه و یا پلی اتیلن گلیکول یک پیمانه پر در ۲۴۰ میلی لیتر آب، دو بار در روز
- انمای سالین یا آب
- داروهای محرک عضلات روده (پروکایتیک): از این گروه داروها می‌توان به متوکلوپرامید اشاره کرد که با دوز ۱۵-۱۰ میلی گرم خوراکی ۴ بار در روز استفاده می‌شود. با توجه به عوارض نورولوژیک نظیر دیس‌کینزی تأخیری به خصوص در افراد نحیف و سالمند، توصیه می‌شود متوکلوپرامید بیش از سه ماه استفاده نشود.
- در صورت ناکافی بودن ملین‌ها می‌توان از متیل نالتروکسون به صورت زیرجلدی با دوز ۰/۱۵ mg/kg، حداکثر یک دوز در روز استفاده کرد.
- در بیوست‌های مزمن مقاوم به درمان، می‌توان اپیوئید بیمار را به فنتانیل و یا متادون تغییر داد.

## تهوع

### اقدامات پیشگیرانه

- باید اطمینان حاصل شود که حرکات روده‌ای بیمار وجود دارد.
- در بیماران با سابقه تهوع ناشی از اپیوئیدها، پروفیلاکسی با داروهای ضدتهوع به شدت توصیه شده است.

### در صورت بروز تهوع

- سایر عوامل ایجاد تهوع ارزیابی شود (نظیر پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی، رادیوتراپی، هایپرکلسمی، شیمی‌درمانی)
- تجویز پروکلرپرازین ۱۰ میلی گرم هر ۶ ساعت به طور خوراکی "در صورت نیاز" یا متوکلوپرامید ۱۵-۱۰ میلی گرم ۴ بار در روز به طور خوراکی "در صورت نیاز" یا هالوپریدول ۱ - ۰/۵ میلی گرم هر ۸-۶ ساعت به طور خوراکی "در صورت نیاز"
- در صورت استفاده مداوم از این داروها به ویژه در سالمندان و افراد ضعیف ممکن است عوارضی مانند دیس‌کینزی تأخیری رخ دهد.

- اگر تهوع با دستور در صورت نیاز باقی بماند، باید داروهای ضدتهوع بر اساس دستور ثابت (around the clock) برای یک هفته تجویز شود و سپس با دستور "در صورت نیاز" ادامه یابد.
- افزودن یک داروی آنتاگونیست سروتونین می‌تواند مدنظر قرار گیرد (اندانسترون ۸ میلی‌گرم ۳ بار در روز به‌طور خوراکی و یا گرانیسترون ۲ میلی‌گرم روزانه به‌طور خوراکی). با توجه به اینکه یکی از عوارض جانبی گزارش شده با این داروها بیوست می‌باشد، باید این داروها با احتیاط تجویز شوند.
- تجویز دگزامتازون می‌تواند مد نظر قرار گیرد.
- الانزاپین با دوز ۵-۲/۵ میلی‌گرم به خصوص در موارد انسداد شکمی می‌تواند تجویز شود.

تهوع ناشی از اپیوئیدها ممکن است با ادامه درمان برطرف شود، اگر تهوع بیش از یک هفته ادامه داشته باشد:

- علت و شدت تهوع مجدداً باید ارزیابی شود.
  - تعویض اپیوئید می‌تواند مدنظر قرار گیرد.
- در صورت ادامه تهوع بعد از تغییر اپیوئید و انجام اقدامات فوق
- شدت و علت تهوع ارزیابی مجدد شود.
  - آنالژزی neuraxial، تکنیک‌های neuroablative و همچنین سایر مداخلاتی که سبب کاهش دوز اپیوئید می‌گردند باید مدنظر قرار گیرند.

### خارش

#### در صورت بروز خارش

- سایر علل ارزیابی شود (برای مثال سایر داروها و ...)
- اگر خارش با کهیر یا راش همراه باشد، آلرژی واقعی داشتن (true allergy) مدنظر قرار گیرد و در انتخاب نوع اپیوئید، باید تجدیدنظر شود.

- آنتی‌هیستامین شامل دیفن هیدرامین ۵۰-۲۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت، خوراکی یا وریدی و یا پرومتازین ۲۵-۱۲/۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت خوراکی را می‌توان تجویز کرد.

### در صورت تداوم خارش

- در صورت شکست درمان علامتی خارش، اپیوئید به اپیوئید دیگری باید تغییر داده شود.
- در صورت نیاز به دوز پایین، می‌توان یک آگونیست-آنتاگونیست مخلوط مانند نالبوفین با دوز ۱-۰/۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت وریدی را به رژیم درمانی اضافه کرد.
- انفوزیون مداوم نالوکسان با دوز ۰/۲۵ mcg/kg/h که کم کم به ۱ mcg/kg/h می‌رسد می‌تواند برای تسکین خارش بدون کاهش تأثیر ضددردی مدنظر قرار گیرد.

### دلیریوم یا روانپریشی

- سایر علل ایجاد دلیریوم مانند هایپرکلسمی، متاستازهای CNS و سایر داروهای سایکواکتیو باید ارزیابی گردد.
- اگر سایر علل دلیریوم رد شد، داروی اپیوئید تغییر یابد.
- از ضددردهای غیراپیوئیدی به منظور کاهش دوز ضددردهای اپیوئیدی می‌توان استفاده کرد.
- در ابتدا می‌توان از هالوپریدول با دوز ۲-۰/۵ میلی‌گرم هر ۶-۴ ساعت وریدی و یا خوراکی و یا الانزاپین با دوز ۲/۵-۲ میلی‌گرم خوراکی و یا زیرزبانی هر ۸-۶ ساعت و یا ریسپیریدون ۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم ۲-۱ بار در روز استفاده کرد. ضروری است در صورت تجویز طولانی مدت این داروها، به دلیل طولانی بودن نیمه عمر دفعی، دوز درمانی کاهش یابد.

### اختلالات حرکتی و شناختی

- مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای تثبیت شده اپیوئید (بیشتر از ۲ هفته) احتمالاً ارتباطی با عملکرد شناختی و سایکوموتور ندارند، با این حال این عملکردها باید در زمان استفاده ضددردها و تیتراسیون آنها پایش شود.



### دپرسیون تنفسی

- بیماران با مشکلات قلبی تنفسی بیشتر در معرض خطر هستند.
- hypercarbia قبل از هایپوکسی رخ می‌دهد.
- در صورت بروز مشکلات تنفسی و یا بروز سداسیون ناشی از اپیوئیدها، نالوکسان درمان انتخابی است، اما کاربرد آن باید با احتیاط باشد:
  - یک آمپول نالوکسان ( $0/4\text{mg}/1\text{ml}$ ) باید در ۹ میلی‌لیتر نرمال سالین رقیق شود و هر ۳۰-۶۰ ثانیه، ۱-۲ میلی‌لیتر ( $0/08 - 0/04$  میلی‌گرم) تجویز شود تا علائم بهبود یابد.
  - نیمه عمر نالوکسان (۳۰ تا ۸۰ دقیقه) کمتر از نیمه عمر اغلب اپیوئیدهاست، لذا آمادگی برای تکرار دوز نالوکسان باید وجود داشته باشد.
  - اگر بیمار در طول ۱۰ دقیقه پاسخی نداد و تمام دوز یک میلی‌گرم نالوکسان داده شد، دلیل دیگری برای تغییر وضعیت نورولوژیک بیمار باید لحاظ گردد.
- در صورت استفاده از یک اپیوئید با نیمه عمر طولانی مانند متادون و یا سداسیون مداوم ناشی از اپیوئید، انفوزیون نالوکسان باید مدنظر قرار گیرد.

### سداسیون

- اگر سداسیون قابل ملاحظه و پیش‌بینی نشده‌ای بروز کرده و بیش از ۲ تا ۳ روز بعد از شروع و یا افزایش دوز اپیوئید ادامه یابد:
- سایر علل ایجاد سداسیون مانند پاتولوژی سیستم اعصاب مرکزی، سایر داروهای ایجاد کننده سداسیون، هایپرکلسمی، دهیدراتاسیون، سپسیس، هایپوکسی و ... ارزیابی گردد.
  - به منظور کاهش غلظت peak، اپیوئید با دوز کمتر و تعداد دفعات بیشتر باید تجویز گردد.
  - در صورت کنترل درد با دوز کمتر، دوز درمانی کاهش یابد.
  - اپیوئید تغییر داده شود.
  - از ضددردهای غیراپیوئیدی به منظور کاهش دوز ضددردهای اپیوئیدی استفاده گردد.

- از کافئین با دوز ۱۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت خوراکی و یا متیل فنیدات ۱۰-۵ میلی‌گرم، ۱-۳ بار در روز یا دکستروآمفتامین ۱۰-۵ میلی‌گرم خوراکی ۱-۳ بار در روز و یا مدافیل ۱۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده شود.
- در هنگام استفاده از محرک‌های مغزی، به دلیل پیشگیری از بی‌خوابی، باید دوز مصرفی به صبح‌ها و اوایل عصر محدود شود.

#### در صورت تداوم سداسیون با وجود تغییرات متعدد اپیوئیدها و انجام اقدامات فوق

- شدت و علت سداسیون باید مجدداً ارزیابی گردد.
- آنالژی neuraxial، تکنیک‌های neuroablative و همچنین سایر مداخلاتی که سبب کاهش دوز اپیوئید می‌گردد باید مدنظر قرار گیرند.

#### ضددردهای ادجوان برای دردهای نوروپاتی

##### اصول استفاده از ضددردهای ادجوان

- داروهای ضدافسردگی و ضدتنج‌ها، خط اول ضددردهای ادجوان، برای درمان درد نوروپاتیک مربوط به سرطان می‌باشند.
- این داروها در بیمارانی که درد آنها فقط به طور نسبی به اپیوئیدها پاسخ داده است، می‌تواند کمک‌کننده باشند.
- استفاده از ضددردهای ادجوان در بیماران مبتلا به سرطان، اغلب برپایه گایدلاین‌ها و یا تجربیات به دست آمده از درمان دردهای غیر بدخیم می‌باشد.
- اغلب ضددردهای ادجوان در کنترل درد نوروپاتیک مؤثرند. ارزیابی ماهیت درد در استفاده مؤثر از آنها اهمیت دارد.
- همانند اپیوئیدها، پاسخگویی به ضددردهای ادجوان نیز بر اساس نوع و علت درد نوروپاتیک و از بیمار به بیماری دیگر ممکن است متفاوت باشد.
- انتخاب دارو ممکن است تحت‌تأثیر سایر علایم یا بیماری‌های همراه باشد. به عنوان مثال یک داروی آرام‌بخش ممکن است در بیماری که مشکل بی‌خوابی دارد، مفید باشد.

- آموزش بیمار باید بر ماهیت آزمون و خطایی بودن درمان تأکید داشته باشد تا بیمار ناامید نشود.
- دوز دارو باید تا حدی افزایش یابد که اثر ضددردی حاصل شود، یا عوارض جانبی غیرقابل کنترل ایجاد شود و یا به حداکثر دوز رایج رسیده باشد.

### کاربرد ضددردهای ادجوان

- این داروها بر اساس تعمیم اثربخشی آنها در کنترل درد نوروپاتیک بیماران غیرسرطانی در بیماران مبتلا به سرطان نیز استفاده می‌شوند.
- هم ضدافسردگی‌ها و هم ضدتشنج‌ها، به دفعات به عنوان ضددرد ادجوان در ترکیب همراه اپیوئید برای درمان درد نوروپاتیک استفاده می‌شوند.

### ضدافسردگی‌ها

- تأثیر ضددردی این داروها به فعالیت ضدافسردگی آنها وابسته نیست. دوز مورد نیاز برای اثر ضددردی ممکن است کمتر از میزان لازم برای درمان افسردگی و شروع اثر ضددردی، سریع‌تر از اثر ضدافسردگی ظاهر شود.
- این داروها به دفعات، همراه با اپیوئیدها برای دردهای نوروپاتیک استفاده می‌شوند.
- **ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای** (مانند آمی‌تریپتیلین، ایمی‌پرامین، نورتریپتیلین، دزی‌پرامین) با حداقل دوز شروع می‌شوند و در صورت تحمل بیمار، هر ۵-۳ روز افزایش می‌یابند (به عنوان مثال: نوروتریپتیلین و دزی‌پرامین با دوز ۲۵-۱۰ میلی‌گرم هر شب شروع و سپس به دوز ۱۵۰-۵۰ میلی‌گرم هر شب افزایش می‌یابد). آمین‌های ترشیاری (مثل آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین) ممکن است مؤثرتر باشد ولی آمین‌های نوع دوم مثل نورتریپتیلین و دزی‌پرامین بهتر پذیرش می‌شوند. عوارض جانبی آنتی‌کولینرژیک‌ها مثل خواب‌آلودگی، خشکی دهان و احتباس ادرار با آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین شایع‌تر است.
- سایر مثال‌ها
- **دلکستین:** با دوز ۶۰-۳۰ میلی‌گرم روزانه شروع می‌شود و تا ۱۲۰-۶۰ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد.

○ **ونلافاکسین:** با دوز ۷۵-۵۰ میلی‌گرم روزانه شروع می‌شود و تا ۲۲۵-۷۵ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد.

**توجه:** برخی از ضدافسردگی‌های SSRI (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) و SNRI (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب نوراپی نفرین) ممکن است از طریق کاهش تبدیل تاموکسیفن به متابولیت فعال آن، سبب کاهش اثربخشی این دارو شوند.

### ضد تشنج‌ها

داروهای ضد تشنج، به دفعات به عنوان ضددرد ادجوان همراه با یک اپیوئید در دردهای نوروپاتیک استفاده می‌شوند.

### ● ضد تشنج‌ها

○ **گاباپنتین:** دوز شروع، شبی ۳۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم می‌باشد که تا ۳۶۰۰-۹۰۰ میلی‌گرم در دوزهای منقسم، ۲-۳ بار در روز افزایش می‌یابد. دوز هر ۳ روز ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش می‌یابد. افزایش دوز در سالمندان و یا بیمارانی که ضعف جسمانی دارند، آهسته تر صورت می‌گیرد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تنظیم دوز ضروری است. شروع دوز پره‌گابالین ۵۰ میلی‌گرم روزی ۳ بار می‌باشد که می‌تواند تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزی ۳ بار افزایش یابد. افزایش دوز در سالمندان و بیمارانی که از نظر جسمانی ضعیف هستند آهسته تر انجام می‌شود. هم‌چنین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تنظیم دوز ضروری است.

○ **pregabalin:** دوز شروع، ۵۰ mg سه بار در روز می‌باشد که تا ۱۰۰ mg سه بار در روز افزایش می‌یابد. افزایش دوز در سالمندان و یا بیمارانی که از نظر جسمانی ضعیف هستند، آهسته تر صورت می‌گیرد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، تنظیم دوز ضروری است. جذب گوارشی پره‌گابالین نسبت به گاباپنتین بهتر است. پره‌گابالین ممکن است تا حداکثر دوز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم در ۲-۳ دوز منقسم افزایش یابد.

○ از سایر داروهای ضد تشنج‌ها نیز می‌توان استفاده کرد. بسیاری از آنها، در درد نوروپاتیک غیرسرطانی مؤثر بوده‌اند.

### فراورده‌های موضعی

این فراورده‌ها به صورت موضعی تأثیر دارند و ممکن است همراه با اپیوئید، ضدافسردگی و یا یک ضدتشنج به عنوان ضددرد ادجوان استفاده شوند.

#### ● مثال فراورده‌های موضعی

- چسب لیدوکائین ۵٪ روزانه در محل درد استفاده شود. کمترین جذب سیستمیک را دارد.
- ژل ۱٪ دیکلوفناک روزی ۴ بار یا پیچ پوستی ۱۸۰ میلی‌گرم دیکلوفناک، روزی یک تا دو پیچ استفاده می‌شود.

#### کورتیکواستروئیدها

- نیمه عمر طولانی این داروها سبب شده که بتوان یکبار در روز از آنها استفاده کرد. در کنترل بحران حاد درد با درگیری ساختار عصبی یا استخوان‌ها مفید هستند. عوارض طولانی مدت، چشمگیر است.

#### حمایت‌های روانی - اجتماعی

- به دلیل پیچیدگی درد مربوط به سرطان و نشانه‌های همراه آن، مراقبین سلامت باید نیازهای بیماران و خانواده‌ها را برای حمایت و آموزش روش‌های کنترل مدنظر قرار دهند.
- ارزیابی نیازهای روانی - اجتماعی هر بیمار یک بخش ضروری ارزیابی جامع درد است.

#### حمایت‌ها

- برنامه کنترل درد بیمار و زمان اثربخشی اقدامات باید توضیح داده شود.
- برای بیمار باید بیان شود که تیم درمانی در دسترس بوده و به کنترل درد وی کمک خواهد کرد.
- به بیمار و خانواده/مراقب آگاهی داده شود که همیشه یک راه دیگر برای کنترل مطلوب درد و سایر علائم اذیت کننده، وجود دارد.

- به صورت گفتاری، دغدغه داشتن در خصوص درد بیمار و نیز برنامه عملیاتی تیم درمانی باید بازگو شود.

### آموزش مهارت‌ها

- روش‌های کنار آمدن با درد (در کنار مصرف مسکن‌ها و نه بجای آنها) به منظور فراهم کردن رهایی از درد و تقویت حس کنترل شخصی بر روی درد و تمرکز مجدد انرژی جهت ارتقاء کیفیت زندگی باید آموزش داده شود.
- به بیمار و خانواده/ مراقب باید آموزش داده شود که در کنترل درد، تلاش تیمی جهت ارزیابی جامع و درمان تأثیر درد ضروری است. افراد تیم ممکن است شامل: انکولوژیست، داروساز، پرستار، متخصص درد، متخصص palliative care، روانپزشک، نورولوژیست (متخصص اعصاب)، روانشناس، کارمند اجتماعی، فیزیوتراپ و مشاور روانی باشد.

### آموزش بیمار و خانواده/ مراقب

- تیم سلامت جهت ارزیابی نیازهای آموزشی بیمار و خانواده/ مراقب جهت درمان درد، باید موارد ذیل را ارزیابی کند:
  - مفهوم درد و تبعات آن از دید بیمار و خانواده/ مراقب ارزیابی شود.
  - ادبیات بیمار جهت اطمینان حاصل کردن از درک آموزش، ارزیابی شود.
  - آگاهی‌های فعلی از درد و درمان درد جهت کمک به ارائه برنامه آموزشی مناسب برای بیمار و خانواده/ مراقب ارزیابی شود.
- پیام‌هایی که باید به بیمار و خانواده/ مراقب جهت کنترل درد رسانده شود:
  - رهایی از درد از نظر پزشکی مهم است و درد کشیدن هیچ سود پزشکی ندارد.
  - درد معمولاً با داروهای ضددرد به نحو مطلوبی قابل کنترل است.
  - بیماران با درد معمولاً نشانه‌های دیگری را هم خواهند داشت. به عنوان مثال بی‌خوابی، تهوع، بی‌خوابی، افسردگی و ... که باید کنترل شوند. کنترل سایر علائم می‌تواند راهی جهت کنترل درد باشد.

- پیام‌هایی که باید به بیمار و خانواده/ مراقب در مورد ضددردهای اپیوئیدی داد:
  - مورفین و داروهای شبه مورفین، داروهای اصلی مورد استفاده در دردهای شدید هستند.
  - اگر شما الان این داروها را مصرف می‌کنید، در آینده هم باز مؤثر خواهند بود.
  - اگر داروی فعلی شما تأثیر نداشته باشد، داروهای زیاد دیگری از این خانواده نیز وجود دارند که می‌توان از آنها استفاده کرد.
  - هنگامی که این داروها برای درد سرطان استفاده می‌شوند، اعتیاد به ندرت یک مشکل است مگر آنکه اعتیاد قبل از درد سرطان وجود داشته باشد.
  - بیمارانی که سابقه سوءمصرف داروهای تجویز شده را داشته و یا وابستگی به الکل و یا مواد را دارند ممکن است در خطر بالای مصرف اشتباه یا مصرف نابجای داروی تجویز شده باشند.
  - بیماران با سابقه مصرف یا سوءمصرف اپیوئید ممکن است به اثرات مخدرها، تحمل نشان دهند که در این صورت، جهت کنترل مطلوب درد به دوز بیشتری نیاز خواهند داشت.
  - این داروها، فراورده‌های کنترل شده‌ای هستند که باید با احتیاط مصرف شوند:
    - ✓ این داروها نباید با الکل یا مواد غیرمجاز مخلوط شوند.
    - ✓ ضددردهای قوی باید فقط طبق دستوری که تجویز شده اند، مصرف شوند و به بیمار توصیه شود از تنظیم خودسرانه دارو قبل از مشاوره با تیم سلامت، خودداری کند و هم‌چنین به بیمار توصیه شود در صورت عدم کنترل درد، با پزشک معالج تماس گرفته شود.
    - ✓ ضددردها باید در یک مکان حفاظت شده و امن، ترجیحاً در یک جعبه قفل شده و مجزا از سایر داروها نگهداری شوند.
    - ✓ داروهایی که استفاده نمی‌شوند و یا مورد نیاز نیستند (به ویژه ضددردهای اپیوئیدی) باید به صورت مناسب معدوم شوند.
    - ✓ توصیه می‌شود در سینک یا توالت ریخته نشود.

● ارتباط با تیم سلامت برای بیمار و خانواده/ مراقب در راستای دستیابی به اهداف درمانی، لازم است.

✓ برای بیمار توضیح داده شود که تیم درمانی نمی‌تواند سطح درد بیمار را تشخیص دهد و اظهار درد بیمار نه بعنوان یک شکایت، بلکه به عنوان یک منبع ضروری اطلاعات برای تیم درمانی، محسوب می‌شود.

✓ برای بیمار توضیح داده شود که تیم درمانی می‌خواهد درباره مشکلاتی که بیمار اعتقاد دارد که داروهای ضددرد مسبب آن بوده است، اطلاع داشته باشد چرا که روش‌هایی برای تسکین این مشکلات وجود دارد.

✓ برای بیمار بازگو شود که حق اوست که خدمات مناسبی را در خصوص کنترل درد و نیز کنترل عوارض جانبی داروهای تجویز شده دریافت دارد.

● موارد ذیل برای هر بیمار و خانواده/ مراقب باید مرور شود و به صورت فرم‌های نوشته شده که تاریخ دارند تهیه شود.

○ لیستی از داروهای تجویز شده، توضیح موارد استفاده هر دارو و هم‌چنین چگونگی مصرف و زمان مصرف هر دارو

✓ برنامه تجویز مجدد به خصوص برای داروهای مخدر که به صورت تلفنی نمی‌توانند دستور داده شوند.

○ لیست عوارض جانبی بالقوه که با این داروها اتفاق می‌افتد و اقداماتی که باید در صورت بروز این عوارض انجام داد.

○ لیست تمام داروهایی که باید قطع گردند.

○ لیست شماره تلفن‌های ضروری جهت دستیابی به فرد مناسب ارائه دهنده مراقبت و

هم‌چنین

آموزش‌های اختصاصی در زمینه تماس گرفتن در شرایط زیر:

- هرگونه مشکل در مورد گرفتن نسخه و یا دارو
- بروز درد جدید، تغییر در درد و یا دردی که با دارو برطرف نشده باشد.
- تهوع و استفراغی که مانع غذا خوردن به مدت یک روز شود.



- مشکلات حرکات روده، شامل عدم دفع به مدت ۳ روز
- مشکل در بیدار کردن بیمار از خواب در طول روز
- گیجی
- برنامه ویزیت بعدی بیمار و/ یا برقراری تماس‌های تلفنی

### مداخلات جامع

مداخلات جامع، همراه با مداخلات فارماکولوژیکی، در صورت نیاز باید انجام شود. مداخلات جامع اصولاً در جمعیت آسیب‌پذیر مهم است. برای نمونه افراد مبتلا به ضعف جسمانی، سالمندان، کودکان که در آنها ممکن است مداخلات فارماکولوژیکی کمتر پذیرش شود و یا بر اساس ارجحیت بیمار انتخاب شوند.

درد ممکن است با شیوه‌های زیر تخفیف یابد و یا کیفیت زندگی بهبود یابد:

- روش‌های ادجوان فیزیکی
  - حمایت‌های مربوط به راه رفتن، حمام و تخت‌خواب
  - آموزش در خصوص جابجا شدن
  - درمان فیزیکی
  - حفظ انرژی، استراحت بین فعالیت‌ها
  - ماساژ
  - گرما یا سرما
  - تحریکات الکتریکی عصب از سطح پوست (TENS)
  - طب سوزنی یا طب فشاری
  - تحریکات اولتراسونیک
- روش‌های شناختی
  - تخیل / خواب القایی
  - آموزش معطوف نمودن حواس بیمار به موضوعات دیگری غیر از درد
  - آموزش استراحت

○ تمرینات درجه‌بندی شده

● مراقبت‌های معنوی (spiritual care)

## تجویز ضددردهای غیر اپیوئیدی (تجویز NSAIDs و استامینوفن)

### استامینوفن

- استامینوفن، ۶۵۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت یا یک گرم هر ۶ ساعت (حداکثر دوز روزانه ۴g/day) در بیماران بزرگسال که فعالیت کبدی طبیعی دارند.
- سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در حال حاضر در حال ارزیابی حداکثر دوز روزانه می‌باشد و حداکثر دوز روزانه برای مصرف مداوم، ۳ g/day و یا کمتر در نظر گرفته شده است.
- با توجه به ملاحظات مربوط به سمیت کبدی، استامینوفن باید با احتیاط استفاده شود و یا اصولاً از محصولات ترکیبی اپیوئید-استامینوفن استفاده نشود تا از افزایش دوز استامینوفن جلوگیری شود.

### داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)

- NSAIDs در بیماران در معرض خطر از نظر اختلالات کلیوی، گوارشی و هم‌چنین افرادی که سمیت قلبی، ترومبوسیتوپنی یا خونریزی دارند باید با احتیاط استفاده شوند.
- توجه به این نکته ضروری است که عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی (به ویژه مهارکننده‌های Angiogenesis) مانند اختلالات خونی (ترومبوسیتوپنی، اختلالات انعقادی)، کلیوی، کبدی و سمیت‌های قلبی و عروقی در تجویز هم‌زمان با NSAIDs می‌تواند افزایش یابد.
- ضددردهای اپیوئیدی ممکن است در بعضی از بیماران جایگزین مناسب و بی‌خطری برای NSAIDs باشند.
- داروی NSAID ای برای بیمار استفاده گردد که در گذشته نسبت به آن پذیرش داشته و مؤثر بوده است. در غیر این صورت، بهتر است ایبوپروفن انتخاب شود.

○ ۴۰۰ میلی‌گرم ایبوپروفن، ۴ بار در روز (حداکثر دوز روزانه ۳۲۰۰ میلی‌گرم) توصیه می‌شود.

○ در صورت نیاز، از کتورولاک با دوز ۱۵-۳۰ میلی‌گرم وریدی هر ۶ ساعت حداکثر برای ۵ روز استفاده شود.

● مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2، سبب مهار تجمع پلاکتی نمی‌شوند.

### NSAIDs و عوارض آنها

● بیمارانی که در معرض خطر بالای سمیت کلیوی هستند: سن بالای ۶۰ سال، بیمارانی که وضعیت مایعات مختل شده دارند، مولتیپل میلوما، دیابت، نفریت بینابینی، پایپلاری نکروزیس و تجویز هم‌زمان با سایر داروهای نفروتوکسیک مانند (سیکلوسپورین، سیس پلاتین) و داروهای شیمی‌درمانی با دفع کلیوی بالا

○ درمان سمیت کلیوی: در صورت اختلال عملکرد کلیه و یا بروز یا تشدید فشار خون بالا، ارزیابی مجددی در استفاده از NSAID باید انجام شود.

● بیمارانی که در خطر بالای سمیت گوارشی هستند شامل سن بالای ۶۰ سال، سابقه زخم معده یا مصرف زیاد الکل (روزانه ۳ نوبت یا بیشتر)، اختلال شدید ارگان‌ها شامل اختلال عملکرد کبد، مصرف دوز بالای NSAIDs برای مدت طولانی، مصرف هم‌زمان با استروئید می‌باشد.

○ درمان سمیت سیستم گوارشی: اگر تهوع و ناراحتی معده بیمار افزایش یابد، قطع NSAIDs و یا تغییر آن به مهارکننده انتخابی Cox-2 می‌تواند در نظر گرفته شود. مهارکنندگان Cox-2 با بروز کمتر عوارض جانبی گوارشی همراه هستند و از تجمع پلاکتی جلوگیری نمی‌کنند. در هر حال، کاهش بروز عوارض جانبی کلیوی با مصرف مهارکننده‌های Cox-2 به اثبات نرسیده است.

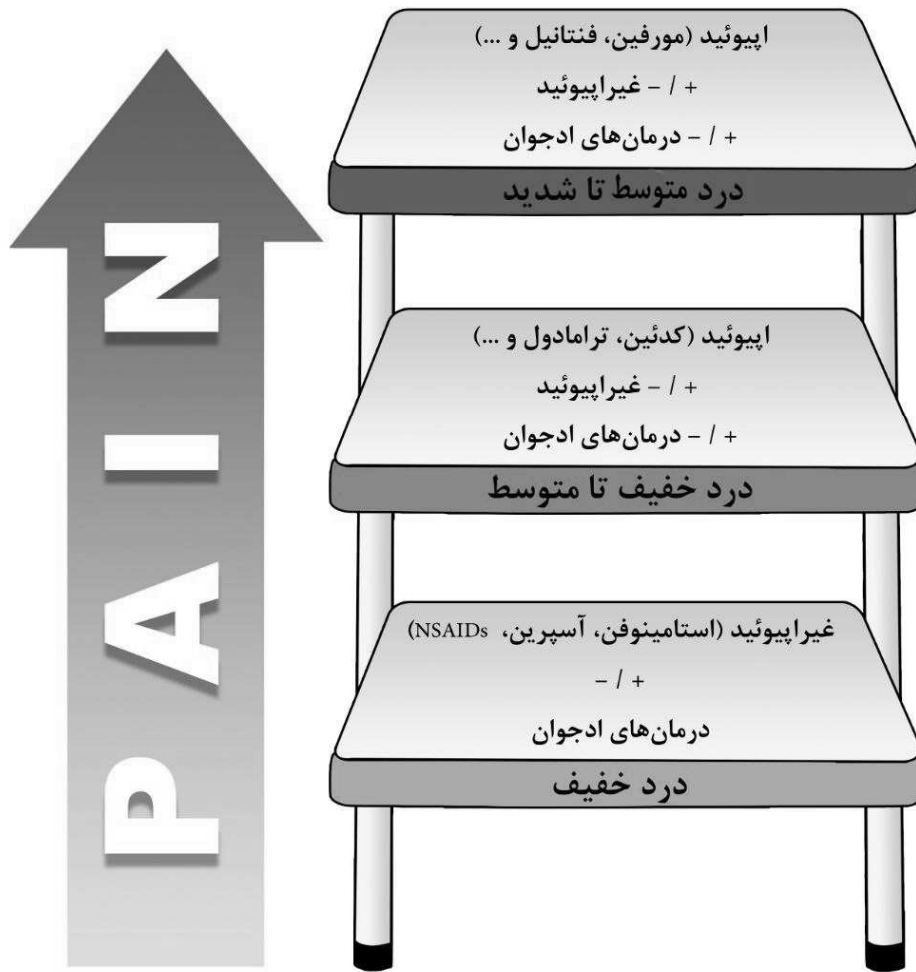
○ می‌توان از آنتی‌اسیدها، آنتاگونیست رسپتور H<sub>2</sub>، میزوپروستول یا امپرازول نیز استفاده کرد. در صورت بروز زخم و یا خونریزی گوارشی، NSAIDs باید قطع گردد.

- اگر آنزیم‌های کبدی  $1/5$  برابر محدوده بالای نرمال افزایش پیدا کند، مصرف NSAIDs باید قطع گردد.
- افراد با سابقه بیماری قلبی و عروقی و یا در معرض ابتلا به بیماری قلبی-عروقی بیشتر در معرض خطر عوارض قلبی ناشی از NSAIDs هستند.
- اگر هم‌زمان NSAIDs با داروهای ضدانعقاد (مانند وارفارین و هپارین) مصرف شود، خطر خونریزی بطور چشمگیری افزایش می‌یابد.
- درمان سمیت قلبی: اگر نارسایی احتقانی قلبی و یا فشار خون بروز کند و یا اینکه وخیم‌تر شده باشد، مصرف NSAIDs باید قطع شود. در بیمارانی که در معرض خطر بالای عوارض قلبی هستند، ناپروکسن و ایبوپروفن داروهای منتخب هستند.
- پایش عوارض NSAIDs
  - فشار خون پایه، BUN، کراتینین، مطالعات عملکرد کبد (آلکالین فسفاتاز، LDH، SGPT، SGOT)، CBC و وجود خون پنهان در مدفوع و تکرار آزمایشات هر ۳ ماه توصیه می‌شوند.

#### سایر ملاحظات در خصوص NSAIDs

- اگر دو NSAID بطور متوالی بکار رفته باشند و مؤثر نباشند، از رویکرد دیگری برای کنترل درد باید استفاده شود.
- اگر یک داروی NSAID مؤثر بوده ولی عوارض غیر جدی افتاده باشد، می‌توان از یک NSAID دیگر استفاده کرد.
- وقتی امکان تجویز سیستمیک وجود ندارد، از فرآورده‌های موضعی به جای خوراکی استفاده شود.

## فرایند مدیریت درد (WHO)



## خلاصه

درد، یکی از شایع‌ترین علایم همراه با سرطان می‌باشد. درد در بیماران مبتلا به سرطان شامل دردهای مرتبط با اقدامات درمانی سرطان (کموتراپی، رادیوتراپی و جراحی)، درد ناشی از رشد تومور، پروسیجرها و یا درد ناشی از غیر بیماری سرطان (نظیر آرتريت) می‌باشد که به صورت دردهای سوماتیک، نوروپاتیک و احشایی طبقه‌بندی می‌شوند. سندرم‌های شناخته شده‌ای در خصوص درد ناشی از سرطان وجود دارد. متاستازهای استخوانی، کمپرشن نخاع، آسیب به شبکه‌های عصبی، رادیکولوپاتی‌ها و انواع نوروپاتی‌ها از جمله این سندرم‌ها هستند. تمام بیماران انکولوژی، باید در هر ویزیت از نظر درد، بررسی شوند و در صورت وجود درد، ارزیابی گسترده درد انجام شود. اپیوئیدها، اساس درمان درد ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهند. مورفین، پچ ترانس‌درمال فنتانیل و متادون، داروهای معمول در کنترل درد سرطان محسوب می‌شوند. مپریدین (پتیدین) و داروهای آگونیست نسبی در کنترل درد سرطان توصیه نمی‌شوند. مصرف مخدرها ممکن است با عوارضی نظیر یبوست، خارش، تهوع و در صورت دوز بیش از حد، اختلالات تنفسی همراه باشد. استراتژی‌های پیشگیرانه و درمانی متنوعی برای کنترل این عوارض وجود دارد. داروهای ضدافسردگی و ضدتشنج‌ها، خط اول ضددردهای ادجوان برای درمان درد نوروپاتیک در بیمارانی که درد آنها فقط به طور نسبی به اپیوئیدها پاسخ می‌دهد، محسوب می‌شوند.

**References:**

- 1- Swarm RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. NCCN clinical practice guideline in oncology, Adult cancer pain. Version 2.2013
- 2- Kral LA, Ghafoor VL. Pain and its management. In: Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics, the clinical use of drugs, 10<sup>th</sup> edition, Woltres-Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; P: 138-146
- 3- Portenoy RK, Dhingra LK. Overview of cancer pain syndromes. UpToDate 2015.





تهوع و استفراغ ناشی  
از شیمی درمانی

دکتر ابراهیم صالحی، دکتر مینا امین

### مقدمه

یکی از عوارضی که ترس و نگرانی زیادی را در بیماران مبتلا به سرطان ایجاد می‌کند، تهوع و استفراغ است. گرچه تهوع و استفراغ می‌تواند ناشی از جراحی، داروهای مخدر و یا رادیوتراپی باشد، اما تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی (CINV: Chemotherapy-Induced Nausea And Vomiting) بالقوه شدیدتر و با نگرانی و تشویش بیشتری برای بیمار همراه است. هرچند امروزه، پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در این خصوص صورت پذیرفته است، اما این عارضه همچنان از عوارض جانبی مهم در شیمی‌درمانی محسوب می‌شود.

سه نوع تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی تعریف شده‌اند:

تهوع و استفراغ حاد (acute emesis): معمولاً در عرض یک تا دو ساعت اول شیمی‌درمانی شروع می‌شود و در چهار تا شش ساعت اول به اوج می‌رسد.  
تهوع و استفراغ تاخیری (delayed emesis): بیش از ۲۴ ساعت بعد از شیمی‌درمانی رخ می‌دهد.

تهوع و استفراغ انتظاری یا پیش‌بینانه (anticipatory emesis): قبل از شروع درمان به صورت پاسخ شرطی برای بیمارانی اتفاق می‌افتد که تهوع و استفراغ قابل ملاحظه‌ای در شیمی‌درمانی‌های قبلی داشته‌اند.

هدف آن است که به صورت کامل، تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی، پیشگیری شود و این هدف باید در اکثر بیماران، حتی کسانی که داروهای با پتانسیل بسیار بالا برای تهوع و استفراغ دریافت می‌کنند، محقق شود (جداول ۱ و ۲).

جدول ۱- شدت تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی تزریقی

میزان بروز تهوع و استفراغ	داروی شیمی درمانی و دوز
High (بیش از ۹۰٪)	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide $\geq 1500$ mg/m <sup>2</sup> Dacarbazine Dactinomycin Meclorethamine Streptozocin
Moderate (۳۰ تا ۹۰٪)	Alemtuzumab Azacytidine Belinostat Bendamustine Cabazitaxel Carboplatin Clofarabine Cyclophosphamide $< 1500$ mg/m <sup>2</sup> Cytarabine $> 1000$ mg/m <sup>2</sup> Daunorubicin* Doxorubicin* Epirubicin* Idarubicin* Ifosfamide Irinotecan, liposomal irinotecan Oxaliplatin Pralatrexate Temozolomide Trabectedin
Low (۱۰ تا ۳۰٪)	Blinatumomab Bortezomib Carfilzomib Cytarabine $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup> Dabrafenib Daratumumab Docetaxel Eribulin Etoposide

میزان بروز تهوع و استفراغ	داروی شیمی درمانی و دوز
	Fluorouracil Gemcitabine Ibrutinib Idelalisib Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Panitumumab Pegylated liposomal doxorubicin Pemetrexed Pertuzumab Romidepsin Temsirolimus Topotecan Trastuzumab Ado-trastuzumab emtansine Vemurafenib Vorinostat
Minimal (کمتر از ۱۰٪)	Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cetuximab Cladribine Elotuzumab Fludarabine Necitumumab Nivolumab Obinutuzumab Ofatumumab Pembrolizumab Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

جدول ۲- شدت تهوع و استفراغ ناشی از داروهای شیمی درمانی خوراکی

میزان بروز تهوع و استفراغ	دارو
High (بیش از ۹۰٪)	Procarbazine
Moderate (۳۰ تا ۹۰٪)	Altretamine (hexamethylmelamine) Bosutinib Busulfan ( $\geq 4$ mg/day) Cabozantinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamide Imatinib Lomustine Olaparib Temozolomide Tretinoin Vandetanib
Low (۱۰ تا ۳۰٪)	Afatinib Axitinib Bexarotene Capecitabine Cobimetinib Dabrafenib Dasatinib Estramustine Etoposide Everolimus Fludarabine Ibrutinib Idelalisib Ixazomib Lapatinib Lenalidomide Lenvatinib Nilotinib Osimertinib Palbociclib

میزان بروز تهوع و استفراغ	دارو
	Panobinostat Pazopanib Sonedegib Sunitinib Tegafur uracil Thalidomide Topotecan Trifluridine-tipiracil Trametinib Vemurafenib Vismodegib Vorinostat
Minimal (کمتر از ۱۰٪)	6-Thioguanine Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan (L-phenylalanine mustard) Methotrexate Regorafenib Sorafenib

سه دسته از داروهایی که نقش مهم‌تری در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی دارند شامل آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین نوع ۳ (5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists)، آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین ۱ (neurokinin-1 antagonists) و گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند. از آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین می‌توان به ondansetron، garnisetron و palonosetron اشاره کرد. در ایران، گرانسترون به صورت قرص ۱ میلی گرم و فرم تزریقی ۱ mg/ml و ۳ mg/۳ml و اندانسترون به صورت قرص ۴ mg و شربت ۴ mg/۵ml وجود دارد. از آنتاگونیست‌های نوروکینین-۱ می‌توان به aprepitant و fosaprepitant اشاره کرد که در ایران، اپرپیتانت وجود دارد. هر بسته شامل ۳ کپسول شامل یک کپسول ۱۲۵ mg (برای روز اول شیمی درمانی) و دو کپسول ۸۰mg (برای روزهای دوم و سوم شیمی درمانی)

می‌باشد. در بین کورتیکواستروئیدها، دکزامتازون معمولاً در پیشگیری از تهوع و استفراغ شیمی‌درمانی بکار می‌رود.

داروهای دیگری که در پیشگیری و یا درمان تهوع و استفراغ شیمی‌درمانی بکار می‌روند شامل متوکلوپرامید و پروکلرپرازین می‌باشد که پروکلرپرازین در ایران وجود ندارد. در ادامه نحوه کاربرد این داروها به تنهایی و یا به صورت ترکیبی به منظور پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مرور خواهیم شد.

### تقسیم بندی داروهای شیمی‌درمانی براساس ریسک بروز تهوع و استفراغ

براساس ریسک بروز تهوع و استفراغ، داروهای شیمی‌درمانی به چهار دسته تقسیم می‌شوند: داروهای با ریسک بالا از نظر بروز تهوع و استفراغ (بیشتر از ۹۰ درصد)، داروهای با ریسک متوسط (۳۰ تا ۹۰ درصد)، داروهای با ریسک پایین (۱۰ تا ۳۰ درصد) و داروهای با ریسک حداقل (کمتر از ۱۰ درصد) (جداول ۱ و ۲).

انتخاب رژیم دارویی مناسب برای پیشگیری از تهوع و استفراغ به میزان ریسک بروز تهوع و استفراغ دارو یا داروهای شیمی‌درمانی بستگی دارد. در صورتی که بیمار بیش از یک داروی کموتراپی را دریافت می‌کند (که معمولاً نیز چنین است)، دارویی که ریسک تهوع بالاتری دارد مدنظر قرار داده می‌شود ضمن آنکه نقش نسبی سایر داروها هم در افزایش ریسک تهوع و استفراغ باید لحاظ گردد. به عنوان مثال، داروی سیکلوفسفامید و دوکسوروبیسین جزء داروهای با "ریسک متوسط" هستند، اما اگر با هم استفاده شوند، جزء گروه با "ریسک بالا" قرار می‌گیرند.

در گایدلاین‌های انجمن انکولوژی بالینی آمریکا (ASCO) نیز ترکیب یک داروی آنتراسیکلین و سیکلوفسفامید به عنوان ریسک بالا تقسیم بندی شده است.

### تهوع و استفراغ حاد

در کارآزمایی‌های بالینی بسیار زیادی، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های 5-HT<sub>3</sub>، نوروکینین ۱ و گلوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا با تهوع و استفراغ حاد و تاخیری ناشی از شیمی‌درمانی، ارزیابی شده است.

### آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub>

آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub>، شاخص درمانی بالایی برای پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی دارند. مطالعات نشان می‌دهند که آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub>، به تنهایی موثرتر از برخی داروها مانند متوکلوپرامید با دوز بالا بوده‌اند و به اندازه ترکیب متوکلوپرامید با دوز بالا و دگزامتازون موثر هستند. همچنین، آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> همراه با دگزامتازون، بیش از ترکیب متوکلوپرامید با دوز بالا و دگزامتازون موثر خواهند بود. در این حالت، علاوه بر کارایی و اثربخشی بالا، داروها راحت‌تر تزریق می‌شوند و عوارض جانبی جدی در مقایسه با متوکلوپرامید که بصورت غیرانتخابی تر گیرنده‌های سروتونین را مسدود می‌کند، کمتر است.

پنج آنتاگونیست گیرنده 5-HT<sub>3</sub> نسل اول (دولاسترون، گرانیسترون، اندانسترون، راموسترون و تروپیسسترون) و یک داروی نسل دوم (پالونوسترون) در بازار دارویی دنیا در دسترس هستند. همچنین فرمولاسیون *disintegrating* خوراکی اندانسترون نیز، موجود است که با قراردادن روی زبان به سرعت پخش می‌شود و نیازی نیست که با آب مصرف شود. این فرمولاسیون به ویژه برای بیماران مبتلا به اختلال بلع یا بی‌اشتهایی مفید است. همچنین فرآورده ترانس درمال گرانیسترون نیز در بازار دارویی دنیا در دسترس می‌باشد. از ویژگی‌های قابل توجه آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> نسل اول، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- تاثیر تمامی آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> نسل اول، در پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی با دوزهای پیشنهادی، یکسان است. مطالعات متاآنالیز، مزیت مشخصی از اندانسترون یا گرانیسترون در پیشگیری از استفراغ حاد یا تاخیری نشان نداده‌اند.
- با دوزهای تعریف شده برای هر دارو، اثربخشی درمانی آنها به یک سقفی می‌رسد (plateau) و افزایش بیشتر دوز سبب کنترل بهتر تهوع و استفراغ نخواهد شد.
- اثربخشی یک دوز واحد از آنتاگونیست گیرنده 5-HT<sub>3</sub> پیش از شیمی درمانی، با روش تجویز چند دوزی معادل است.



- اثربخشی آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> در ترکیب با گلوکورتیکوکوئیدها، به طور معنی داری، افزایش پیدا می‌کند.
- فرمولاسیون‌های خوراکی این دسته دارویی به اندازه فرمولاسیون‌های وریدی، موثر هستند.

### تغییرات فاصله EKG و آریتمی قلبی

تغییرات فاصله EKG، جزء عوارض آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> نسل اول نظیر اندانسترون، گرانسترون و دولاسترون می‌باشد. این عارضه با گرانسترون ترانس درمال گزارش نشده است. تغییرات EKG، اکثراً در یک تا دو ساعت اول پس از مصرف این داروها بروز می‌کند و از لحاظ بالینی بسیار ناچیز و کم اهمیت است چرا که پس از ۲۴ ساعت، به حالت پایه‌ای برمی‌گردد. با این حال، آریتمی‌های خطرناک و کشنده نظیر Torsade de Pointes به علت طولانی شدن فاصله QTc نیز گزارش شده است. تغییرات EKG با داروی اندانسترون و دولاسترون بیش از گرانسترون گزارش شده و سازمان غذا و داروی آمریکا، هشدارهایی را در خصوص عارضه قلبی این داروها اعلام نموده است. نکته‌هایی که در مورد اندانسترون حائز اهمیت است، به شرح زیر می‌باشد:

- طولانی شدن QTc ناشی از اندانسترون وابسته به دوز بوده و به ویژه با تک دوز ۳۲ میلی‌گرمی وریدی رخ می‌دهد. احتمال بروز این عارضه در صورت تزریق سریع دارو و هم‌چنین دوز بالای داخل وریدی بیشتر خواهد شد.
- اندانسترون وریدی باید با دوز کمتر استفاده شود و حداکثر دوز وریدی در هر نوبت تزریق، ۱۶ میلی‌گرم است.
- مصرف اندانسترون در بیماران مبتلا به سندرم QT طولانی مادرزادی، ممنوع است.
- در بیماران مبتلا به هایپوکالمی یا هایپومگنیزیمی، نارسایی قلبی، برادی آریتمی‌ها و هم‌چنین بیمارانی که سایر داروهای افزایش دهنده فاصله QT را مصرف می‌کنند، مانیتورینگ EKG باید انجام شود.

- در گایدلاین کشور کانادا که در ژوئن سال ۲۰۱۴ قابلیت اجرایی یافت، دوز اندانسترون وریدی محدودتر شد تا خطر طولانی شدن QT در سالمندان کاهش یابد:
- در بیماران ۷۵ سال و یا بالاتر، دوز داخل وریدی اولیه نباید بیشتر از ۸ میلی گرم باشد.
  - در بیماران کمتر از ۷۵ سال، دوز داخل وریدی اولیه نباید بیشتر از ۱۶ میلی گرم باشد.
  - دوزهای داخل وریدی بعدی نباید بیشتر از ۸ میلی گرم باشند و می‌توان آن را ۴ و ۸ ساعت پس از دوز اولیه تزریق کرد.
  - تمامی دوزهای داخل وریدی را باید در ۵۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین یا هر محلول سازگار دیگری رقیق کرد.
  - تمامی دوزهای داخل وریدی باید در زمان بیشتر از ۱۵ دقیقه، تزریق شوند.

#### عوارض جانبی

به طور کلی، آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> معمولاً کم عارضه و بی خطر هستند. عوارضی که ممکن است با این داروها اتفاق افتد شامل سردرد خفیف و مداوم، کسالت و بی‌وست می‌باشد. گزارشات متعددی به ارتباط میان آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> و بروز سندرم سروتونین اشاره کرده‌اند. علائم سندرم سروتونین عبارتند از گیجی، بی‌قراری، آژیتاسیون، انقباض یا سفتی عضلات، تهوع و استفراغ، تب، تعریق، تغییرات میزان ضربان قلب و فشار خون، از دست دادن هوشیاری و کما.

اگر این سندرم درمان نشود، ممکن است منجر به مرگ شود. توصیه می‌شود هنگام استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> همراه با سایر داروهایی که روی میزان سروتونین تاثیر می‌گذارند (نظیر SSRIs و MAOIs) احتیاط لازم به عمل آید.

#### آنتاگونیست گیرنده NK1

داروهای اپریتانت و فوزاپریتانت در این گروه قرار می‌گیرند که توانایی قابل توجهی در پیشگیری از تهوع و استفراغ حاد و تاخیری در بیماران تحت درمان با رژیم‌های شیمی درمانی با ریسک "بالا" و "متوسط" دارند.

### گلوکوکورتیکوئیدها

درمان چند روزه با گلوکوکورتیکوئیدها به صورت منوتراپی برای داروهای شیمی درمانی با ریسک تهوع و استفراغ پایین و همراه با آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> و یا آنتاگونیست‌های گیرنده NK1 برای داروهای شیمی درمانی با ریسک تهوع و استفراغ آور متوسط و بالا کاربرد زیادی دارند. گرچه گلوکوکورتیکوئیدها هنگام استفاده با دوز مناسب اثربخشی یکسانی دارند ولیکن دگزامتازون به طور مفصل ارزیابی شده و بیشترین کاربرد را دارد. دگزامتازون در پیشگیری از تهوع و استفراغ حاد و تاخیری اگر چه از پلاسبو موثرتر بوده، اما اگر به تنهایی مصرف شود قادر نیست در اکثر بیماران به صورت کامل از بروز تهوع و استفراغ پیشگیری کند. کارایی ضدتهوع و استفراغ آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> با افزودن گلوکوکورتیکوئیدها، به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. در کارآزمایی‌های بالینی مختلفی، تاثیر دوز گلوکوکورتیکوئید مورد بررسی قرار گرفت و دوز واحد ۸ میلی گرم دگزامتازون قبل از شروع شیمی درمانی، به عنوان دوز مناسب معرفی شد.

### سایر داروهای پیشگیری کننده از تهوع و استفراغ

داروهای دیگری که در درمان یا پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی به کار رفته‌اند، فنوتیازین‌ها (نظیر پروکلرپرازین)، متوکلوپرامید، بوتیروفنون‌ها و کانابینوئیدها بوده‌اند. شاخص درمانی این داروها، کمتر از آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub>، آنتاگونیست‌های NK1 و گلوکوکورتیکوئیدها در رژیم‌های شیمی درمانی با ریسک "بالا" و "متوسط" می‌باشد. مصرف این داروها محدود به بیمارانی است که نسبت به داروهای خط اول تحمل نداشته و یا مقاومت نشان داده‌اند.

مزایای کانابینوئیدهای خوراکی سنتتیک با توجه به فقدان مدارک و مستندات در خصوص ایمنی و کارایی آن، همچنان در حد بحث باقی مانده است. در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدها منع مصرف دارند، فنوتیازین‌ها می‌توانند به عنوان جایگزین دگزامتازون در بیماران تحت درمان با داروهای شیمی درمانی با ریسک "کم" استفاده شوند.

داروهای دیگری که به عنوان عوامل ضدتهوع و استفراغ می‌توانند مفید باشند، لورازپام و

دیفن هیدرامین هستند. این داروها نیز به عنوان منوترابی در پیشگیری از تهوع و استفراغ شیمی درمانی توصیه نمی‌شوند. الانزایم نیز برای پیشگیری از تهوع و استفراغ "تاخیری" در بیمارانی که از رژیم‌های با ریسک بالا استفاده می‌کنند بکار رفته است که در قسمت‌های بعدی به آن اشاره خواهد شد.

### تهوع و استفراغ تاخیری

تهوع و استفراغ تاخیری بیش از ۲۴ ساعت پس از شیمی درمانی اتفاق می‌افتد. گرچه تهوع و استفراغ تاخیری پس از مصرف سیس پلاتین با دوز بالا (بیش از  $70 \text{ mg/m}^2$ ) و یا ترکیب یک آنتراسیکلین (مثل داکسوروبی سین) و سیکلوفسفامید بیشتر بررسی شده، اما ممکن است با سایر داروهایی که ریسک تهوع و استفراغ متوسط دارند نیز بروز کند.

### مدیریت تهوع و استفراغ تاخیری

بسیاری از رژیم‌های شیمی درمانی که سبب تهوع و استفراغ تاخیری می‌شوند به عنوان ریسک تهوع و آور "بالا" طبقه بندی می‌شوند و در گایدلاین‌های ASCO، مصرف "آنتاگونیست گیرنده NK1 (داروی Aprepitant طی روزهای اول تا سوم و در صورت استفاده از Fosaprepitant صرفاً در روز اول) به علاوه گلوکوکورتیکوئید (روزهای اول تا چهارم) و هم‌چنین آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub> (روز اول)" توصیه شده است. این رژیم برای تهوع و استفراغ حاد و نیز تاخیری موثر است.

جدول ۳: رژیم ضد تهوع و استفراغ توصیه شده برای شیمی درمانی وریدی یک روزه

میزان بروز تهوع و استفراغ	دسته دارویی	دوز دارو در روز کموتراپی	دوز دارو در روزهای بعد از کموتراپی (ادامه درمان)
High (بیش از ۹۰٪)	آنتاگونیست گیرنده NK1		
	Aprepitant	125 mg oral	80 mg oral daily; days 2 and 3
	Fosaprepitant	150 mg IV	
	Rolapitant	180 mg oral	
	Plus		

میزان بروز تهوع و استفراغ	دسته دارویی	دوز دارو در روز کموتراپی	دوز دارو در روزهای بعد از کموتراپی (ادامه درمان)
	<b>آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub></b>		
	Granisetron	2 mg oral; 1 mg or 0.01 mg/kg IV	
	Ondansetron	8 mg oral twice daily; 8 mg or 0.15 mg/kg IV	
	Palonosetron	0.5 mg oral; 0.25 mg IV	
	Dolasetron	100 mg oral ONLY	
	Tropisetron	5 mg oral; 5 mg IV	
	Ramosetron	0.3 mg IV	
	Plus		
	<b>گلوکوکورتیکوئیدها</b>		
	Dexamethasone	12 mg oral or IV (20 mg orally if using rolapitant)	8 mg oral or IV daily; days 2-3 or days 2-4
Moderate (۳۱ تا ۹۰٪)	<b>آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT<sub>3</sub></b>		
	Palonosetron	0.5 mg oral; 0.25 mg IV	
	Plus		
	<b>گلوکوکورتیکوئیدها</b>		
Dexamethasone	8 mg oral or IV	8 mg oral or IV daily; days 2 and 3	
Low (۱۰ تا ۳۰٪)	<b>گلوکوکورتیکوئیدها</b>		
	Dexamethasone	8 mg oral or IV	
Minimal (کمتر از ۱۰٪)	None	None	None

## الانزاپین

داروهای معمول ضد تهوع و استفراغ از بروز استفراغ بیشتر جلوگیری می‌کنند تا تهوع و به خصوص در پیشگیری از تهوع تاخیری ممکن است چندان موثر نباشند. در کارآزمایی‌های بالینی، الانزاپین با دوز ۱۰ mg در روز کموتراپی و سپس روزانه ۱۰ mg طی روزهای ۲ تا ۴ بکار رفته و اثربخشی معادل با اپریتانت داشته است. با این حال، به مطالعات بیشتری در خصوص استفاده از الانزاپین نیاز می‌باشد.

### تهوع و استفراغ انتظاری (پیش‌بینانه)

استفراغ انتظاری پاسخ شرطی است که در بیمارانی اتفاق می‌افتد که تهوع و استفراغ بسیار شدیدی در طی دوره‌های پیشین شیمی‌درمانی تجربه کرده‌اند. به علاوه، تهوع انتظاری ممکن است در بیمارانی که تا به حال شیمی‌درمانی نشده‌اند نیز اتفاق افتد و براساس ذهنیت کلی بروز استفراغ بدنال شیمی‌درمانی اتفاق افتد.

موثرترین ابزار پیشگیری از تهوع و استفراغ انتظاری، کنترل مناسب تهوع و استفراغ حاد و تاخیری است که از اولین دوره شیمی‌درمانی باید شروع شود. در صورت بروز استفراغ انتظاری، روش‌های غیردارویی نظیر رفتاردرمانی نیز می‌تواند موثر شود.

در تهوع و استفراغ انتظاری، تجویز بنزودیازپین‌ها قبل و در هنگام شیمی‌درمانی می‌تواند مفید باشد. آلپروزولام با دوز کم (نیم تا دو میلی‌گرم روزانه) در کارآزمایی‌های بالینی مفید بوده است.

**در مجموع توصیه‌هایی که برای پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی وجود دارد به شرح زیر است:**

### ✓ سیس پلاتین و سایر داروهای با ریسک بالای تهوع و استفراغ

- برای بیمارانی که "رژیم شیمی‌درمانی بر پایه سیس پلاتین" دریافت می‌کنند و یا "داروهای دیگری با ریسک بالای تهوع و استفراغ" دریافت می‌کنند ترکیب آنتاگونیست 5HT-3، دگزامتازون و آنتاگونیست NK1 در روز اول و ادامه درمان با اپریتانت در روزهای ۲ و ۳ و دگزامتازون روزهای ۲ تا ۴ توصیه می‌شود.

- Fosaprepitant به صورت تک دوز (۱۵۰ mg) وریدی ۳۰ دقیقه قبل از کموتراپی) همراه با آنتاگونیست 5HT-3 روز اول و دگزامتازون روزهای ۱ تا ۴ آلترناتیوی قابل قبول است.

#### ✓ آنتراسیکلین همراه با سیکلوفسفامید

- برای بیمارانی که شیمی درمانی حاوی سیکلوفسفامید و آنتراسیکلین دریافت می کنند ترکیب آنتاگونیست 5HT-3، دگزامتازون و آنتاگونیست NK1 در روز اول و ادامه درمان با اپریپتانت در روزهای ۲ و ۳ و دگزامتازون روزهای ۲ تا ۴ توصیه می شود.
- Fosaprepitant به صورت تک دوز (۱۵۰ mg) وریدی ۳۰ دقیقه قبل از کموتراپی) همراه با آنتاگونیست 5HT-3 روز اول و دگزامتازون روزهای ۱ تا ۴ آلترناتیوی قابل قبول است.

#### ✓ داروها و رژیم های شیمی درمانی با ریسک متوسط تهوع و استفراغ

- ترکیبی از Palonosetron و دگزامتازون در روز اول توصیه می شود. با توجه به موجود نبودن پالونوسترون در کشور ما، می توان از سایر آنتاگونیست های 5HT-3 نسل اول (مثل گرانیسترون یا اندانسترون) استفاده کرد.
- برای پیشگیری از تهوع و استفراغ تاخیری، دگزامتازون در روزهای ۲ و ۳ توصیه می شود.

#### ✓ داروها با ریسک پایین تهوع و استفراغ

- دگزامتازون (۸ mg) به عنوان منوتراپی توصیه می شود. در افرادی که ممنوعیت مصرف کورتیکوستروئید داشته باشند و یا استفاده از کورتیکوستروئید مطلوب نباشد (مثل شیمی درمانی طولانی مدت هفتگی) پروکلرپرازین توصیه شده است. در کشور ما، کلرپرومازین ممکن است آلترناتیو قابل قبولی باشد.

#### ✓ داروهای با ریسک تهوع و استفراغ خیلی پایین

- برای اکثر بیماران تحت درمان با داروهای با ریسک تهوع و استفراغ خیلی پایین،

مصرف معمول، داروهای ضد تهوع و استفراغ نیاز نمی‌باشد. اگر فرد در دوره قلبی شیمی درمانی دچار تهوع یا استفراغ شده باشد می‌توان از دگزامتازون ۸ mg یا متوکلوپرامید و یا پروکلرپرازین استفاده کرد.

### ✓ تهوع و استفراغ انتظاری

● مهمترین رویکرد برای پیشگیری از تهوع و استفراغ انتظاری، پیشگیری مناسب از تهوع و استفراغ در سیکل‌های اولیه شیمی درمانی است. در صورت بروز تهوع و استفراغ انتظاری، رفتار درمانی و یا بنزودیازپین‌ها توصیه می‌شود.

### ✓ رژیم‌های شیمی درمانی با دوز بالا

● برای بیمارانی که رژیم‌های شیمی درمانی با دوز بالا دریافت می‌کنند ترکیب آنتاگونیست 5HT-3، دگزامتازون و آنتاگونیست NK1 توصیه می‌شود.

### ✓ رژیم‌های شیمی درمانی چند روزه

● برای بیمارانی که رژیم شیمی درمانی چند روزه (۳ روز یا بیشتر) با ریسک تهوع و استفراغ متوسط یا بالا دریافت می‌کنند "دوز خوراکی روزانه از آنتاگونیست 5HT-3 (یا پیچ ترانس درمال گرانیسترون) همراه با دگزامتازون روزانه و اپریتانت روزهای ۱ تا ۳" توصیه می‌شود. در صورت استفاده از رژیم‌های با ریسک بالای تهوع (رژیم‌های ۵ روزه سیس پلاتین برای درمان سرطان بیضه یا تخمدان) استفاده از Fosaprepitant به جای اپریتانت ارجحیت دارد.

### ✓ عدم کنترل مناسب تهوع و استفراغ

● برای بیمارانی که علیرغم داروهای تجویز شده، تهوع و استفراغ آنها به خوبی کنترل نشده باشد ابتدا باید اطمینان حاصل کرد که دلایل دیگری برای تهوع و استفراغ وجود نداشته باشد و داروهای ضد تهوع و استفراغ کافی در سیکل‌های قلبی تجویز شده باشد. اگر تهوع و استفراغ همچنان ادامه داشته باشد اضافه کردن داروهای خط دوم مثل الانزاپین و یا تغییر آنتاگونیست 5HT-3 ممکن است سودمند باشد.



**References:**

- 1- Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. UpToDate 2016.
- 2- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008; 358:2482.
- 3- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. 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; 21 Suppl 5:v232.
- 4- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2011; 29:4189.
- 5- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. J Clin Oncol 2016; 34:381.
- 6- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm> (Accessed on July 02, 2012).



موکوزیت

دکتر رابعه شکرین

## مقدمه

از سال ۱۸۹۷ میلادی با کشف رادیوم توسط مادام کوری و به کارگیری اشعه در درمان سرطان‌ها از جنگ جهانی اول، آسیب سطوح مخاطی دهان (موکوزیت دهانی)، عارضه برجسته درمان‌های ضدتومور شده است. با شروع شیمی درمانی در اواخر دهه ۱۹۴۰، بروز موکوزیت وسعت بیشتری یافت. علی‌رغم تاریخچه طولانی مدت، تنها طی دهه گذشته پاتوبیولوژی پیچیده موکوزیت به طور کامل شناخته شده است.

## تظاهرات بالینی

در شدیدترین فرم بالینی، موکوزیت دهانی به صورت زخم‌های دردناک عمیق و وسیع مخاط دهان تظاهر می‌کند ولی همانند بسیاری از بیماری‌ها، موکوزیت طیفی بالینی دارد. در مراحل ابتدایی و فرم خفیف آن، موکوزیت به صورت اریتم مخاطی و با احساس سوزش شبیه خوردن غذای داغ پدیدار می‌شود. در برخی بیماران که رژیم‌های شیمی درمانی برای درمان تومورهایی نظیر سرطان پستان یا کولورکتال دریافت می‌کنند، موکوزیت به تغییرات شدید مخاطی پیشروی نمی‌کند. در مقابل، بیماران زیادی دچار اشکال شدیدتر و کلاسیک موکوزیت که با ضایعات زخمی (ulcerative) مشخص می‌شود، می‌گردند. زخم‌های موکوزیت، عمیق‌تر و دردناک‌تر از استوماتیت آفتی یا ضایعات تروماتیک (ناشی از ضربه) می‌باشند. زخمی شدن با تشدید درد و ناتوانی در تحمل خوردن غذاهای عادی همراه است. زخم‌ها ممکن است کانونی یا منتشر باشند و معمولاً حواشی نامشخص دارند. شایع‌ترین مکان‌های درگیر مخاط دهان، مخاط گونه‌ها (buccal)، کف دهان، لبه‌های جانبی و زیرین (ventral) زبان و کام نرم می‌باشند، بنابراین در بیماران سرطانی با ضایعات زخمی کام سخت، سطح پشتی (dorsal) زبان و لثه، علت دیگری غیر از موکوزیت باید موردنظر باشد. شایع‌ترین ضایعات این نواحی با منشاء ویروسی (هرپس سیمپلکس) و قارچی (کاندیدیا‌زیس) می‌باشند. در بیماران درمان شده با شیمی درمانی، اولین نشانه‌های موکوزیت، معمولاً با احساس سوزش و تحریک مخاطی ۳-۴ روز بعد از انفوزیون شروع می‌شود که با رخ دادن زخم همراه می‌شود. این امر در دریافت کنندگان رژیم‌های آماده سازی پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز نیز صدق می‌کند. موکوزیت

طی ۳-۵ روز به اوج شدت رسیده و برای ۳-۵ روز دیگر تداوم می‌یابد. در مقابل، موکوزیت ناشی از پرتودرمانی، بروز و برطرف شدن کمتر حادی دارد. در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن، رادیوتراپی در دوزهای روزانه ۲ Gy (Gray) تا دوز کلی ۶۰-۷۰ Gy تجویز می‌شود. بیماران در پایان هفته اول درمان، دچار درد مخاطی می‌شوند. زخم‌های مخاطی تا پایان هفته سوم رادیوتراپی تشکیل می‌شوند، از آنجایی که درمان ادامه‌دار است بیماران تا ۲-۴ هفته پس از آخرین دوز رادیوتراپی امکان موکوزیت زخمی پایدار را خواهند داشت. در بیشتر موارد زخم‌ها، خودبخود بدون برجا گذاشتن اسکار برطرف می‌شوند.

### پاتوبیولوژی موکوزیت دهانی

**مرحله یک- مرحله آغاز:** این مرحله با آسیب مستقیم DNA توسط شیمی درمانی یا رادیاسیون و تخریب رشته‌های DNA مشخص می‌شود که به مرگ سلول‌های اپی تلیال بازال منجر می‌شود. تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن نیز در تخریب بافتی موثرند. اخیراً مطرح شده که سلول‌های آسیب دیده با شیمی درمانی و رادیوتراپی، خود، مولکول‌های با الگوی آسیب داخلی (اندوژن) آزاد می‌کنند که به گیرنده‌های اختصاصی متصل می‌شوند و زمینه ساز آغاز مرحله ۲ موکوزیت می‌شوند.

**مرحله دو- پاسخ به آسیب اولیه:** این مرحله با حوادث بیولوژیک شامل فعال شدن فاکتورهای نسخه برداری نظیر NF-KB, Wnt, P53 آغاز می‌شود. مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-KB) یکی از بهترین مسیرهای مطالعه شده در فرآیند پیچیده منتهی به زخمی شدن است. شیمی درمانی و پرتودرمانی به طور مستقیم NF-KB را فعال می‌کنند در نتیجه تا ۲۰۰ ژن می‌تواند بیان شود. در بین این ژن‌ها، مواردی هستند که با تولید مولکول‌هایی همراهند که در پاتوژنز موکوزیت فعالیت نشان می‌دهند که از جمله این مولکول‌ها، سیتوکین‌های پیش التهابی و تعدیل کننده‌های سیتوکین، پاسخ دهنده‌های به استرس مثل سیکلواکسیژناز-۲، NO سنتاز، سوپراکسیددیسموتاز و ملکول‌های اتصال سلولی می‌باشند. علاوه بر این مرگ سلولی از طریق آپوپتوز به دنبال فعال شدن NF-KB نیز رخ می‌دهد. دو مرحله اول موکوزیت اغلب بلافاصله پس از دریافت درمان آغاز می‌شود. اکثریت این تغییرات

در سلول‌ها و بافت‌های زیرمخاط دیده می‌شوند و تخریب مستقیم و غیرمستقیم سلول‌های اپی تلیال بلافاصله بعد از آن آغاز می‌شود. از نقطه نظر بالینی تاثیر این فعالیت‌های مخرب حدود ۴ تا ۵ روز پس از شیمی درمانی یا پرتودرمانی ظاهر می‌شود.

**مرحله سه - تقویت سیگنال:** بسیاری از مولکول‌های القاء‌شده به وسیله پاسخ اولیه به آسیب، توانایی بازخورد مثبت یا منفی و تغییر در پاسخ بافتی موضعی را دارند. به عنوان مثال فاکتور نکروز تومور (TNF) به طور مثبت روی NF-KB بازخورد مثبت داشته و پاسخ آن را تقویت می‌کند.

**مرحله چهار - ایجاد زخم:** با توجه به آسیب لایه‌های بازال اپی تلیوم، زخم‌ها کل ضخامت اپی تلیوم را دربرمی‌گیرند. پس از تشکیل زخم، باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دهانی لوکالیزه می‌شوند و فرآورده‌هایی را آزاد می‌کنند. این مولکول‌ها قادر به گسترش آسیب مخاطی می‌باشند چرا که ماکروفاژها را تحریک می‌کنند و سیتوکین‌های پیش التهابی بیشتری را رها می‌سازند.

**مرحله پنجم - ترمیم:** ملکول‌های سیگنال دهنده از ماتریکس خارج سلولی (در زیرمخاط)، مهاجرت، تکثیر و تمایز اپی تلیوم مجاور نواحی زخمی را هدایت می‌کنند. این اپی تلیوم به طور بطئی رشد کرده و به حفظ تمامیت مخاطی منجر می‌شود.

### اپیدمیولوژی و ارزیابی خطر موکوزیت

این عارضه تقریباً در تمام بیمارانی که رادیوتراپی در نواحی دهانی یا مخاط حلقی دهانی دریافت می‌کنند، رخ می‌دهد. بنابراین بیماران با سرطان دهان، اوروفارنکس، هیپوفارنکس، حنجره، نازوفارنکس و غدد بزاقی در ۷۰ درصد از موارد، دچار موکوزیت دهانی قابل توجه بالینی می‌شوند. دریافت کنندگان رژیم‌های آماده سازی برای پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز، گروه پرخطر ویژه برای بروز موکوزیت محسوب می‌شوند. جدا از فاکتورهای خطر مرتبط با بیمار، سمیت دهانی خود رژیم‌های آماده سازی نیز روی شیوع و شدت موکوزیت دهانی تاثیر می‌گذارند. به عنوان مثال بروز موکوزیت شدید در بیماران مالتیپل میلوما یا لنفوم غیرهوچکین دریافت کننده رژیم‌های ملفالان با دوز بالا یا کارموستین، اتوپوزاید، سیتارابین و

ملفالن به ترتیب ۴۶ درصد و ۴۲ درصد گزارش شده است. در مقابل ۹۸ درصد بیماران دریافت کننده رژیم آماده سازی حاوی سیکلوفسفامید، اتوپوزاید و رادیاسیون کل بدن دچار موکوزیت شدید می‌شوند. در بیماران سرطان پستان دریافت کننده دوکسوروبیسین، سیکلوفسفامید و تاکسان، موکوزیت زخمی در ۲۰ درصد بیماران در سیکل اول درمان و تا ۷۰ درصد در سیکل دوم رخ می‌دهد.

در بیماران با سرطان کولورکتال، موکوزیت دهانی با شیوع ۱۵-۲۸ درصد در رژیم‌های حاوی ۵-فلوئوراسیل (5FU) رخ می‌دهد. موکوزیت در دریافت کنندگان داروهای آنتی‌متابولیت، مهارکننده mTOR و مهارکننده‌های میکروتوبول نیز گزارش شده است.

### فاکتورهای خطر مرتبط با درمان

نوع رادیاسیون، مکان رادیاسیون (پرتوتابی)، دوز و نحوه تجویز رادیوتراپی یا شیمی درمانی، انتخاب دارو.

### فاکتورهای خطر مرتبط با بیمار

سن بالا، توده بدن، جنس مونث، ژنتیک، و محیط میکروبی دهان. نقش فاکتورهای ژنتیک: فاکتورهای ژنتیک خطر در رابطه با موکوزیت در سه سطح عمل می‌کنند که عبارتند از: متابولیسم دارو، پاسخ مستقیم به دارو، اهداف بیولوژیک دارو.

### فاکتورهای خطر مرتبط با تومور

اطلاعاتی وجود دارد که مطرح می‌سازد پارانئوپلی و استرومای تومور منشاء ملکول‌هایی هستند که رفتار سلول و خطر سمیت ناشی از آن را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

### محیط میکروبی دهان و موکوزیت

افزایش ارگانیسیم‌های گرم منفی و گرم مثبت به دنبال شیمی درمانی در فلور دهان گزارش شده است. عفونت با کاندیدا آلبیکانس به ویژه در خشکی دهان مرتبط با پرتو درمانی یافته‌ای همراه با موکوزیت است. توانایی ارگانیسیم‌ها در کولونیزه شدن در سطوح زخمی دهان و ترشح فرآورده‌های فعال بیولوژیک باعث بروز اثرات ثانوی موضعی در مبتلایان به موکوزیت می‌شود.

## درجه بندی شدت موکوزیت

دو نوع از شایع‌ترین سیستم‌های ارزیابی، (WHO) World Health Organization و معیارهای انستیتو ملی سرطان (NCI) National Cancer Institute می‌باشند.

از نظر WHO موکوزیت بصورت زیر درجه بندی می‌شود:

درجه 0: بدون موکوزیت.

درجه ۱: قرمزی و درد.

درجه ۲: زخم، قادر به خوردن جامدات.

درجه ۳: زخم، نیازمند رژیم مایعات.

درجه ۴: زخم، قادر به غذا خوردن نیست.

از نظر NCI موکوزیت بصورت زیر درجه بندی می‌شود:

درجه 0: بدون موکوزیت.

درجه ۱: بدون علامت یا علائم خفیف، بدون نیاز به مداخله.

درجه ۲: درد متوسط، تداخل با خوردن ندارد، تعدیل در رژیم غذایی مورد نیاز است.

درجه ۳: درد شدید، با غذا خوردن تداخل دارد.

درجه ۴: عواقب تهدیدکننده حیات داشته و مداخله فوری نیاز است.

## درمان موکوزیت

خطوط راهنمای درمان موکوزیت ارائه شده توسط انجمن بین‌المللی انکولوژی دهان (ISOO) و انجمن مدیکال انکولوژی اروپا (ESMO)

قبل از شروع درمان، دهان و دندان‌ها از نظر بیماری یا وضعیتی که مخاط دهان را آزرده می‌کند مانند پروتز دهانی، دندان مصنوعی یا خراب، می‌بایست معاینه شود.

### مراقبت‌های پایه

- دهان شویه نرمال سالین ۴ تا ۶ بار در روز استفاده شود.
- از مسواک نرم استفاده شود.



- از مصرف دهان شویه‌های برپایه الکل باید اجتناب گردد.
- غذاهای اسیدی و تند باعث تشدید ناراحتی موکوزیت می‌شوند و باید از مصرف آنها اجتناب گردد.
- در بیماران تحت پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز، تسکین درد با مورفین کنترل شده توسط بیمار توصیه می‌شود.
- تمام بیماران باید از نظر سوءتغذیه ناشی از شیمی درمانی و پرتودرمانی غربالگری شوند و تغذیه خوراکی در بیماران با مشکل بلع، سریع آغاز شود.
- بی‌حس کننده‌های موضعی می‌توانند تخفیف کوتاه مدت درد ایجاد نمایند.

#### پیشگیری از موکوزیت دهانی

در رابطه با پرتودرمانی، استفاده از بلوک‌های رادیاسیون خط وسط و رادیوتراپی سه بعدی برای کاهش آسیب مخاطی توصیه می‌شوند. در بیماران سرطان سر و گردن دریافت کننده دوز متوسط پرتو درمانی، دهانشویه بنزیدامین برای پیشگیری از موکوزیت ناشی از رادیاسیون پیشنهاد می‌گردد ولی کلروهگزیدین توصیه نمی‌شود. ترکیبات ضد میکروبی برای جلوگیری از موکوزیت ناشی از اشعه توصیه نمی‌گردند.

#### پیشگیری از موکوزیت ناشی از شیمی درمانی با دوز استاندارد:

در بیماران دریافت کننده شیمی درمانی بولوس 5FU یا دوزهای بولوس متوتروکسات، کرایوتراپی دهان، توصیه می‌شود که تکه‌های یخ به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دهان نگهداشته شوند.

در بیماران با سرطان پستان دریافت کننده رژیم TAC (تکسوتر، آدریامایسین، سیکلوفسفامید) درمان با G-CSF (فاکتور تحریک کننده کلنی گرانولوسیتی) سمیت دارویی به ویژه موکوزیت را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد.

داروهای ضدویروسی در درمان عفونت ویروسی دهان هم‌زمان با موکوزیت کاربرد دارند و نقش پیشگیرانه ندارند. مفید بودن استفاده از فاکتور رشد کراتینوسیت-یک (پالیفرمین داخل وریدی IV Palifermin) در تومورهای توپر (Solid) نیازمند ارزیابی بیشتر است.

### پیشگیری از موکوزیت دهانی در بیماران دریافت کننده شیمی درمانی دوز بالا با یا بدون رادیوتراپی کل بدن و پیوند سلول بنیادی خونساز

در این بیماران پالیفرمین وریدی ۶۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت سه روز قبل از رژیم آماده سازی و همچنین به مدت سه روز پس از پیوند پیشنهاد می‌شود. نتایج نشان داده که شدت و طول مدت موکوزیت به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در بیماران دریافت کننده دوز بالای ملفالان، کرایوتراپی دهانی پیشنهاد می‌شود.

پنتوکسی فیلین موضعی و دهان شویه فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) پیشنهاد نمی‌گردد. در صورت دسترس بودن، لیزر درمانی سطح پایین در بیماران دریافت کننده دوز بالای شیمی درمانی قبل از پیوند سلول بنیادی خون ساز پیشنهاد می‌گردد.

### درمان موکوزیت دهانی

سوکرفیت خوراکی توصیه نمی‌گردد. در دریافت کنندگان شیمی درمانی با دوز استاندارد دهان شویه‌های کلروهگزیدین جایگاهی ندارد مگر در موارد اثبات عفونت باکتریال دهانی که روی موکوزیت سوار شده باشد که به عنوان ترکیب ضد میکروبی موضعی عمل می‌کند.

آمیفوستین (Amifostine) احیاء کننده رادیکال آزاد است که برای پیشگیری از خشکی دهان ناشی از رادیاسیون به اثبات رسیده است. اثربخشی آن در موکوزیت با توجه به کاربردش در ازوفازیت ناشی از رادیاسیون مطرح شده ولی یافته‌های بالینی کافی برای حمایت از کاربرد درمانی آن برای موکوزیت وجود ندارد.

استفاده از دهان شویه‌های ساختنی که حاوی بی حس کننده موضعی (لیدوکائین یا دیفن هیدرامین) و بعضی ترکیبات پوشاننده نظیر کاتوپکتات و منیزیم هیدروکساید (MOM) می‌باشند و بسته به بیمارستان، آنتی بیوتیک یا ضد قارچ و یا استروئید موضعی نیز اضافه می‌شود، این دهان شویه‌ها، طی مطالعاتی با دهان شویه‌های استاندارد مانند سالین مقایسه شده‌اند و فایده قابل توجهی که استفاده از آنها را در موکوزیت دهانی اثبات نماید، دیده نشده است.

تعداد رو به افزایشی از فرمولاسیون‌ها برای درمان موکوزیت دهانی دردسترس قرار گرفته‌اند که در ۲ گروه اصلی قرار می‌گیرند. ژل‌های چسبنده، مایعات و قرص‌های قابل انحلال که مخاط آسیب دیده را می‌پوشانند و سدی را بر روی آن ایجاد می‌کنند و محلول‌های الکترولیتی که در ابتدا برای درمان خشکی دهان ساخته شده‌اند. کارآزمایی بالینی که در آن اثربخشی این فرمولاسیون‌های پوشاننده (Coating) نظیر Gelclair, MuGard, Mucotrol, Episil در درمان موکوزیت زخمی شونده مشخص شود دردسترس نیست. در رابطه با محلول‌های الکترولیتی Caphosol (بزاق مصنوعی) و پودر Neutra Sal که حاوی بی‌کربنات سدیم، کلسیم و فسفات می‌باشند نیز پی‌بردن به اثربخشی دقیق، نیازمند طراحی کارآزمایی بالینی است تا درک بهتری از ارزش این عوامل به عنوان مداخله درمانی روتین برای موکوزیت به‌دست آید.

**References:**

- 1- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995-2025.
- 2- Sonis ST. Pathology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5(9 Suppl 4):3-11.
- 3- Barasch A, Peterson DE. Risk factors ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; 39: 91-100.
- 4- Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol* 2007; 5(9 Suppl 4): 13-21.
- 5- Potting CM, Blijlevens NA, Donnelly JP, et al. A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice. *Eur J Cancer Care* 2006; 15: 228-234.
- 6- Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001973.
- 7- Peterson DE, Bensadoun RJ and Roilaf, ESMO Guideline Working Group. *Ann Oncol* 2011; (Suppl 6): vi 78-84.

آسیب ناشی از خروج  
داروهای شیمی درمانی  
از رگ (Extravasion)

دکتر ابراهیم صالحی، دکتر مینا امین

## مقدمه

Extravasation به خروج دارو از رگ اطلاق می‌شود که می‌تواند به صورت تزریق اشتباه دارو به خارج از رگ و یا نشست آن از محل تزریق باشد. داروهای شیمی درمانی تاول زا (vesicant) و یا محرک (irritant)، از جمله مهم‌ترین داروهایی هستند که در صورت تماس با بافت خارج عروقی، آسیب جدی شامل نکروز بافتی را ایجاد می‌کنند (جدول ۱).

## جدول ۱- داروهای ضد سرطان با خاصیت تاول زایی و یا تحریک کنندگی

داروهای تاول زا	داروهای محرک
Amsacrine	Arsenic trioxide
Bendamustine	Bleomycin
Carmustine	Bortezomib
Cisplatin (concentrations $\geq 0.5$ mg/mL)	Busulfan
Dactinomycin	Carboplatin
Daunorubicin	Carmustine
Docetaxel (rare)	Cisplatin*
Doxorubicin	Cladribine
Epirubicin	Cyclophosphamide
Idarubicin	Dacarbazine*
Liposomal vincristine	Docetaxel
Mechlorethamine	Etoposide
Mitomycin	Fluorouracil/floxuridine
Mitoxantrone (rare)	Gemcitabine
Oxaliplatin (rare)	Ifosfamide
Paclitaxel (rare)	Irinotecan
Trabectedin	Ixabepilone
Vinblastine	Liposomal daunorubicin*
Vincristine	Liposomal doxorubicin*
Vindesine	Melphalan
Vinorelbine	Mitoxantrone*
	Oxaliplatin*
	Paclitaxel
	Streptozocin
	Teniposide
	Thiotepa
	Topotecan
	Trastuzumab emtansine

\* ممکن است اثرات تاول زایی نیز داشته باشند.

میزان بروز، ریسک فاکتورها، تظاهرات بالینی، پاتوژنز، پیشگیری و درمان خروج داروهای شیمی درمانی از رگ در این فصل ارائه خواهد شد.

### میزان بروز و ریسک فاکتورها

در بیماران تحت کموتراپی، آمار واقعی میزان خروج دارو از رگ که به تاول زایی منجر شود، نامشخص است. در مرکز سرطان MD Anderson، میزان بروز آسیب ناشی از خروج دارو از رگ (که بر اساس ارجاع بیماران به کلینیک جراحی پلاستیک تعیین شد)، ۰/۱ تا ۰/۰۱ درصد در یک دوره ۱۵ ساله بوده است. با توجه به اینکه در مطالعه مذکور، صرفاً بیمارانی که به کلینیک جراحی پلاستیک مراجعه کرده بودند وارد شدند، احتمالاً میزان واقعی آسیب ناشی از خروج دارو از رگ، بیشتر خواهد بود. در مطالعه دیگری، میزان بروز "خروج دارو از رگ" با داروی داکسوروبیسین، ۶/۵ درصد گزارش شد.

گرچه به منظور کاهش خطر نشت دارو به خارج از رگ، انفوزیون داروهای کموتراپی از طریق رگ مرکزی انجام می‌شود اما خطر نشت، صفر نبوده و ممکن است به علت تکنیک تزریق و یا اشکال پورت، نشت دارو اتفاق افتد. میزان نشت دارو از کاتتر مرکزی از ۰/۲۶٪ تا ۲٪ گزارش شده است.

فاکتورهای خطر جهت نشت دارو به خارج از رگ شامل موارد زیر می‌باشد:

- استفاده از رگ محیطی کوچک و شکننده
- چاقی، که سبب دشواری رویت سیاهرگ و لمس آن می‌شود.
- تزریق‌های متعدد قبلی
- بیماری منتشر پوستی (نظیر اگزما و پسوریازیس)
- حرکت کردن بیمار
- اختلالات حسی که سبب عدم توانایی تشخیص تغییر در حس در محل تزریق کموتراپی می‌شود (نظیر فلجی، استروک قبلی، خواب آلودگی، اختلالات فکر و تغییر وضعیت ذهنی)
- در مورد پورت، فاکتورهای خطر نظیر اشکال در قرار دادن پورت، جابجا شدن کاتتر از رگ به بافت و باقی ماندن طولانی مدت کاتتر در محل (بیش از ۶ ماه) گزارش شده است.

## داروهای محرک در برابر داروهای تاول‌زا

داروهای سایتوتوکسیک براساس میزان سمیت موضعی شان به دو گروه محرک‌ها و تاول‌زاها تقسیم می‌شوند.

- **داروی محرک**، سبب واکنش التهابی می‌شود که با درد، سوزش، سفت شدن موضع، درد و فلیت همراه است. نشانه‌های بالینی شامل گرمی، قرمزی و تندرنس در قسمت‌هایی است که نشت دارو اتفاق افتاده، اما جداسدن بافت و یا نکروز وجود ندارد. علایم معمولاً گذرا بوده و ضایعه ماندگاری پدید نمی‌آید.
  - **نشت داروی تاول‌زا** می‌تواند به نکروز بافتی همراه با آسیب شدید و طولانی مدت منجر شود. در میان داروهای سایتوتوکسیک که سبب آسیب ناشی از نشت دارو می‌شوند آنتراسیکلین‌ها بیش از سایرین اهمیت دارند زیرا به صورت گسترده در رژیم‌های مختلف کموتراپی استفاده می‌شوند و به صورت ذاتی می‌توانند نکروز شدیدی ایجاد کنند.
- تقسیم بندی دقیقی در خصوص محرک بودن یا تاول‌زا بودن داروها وجود ندارد و با برخی از داروها، هر دو ویژگی گزارش شده است. به عنوان مثال، گزارشاتی دال بر آسیب بافتی به دنبال خروج از رگ داروی اگزالی پلاتین وجود دارد در حالی که در گزارشاتی دیگر، آسیبی به دنبال خروج دارو از رگ اتفاق نیفتاد. در مورد داروی پاکلی تاکسول، اکثر گزارشات در خصوص عوارض موضعی دارو شامل قرمزی، تندرنس و تورم محل تزریق است، اما گزارشات موردی نیز وجود دارند که نکروز و جداسدن یک لایه از پوست و به صورت نادر، زخم شدید که نیاز به جراحی داشته بروز کرده است. در حالی که اکثر مراجع پاکلی تاکسول را به عنوان داروی محرک تقسیم بندی می‌کنند اما انجمن پرستاری انکولوژی (NOS) این دارو را به عنوان تاول‌زا تقسیم بندی می‌کند.
- به طور مشابهی میتوکسانترون به عنوان داروی محرک تقسیم بندی می‌شود اما گزارشاتی از نکروز پوست که نیاز به دبریدمان جراحی و پیوند پوست داشته، وجود دارد. میزان آسیب ممکن است تابع میزان داروی نشت کرده به خارج از رگ باشد.



## تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌های اولیه خروج یک داروی تاول زا از رگ اغلب چندان شدید نیست. علائم معمولاً بلافاصله اتفاق می‌افتند ولی گاهی ممکن است برای چند روز تا چند هفته به تاخیر افتند. در ابتدا، سوزش و تحریک در محل انفوزیون، قرمزی خفیف، خارش و تورم اتفاق می‌افتد. در طی دو تا سه روز، درد، قهوه‌ای شدن موضع، سفتی، جداسدن یک لایه از پوست با یا بدون تاول اتفاق می‌افتد.

در صورتی که حجم کمی از دارو نشت کرده باشد علائم در طی چند هفته ممکن است ناپدید شوند. در صورت شدیدتر بودن خروج دارو از رگ، نکروز، اسکار، زخم همراه با لبه‌های برجسته، قرمز، دردناک و با پایه نکروتیک قهوه‌ای رنگ طی چند هفته ایجاد می‌شود. درگیری تاندون‌ها، اعصاب و عروق ممکن است در صورت درمان نکردن زخم ناشی از داروهای تاول زا اتفاق افتد. گزارشاتی از Extravasation recall وجود دارد به این صورت که محل قبلی نشت دارو به خارج رگ در مواجهه مجدد بیمار به همان دارو با تزریق وریدی از محلی دیگر، ملتهب می‌شود. این پدیده با پاکلی تاکسول، داکسوروبی سین و اپی‌روبی سین گزارش شده است.

## پیشگیری

- بهترین رویکرد برای نشت دارو از رگ، پیشگیری از بروز آن می‌باشد. نکات ساده زیر می‌توانند خطر نشت دارو را به حداقل برسانند:
- برای تزریق دارو از رگ محیطی، IV line تازه گرفته شده و رگ انتخاب شده بزرگ و دست نخورده باشد.
- محل‌های انفوزیون براساس اولویت زیر انتخاب شوند: ساعد (ورید cephalic, basilic و median antebrachial)، پشت دست، مچ، (antecubital fossae).
- از گرفتن رگ از مکان‌های دچار اسکروز، ترومبوز و یا اسکار و نیز اندام‌هایی که جریان خون آنها مختل می‌باشد، پرهیز شود.
- آنژیوکت و یا اسکالپ باید کاملاً توسط چسب فیکس شود.

- از باز بودن رگ با تزریق ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد بلافاصله قبل از شروع انفوزیون اطمینان حاصل شود.
- باید به بیمار آموزش داد که در صورت احساس درد، نشت دارو و یا سایر تغییرات، بلافاصله اطلاع دهد. بیمارانی که کاتتر مرکزی دارند باید درد قفسه سینه و تنگی نفس را نیز بلافاصله گزارش کنند. این علائم، ممکن است بیانگر پلورال افیوژن باشند.
- داروی کموتراپی باید به طور صحیح، رقیق و همراه با محلول نرمال سالین یا دکستروز ۵ درصد انفوزیون شود. در طی انفوزیون، بیمار باید از نظر درد (اغلب به صورت احساس سوزش خفیف تا شدید که در مسیر ورید تیر می‌کشد) پایش و محل تزریق نیز از نظر قرمزی و تورم بررسی شود.
- استفاده از مسیر ورید مرکزی، مسیری مطمئن برای تزریق داروهای تاول‌زا می‌باشد. با این حال، خروج دارو از رگ‌های مرکزی نیز ممکن است اتفاق افتد. نوک کاتتر ممکن است به طور صحیح در superior vena cava یا دهلیز راست قرار نگرفته باشد، ممکن است از مکان اولیه جابجا شود، سوزن ممکن است به طور صحیح وارد پورت نشود، یا خود کاتتر ممکن است سوراخ شده و یا پاره گردد. در یک گزارش، میزان بروز نشت دارو از رگ از پورت‌های زیرجلدی ۶/۵ درصد و مشابه با وریدهای محیطی بوده است. به دنبال جراحی قرار دادن کاتتر، باید قبل از تزریق دارو محل قرارگیری کاتتر توسط رادیوگرافی تایید شود. به علاوه، در صورت وجود درد حتی بدون تورم بافت نرم، نیاز است که محل قرارگیری کاتتر بررسی شود.

## درمان

اطلاعات مربوط به نحوه درمان نشت داروی کموتراپی از رگ براساس مدل‌های حیوانی، گزارشات موردی و تعداد محدودی از مطالعات کنترل نشده است. اثربخشی هیچ یک از رویکردهای اختصاصی در مطالعات کنترل شده، به اثبات نرسیده است.

گایدلاین‌های درمان خروج داروهای کموتراپی از رگ، منتشر شده توسط انجمن پرستاری انکولوژی (ONS) و انجمن اروپایی پرستاری انکولوژی (EONS)، در جدول ۲ ذکر شده است.

جدول ۲- درمان خروج داروهای کموتراپی از رگ

مدت زمان درمان	دفعات مصرف	راه مصرف	درمان	دارو
۲۴ تا ۴۸ ساعت	۱۵ تا ۲۰ دقیقه حداقل چهار بار در روز	موضعی	گرما	آلکالوئیدهای وینکا (وین کریستین، وین بلاستین، وینورلین)
	۱ ml (۱۵۰ واحد) منقسم در ۵ تزریق ۰/۲ ml	زیر جلدی	هیالورونیداز	اپی پودوفیلو توکسین ها (اتوپوساید)
تنها روز اول	۳۰ تا ۶۰ دقیقه، سپس هر ۱۵ دقیقه (حداقل ۱۵ دقیقه قبل از درمان با dexrazoxane. دیگر نباید از سرما استفاده شود).	موضعی	سرما	آنتراسیکلین ها (دانوروبی سین، داکسوروبی سین، اپی رویبسی سین، ایداروبی سین)
	۱۰۰۰ mg/m <sup>2</sup> انفوزیون یک تا دو ساعته طی ۶ ساعت اول، ۱۰۰۰ mg/m <sup>2</sup> بعد از ۲۴ ساعت، ۵۰۰ mg/m <sup>2</sup> بعد از ۴۸ ساعت	طی ۱ تا ۲ ساعت از یک ورید بزرگ و دور از مکان نشست دارو	دکسرازوکسان	
۲۴ ساعت	۱۵ تا ۲۰ دقیقه حداقل ۴ بار در روز	موضعی	سرما	آنتراسیکلین های لپیزوممال (دانوروبی سین، داکسوروبی سین)
۲۴ ساعت	۱۵ تا ۲۰ دقیقه حداقل ۴ بار در روز	موضعی	سرما	میتوماپسین
۲۴ ساعت	۱۵ تا ۲۰ دقیقه حداقل ۴ بار در روز	موضعی	سرما	تاکسان ها (دوستاکسل، پاکلی تاکسل)
	۱ ml (۱۵۰ واحد)	زیر جلدی	هیالورونیداز	

مدت زمان درمان	دفعات مصرف	راه مصرف	درمان	دارو
	منقسم در ۵ تزریق ۰/۲ ml			
۶ تا ۱۲ ساعت	به مدت ۶ تا ۱۲ ساعت به دنبال تزریق آنتی دوت تیوسولفات سدیم	موضعی	سرما	مکلراتامین، بنداموستین، کاربوپلاتین، سیسپلاتین، داکاربازین
	یک دوز: ۲ ml از محلول ۱/۶ مولار تیوسولفات به ازاء هر mg مکلراتامین که تخمین زده می‌شود لیک کرده باشد.	زیرجلدی	تیوسولفات سدیم	

### درمان اولیه

- زمانی که نشت داروی محرک یا تاول زا محتمل باشد اقدامات اولیه زیر توصیه می‌شود:
- بلافاصله انفوزیون قطع شود. مسیر با مایعات شستشو داده **نشود** و از فشار دادن روی ناحیه‌ای که نشت دارو در آن اتفاق افتاده پرهیز شود.
  - موضع مورد نظر به سمت بالا باشد.
  - کاتتر یا سوزن **نباید** به سرعت خارج گردد تا بتوان از همان طریق، ناحیه دچار نشت را آسپیره کرد و آنتی دوت را تجویز کرد.
  - اگر قرار نیست که آنتی دوتی تجویز گردد، کاتتر یا سوزن پس از آسپیره کردن داروی نشت کرده باید خارج شود.

### استفاده از گرما یا سرما

استفاده موضعی از کمپرس سرد یا یخ برای تمام نشت دارویی به جز آلكالوئیدهای وینکا (وین کریستین، وین بلاستین و وینورلین) و اپی پودوفیلوتوکسین‌ها (اتوپوساید و تنی پوساید) توصیه می‌شود. سرد کردن متناوب سبب تنگی عروقی شده و می‌تواند از انتشار دارو و آسیب موضعی جلوگیری کند. کمپرس سرد هم‌چنین سبب کاهش التهاب و درد می‌شود.

در مورد آلکالوئیدهای وینکا، استفاده از کمپرس سرد **ممنوع** است، زیرا ممکن است سبب تشدید زخم ناشی از این داروها شود. برعکس، استفاده از گرما در موضع معمولاً توصیه می‌شود، هرچند اکثر مطالعات انجام شده در این قسمت، مطالعات حیوانی بوده‌اند. گرما سبب وازودیلاسیون عروقی شده و با افزایش جریان خون موضع، برداشت دارو تسریع می‌شود.

در مورد تاکسان‌ها اینکه آیا کمپرس سرد ارجحیت دارد یا گرم، چندان مشخص نیست. در حالی که برخی از گایدلاین‌ها استفاده از یخ را توصیه کرده‌اند اما گایدلاین EONS، توصیه کرده که برای تاکسان‌ها هم از گرما استفاده شود زیرا تاکسان‌ها هم مثل آلکالوئیدهای وینکا ترکیباتی هستند که به DNA باند نمی‌شوند و استراتژی کلی برای این نوع نشت کردن‌ها، رقیق سازی است. به جز عارضه extravasation recall، اثرات درازمدت نشت تاکسان‌ها بسیار مختصر بوده و معمولاً شامل فیبروز خفیف در ناحیه‌ای است که نشت دارو اتفاق افتاده است.

عوارض پوستی شامل کنده شدن لایه ای از پوست به دنبال خروج دارو از رگ با دوستاکسول شایع‌تر از پاکلی تاکسول است، هر چند سکل‌های درازمدت ایجاد نمی‌شود. تاثیر سردکردن موضعی برای دوستاکسول کمتر از پاکلی تاکسول اثبات شده است و برخی از گایدلاین‌ها (شامل EONS) استفاده از گرما به جای سرما را در چنین شرایطی توصیه کرده‌اند.

### آنتی دوت‌های اختصاصی

آنتی دوت‌های اختصاصی به دنبال خروج تصادفی برخی از داروها از رگ پیشنهاد شده‌اند تا از نکروز و ایجاد زخم جلوگیری شود (جدول ۲). این آنتی دوت‌ها شامل موارد زیر است:

- تزریق موضعی تیوسولفات سدیم برای خروج از رگ مکلراتامین، داکاربازین و سیس پلاتین
- مصرف موضعی دی متیل سولفوکساید (DMSO) برای خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها
- تزریق یک نوبت DMSO برای خروج از رگ میتومایسین و به دنبال آن مصرف موضعی آن
- مصرف موضعی هیالورونیداز برای خروج از رگ آلکالوئیدهای وینکا، پاکلی تاکسول، اپی پودوفیلوتاکسین‌ها و آیفوسفاماید

● تجویز سیستمیک Dexrazoxane به دنبال خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها قابل ذکر است کاربرد هیچ یک از درمان‌های اختصاصی فوق در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار نگرفته و اتفاق نظری در خصوص مصرف صحیح این آنتی دوت‌ها وجود ندارد.

### تیوسولفات سدیم

تزریق موضعی محلول تازه تهیه شده ۴ درصد (۱/۶ مولار) یا دو درصد (۲ میلی لیتر به ازاء هر میلی گرم داروی خارج شده از رگ) برای مکلرواتامین (نیتروژن موستارد) و نیز برای خروج حجم زیادی از داکاربازین یا سیس پلاتین از رگ (جدول ۲) توصیه می‌شود. محلول به صورت زیرجلدی در موضعی که دارو از رگ خارج شده با نیدل gauge ۲۵ یا کوچک‌تر تزریق می‌شود.

به منظور تهیه محلول ۴ درصد:

- اگر از تیوسولفات سدیم ۱۰ درصد استفاده می‌شود، ۴ میلی لیتر آن با ۶ میلی لیتر آب مقطر استریل مخلوط شود.
- اگر از تیوسولفات سدیم ۲۵ درصد استفاده می‌شود، ۱/۶ میلی لیتر آن با ۸/۴ میلی لیتر آب مقطر استریل مخلوط شود.

تیوسولفات سدیم برای خروج از رگ داروی bendamustine (مشتقی از مکلرواتامین) نیز به کار رفته است. اثربخشی بالینی تیوسولفات سدیم در بیماران با خروج از رگ داروهای دیگر شامل داکسوروبی سین، اپی رویسین، وین‌بلاستین یا میتومایسین نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعات بالینی، استفاده از کورتیکواستروئیدها (هیدروکورتیزون یا دگزامتازون) با یا بدون تیوسولفات سدیم مقایسه شدند. در هیچ یک از دو گروه زخم پوستی ایجاد نشد و نیاز به جراحی وجود نداشت. مدت زمان التیام ضایعه در گروهی که تیوسولفات سدیم دریافت کرده بودند نصف گروه دیگر بود.

### هیالورونیداز

هیالورونیداز آنزیمی پروتئولیتیک می‌باشد که سبب هیدرولیز هیالورونیک اسید به عنوان یکی از اجزاء اصلی بافت همبند می‌شود. با هیدرولیز بافت همبند، داروی خارج شده در سطح وسیع تری قرار گرفته و رقیق‌تر می‌شود و آسپیراسیون آن تسهیل می‌شود. تزریق موضعی هیالورونیک اسید برای خروج از رگ داروهای ضدسرطان شامل آلکالوئیدهای وینکا، پاکلی تاکسول، اپی پودوفیلوتوکسین‌ها و آیفوسفاماید توصیه شده است. دوز توصیه شده ۱ میلی لیتر (۱۵۰ واحد)، زیرجلدی به صورت ۵ تزریق جداگانه ۰/۲ میلی لیتری با استفاده از سوزن ۲۵ gauge یا کوچک‌تر است.

### دی متیل سولفوکساید (DMSO)

مصرف موضعی DMSO برای خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها یا میتومایسین به کار گرفته شده است. در مورد میتومایسین، تزریق زیرجلدی DMSO بلافاصله بعد از خروج دارو از رگ و به دنبال آن مصرف موضعی توصیه شده است. دوز استفاده شده در مطالعات، محلول ۹۰ درصد به بالا (غالباً ۹۹ درصد) هر ۶ تا ۸ ساعت به مدت ۱ تا ۲ هفته بوده است. مکانیسم احتمالی اثر DMSO به اثرات آنتی اکسیدانتی آن مرتبط می‌باشد چرا که آسیب بافتی ناشی از داروهای تاول‌زا (مخصوصاً آنتراسیکلین‌ها) به واسطه ایجاد رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل می‌باشد.

### Dexrazoxane

سودمندی دکسرازوکسان بعد از خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها ابتدا در مطالعات حیوانی مطرح شده بود و سپس در مطالعات بالینی نیز مورد مطالعه قرار گرفت. دکسرازوکسان به صورت سه انفوزیون وریدی یک تا دو ساعته تجویز می‌شود که انفوزیون اول طی ۶ ساعت اول بعد از خروج دارو از رگ و انفوزیون‌های دوم و سوم ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از خروج دارو از رگ انجام می‌شود. دوز اول و دوم  $1000 \text{ mg/m}^2$  و دوز سوم  $500 \text{ mg/m}^2$  و حداکثر دوز به ترتیب ۲۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلی گرم می‌باشد. دکسرازوکسان توسط سازمان غذا و دارو آمریکا نیز برای درمان خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها تایید شده است.

خروج از رگ فرآورده‌های لیپوزومی آنتراسیکلین‌ها (دانوروبی‌سین یا داکسوروبی‌سین) معمولاً با آسیب نکروتیک همراه نمی‌باشد. استفاده از یخ به تنهایی جهت کاهش التهاب موضعی (و پرهیز از DMSO) توصیه می‌شود (جدول ۲).

### کورتیکوستروئیدها

برای خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها، استفاده از کورتیکوستروئیدها به صورت سیستمیک، زیرجلدی و داخل پوستی همگی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، هرچند میزان سودمندی آنها نامشخص است. فرض بر این است که کورتیکوستروئیدها سبب کاهش التهاب موضعی می‌شوند گرچه تاکنون نشان داده نشده که آسیب بافتی ناشی از خروج داروهای تاول‌زا ناشی از پروسه‌ای التهابی باشد.

مصرف کورتیکوستروئیدها در گایدلاین‌های انجمن پرستاری انکولوژی (ONS) و انجمن اروپایی پرستاری انکولوژی (EONS) برای خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها توصیه نشده است. مصرف خوراکی دگزامتازون با دوز بالا (روزانه ۸ میلی‌گرم به مدت ۱۴ روز) در مورد خروج از رگ اکسالی‌پلاتین بکار رفته است.

کورتیکوستروئیدها ممکن است سبب تشدید آسیب بافتی اتوپوساید و آلكالوئیدهای وینکا شوند و لذا در مورد این داروها، استفاده از کورتیکوستروئیدها ممنوع است.

### مداخلات جراحی

زخم‌های ناشی از خروج دارو از رگ که التیام پیدا نکرده باشند اغلب به دبریدمان و پیوند پوست نیاز دارند. در گایدلاین EONS، برای نکروز بافتی و یا دردی که بعد از ۱۰ روز همچنان وجود داشته باشد دبریدمان جراحی توصیه شده است. در صورت خروج دارو از رگ‌های مرکزی، انجام CT اسکن همراه با مشاوره‌های جراحی توصیه می‌شود.



### خلاصه و توصیه‌ها

- تکنیک صحیح انفوزیون مهم‌ترین جزء پیشگیری از آسیب ناشی از خروج داروهای کموتراپی از رگ می‌باشد.
- اگر خروج داروی تاول‌زا از رگ محتمل باشد، مدیریت اولیه باید روی به حداقل رساندن میزان داروی خارج شده از رگ متمرکز باشد.
- بلافاصله انفوزیون متوقف شود. مسیر شستشو داده نشود و از فشار دادن روی ناحیه‌ای که دارو از رگ خارج شده اجتناب شود.
- موضع در سطحی بالاتر نگه داشته شود.
- کاتتر یا نیدل **نباید** بلافاصله خارج شود. بر عکس، باید کاتتر یا نیدل در موضع باقی بماند و تلاش شود که از همان مسیر، مایع نشت کرده از رگ اسپیره شود و تجویز آنتی دوت مناسب انجام شود.
- اگر قرار نیست آنتی دوتی تجویز گردد، می‌توان بعد از اسپیراسیون از بافت زیرجلدی، کاتتر یا نیدل را خارج کرد.
- برای خروج از رگ داروهای تاول‌زا به جزء آلکالوئیدهای وینکا و اپی‌پودوفیلوتاکسین، استفاده موضعی از سرما (کمپرس سرد) توصیه می‌شود. برای آلکالوئیدهای وینکا و اپی‌پودوفیلوتاکسین‌ها، استفاده از گرما به جای سرما توصیه می‌شود.
- برای خروج از رگ آنتراسیکلین‌ها که احتمال ایجاد زخم بافتی زیاد است مصرف سیستمیک دکسرازوکسان توصیه می‌شود. آنتراسیکلین‌های لیپوزومال معمولاً با آسیب نکروتیک همراه نمی‌باشند و درمان با دکسرازوکسان در این موارد نیاز نیست مگر در موارد نادری که بیمار علامت‌دار باشد.
- برای خروج از رگ اکسالی پلاتین، دوز بالای کورتیکواستروئید خوراکی (دگزامتازون ۸ mg دو بار در روز به مدت ۱۴ روز) توصیه می‌شود.
- برای خروج از رگ آلکالوئیدهای وینکا، پاکلی تاکسول، اپی‌پودوفیلوتاکسین‌ها و آیفوسفاماید مصرف موضعی هیالورونیداز توصیه می‌شود.

- برای خروج از رگ مکلرواتامین، بنداموستین، داکاربازین یا سیس پلاتین تزریق موضعی تیوسولفات سدیم توصیه می‌شود.
- گایدلاین‌های شفاف و یکسانی برای درمان جراحی آسیب‌های ناشی از خروج از رگ داروها وجود ندارد. در صورتی که اقدامات اولیه انجام نشده باشد و اریتم، تورم و درد ادامه یابد و یا نکروز بافتی یا زخم‌های وسیع پوستی وجود داشته باشد، جراحی اندیکاسیون خواهد داشت. در صورت خروج دارو از رگ‌های مرکزی، انجام CT اسکن همراه با مشاوره‌های جراحی توصیه می‌شود.

**References:**

- 1- Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg* 2002; 49:369.
- 2- Yildizeli B, Laçın T, Batirel HF, Yüksel M. Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. *J Vasc Access* 2004; 5:174.
- 3- La Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg* 2002; 49:369.
- 4- Barlock AL, Howser DM, Hubbard SM. Nursing management of adriamycin extravasation. *Am J Nurs* 1979; 79:94.
- 5- Fischer D, Knobf M, Durivage H. *The Cancer Chemotherapy Handbook*, Mosby, 1997. p.514.
- 6- Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27:82.
- 7- Ajani JA, Dodd LG, Daugherty K, et al. Taxol-induced soft-tissue injury secondary to extravasation: characterization by histopathology and clinical course. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:51.
- 8- Saini A, Berruti A, Sperone P, et al. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. *Lancet Oncol* 2006; 7:186.
- 9- Bozkurt AK, Uzel B, Akman C, et al. Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: case report and systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:121.
- 10- Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg* 1985; 75:397.

## واژه‌یاب

۶۹، ۷۰، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۶، ۷۷، ۷۸	آرتريت، ۲۸، ۶۰
استوماتيت، ۸۲	آریتمی قلبی، ۷۱
اضطراب، ۲۴، ۲۷، ۳۴	آسیب شبکه عصبی، ۳، ۴، ۱۱
الانزایم، ۴۵، ۴۶، ۷۴، ۷۶، ۷۸	آلکالوئیدهای وینکسا، ۴، ۹۷، ۹۸، ۹۹، ۱۰۱
التهاب روده، ۷	۱۰۲، ۱۰۳
انتریت، ۱۱	آمی‌تریپتیلین، ۴۹
اندانسترون، ۴۲، ۴۵، ۶۸، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۷	آمی‌فوستین، ۸۸
انسداد، ۵، ۶، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۲۲، ۳۰، ۴۳، ۴۵	آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین نوع ۳، ۶۸
انسداد حالب، ۱۶	آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین، ۶۸
انسداد روده‌ای مزمن، ۱۵	آنتراسیکلین، ۶۹، ۷۴، ۷۷
اورژانس انکولوژی، ۲۳	آنتی‌هیستامین، ۴۲
ایبوبروفن، ۵۶، ۵۷، ۵۸	آنتی‌دپرسانت، ۳۰
ایمی‌پرامین، ۴۹	آی‌فوسفاماید، ۹۹، ۱۰۱، ۱۰۳
براکیال، ۳، ۷، ۱۱، ۱۸، ۲۱	اپرپیتانت، ۶۸، ۷۲، ۷۶، ۷۷، ۷۸
بلوک عصبی، ۲۹	اپی‌روبیسین، ۱۰۰
بنزودیازپین‌ها، ۷۶، ۷۸	اپی‌دورال، ۳، ۵، ۱۲، ۱۸، ۲۴
بنزیدامین، ۸۷	اتوپوزاید، ۸۴
بوپرنورفین، ۳۴	احشایی، ۲، ۵، ۱۱، ۱۴، ۲۸، ۶۰
بوتیروفنون‌ها، ۷۳	احشایی مرتبط با تومور، ۱۴
بی‌حس‌کننده‌های موضعی، ۱۰	اختلالات خلقی، ۴۲
بیزاکودیل، ۴۳	ارزیابی جامع درد، ۲۷، ۵۱
بیس فسفونات‌ها، ۲۹	ارزیابی درد، ۲۳
بیوپسی، ۵، ۲۷	ارزیابی گسترده، ۲۲، ۲۳، ۶۰
پاکلی‌تاکسول، ۹۴، ۹۹، ۱۰۱	اسپاسم حلق و حنجره، ۱۰
پالونوسترون، ۷۰، ۷۷	استامینوفن، ۲۴، ۲۵، ۳۴، ۵۶
پالیفرمین، ۸۷، ۸۸	استفراغ، ۱۱، ۱۵، ۱۶، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۶۸

- پتیدین، ۳۴، ۶۰  
 پیچ ترانس درمال، ۴۰، ۶۰  
 پرفوراسیون، ۵، ۶  
 پروکتیت، ۱۱  
 پروکلروپرازین، ۴۲  
 پلی اتیلن گلیکول، ۴۴  
 پلی‌نوروپاتی، ۱۰  
 تاکسان، ۸۵  
 تاول زا، ۹۲، ۹۴، ۹۵، ۹۸، ۱۰۲، ۱۰۳  
 تجویز ضددردهای غیراپیوئیدی، ۵۶  
 ترامادول، ۳۴  
 ترانس درمال، ۳۷، ۷۰، ۷۱، ۷۸  
 تروپسترون، ۷۰  
 تغییر اپیوئید، ۳۵، ۴۲، ۴۵  
 تغییرات فاصله EKG، ۷۱  
 تهوع، ۱۱، ۱۵، ۱۶، ۲۹، ۴۲، ۴۴، ۴۵، ۵۲، ۵۴، ۵۷، ۶۰، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۶۸، ۶۹، ۷۰  
 ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۶، ۷۷، ۷۸  
 تیتراسیون، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۸، ۴۱، ۴۶  
 تیوسولفات سدیم، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۴  
 حمایت‌های روانی-اجتماعی، ۵۱  
 خارش، ۴۲، ۴۵، ۴۶، ۶۰، ۹۵  
 خونریزی، ۵، ۱۱، ۱۶، ۲۲، ۵۶، ۵۷، ۵۸  
 داروهای موضعی، ۱۰، ۳۰  
 داکاربازین، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۴  
 دپرسیون تنفسی، ۴۷  
 درد پرینه ناشی از بدخیمی، ۱۵  
 درد منتشر، ۷، ۱۵، ۲۹  
 درد مهره‌ها، ۷  
 درد موضعی، ۱۳، ۲۹  
 درد ناشی از درگیری بافت نرم، ۱۳  
 درد ناشی از درمان‌های ضدسرطان، ۲۰  
 درگیری کارسینومایی صفاق، ۱۵  
 درمان‌های موضعی، ۱۰  
 دزی‌پرامین، ۴۹  
 دکسرازوکسان، ۹۷، ۱۰۱، ۱۰۳  
 دکمپرن، ۶، ۱۳  
 دگزامتازون، ۴۵، ۴۹، ۶۹، ۷۰، ۷۳، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۱۰۰، ۱۰۲، ۱۰۳  
 دلکستین، ۴۹  
 دلیریوم، ۴۶  
 دوستاکسول، ۹۹  
 دوکسوروبیسین، ۶۹، ۸۵  
 دولاسترون، ۷۰، ۷۱  
 دیس فوریا، ۴۲  
 دیفن هیدرامین، ۴۲، ۴۶، ۷۴، ۸۸  
 رادیاسیون، ۷، ۱۱، ۲۱، ۲۲، ۲۷، ۲۸، ۳۰، ۸۳، ۸۵، ۸۷، ۸۸  
 رادیکولوپاتی، ۱۳، ۱۶، ۱۸  
 راموسترون، ۷۰  
 روانپزشکی، ۴۶  
 سارکوما، ۱۳  
 ساکرال، ۴، ۱۳  
 ساکروایللیاک، ۱۳  
 سایکولوژیک، ۲۳  
 سداسیون، ۳۸، ۴۲، ۴۷، ۴۸  
 سردرد، ۳، ۵، ۷، ۱۶، ۱۹، ۷۲  
 سندرم Midline retroperitoneal، ۱۴  
 سندرم اتساع کبدی، ۱۴

کافئین، ۴۸	سندرم درد آدرنال، ۱۵
کانابینوئیدها، ۷۳	سندرم سروتونین، ۷۲
کاهش دوز، ۱۰، ۳۱، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۵، ۴۶	سندرم‌های پارائتوپلاستیک، ۱۹
۴۸، ۴۷	سندرم‌های درد، ۲، ۴، ۵، ۶، ۷، ۱۴، ۱۶، ۲۰
کائوپکتات، ۸۸	۲۹، ۲۱
کتامین، ۳۵	سندرم‌های درد بعد از جراحی، ۲۰
کتورولاک، ۵۷	سندرم‌های درد بعد از رادیاسیون، ۲۱
کرایوتراپی، ۸۷، ۸۸	سندرم‌های درد حاد، ۴
کلرپرومازین، ۷۷	سندرم‌های درد سوماتیک، ۱۲
کلروهگزیدین، ۸۷، ۸۸	سندرم‌های درد مزمن، ۱۱
کلونازپام، ۴۲	سندرم‌های درد مهره‌ای، ۱۲
کمپرشن، ۳، ۱۲، ۶۰	سوربیتول، ۴۳
کورتیکوستروئیدها، ۲۹، ۳۰، ۶۹، ۱۰۰، ۱۰۲	سوماتیک، ۲، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۲۸، ۶۰
کولیکی، ۱۵، ۱۶	سیتارابین، ۸۴
گاباپنتین، ۵۰	سیس پلاتین، ۵۷، ۷۴، ۷۶، ۷۸، ۹۸، ۹۹
گرانیسترون، ۴۵، ۶۸، ۷۰، ۷۱، ۷۷، ۷۸	۱۰۴، ۱۰۰
گلوکوکورتیکوئیدها، ۱۲، ۲۰، ۶۸، ۷۳، ۷۵	سیکلوفسگامید، ۶۹، ۷۴، ۷۷، ۸۵، ۸۷
لپتومنژ، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۲۴	شدت درد، ۲۰، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۳۱
لنفوم غیرهوچکین، ۸۴	شکستگی پاتولوژیک، ۵، ۶
لیدوکائین، ۱۰، ۸۸	ضدتشنج‌ها، ۳۰، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۶۰
مالتیپل میلوما، ۸۴	ضددردهای ادجوان، ۴۸، ۴۹، ۶۰
مپریدین، ۳۳، ۳۴، ۶۰	ضددردهای غیرمخدر، ۳۵
متادون، ۳۳، ۳۵، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۴	عوارض جانبی اپیوئیدها، ۴۲
۶۰، ۴۷	فاکتور تبدیل، ۳۳، ۳۹
متوکلوپرامید، ۴۲، ۴۴، ۶۹، ۷۰، ۷۳، ۷۸	فراورده‌های موضعی، ۵۱، ۵۸
متیل فنیدیت، ۴۲	فلبیت، ۶، ۹۴
متیل نالتروکسون، ۴۲، ۴۴	فلوئوراسیل، ۸۵
محرک، ۷، ۷، ۸۸، ۹۲، ۹۴، ۹۸	فنتانیل، ۳۳، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۴۰، ۴۴، ۶۰
مداخلات جامع، ۵۵	فنتیازین‌ها، ۷۳
مدافنیل، ۴۲، ۴۸	کارموستین، ۸۴

۱۰۴	مدیریت درد، ۲۲، ۲۴، ۲۵، ۲۷
نورالژی تری‌ژمینال، ۱۷	مکلراتامین، ۹۸، ۹۹
نورالژی زبانی - حلقی، ۱۷	ملفالان، ۸۴، ۸۸
نورالژی کرانیال، ۱۷	ملین‌ها، ۴۲، ۴۳، ۴۴
نورتروپتیلین، ۴۹	منونوروپاتی، ۱۰، ۱۴، ۱۹
نوروپاتی، ۴، ۷، ۱۰، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۲، ۲۸	منیزیم سترات، ۴۴
۳۰، ۴۸	منیزیم هیدروکساید، ۴۳، ۸۸
نوروپاتی‌ک، ۲، ۱۱، ۱۴، ۱۶، ۲۱، ۲۸، ۳۸، ۴۸	مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2، ۵۷
۳۰، ۴۹، ۵۰، ۶۰	مورفین، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷
نئوپلاسم شکمی، ۱۵	۳۸، ۳۹، ۴۰، ۵۳، ۶۰، ۸۷
هالوپریدول، ۴۲، ۴۴، ۴۶	موکوزیت، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۸۱، ۸۲، ۸۳، ۸۴، ۸۵
هایپرکلسمی، ۱۳، ۴۴، ۴۶، ۴۷	۸۶، ۸۷، ۸۸، ۸۹
هایپوکالمی، ۴۱، ۷۱	میتوکسانترون، ۹۴
هایپومنیزیمی، ۷۱	میلوپاتی، ۷، ۲۱
هیدروکسی زین، ۴۲	میوکلونوس، ۳۴، ۴۲
ونلافاکسین، ۵۰	نالوکسان، ۴۲، ۴۶، ۴۷
یبوست، ۱۵، ۲۹، ۴۲، ۴۳، ۴۵، ۵۲، ۶۰، ۷۲	نرم‌کننده مدفوع، ۴۲
	نکروز، ۲۰، ۲۲، ۸۴، ۹۲، ۹۴، ۹۵، ۹۹، ۱۰۲

- 3A4, 41  
 5FU, 85, 87  
 5-HT<sub>3</sub>, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75  
 Amifostine, 88  
 Buccal, 82  
 Butorphanol, 33, 34  
 Codeine, 33  
 Dexrazoxane, 97  
 Dexrazoxane, 100, 101  
 Disintegrating, 70  
 DmsO, 99, 101, 102  
 Dorsal, 82  
 End-Of-Dose Failure Pain, 32  
 Enteritis, 11  
 Extravasion, 91  
 Fentanyl, 33  
 G-Csf, 87  
 Glossopharyngeal Neuralgia, 17  
 Gvhd, 10  
 Hepatic Distention Syndrome, 14  
 Hydrocodone, 33  
 Hydromorphone, 33  
 Incident Pain, 32  
 Levorphanol, 33  
 Lymphedema, 22  
 Maois, 72  
 Meperidine, 33  
 Methadone, 33  
 Morphine, 33  
 Nalbuphine, 33, 34  
 Nf-Kb, 83, 84  
 Nk1, 72, 73, 74, 76, 77, 78  
 Nociceptive, 11, 14, 28  
 Nsaids, 24, 25, 29, 56, 57, 58  
 Opioid Rotation, 31  
 Oxycodone, 33  
 Oxymorphone, 33  
 Palliative, 30, 52  
 Palliative, 12  
 Palliative Care, 52  
 Pentazocine, 33  
 Plexopathy, 3, 7, 11, 13, 21  
 Plexopathy, 7  
 Pregabalin, 50  
 Proctitis, 7  
 Snri, 50  
 Ssri, 50  
 Ssris, 41, 72  
 Ulcerative, 82, 90  
 Ventral, 82