

اثر متوکلوپرامید و سرم تراپی بر کنترل استفراغ ناشی از گاستروانتریت حاد ویروسی در کودکان

دکتر یارسا یوسفی^۱، محمدرضا فیروزی فر^۲، فاطمه معتقدی^۲

چکیده

مقدمه: گاستروانتریت حاد در دوران کودکی با مرگ و میر بسیاری همراه است. یکی از عوارض این بیماری دهیدراسیون است که باید به خوبی مدیریت شود. ما در این مطالعه به بررسی میزان اثر متوکلوپرامید در تعداد استفراغ کودکان مبتلا به گاستروانتریت حاد با دهیدراسیون متوسط پرداختیم.

روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، ۲۴۰ کودک ۱ تا ۷ ساله مبتلا به گاستروانتریت حاد ویروسی همراه با استفراغ به طور تصادفی در دو گروه سرم‌تراپی (شاهد) و متوکلوپرامید (مورد) تقسیم‌بندی شدند. برای گروه مورد سرم‌تراپی به وسیله سرم دکستروز ۵ درصد به همراه مدیریت الکترولیت‌ها و برای گروه شاهد علاوه بر سرم تراپی ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متوکلوپرامید داخل سرم تجویز شد. دفعات استفراغ بیماران طی ۴ روز شمارش شد. سپس داده‌ها به وسیله آزمون‌های پراکندگی، Student-t و χ^2 تفسیر شد.

یافته‌ها: ۲۴۰ بیمار در این طرح شرکت داشتند که ۱۲۰ نفر در گروه مورد و ۱۲۰ نفر در گروه شاهد بودند. میانگین تعداد دفعات استفراغ در گروه مورد در روز اول تا چهارم در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود (مقدار P به ترتیب از روز اول تا چهارم برابر ۰/۰۲۱، ۰/۰۰۷، ۰/۰۰۲ و ۰/۰۰۱ <).

نتیجه‌گیری: متوکلوپرامید می‌تواند به عنوان یک درمان برای جلوگیری از استفراغ کودکان مبتلا به گاستروانتریت مورد استفاده قرار گیرد. با این حال پیشنهاد می‌شود این مطالعه در چند مرکز و در مقایسه با داروهای شایع دیگر ضد تهوع و استفراغ انجام گیرد تا نتیجه‌گیری قطعی حاصل آید.

واژگان کلیدی: گاستروانتریت حاد، استفراغ، دهیدراسیون درجه‌ی متوسط، متوکلوپرامید، کودک

مقدمه

موجب ۳/۷-۲/۱ میلیون ویزیت توسط پزشکان، ۲۲۰۰۰۰ بستری، ۹۲۴۰۰۰ روز بستری و ۳۰۰-۴۰۰ مرگ می‌شود. در کشورهای در حال توسعه مثل ایران متوسط تعداد حملات سالانه‌ی گاستروانتریت در کودکان زیر ۵ سال، ۵ حمله می‌باشد. این در حالی است که در آمریکا این عدد برابر ۱/۳ تا ۲/۳ حمله در سال است (۹-۶).

علایم بالینی گاستروانتریت حاد بسته به ارگانسیم و دفاع بدن میزبان متفاوت است و ممکن است شامل عفونت بدون علامت، استفراغ، اسهال و کرامپ‌های شکمی باشد. استفراغ در این کودکان یکی از

گاستروانتریت حاد عبارت از التهاب غشاهای مخاطی لوله‌ی گوارش می‌باشد و اغلب توسط یک ویروس که به طور شایع‌تر روتاویروس (۱) و نورواک است، روی می‌دهد (۲-۳). از علل شایع باکتریایی گاستروانتریت می‌توان به سالمونلا، شیگلا، کمپیلوباکتر و اشرشیا کلی اشاره کرد (۴-۵).

گاستروانتریت یکی از شایع‌ترین علل ناخوشی و مرگ و میر در اطفال است؛ به طوری که در آمریکا سالانه ۲۰-۳۵ میلیون حمله‌ی گاستروانتریت در میان ۱۶/۵ میلیون کودک زیر ۵ سال ایجاد می‌شود که

^۱ استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمدرضا فیروزی فر

فاقد اشک، غشاهای مخاطی خشک، چروکیدگی پوست و تأخیر قابل توجه در پر شدگی مویرگی (مساوی یا بیشتر از ۳ ثانیه)، همراه با پوست سرد و لکه لکه است (۱۳).

مایع درمانی خوراکی (Oral replacement therapy یا ORT) روشی مؤثر، ارزان قیمت و آسان است که توسط سازمان جهانی بهداشت برای مدیریت دهیدراسیون درجه‌ی خفیف و متوسط توصیه شده است. این در حالی است که برای دهیدراسیون شدید مایع درمانی وریدی و حتی در بعضی موارد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه توصیه شده است (۱۴). در مطالعات مختلف ثابت شده است که روش خوراکی نسبت به جایگزینی مایعات به صورت وریدی، مدت بستری و عوارض جانبی کمتری دارد (۱۵-۱۶). با این حال در کودکانی که دهیدراسیون متوسط دارند در صورت عدم تحمل خوراکی و عدم توانایی نوشیدن به علت استفراغ‌های شدید یا اتساع معده و روده و یا زمانی که والدین به درستی نمی‌توانند از کودک مراقبت کنند، مایع درمانی به صورت وریدی انجام می‌شود (۱۷-۱۸). بنابراین استفراغ علاوه بر نقش مستقیمی که بر ایجاد دهیدراسیون دارد از جهت دیگر نیز مانع اصلاح این دهیدراسیون به وسیله‌ی مایع درمانی خوراکی می‌شود و کودکانی که استفراغ مکرر دارند به وسیله‌ی مایع درمانی وریدی مدیریت می‌شوند.

استفاده از ضد تهوع‌ها به عنوان یکی از بحث‌های پر اختلاف در درمان دهیدراسیون ناشی از گاستروانتریت مطرح است. بنا بر مطالعات انجام شده استفاده از ضد تهوع‌ها چندین مزیت دارد که مهم‌ترین آن‌ها کاهش احساس نامطبوع ناشی از تهوع و استفراغ، جلوگیری از دهیدراسیون بیشتر و شروع

اصلی‌ترین دلایلی است که می‌تواند باعث دهیدراسیون (از دست دادن آب بدن) شود. این وضعیت برای کودکان خطرناک است؛ چرا که با توجه به وزن، مقدار بیشتری آب در بدن کودکان قرار دارد و کودکان به دهیدراسیون بسیار حساس هستند. بنابراین این وضعیت باید به خوبی مدیریت شود (۱۱-۱۰). همچنین استفراغ می‌تواند باعث ناپایداری الکترولیتی در کودکان شود. با توجه به میزان الکترولیت‌های موجود در هر لیتر از مایع معده (۶۰ میلی‌اکی‌والان سدیم، ۱۰ میلی‌اکی‌والان پتاسیم و ۹۰ میلی‌اکی‌والان کلر) باید کودکی که در حال استفراغ است، طبق پروتکل خاصی به صورت وریدی، مایع درمانی شود (۱۲).

ملاک‌های تشخیصی و طبقه‌بندی دهیدراسیون بیشتر حالت بالینی دارد. دهیدراسیون خفیف (کم آبی به میزان ۳-۵ درصد از وزن بدن) نشانه‌ها یا علائم بالینی اندکی دارد. کودک ممکن است تشنه باشد. والدین هوشیار ممکن است متوجه کاهش برون‌ده ادرار شوند. ضربان قلب طبیعی است یا تاکیکاردی ضعیف وجود دارد. در معاینه‌ی فیزیکی یافته‌ها طبیعی است.

مشخصه دهیدراسیون متوسط (۱۰-۵ درصد) عبارت از تاکیکاردی بدون تضعیف نبض یا کاهش فشار خون، برون‌ده ادراری اندک یا صفر، تحریک‌پذیری یا خواب‌آلودگی، ملاحظه‌ها و چشم‌های گود رفته، کاهش اشک، خشکی غشاهای مخاطی، چروکیدگی خفیف پوست و تأخیر در پر شدگی مویرگی (مساوی یا بیشتر از ۲ ثانیه)، به همراه پوست سرد و رنگ پریده می‌باشد.

مشخصه‌ی دهیدراسیون شدید (۱۵-۱۰ درصد) شامل تاکیکاردی همراه با نبض ضعیف، برون‌ده ادراری صفر، فونتانل‌ها و چشم‌های بسیار گود رفته،

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی یک سوکور بود. جامعه‌ی آماری را بیماران ۱ تا ۷ ساله‌ی مبتلا به گاستروانتریت حاد ویروسی با دهیدراسیون متوسط که در بخش کودکان بیمارستان امیرکبیر شهر اراک بستری بودند، تشکیل می‌دادند. بیماران با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج و تکمیل رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند.

با توجه به اصل Pocock و با توجه به این که این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود، جهت حصول به نتایج دقیق‌تر در مجموع ۲۴۰ کودک به صورت تصادفی و به تناوب بستری در دو گروه سرم‌تراپی (شاهد) و متوکلوپرامید (مورد) تقسیم‌بندی شدند (هر گروه ۱۲۰ کودک).

معیارهای ورود به مطالعه عبارت از کودکان ۱ تا ۷ ساله، ابتلا به گاستروانتریت حاد ویروسی به همراه استفراغ، دهیدراسیون متوسط ایزوناترمیک، عدم تحمل خوراکی، عدم درمان قبل از بستری، عدم نیاز به درمان دیگری غیر از درمان‌های مورد استفاده در این طرح، و اخذ رضایت آگاهانه‌ی والدین یا قیم بیمار برای شرکت وی در مطالعه بود.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از دهیدراسیون خفیف و شدید و نیز انواع هیپوناترمیک و هیپرناترمیک دهیدراسیون متوسط، وجود یافته‌های آزمایشگاهی بیانگر کولیت و یا بیماری انگلی مانند دیده شدن خون یا گلبول سفید و یا انگل در نمونه‌ی مدفوع، وجود شواهد مبنی بر شکم حاد یا هر گونه وضعیت اورژانس جراحی مانند علایم تحریک صفاقی و شکم سخت و دردناک، بیماران با شرح حال رفلاکس معده به مری (با توجه به سخت بودن اثبات

زودتر ORT و در نتیجه کاهش عوارض درمان و کاهش مدت بستری می‌باشند (۹، ۶). مکانیسم دقیق استفراغ به درستی شناخته نشده است. متوکلوپرامید یکی از شناخته شده‌ترین داروهای ضد تهوع و استفراغ می‌باشد که با مکانیسم بلوک گیرنده‌های دوپامینی باعث افزایش تون اسفنکتر تحتانی مری و افزایش حرکات رو به جلوی دستگاه گوارش فوقانی و افزایش تخلیه‌ی معده می‌شود. از متوکلوپرامید در جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، عمل جراحی، حاملگی و گاستروانتریت استفاده می‌شود (۲۰-۱۹). دوز توصیه شده آن در کودکان ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم و حداکثر ۱۰ میلی‌گرم است. در این دوز عوارض جانبی مانند عوارض اکستراپیرامیدال، خواب‌آلودگی و تاکیکاردی به حداقل می‌رسد (۲۱). Fedorowicz و همکاران با بررسی سیستماتیک ۷ کارآزمایی بالینی میزان تأثیر و ایمن بودن داروهای ضد تهوع را در گاستروانتریت کودکان بررسی نمودند. در این مطالعه مشخص شد مصرف متوکلوپرامید عارضه‌ی جانبی خاصی ایجاد نکرده است (۲۲).

با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای بر روی استفاده از متوکلوپرامید به عنوان درمان کمکی دهیدراسیون کودکان انجام نگرفته است و در شرایطی که درمان رایج کودکانی که به علت استفراغ دهیدره شده‌اند، مایع درمانی وریدی می‌باشد و نیز شروع هر چه زودتر مایع درمانی خوراکی به نفع بیمار و سیستم درمانی است، در مطالعه‌ی حاضر میزان اثر این دو روش برای جلوگیری از استفراغ ناشی از گاستروانتریت حاد ویروسی را در کودکان ۱ تا ۷ ساله مقایسه کردیم.

رفلاکس معده به مری) و انصراف بیمار و یا ترخیص بیمار قبل از بهبودی کامل با رضایت شخصی بود.

تشخیص گاستروانتریت ویروسی بر اساس خصوصیات و تابلوی بالینی این بیماری بود که در آن کودک ابتدا دچار درجات خفیف تا متوسط استفراغ و سپس دفعات گاه‌گاهی اسهال آبکی می‌شود. در نمونه‌ی مدفوع این کودکان خون یا گلبول سفید مشاهده نمی‌شود و در صورت مشاهده، تشخیص گاستروانتریت ویروسی زیر سؤال می‌رود. مطالعه‌ی ما در فاصله‌ی پاییز و زمستان سال ۱۳۸۷ انجام شد که با شیوع گاستروانتریت ویروسی تقارن داشت (۲۳).

در ابتدای بستری، برای هر بیمار آزمایشات ضروری با توجه به علائم بالینی کودکان انجام شد. این آزمایشات شامل غلظت سدیم و پتاسیم و PH سرم و آنالیز ادرار جهت یافتن نوع دهیدراسیون بود. کودکانی که مبتلا به دهیدراسیون متوسط ایزوناترمیک (سدیم ۱۴۵-۱۳۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر) بودند، وارد مطالعه شدند. برای تمام کودکان با توجه به وزن بیمار مایع نگهدارنده‌ی روزانه به صورت زیر محاسبه شد:

- ۱۰ کیلوگرم اول ۱۰۰ سی‌سی بر کیلوگرم
- ۲۰-۱۱ کیلوگرم ۱۰۰۰ سی‌سی به اضافه‌ی ۵۰ سی‌سی بر کیلوگرم

- بیش از ۲۰ کیلوگرم ۱۵۰۰ سی‌سی به اضافه‌ی ۲۰ سی‌سی بر کیلوگرم
- حداکثر مایع تجویز شده در طول شبانه روز ۲۴۰۰ سی‌سی بود.

سپس با ضرب وزن در درجه‌ی دهیدراسیون (۵-۱۰ درصد) میزان مایع عقب افتاده (Defecit) طبق دستورالعمل (Guideline)ها محاسبه شد (۱۲).

ابتدا برای همه‌ی کودکان سرم نرمال سالین به

میزان ۲۰ سی‌سی بر کیلوگرم طی ۲۰ دقیقه تجویز شد. سپس میزان مایع مورد نیاز در طی ۲۴ ساعت با جمع مقادیر نگهدارنده و Defecit محاسبه و میزان مایع ایزوتونیک داده شده از آن کم شد. باقیمانده‌ی کمبود مایعات به وسیله‌ی سرم دکستروز ۵ درصد به همراه ۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر KCl (کلرید پتاسیم) جایگزین شد. اگر بیمار در حال استفراغ یا اسهال بود (Ongoing loss داشت) به ازای هر میلی‌لیتر از اسهال، ۱ میلی‌لیتر سرم دکستروز ۵ درصد همراه با ۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر بی‌کربنات سدیم و ۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر کلرید پتاسیم و به ازای هر میلی‌لیتر استفراغ، ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین همراه با ۱۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر کلرید پتاسیم هر ۶-۱ ساعت تجویز شد (۲۴).

در گروه مورد، علاوه بر سرم‌تراپی، آمپول متوکلوپرامید با دوز توصیه شده‌ی ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (۲۶-۲۵، ۲۲) در داخل سرم ریخته شد و بسته به وزن بیمار به صورت وریدی (به منظور کنترل هر چه بهتر دوز دریافتی بیمار) تجویز شد. درمان توسط این دارو به صورت PRN (در صورت نیاز) حداکثر ۲ بار در ۲۴ ساعت و تا ۳ روز از شروع استفراغ بیمار (به منظور کاهش عوارض جانبی) انجام شد. بروز عوارض جانبی مانند اسهال و عوارض اکستراپیرامیدال در پرسشنامه‌ی هر بیمار ثبت شد. دفعات استفراغ نیز طی چهار روز شمارش و ثبت گردید.

داده‌ها به وسیله‌ی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی آمار توصیفی و همچنین آزمون‌های Student-t برای متغیرهای کمی و χ^2 برای متغیرهای کیفی آنالیز شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

ترتیب $18/10 \pm 36/08$ و $17/35 \pm 35/68$ ماه بود. تفاوت میانگین سنی این دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/861$).

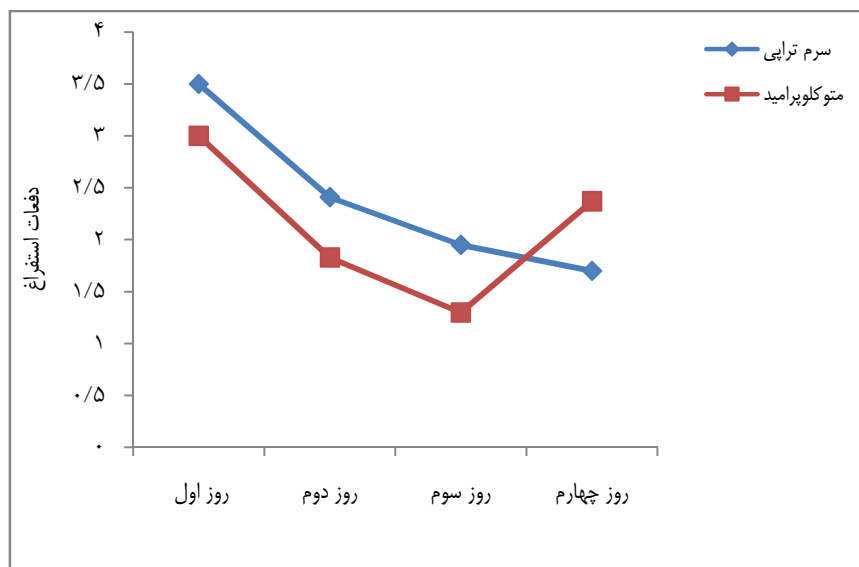
میانگین تعداد دفعات استفرآخ در روز اول در گروه مورد $1/50 \pm 3/00$ بار و در گروه شاهد $1/90 \pm 3/52$ بار بود که این تفاوت معنی دار بود ($P = 0/021$). میانگین تعداد دفعات استفرآخ در روز دوم در گروه مورد و شاهد به ترتیب $1/67 \pm 1/83$ بار و $1/64 \pm 2/41$ بار بود ($P = 0/007$). این میانگین در روز سوم در گروه مورد و شاهد به ترتیب $1/47 \pm 1/30$ و $1/67 \pm 1/95$ بار ($P = 0/002$) و در روز چهارم به ترتیب $1/51 \pm 2/37$ و $1/47 \pm 1/70$ بار ($P < 0/001$) بود. سیر تغییرات میانگین دفعات استفرآخ در دو گروه در شکل ۱ مشخص شده است.

مقایسه کودکان از لحاظ تعداد استفرآخ بر حسب جنس و گروه‌های سنی صورت گرفت که به ترتیب در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تأیید شد و از والدین و یا قیمین تمام بیماران مورد مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد. به علاوه آن‌ها مجاز بودند در هر مرحله‌ای از تحقیق و آزادانه همکاری خود را قطع کنند و از تحقیق خارج شوند. پژوهشگران در همه‌ی مراحل این تحقیق متعهد به اصول بیانه‌ی Helsinki بودند.

یافته‌ها

در مجموع ۲۴۰ بیمار در مطالعه شرکت داشتند که ۱۲۰ نفر آن‌ها در گروه مورد و ۱۲۰ نفر دیگر در گروه شاهد بودند. ۱۱۳ نفر (۴۷/۱ درصد) از بیماران پسر و ۱۲۷ نفر (۵۲/۹ درصد) از آن‌ها دختر بودند. در گروه مورد ۴۸ نفر (۴۰ درصد) پسر و در گروه شاهد ۶۵ نفر (۵۴/۱۷ درصد) پسر بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه در مجموع $35/88 \pm 17/69$ ماه بود. میانگین سنی بیماران گروه مورد و شاهد به



شکل ۱. مقایسه‌ی سیر تغییرات میانگین دفعات استفرآخ در چهار روز متوالی

جدول ۱. مقایسه‌ی تعداد دفعات استفرآخ بر حسب جنس در روزهای اول تا چهارم در دو گروه مورد و شاهد

تعداد دفعات استفرآخ	روز اول	مقدار P	روز دوم	مقدار P	روز سوم	مقدار P	روز چهارم	مقدار P	گروه
مورد	3/12 ± 1/72	0/164	1/60 ± 1/71	0/04	1/18 ± 1/29	0/004	2/25 ± 1/56	0/089	پسر
شاهد	3/61 ± 1/91		2/27 ± 1/69		2/00 ± 1/58		1/75 ± 1/48		
مورد	2/93 ± 1/35	0/090	1/98 ± 1/64	0/04	1/38 ± 1/58	0/080	2/45 ± 1/49	0/003	دختر
شاهد	3/41 ± 1/89		2/58 ± 1/58		1/90 ± 1/78		1/65 ± 1/46		

نتایج بر اساس آزمون Student-t

جدول ۲. مقایسه‌ی تعداد دفعات استفرآخ در گروه مورد و شاهد به تفکیک گروه‌های مختلف سنی

تعداد دفعات استفرآخ	روز اول	مقدار P	روز دوم	مقدار P	روز سوم	مقدار P	روز چهارم	مقدار P	گروه سنی
مورد (۴۰)	2/72 ± 1/26	0/046	1/82 ± 1/63	0/262	1/62 ± 1/65	0/710	2/07 ± 1/43	0/036	۱۲-۲۴ ماه
شاهد (۴۴)	3/59 ± 2/42		2/22 ± 1/62		1/50 ± 1/40		1/40 ± 1/41		
مورد (۲۴)	3/41 ± 2/06	0/546	1/54 ± 1/50	0/065	0/91 ± 1/34	0/019	2/50 ± 1/38	0/031	۲۵-۳۶ ماه
شاهد (۲۷)	3/14 ± 1/16		2/37 ± 1/62		1/96 ± 1/67		1/66 ± 1/30		
مورد (۲۱)	3/14 ± 1/15	0/661	2/04 ± 1/93	0/499	1/19 ± 1/07	0/016	2/66 ± 1/49	0/557	۳۷-۴۸ ماه
شاهد (۱۸)	3/33 ± 1/53		2/44 ± 1/65		2/33 ± 1/71		2/38 ± 1/41		
مورد (۱۴)	3/50 ± 1/69	0/958	2/42 ± 1/60	0/311	1/42 ± 1/34	0/395	1/78 ± 1/80	0/427	۴۹-۶۰ ماه
شاهد (۱۳)	3/53 ± 2/02		3/00 ± 1/22		2/00 ± 2/04		1/30 ± 1/18		
مورد (۱۴)	2/50 ± 1/28	0/100	1/50 ± 1/95	0/464	1/28 ± 1/81	0/098	2/64 ± 1/64	0/678	۶۱-۷۲ ماه
شاهد (۱۶)	3/56 ± 1/99		1/93 ± 1/23		2/37 ± 1/66		2/37 ± 1/82		
مورد (۴)	2/00 ± 1/15	0/312	1/00 ± 1/41	0/005	0	*0/001	3/75 ± 0/50	0/001	۷۳-۸۴ ماه
شاهد (۲)	3/00 ± 0		7/00 ± 0		5/00 ± 0		0		

نتایج بر اساس آزمون Student-t

هیچ یک از عوارض متوکلوپرامید در کودکان گروه مورد مشاهده نشد.

کودک مبتلا به دهیدراسیون درجه‌ی متوسط به علت گاستروانتریت انجام شد، میزان تأثیر درمان با متوکلوپرامید بر تعداد دفعات استفرآخ کودکان در مقایسه با درمان رایج که سرم‌تراپی وریدی است، بررسی شد. با توجه به نتایج به دست آمده مشخص

بحث

در این کارآزمایی بالینی یک سوکور که بر روی ۲۴۰

شد که استفاده از متوکلوپرامید در سه روز اول توانست به طور معنی داری از تعداد استفراغ‌های کودکان بکاهد، اما در روز چهارم که درمان با متوکلوپرامید قطع شد، تعداد استفراغ کودکان به طور معنی داری افزایش پیدا کرد. این نتیجه نشان‌دهنده‌ی اثر این دارو در کاهش تعداد استفراغ در گاستروانتریت کودکان بود.

در مورد اثرات متوکلوپرامید در کاهش تهوع و استفراغ ناشی از گاستروانتریت تحقیقات کمی صورت گرفته است و تا آن جایی که پژوهشگران می‌دانند تنها ۳ مقاله در مورد نقش متوکلوپرامید در کاهش استفراغ ایجاد شده در گاستروانتریت کودکان وجود دارد.

van Eygen و همکاران یک مطالعه جهت مقایسه‌ی اثر شیاف‌های دامپریدون (۳۰ میلی گرم) و متوکلوپرامید (۱۰ میلی گرم) در درمان تهوع و استفراغ کودکان مبتلا به گاستروانتریت انجام دادند. نتایج حاکی از آن بود که متوکلوپرامید در طول یک دوره‌ی ۲۴ ساعته نسبت به دارونما باعث کاهش معنی دار تعداد دفعات استفراغ می‌گردد (۲۷). این نتیجه با مطالعه‌ی ما همخوانی داشت. با این حال در این مطالعه (۲۷) طریقه‌ی مصرف و دوز مصرفی با مطالعه‌ی ما متفاوت بود و فقط ۲۴ ساعت پیگیری انجام شد. همچنین تعداد نمونه نیز برای نتیجه‌گیری نهایی کافی به نظر نمی‌رسد.

Cubeddu و همکاران بر روی اثرات ضد تهوع اندانسترون در گاستروانتریت حاد پژوهشی انجام دادند که طی آن ۳۶ بیمار در سه گروه ۱۲ تایی اندانسترون (۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم)، متوکلوپرامید (۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم) و دارونما (سالین استریل) بررسی شدند. نتایج آن‌ها نشان داد که متوکلوپرامید در

مقایسه با دارونما تفاوت معنی داری در کنترل استفراغ کودکان مبتلا به گاستروانتریت نداشت (۲۸). این نتیجه برخلاف نتایج Al-Ansari و همکاران بود که ۱۶۷ کودک مبتلا به گاستروانتریت را از نظر اثرات اندانسترون و متوکلوپرامید بررسی کردند (۲۶). در این مطالعه دوره‌های استفراغ در هر دو گروه اندانسترون و متوکلوپرامید نسبت به گروه دارونما زودتر قطع شد، ولی دو دارو نسبت به یکدیگر برتری نداشتند (۲۶). این نتیجه با مطالعه‌ی ما نیز همخوانی داشت، با این تفاوت که بیماران در مطالعه‌ی ما تا ۴ روز پیگیری شدند، حال آن که در مطالعات ذکر شده پیگیری حداکثر ۲۴ ساعت ادامه داشت. از ۳ مطالعه‌ی ذکر شده فقط مطالعه‌ی Al-Ansari و همکاران (۲۶) از جهت حجم نمونه قابل اعتماد بود. در هیچ یک از مطالعات ذکر شده اثرات جانبی مربوط به متوکلوپرامید مشاهده نشد.

در مورد آثار جانبی متوکلوپرامید در کودکان و این که آیا این دارو در درمان استفراغ به علت گاستروانتریت ایمن است یا خیر دو مطالعه‌ی سیستماتیک انجام شده است.

Alhashimi و همکاران در یک مرور نظام‌مند بر روی داروهای ضد تهوع، عنوان کردند که متوکلوپرامید می‌تواند به صورت معنی داری باعث کاهش دفعات استفراغ در کودکان مبتلا به گاستروانتریت شود و اسهال ایجاد شده پس از مصرف متوکلوپرامید به علت احتباس مایعات و سمومی است که اگر این دارو استفاده نمی‌شد از بدن دفع می‌شدند. بنابراین اسهال ایجاد شده نمی‌تواند به متوکلوپرامید نسبت داده شود (۲۵).

در مطالعه‌ی ما با توجه به حجم نمونه‌ی مناسب‌تر

نتیجه گیری

در این مطالعه مشخص شد که متوکلوپرامید می تواند در کاهش تعداد دفعات استفراغ کودکان مبتلا به گاستروانتریت مؤثر باشد. با انجام مطالعات چند مرکزی و همچنین مقایسه‌ی متوکلوپرامید یا دیگر داروهای ضد تهوع و استفراغ رایج، می توان در مورد استفاده از متوکلوپرامید به عنوان یک درمان کمکی در کاهش تعداد استفراغ‌ها در کودکانی که به علت گاستروانتریت دچار دهیدراسیون شده‌اند، تصمیم‌گیری دقیق‌تری نمود.

تشکر و قدردانی

این کارآزمایی بالینی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT) با شماره‌ی IRCT201205159766N1 و همچنین به شماره‌ی ۶۴۵ در نرم‌افزار بهسان دانشگاه علوم پزشکی اراک ثبت شده است. بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک به دلیل پشتیبانی مالی انجام این طرح و همچنین تمامی کودکان و والدین آن‌ها که در انجام این طرح ما را یاری دادند، تشکر به عمل می‌آید.

و دوره‌ی پیگیری طولانی‌تر نسبت به مطالعات انجام شده‌ی قبلی، به نظر می‌رسد نتایج قابل اعتمادتری ایجاد گردیده باشد. همچنین دفعات استفراغ که به طور معنی‌داری نسبت به گروه سرم‌تراپی در روز چهارم یعنی یک روز پس از قطع متوکلوپرامید افزایش پیدا کرد، مؤید این موضوع است که متوکلوپرامید در کاهش تعداد استفراغ نقش علتی داشت. همچنین در مطالعه‌ی ما هیچ یک از عوارض جانبی نسبت داده شده به متوکلوپرامید مشاهده نشد که نشان می‌دهد این دارو می‌تواند برای استفاده به صورت محدود و در حد نیاز برای جلوگیری از استفراغ‌های کودکان ایمن و مفید باشد. با این حال به علت کمبود شدید مطالعات در این زمینه، برای تحصیل نتایج بهتر توصیه می‌شود طی یک مطالعه‌ی چند مرکزی و با پیگیری تا زمان قطع کامل استفراغ‌ها، مقایسه‌ی متوکلوپرامید با اندانسترون [که امروزه به عنوان اولین خط درمان ضد تهوع و استفراغ شناخته می‌شود اما به نسبت متوکلوپرامید داروی گران‌تری است و دسترسی به آن کمتر است (۲۹-۳۱، ۹)] از لحاظ اثرات درمانی و عوارض جانبی صورت گیرد.

References

1. Kargar M, Akbarizadeh A, Yaghoobi R. Molecular and serological characterization of group A rotavirus isolates obtained from hospitalized children in Jahrom. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2010; 12(3): 15-21.
2. Dalby-Payne J, Elliott E. Gastroenteritis in children. *Clin Evid* 2004; (12): 443-54.
3. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005; 22(5): 476-87.
4. Leung AK, Robson WL, Davies HD. Traveler's diarrhea. *Adv Ther* 2006; 23(4): 519-27.
5. Murray KF, Christie DL. Vomiting. *Pediatr Rev* 1998; 19(10): 337-41.
6. Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002; 109(4): e62.
7. Burkhart DM. Management of acute gastroenteritis in children. *Am Fam Physician* 1999; 60(9): 2555-6.
8. Casteel HB, Fiedorek SC. Oral rehydration therapy. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(2): 295-311.
9. Kwon KT, Rudkin SE, Langdorf MI. Antiemetic use in pediatric gastroenteritis: a national survey of emergency physicians, pediatricians, and pediatric emergency physicians. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(9): 641-52.
10. Barkin RM, Ward DG. Infectious diarrheal disease and dehydration. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's emergency medicine*. 6th ed. New York, NY: Mosby Elsevier; 2006. p. 2623-35.
11. Kahbazi M, Mohseni Mohammad F, Sepehri

- Poya A. Effect of supplemented zinc on treatment period of acute diarrhea in 6 to 36 months old children. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2006; 8(3): 34-8.
12. Greenbaum L. Maintenance and replacement therapy. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 242-5.
 13. Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC. Validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Pediatrics* 2008; 122(3): 545-9.
 14. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; 97(3): 424-35.
 15. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics* 2002; 109(4): 566-72.
 16. Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, Localio R, Shaw KN. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115(2): 295-301.
 17. Ozuah PO, Avner JR, Stein RE. Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: a national survey. *Pediatrics* 2002; 109(2): 259-61.
 18. Reis EC, Goepf JG, Katz S, Santosham M. Barriers to use of oral rehydration therapy. *Pediatrics* 1994; 93(5): 708-11.
 19. Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006; 118(2): 746-52.
 20. Baines D. Postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Anaesth* 1996; 6(1): 7-14.
 21. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41(4): 41-66.
 22. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD005506.
 23. Bass DM. Rotaviruses, caliciviruses, and astroviruses. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 1134-7.
 24. Greenbaum L. Defecit therapy. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 245-9.
 25. Alhashimi D, Al-Hashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD005506.
 26. Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, Alshawagfa M, Kamal K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(2): 156-60.
 27. van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, van Ravensteyn H. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children. *Postgrad Med J* 1979; 55(Suppl 1): 36-9.
 28. Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, Gonzalez V, Guariguata J, Seijas J, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(1): 185-91.
 29. Leung AK, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* 2007; 9(3): 175-84.
 30. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl 2): S81-122.
 31. Freedman SB, Tung C, Cho D, Rumantir M, Chan KJ. Time-series analysis of ondansetron use in pediatric gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(3): 381-6.

Metoclopramide versus Serum Therapy in the Control of Vomiting due to Acute Viral Gastroenteritis in Children: A Single-blind Randomized Clinical Trial

Parsa Yousefi MD¹, Mohammadreza Firouzifar², Fatemeh Motaghedi²

Abstract

Background: Acute gastroenteritis in pediatric patients entails high rates of morbidity and mortality. One of its complications is dehydration, which should be managed carefully. We evaluated the efficacy of metoclopramide in the control of vomiting in children with acute viral gastroenteritis and moderate dehydration.

Methods: In this single-blind randomized clinical trial, we randomly assigned children aged 1-7 years with vomiting due to acute viral gastroenteritis to two groups of serum therapy (control) and metoclopramide (intervention). The control group received 5% dextrose water solution along with electrolyte management while the intervention group, in addition to the standard treatment, received 0.1 mg/kg metoclopramide intravenously. Patients were followed for 4 days for the number of vomiting episodes.

Findings: 240 children were studied in intervention and control groups (120 in each group). The mean number of vomiting episodes was significantly lower in metoclopramide-assigned patients in all 4 days of the follow up period ($P = 0.021$, $P = 0.007$, $P = 0.002$, and $P = 0.001$, respectively for day 1 to 4).

Conclusion: Although metoclopramide have shown effectiveness in the treatment of vomiting due to acute gastroenteritis, it is suggested performing multicenter studies comparing this drug with other common anti-emetics to allow for a better judgment.

Keywords: Gastroenteritis, Vomiting, Dehydration, Metoclopramide, Child

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Student of Medicine, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Corresponding Author: Mohammadreza Firouzifar, Email: dr.firouzifar@arakmu.ac.ir