

Comparing the Effect of Slow and Fast Infusion of Metoclopramid on Akathisia in Patients with Cancer

Seyed Hossain Montazer¹,
Motahareh Kheradmand²,
Reza Alizadeh-navaei³,
Seyed Mohammad Hosseini⁴,
Ensiyeh Taghizadeh⁵

¹ Assistant Professor, Department of Emergency, Orthopedic Research Center, Mazandam University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Health Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandam University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Emergency, Gut and Liver Research Center, Mazandam University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Emergency Physician, Faculty of Medicine, Mazandam University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 22, 2018 ; Accepted October 22, 2018)

Abstract

Background and purpose: Metoclopramide is frequently used in emergency departments to control nausea, vomiting, and headache. This study aimed at comparing the effects of two rates of intravenous infusion of metoclopramide (slow and fast bolus) on the incidence of akathisia in patients with cancer in an emergency department.

Materials and methods: In a double blind clinical trial, 112 patients with cancer hospitalized in Sari Imam Khomainsi emergency department were included. The participants were randomized to receive either 20 mg metoclopramide as a bolus and normal saline infusion over 20 min (bolus group), or normal saline bolus and 20 mg metoclopramide infused over 20 min (infusion group). Patients were assessed for akathisia using the Prince Henry Akathisia Rating Scale. Nausea, sedation, pulse, and blood pressure were measured in both groups at 0, 30, 60, and 120 min after drug administration.

Results: The mean ages of patients in bolus and infusion group was 59.4 ± 16.1 and 60.3 ± 14.2 , respectively. Frequency of women in bolus and infusion group was 48.3 and 56.1%, respectively. Objective akathisia in patients receiving bolus metoclopramide was 4 times more than that in infusion group. ($P=0.000$) (RR: 4, CI: 95%: 1.8-6.5). Trend of sleepiness was not significantly different between the two groups ($P=0.625$). But, the trends of nausea, pulse, and hypertension showed significant differences between bolus and infusion groups. ($P=0.000$ and $P=0.000$, respectively).

Conclusion: Current findings showed that intravenous infusion of metoclopramide could reduce objective akathisia and nausea.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20170808035565N2)

Keywords: metoclopramide, akathisia, infusion, bolus

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (166): 213-221 (Persian).

* Corresponding Author: Ensiyeh Taghizadeh- Faculty of Medicine, Mazandam University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: drens163@yahoo.com)

مقایسه اثر تزریق آهسته و بلوس متوکلوپرامید بر آکاتیای بیماران مبتلا به سرطان

سید حسین منتظر^۱
مطهره خردمند^۲
رضا علیزاده نوایی^۳
سید محمد حسینی نژاد^۴
انسیه تقی زاده^۵

چکیده

سابقه و هدف: متوکلوپرامید به منظور کنترل تهوع، استفراغ و سر درد مکرر مورد استفاده قرار می گیرد. این مطالعه با هدف مقایسه تزریق آهسته و سریع متوکلوپرامید بر آکاتیای بیماران مبتلا به سرطان بستری در بخش اورژانس انجام پذیرفت. **مواد و روش ها:** در این کار آزمایی بالینی دو سو کور ۱۱۲ نفر از بیماران مبتلا به سرطان بستری در بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی شرکت کردند. بیماران به صورت تصادفی به ۲ گروه (انفوزیون و تزریق بلوس) تقسیم شدند. در گروه انفوزیون ۲۰ میلی گرم متوکلوپرامید طی ۲ دقیقه و نرمال سالین به صورت بلوس تجویز شد و در گروه بلوس، ۲۰ میلی گرم متوکلوپرامید طی ۲ دقیقه و نرمال سالین به صورت انفوزیون پلاسبو تجویز شد. آکاتیا با از ابزار prince Henry Akathisia Rating Scale اندازه گیری شد. تهوع، خواب آلودگی، نبض و فشار خون در هر دو گروه به فواصل صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه گیری شد.

یافته ها: میانگین سنی در دو گروه بلوس و آهسته به ترتیب $59/4 \pm 16/1$ و $60/3 \pm 14/2$ سال و فراوانی زنان در دو گروه به ترتیب $56/1$ و $48/3$ درصد بود. آکاتیا عینی در گروه بلوس ۴ برابر گروه انفوزیون بوده است ($p = 0/000$) ($6/5$ - $1/8$ ، درصد ۹۵: CI، $R = 4$)، روند تغییرات تهوع ($p = 0/000$) و نبض ($p = 0/000$) بین دو گروه معنی دار و روند تغییرات خواب آلودگی در دو گروه معنی دار نبود ($p = 0/625$).

استنتاج: انفوزیون متوکلوپرامید منجر به کاهش تهوع و کاهش علائم عینی آکاتیا می شود.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۷۰۸۰۸۰۳۵۵۶۵۸۲

واژه های کلیدی: متوکلوپرامید، آکاتیا، انفوزیون، بلوس

مقدمه

بسیاری از عوامل شیمی درمانی که در درمان سرطان مورد استفاده قرار می گیرند به درجات مختلف تهوع آور می باشند. شدیدترین اثرات جانبی و از نگرانی های مهم بیماران مبتلا به سرطان، تهوع و استفراغ مربوط

E-mail: drensi63@yahoo.com

مؤلف مسئول: انسیه تقی زاده، ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. استادیار، گروه اورژانس، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه اورژانس، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. متخصص طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۴/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۵/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۷/۳۰

به شیمی درمانی است، از این رو پیشگیری و کنترل آن امری بسیار مهم و حیاتی است (۱). داروهای ضد تهوع به طور گسترده در درمان این علائم مورد استفاده قرار می گیرند (۲،۳). شایع ترین داروهای مورد استفاده در بخش اورژانس شامل droperidol، prochlorperazin و Metoclopramid می باشند که جزء داروهای مهار کننده دوپامین بوده و می توانند منجر به بروز اختلالات حرکتی ناشی از مصرف دارو (Drug-induced movement disorder DIMID) شوند که ممکن است ناتوان کننده و دائمی باشد (۳،۴). متوکلوپرامید دارویی است که مکرراً در بخش های اورژانس به منظور کنترل تهوع، استفراغ و سر درد مورد استفاده قرار می گیرد و با عوارض اکستراپیرامیدال مانند اپیزودهای دیستونیک، پارکینسون، اسپاسم عضلات زبان، صورت، گردن، پشت و آکاتزیای حاد همراه است (۵،۶).

آکاتزیای یکی از شایع ترین عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از تزریق دارو است که با بی قراری روانی و حرکتی مشخص می گردد (۸-۶). آکاتزیای حالتی بسیار ناراحت کننده بوده که با رد درمان، دعاوی پزشکی، اضطراب و اقدام به خودکشی مرتبط است (۵،۷). آکاتزیای ناشی از تزریق دارو ممکن است به خوبی تشخیص داده نشود و یا با افسردگی و اضطراب اشتباه گرفته شود و از سوی دیگر تشخیص درست و درمان به موقع آکاتزیای منجر به برگشت سریع علائم می شود (۵،۹). میزان بروز آکاتزیای بعد از تزریق وریدی متوکلوپرامید در مطالعات مختلف در محدوده ۴ تا ۲۵ درصد گزارش شده است (۵،۶). دلیل این تفاوت می تواند خطای تشخیص و یا خطای معیار تشخیصی باشد. مکانیزم مسئول بروز آکاتزیای به دنبال انفوزیون متوکلوپرامید هنوز مشخص نیست. مطالعات مختلف بیانگر وجود ارتباط مستقیم بین غلظت سرمی متوکلوپرامید و آکاتزیای است (۶،۸). مرور مطالعات انجام شده بیانگر گزارش موارد قابل ملاحظه ای از بروز آکاتزیای حاد به دنبال تزریق متوکلوپرامید بوده

است (۱۰،۱۱). یافتن راه هایی به منظور کاهش میزان بروز و شدت آکاتزیای منجر به کاهش ناراحتی بیمار و سایر عوارض جدی مرتبط با آن می شود. آهسته کردن سرعت انفوزیون متوکلوپرامید راهکار موثری در کاهش بروز آکاتزیای در بیماران مبتلا به سر درد، تهوع و استفراغ است. مطالعات قبلی گزارش کرده اند که سرعت تجویز دارو یک فاکتور مهم و تاثیر گذار در بروز آکاتزیای است (۶،۱۲). علی رغم وجود این شواهد، همچنان متوکلوپرامید به صورت وریدی و بلوس در بخش های اورژانس تزریق می شود. گزارشاتی مبنی بر مشاهده عوارض شدید اکستراپیرامیدال ناشی از تزریق متوکلوپرامید نیز منتشر شده است (۹،۱۳). نتایج کارآزمایی های بالینی انجام شده در خصوص تاثیر روش تزریق دارو بر پیامدهای درمانی و عوارض تجویز متوکلوپرامید متناقض بوده است (۲،۱۲). نتایج مطالعه Tura و همکاران نشان داد که تزریق آهسته متوکلوپرامید موجب کاهش تهوع می شود ولی بر میزان بروز آکاتزیای تاثیری ندارد در حالی که نتایج مطالعه Regan و همکاران و نیز Parlak و همکاران بیانگر کاهش میزان بروز آکاتزیای به دنبال تزریق آهسته متوکلوپرامید بوده است (۲،۱۲). مطالعه حاضر با هدف مقایسه ی اثر تزریق آهسته (انفوزیون ۱۵ دقیقه) و سریع (تزریق بلوس ۲ دقیقه) متوکلوپرامید بر تهوع، آکاتزیای و خواب آلودگی بیماران مبتلا به سرطان بستری در بخش اورژانس انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی با کد IRCT20170808035565N2، تمام بیماران مبتلا به سرطان بالای ۱۹ سال بستری در بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی ساری که به هر دلیلی اندیکاسیون تزریق متوکلوپرامید را داشتند، شرکت داده شدند. تعداد نمونه با توجه به $\alpha=0/05$ ، $\text{power}=0/8$ ، $p1=0/29$ و $p2=0/07$ بر اساس مطالعه Parlak و همکاران و با

کمک نرم افزار STATA برابر با ۵۶ نفر در هر گروه و ۱۱۲ نفر در کل تعیین گردید (۸).

معیارهای خروج از مطالعه شامل، عدم توانایی در دادن رضایت نامه آگاهانه، بیماران مبتلا به پارکینسون و سندرم پای بی قرار، بیماران دارای تهوع مقاوم به درمان به علت مشکل زمینه‌ای مانند خونریزی مغزی، بیمارانی که داروهای آنتاگونیست دوپامین را طی ۲۴ ساعت گذشته دریافت کردند و بیمارانی که قبل از تزریق متوکلوپرامید، آکاتژیا داشتند، بوده است.

بیماران به صورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس و اندیکاسیون تجویز متوکلوپرامید نیز در فرم جداگانه‌ای ثبت شد. بیماران در هر دو گروه هر دو روش تزریق دارو را به صورت مشابه دریافت کردند (بیماران گروه انفوزیون، تزریق بلوس را به صورت پلاسبو و بیماران گروه بلوس، تزریق انفوزیون را به صورت پلاسبو دریافت کردند). به بیماران گروه انفوزیون ۲۰ میلی گرم متوکلوپرامید طی ۲۰ دقیقه و به بیماران گروه بلوس ۲۰ میلی گرم متوکلوپرامید طی ۲ دقیقه، تجویز گردید. تجویز دارو در دو گروه و اندازه‌گیری پیامدها توسط ۲ فرد جداگانه انجام گرفت. فرد مسئول اندازه‌گیری پیامدها از نحوه تخصیص گروه‌ها و ماهیت آن اطلاعی نداشته و اندازه‌گیری پیامدها توسط فرد آموزش دیده‌ای انجام گرفت. به منظور اندازه‌گیری آکاتژیا از ابزار prince Henry Akathisia Rating Scale استفاده شد. این ابزار ۷ حیطه عینی و ۳ حیطه ذهنی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. بررسی در حیطه‌های عینی با مشاهده حرکات دست، پا و بدن، زمانی که بیمار نشسته و ایستاده است، و ارزیابی در حیطه‌های ذهنی در پاسخ به ۳ سؤال در مورد بی‌قراری انجام گرفت. هر حیطه بین صفر تا ۳ نمره‌گذاری شد که نمره صفر بیانگر عدم وجود بی‌قراری و نمره ۳ بیانگر بی‌قراری شدید می‌باشد. تهوع با استفاده از مقیاس VAS اندازه‌گیری شد و جهت

سنجش خواب آلودگی از ابزار Ramsy Sedation Scale استفاده گردید. نحوه اندازه‌گیری به ترتیب، مضطرب و بی‌قرار، آرام، همکاری می‌کند، فقط به دستورات پاسخ می‌دهد، به تحریک به سرعت پاسخ می‌دهد، به تحریک به کندی پاسخ می‌دهد و بدون پاسخ می‌باشد، بوده است. پیامد اولیه مطالعه آکاتژیا و پیامدهای ثانویه تهوع و خواب آلودگی، علائم حیاتی بیمار شامل نبض و فشار خون، واکنش آلرژیک بوده است. پیامدهای اولیه و ثانویه در فواصل صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تجویز متوکلوپرامید اندازه‌گیری شد. داده‌ها در نرم‌افزار آماری SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون‌های آماری Friedman، t-test، Chi-square و Repeated Measures استفاده شد. احساس تهوع و خواب آلودگی به صورت میانگین گزارش گردید.

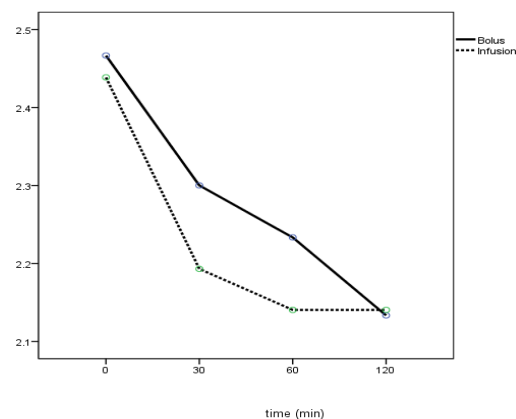
یافته‌ها

مطالعه حاضر در دو گروه تزریق بلوس (۶۰ نفر) و انفوزیون (۵۷ نفر) انجام شد و میانگین سنی بیماران در دو گروه تزریق بلوس و آهسته به ترتیب $59/4 \pm 16/1$ و $60/3 \pm 14/2$ سال بوده است ($p=0/753$). توزیع جنسی بیماران در دو گروه نیز اختلاف معنی‌داری نداشت ($p=0/461$). در این مطالعه زنان ۵۲/۱۳ درصد شرکت‌کنندگان را تشکیل داده بودند. فراوانی زنان در گروه تزریق آهسته و بلوس به ترتیب ۵۶/۱ و ۴۸/۳ درصد و فراوانی مردان در دو گروه به ترتیب ۴۳/۹ و ۵۱/۷ درصد بوده است. توزیع آکاتژیا عینی بیماران مبتلا به سرطان مورد بررسی در دو گروه تزریق آهسته و بلوس در جدول شماره ۱ آمده است. همان‌طور که در جدول نشان داده شده است آکاتژیا عینی در بیمارانی که متوکلوپرامید را به صورت بلوس دریافت کرده بودند ۴ برابر گروهی بود که متوکلوپرامید را به صورت آهسته دریافت کرده بودند و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($p=0/000$) ($1/8 - 6/5$)، درصد ۹۵: CI، ۴: R R).

جدول شماره ۱: توزیع آکاتزیا عینی و ذهنی بیماران مبتلا به سرطان
مورد بررسی در دو گروه تزریق آهسته و بلوس

گروه	تزریق آهسته تعداد (درصد)	بلوس تعداد (درصد)	سطح معنی داری
آکاتزیا عینی ندارد	۴۹ (۸۶)	۲۶ (۴۳/۳)	۰/۰۰۰
دارد	۸ (۱۴)	۳۴ (۵۶/۷)	
آکاتزیا ذهنی ندارد	۳۷ (۶۶/۹)	۲۹ (۵۰)	۰/۱۳۲
دارد	۲۰ (۳۵/۱)	۲۹ (۵۰)	

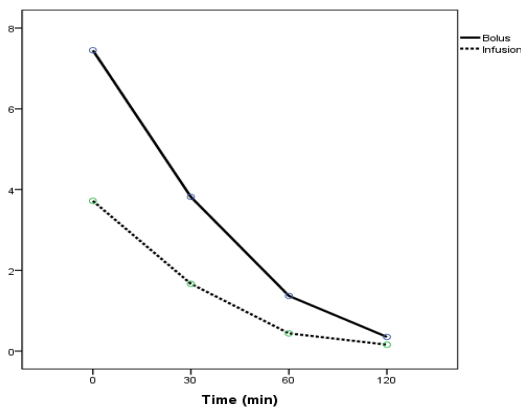
آکاتزیا ذهنی در بیمارانی که متوکلوپرامید را به صورت بلوس دریافت کرده بودند ۱/۴ برابر گروهی بود که متوکلوپرامید را به صورت آهسته دریافت کرده بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/132$, $R: 1/3$, $CI: 95\%$, $p=0/132$) (جدول شماره ۱). میانگین نمره خواب آلودگی بیماران مورد بررسی در گروه بلوس از $2/47 \pm 1/1$ در ابتدای مداخله به $2/14 \pm 0/4$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/006$) و در گروه تزریق آهسته از $2/44 \pm 0/73$ در ابتدای مداخله به $2/14 \pm 0/55$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) رسید که روند تغییرات بین دو گروه معنی دار نبوده است ($p=0/625$) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: وضعیت نمره خواب آلودگی بیماران در زمان های مختلف در دو گروه تزریق بلوس و آهسته

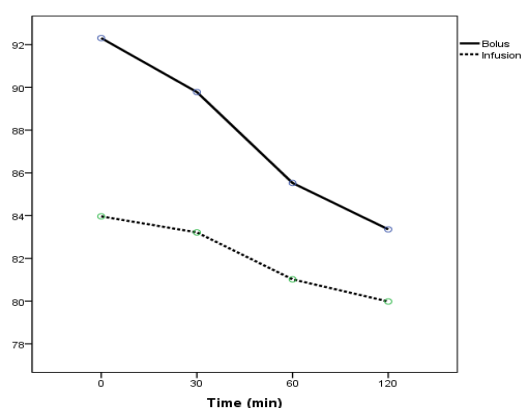
میانگین نمره تهوع بیماران مورد بررسی در گروه بلوس از $7/45 \pm 2/19$ در ابتدای مداخله به $0/35 \pm 0/77$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) و در گروه تزریق آهسته از

$3/72 \pm 0/94$ در ابتدای مداخله به $0/16 \pm 0/62$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) رسید که روند تغییرات بین دو گروه معنی دار بوده است ($p=0/000$) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: وضعیت نمره تهوع بیماران در زمان های مختلف در دو گروه تزریق بلوس و آهسته

میانگین نبض بیماران مورد بررسی در گروه بلوس از $92/3 \pm 18/5$ در ابتدای مداخله به $83/3 \pm 10/9$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) و در گروه تزریق آهسته از $83/9 \pm 11/9$ در ابتدای مداخله به $79/9 \pm 7/3$ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) رسید که روند تغییرات بین دو گروه معنی دار بوده است ($p=0/003$) (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: وضعیت نبض بیماران در زمان های مختلف در دو گروه تزریق بلوس و آهسته

میانگین فشار خون سیستولیک بیماران مورد بررسی در گروه بلوس از $102/3 \pm 16/4$ در ابتدای مداخله به

۱۱۳/۶±۱۰/۴ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/000$) و در گروه تزریق آهسته از ۱۱۴/۹±۱۷/۹ در ابتدای مداخله به ۱۱۶/۲±۱۰/۵ در دقیقه ۱۲۰ ($p=0/173$) رسید که روند تغییرات بین دو گروه معنی دار بوده است ($p=0/000$).

بحث

در ارزیابی معیارهای عینی آکاتژیا که با مشاهده حرکات دست، پا و بدن بیمار در حالت نشسته و ایستاده انجام گرفت، در گروه بلوس ۴ برابر گروه انفوزیون بوده است و در مقابل معیارهای ذهنی آکاتژیا که با پاسخ به ۳ سؤال در مورد بی‌قراری ارزیابی انجام گرفت، در دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. نتایج مطالعه Tura و همکاران نشان داد که بروز آکاتژیا در گروه با تزریق آهسته متوکلوپرامید به طرز معنی‌داری کم‌تر از گروه بلوس بوده است و در مطالعات دیگر نیز نتایج مشابهی گزارش شد (۱۲،۸،۴،۲). این در حالی است که Egerton-Warburton و همکاران در مطالعه خود تفاوت معنی‌داری در دو گروه انفوزیون و تزریق بلوس گزارش نکردند. دلیل عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار در دو گروه، دفعات کم‌تر اندازه‌گیری آکاتژیا در دو گروه و دوز کمتر داروی تجویز شده عنوان شد (۵).

نتایج مطالعه Parlak و همکاران نشان داد که علی‌رغم عدم مشاهده اثرات تسکینی متوکلوپرامید در بیماران مبتلا به سر درد، فراوانی آکاتژیا ناشی از تجویز متوکلوپرامید در گروه تزریق بلوس بیش‌تر بود (۶). مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که بروز آکاتژیا در دو حیطة عینی و ذهنی را به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار داده است. به نظر می‌رسد از آن‌جا که معیارهای ارزیابی عینی آکاتژیا توسط معاینه‌کننده مشاهده و ثبت شد، به صورت دقیق‌تر ارزیابی شده است و این در حالی است که معیارهای ذهنی آکاتژیا به دلیل آن که توسط بیمار بیان گردید، امکان عدم بیان مناسب و یا تشخیص نادرست آن مطرح است. با وجود آن که آکاتژیا یکی از شایع‌ترین عوارض داروهای ضد تهوع

است، این علامت اغلب به سختی توسط بیمار توصیف می‌شود و تشخیص و درمان آن توسط افراد حرفه‌ای هم دشوار است. آکاتژیا معمولاً همراه با اختلالات حرکتی اکستراپیرامیدال مانند اختلالات حرکتی طبقه بندی می‌شود، ولی آکاتژیا ممکن است فقط به صورت یک شکایت ذهنی و بدون ناهنجاری حرکتی قابل مشاهده بروز کند که این امر احتمال عدم تشخیص آن و یا تشخیص نادرست آن را بیش‌تر می‌کند (۱۴). به دلیل آن که طول عمر کوتاه متوکلوپرامید (مطابق با گزارش بین ۱ تا ۲ ساعت)، شروع اثر متوکلوپرامید بعد از تزریق وریدی دارو بین یک تا سه دقیقه و نیمه عمر دارو ۵ تا ۶ ساعت گزارش شده است، ممکن است آکاتژیا ناشی از تزریق دارو بلافاصله بعد از تزریق متوکلوپرامید رخ داده و بسیار سریع بهبود یابد و به همین دلیل احتمال عدم تشخیص و یا تشخیص نادرست علائم آکاتژیا به ویژه در بخش‌های اورژانس شلوغ بسیار زیاد است (۱۵،۸). در مطالعه حاضر بیماران بلافاصله بعد از تزریق و در فواصل زمانی کوتاه مورد ارزیابی قرار گرفتند که این امر شانس معاینه دقیق بیمار را فراهم کرد. به دلیل احتمال بروز عوارض تاخیری ناشی از تزریق دارو باید بیمار تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق مورد بررسی قرار گیرد (۱۵).

مکانیسم بروز آکاتژیا به دنبال تجویز متوکلوپرامید به درستی مشخص نیست. می‌توان با اندازه‌گیری سطح سرمی متوکلوپرامید بعد از تزریق دارو و بررسی ارتباط آن با علائم مرتبط با آکاتژیا به روشن کردن این مکانیسم کمک کرد. مطالعات نشان داده که میزان بروز آکاتژیا بعد از مصرف خوراکی متوکلوپرامید با زمان حداکثر غلظت پلاسمایی دارو مرتبط است (۱۶).

میزان بروز آکاتژیا ناشی از تزریق متوکلوپرامید در مطالعات مختلف، متفاوت گزارش شده است. برخی از مطالعات کاهش بروز آکاتژیا در تزریق انفوزیون متوکلوپرامید را گزارش کرده‌اند، اما تاثیر مدت زمان انفوزیون تزریق بر بروز آکاتژیا در مطالعات اندکی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه Regan و همکاران تاثیر

انفوزیون متوکلوپرامید طی ۱۵ دقیقه بر بروز آکاتریا مورد بررسی قرار گرفت که نتایج کاهش معنی دار بروز آکاتریا را نشان داد (۱۲). در مطالعه حاضر انفوزیون آکاتریا طی ۲۰ دقیقه انجام شد که نتایج بیانگر کاهش معنی دار بروز آکاتریا در حیطه عینی بود. نتایج مطالعه Collins و همکاران نشان داد که تجویز پروکلپرازین به صورت انفوزیون و بلوس تأثیری بر کاهش میزان بروز آکاتریا ندارد، همچنین میزان تهوع و سردرد در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت و نتایج مشابهی در مطالعه Vinson و همکاران گزارش شد (۱۸، ۱۷). یکی از مهم ترین و شایع ترین عوارض متوکلوپرامید خواب آلودگی است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر چند خواب آلودگی در دو گروه بلوس و انفوزیون در ساعات مختلف مورد بررسی روند کاهشی داشت ولی تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود. در مطالعه Tura و Pralak تفاوت بین دو گروه معنی دار بوده است (۶، ۲).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین نمره تهوع در دو گروه در زمان های مورد بررسی (صفر، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه) به طرز معنی داری متفاوت بوده و در همه زمان ها به جز دقیقه ۱۲۰ در گروه انفوزیون کم تر از گروه تزریق بلوس بوده است. نتایج مطالعه Tura و همکاران متناقض با یافته های مطالعه حاضر بود، هر چند که آن ها هم روند کاهشی نمره تهوع در دو گروه در زمان های مختلف را گزارش کردند (۲). متوکلوپرامید همچنان یکی از شایع ترین داروهای ضد تهوع در بخش های اورژانس است. نتایج مطالعه حاضر بیانگر کاهش معنی دار میزان تهوع بعد از تزریق دارو بود. کاهش اپیزود های تهوع در سایر مطالعات هم گزارش شده و برخی از مطالعات تفاوت معنی دار این کاهش در دو گروه انفوزیون و بلوس را نشان دادند (۱۹، ۲۰).

در مطالعه حاضر علائم حیاتی بیماران پس از تجویز دارو نیز اندازه گیری شد. نتایج بیانگر کاهش نبض و افزایش فشار خون در هر دو گروه بوده است و اختلاف مشاهده شده بین دو گروه نیز معنی دار بود.

در این مطالعه وقوع پیامدهای آلرژیک هم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان نداد، هر چند که پیامدهای آلرژیک در گروه بلوس بیشتر از گروه انفوزیون بود. از آنجا که فراوانی وقوع آلرژی در هر دو گروه کم بود، به نظر می رسد با افزایش حجم نمونه بتوان تفاوت معنی داری را در گروه مشاهده نمود.

از جمله محدودیت های مورد توجه در مطالعه حاضر می توان به مدت زمان کوتاه حضور بیماران در بخش اورژانس که امکان بررسی آکاتریای تأخیری (بعد از ۲ تا ۳ ساعت) وجود نداشته است و بهبود نسبی تهوع و استفراغ پس از مدت زمان کوتاهی از تجویز دارو که برخی از بیماران با رضایت شخصی ترخیص شده و به ناچار از مطالعه خارج می شدند، اشاره کرد. همچنین این امر ممکن است موجب سوگیری در نمونه گیری شده باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق متوکلوپرامید به صورت انفوزیون و ریدی منجر به کاهش تهوع و کاهش علائم عینی آکاتریا می شود. هر چند که ممکن است تزریق بلوس متوکلوپرامید در کلینیک ترجیح داده شود، اما تجویز دارو به صورت انفوزیون به دلیل کاهش عوارض اکستراپیرامیدال، حفظ راحتی بیشتر بیمار و کاهش زمان مورد نیاز جهت تسکین علائم اکستراپیرامیدال مقرون به صرفه است. در مطالعات آتی می توان میزان رضایتمندی بیماران در روش های متفاوت تزریق را مورد بررسی قرار داد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل پایان نامه دوره تخصص طب اورژانس می باشد (کد ۲۱۱۴ و کد اخلاق Mazums.ImamHospital.REC 1396.2914). مولفین بدین وسیله مراتب سپاس و تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و پرسنل بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی ساری که در انجام این مطالعه یاریگر ما بودند، اعلام می دارند.

References

1. Shankar A, Roy S, Malik A, Julka PK, Rath GK. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(15): 6207-6213.
2. Tura P, Erdur B, Aydin B, Turkcuier I, Parlak I. Slow infusion metoclopramide does not affect the improvement rate of nausea while reducing akathisia and sedation incidence. *Emerg Med J* 2012; 29(2): 108-112.
3. Wijemanne S, Jankovic J, Evans RW. Movement Disorders From the Use of Metoclopramide and Other Antiemetics in the Treatment of Migraine. *Headache* 2016; 56(1): 153-161.
4. Braude D, Soliz T, Crandall C, Hendey G, Andrews J, Weichenthal L. Antiemetics in the ED: a randomized controlled trial comparing 3 common agents. *Am J Emerg Med* 2006; 24(2): 177-182.
5. Egerton- Warburton D, Povey K. Administration of metoclopramide by infusion or bolus does not affect the incidence of drug- induced akathisia. *Emerg Med Australas* 2013; 25(3): 207-212.
6. Parlak I, Erdur B, Parlak M, Ergin A, Turkcuier I, Tomruk O, et al. Intravenous administration of metoclopramide by 2 min bolus vs 15 min infusion: does it affect the improvement of headache while reducing the side effects? *Postgrad Med J* 2007; 83(984): 664-668.
7. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(12): 963-974.
8. Parlak I, Atilla R, Cicek M, Parlak M, Erdur B, Guryay M, et al. Rate of metoclopramide infusion affects the severity and incidence of akathisia. *Emerg Med J* 2005; 22(9): 621-624.
9. Qiu LM, Lim BL. Case of acute akathisia from intravenous metoclopramide. *Singapore Med J* 2011; 52(1): e12- e14.
10. Akagi H, Kumar TM. Lesson of the week: akathisia: overlooked at a cost. *BMJ* 2002; 324(7352):1506.
11. Anfinson TJ. Akathisia, panic, agoraphobia, and major depression following brief exposure to metoclopramide. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(1): 82-93.
12. Regan LA, Hoffman RS, Nelson LS. Slower infusion of metoclopramide decreases the rate of akathisia. *Am J Emerg Med* 2009; 27(4): 475-480.
13. Leow FH, Knott JC, Hassan FA, Taylor DM, Udayasiri R. Risk and severity of akathisia following administration of metoclopramide in the emergency department. *J Pharm Pract Res.* 2006; 36(3): 194-198.
14. Lohr JB, Eidt CA, Abdulrazzaq Alfaraj A, Soliman MA. The clinical challenges of akathisia. *CNS Sectr* 2015; 20 (Suppl 1): 1-14; quiz 5-6.
15. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* 2008; 23(5): 292-299.
16. Bateman DN, Kahn C, Mashiter K, Davies DS. Pharmacokinetic and concentration-effect studies with intravenous metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6(5): 401-407.
17. Collins RW, Jones JB, Walthall JD, Chisholm CD, Giles BK, Brizendine EJ, et al. Intravenous administration of prochlorperazine by 15-minute infusion versus 2-minute bolus does not affect the incidence of akathisia: a

- prospective, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2001; 38(5): 491-496.
18. Vinson DR, Migala AF, Quesenberry CP Jr. Slow infusion for the prevention of akathisia induced by prochlorperazine: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2001; 20(2): 113-119.
19. Mori K, Saitou Y, Tominaga K, Yokoi K, Miyazawa N. Comparison of continuous and intermittent bolus infusions of metoclopramide during 5-day continuous intravenous infusion with cisplatin. *Eur J Cancer* 1991; 27(6): 729-732.
20. Warrington PS, Allan SG, Cornbleet MA, Macpherson JS, Smyth JF, Leonard R. Optimising antiemesis in cancer chemotherapy: efficacy of continuous versus intermittent infusion of high dose metoclopramide in emesis induced by cisplatin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6558): 1334-1337.