

## کارآزمایی بالینی پلاسبو - کنترل برای بررسی اثر بخشی گاباپنتن روی درمان خارش اورمیک

دکتر حمید نوشاد<sup>۱</sup>، دکتر شهرام صدرالدینی<sup>۲</sup>، دکتر رامونا مولودی<sup>۳</sup>، دکتر مهشید مولایی فرد<sup>۴</sup>، دکتر حسن ارگانی<sup>۵</sup>، دکتر محمدرضا اردلان<sup>۶</sup>، دکتر سیما عابدی آذر<sup>۷</sup>

### چکیده

**تاریخچه:** شیوع خارش ناشی از اورمی در بیماران دیالیزی حدود ۳۰٪ بوده اما درمان آن معمولاً چندان مؤثر نیست. خارش یکی از معضلات بیماران دیالیزی است لذا در جهت تلاش برای کاهش این مشکل، مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی طراحی شد و به دلیل این که ضمن درمان نوروپاتی دردناک دیابتیک (PDN) با گاباپنتن مطالعات قبلی، کاهش خارش را در بیماران اورمیک مبتلا به PDN به طور هم زمان نشان داده بود از این دارو برای این منظور استفاده شد. مطالعه در ابتدا به صورت یک Index case صورت گرفت که نتایج درخشانی به دنبال داشت.

**مواد و روش کار:** تعداد ۴۰ بیمار وارد مطالعه شدند، بیمارانی که قبلاً به روش‌های رایج تر درمانی مثل آنتی هیستامین‌ها پاسخ نداده بودند. برای ۲۰ نفر گاباپنتن با دوز اولیه ۱۰۰ mg پس از هر بار دیالیز (دفعات دیالیز برای تمام افراد سه بار در هفته در نظر گرفته شده بود) برای یک دوره ۴ هفته‌ای تجویز شد و دوز دارو بر اساس شدت علائم و بهبودی افزایش یافت، شدت خارش با استفاده از روش Visual analogue scale (VAS) قبل از هر بار دیالیز در روزهای ۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰، ۹۰، ۱۰۰، ۱۱۰، ۱۲۰، ۱۳۰، ۱۴۰، ۱۵۰، ۱۶۰، ۱۷۰، ۱۸۰، ۱۹۰، ۲۰۰ مورد بررسی قرار گرفت. عوارض احتمالی شامل سرگیجه ثبت شد تا در صورت لزوم بیمار از مطالعه خارج شود. برای ۲۰ نفر نیز صرفاً پلاسبو داده شد.

**نتیجه:** پس از مقایسه خارش موجود در دو گروه مشخص شد که گاباپنتن می‌تواند یک داروی مؤثر برای کاهش خارش بیماران دیالیزی به حساب آید و به‌عنوان یک درمان بی خطر و safe محسوب می‌شود.

**کلمات کلیدی:** خارش، همودیالیز، درمان، گاباپنتن

ضمیمه مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۳۳-۲۹، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، گروه داخلی - نفرولوژی

E-mail: Hamidnoshad1@yahoo.com

### مقدمه

خارش ناشی از اورمی مزمن بیش از ۱۰۰ سال است که شناخته شده است. شیوع آن در بیماران دیالیزی در حدود بین ۲۲٪ و ۴۸٪ تخمین زده می‌شود (۳، ۴). این مسأله توسط بیماران به عنوان یک عامل مختل کننده خواب و کیفیت زندگی (QOL) عنوان می‌شود. خارش اورمیک هنوز علت شناخته شده‌ای ندارد لذا کوشش‌های بسیاری برای درمان آن صورت گرفته است. فعلاً آنتی هیستامین‌ها بیشتر از هر داروی دیگری استفاده می‌شوند اما اخیراً از ترکیبات مخدر، یک مهارکننده گیرنده سروتونین به نام اوندانسترین، تالیدوماید، انواع لوسینون‌ها و اشعه اولتراویوله و حتی طب سوزنی استفاده می‌شود که نتایج متفاوتی داشته اند:

خارش یکی از علائم عمده بیماری‌های پوستی است و در بیماری‌های سیستمیک مثل انسداد صفراوی، بیماری‌های آندوکراین، بدخیمی‌ها، بیماری‌های پرولیفراتیو سایکوتیک و نورولوژیک هم دیده می‌شود (۱). منشاء آن می‌تواند محیطی (پوستی یا نوروپاتییک)، مرکزی (نوروپاتییک، نورونیک یا سایکوتیک) و یا مخلوطی از این دو باشد. همانند درد، خارش برخاسته از پوست به دلیل تحریک انتهای آزاد عصبی خاص C-fibers توسط یک عامل ایجاد کننده تولید می‌شود و اثرات آن توسط سیستم عصبی مرکزی modified می‌شود (۲).

<sup>۱</sup> استادیار گروه داخلی - نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه داخلی - روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز

<sup>۳</sup> دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز

<sup>۴</sup> پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران

<sup>۵</sup> دانشیار گروه داخلی - نفرولوژی

<sup>۶</sup> دانشیار گروه داخلی - نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز

<sup>۷</sup> استادیار گروه داخلی - نفرولوژی

### جدول (۱)

نتیجه	نوع درمان
	<b>درمان فیزیکی</b>
نتایج خوب در برخی گروه ها (۵)	فوتوتراپی
نتایج خوب در برخی گروه ها (۱)	طب سوزنی
	<b>درمان موضعی</b>
نتایج خوب در صورت وجود پوست خشک (۱)	امولسیون‌های پوستی
	<b>درمان سیستمیک</b>
نتایج یکسان و خوب وجود ندارد (۱).	آنتی هیستامین ها
نتایج یکسان و خوب وجود ندارد (۸).	تالیدوماید
نتایج یکسان و خوب وجود ندارد (۹).	آنتاگونیست رسپتور 5HT
نتایج خوب در برخی از مطالعات (۱)	شارکول فعال خوراکی
نتایج یکسان و خوب وجود ندارد (۶).	اریتروپوئیتین
نتایج خوب در برخی موارد دارای عوارض قابل توجه (۱)	لیدو کائین

### روش‌های درمانی مختلف در درمان خارش اورمیک

گاباپنتن یک داروی جدید کنترل کننده تشنج با عملکرد نا شناخته است که به نظر می رسد روی چندین گیرنده متفاوت مثل گیرنده دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرینی تأثیر می گذارد. این دارو در درمان نوروپاتی دردناک دیابتیک PDN، نوروپاتی ناشی از HIV، نورالژی به دنبال عفونت هرپتیک و دردهای التهابی مؤثر بوده است (۱۰،۱۱)، به دلیل این که این دارو به طور عمده توسط کلیه‌ها دفع می شود (۷۷٪)، نیمه عمر آن در افراد همودیالیزی (HD) نسبت به افراد سالم بالاتر است. در حدود ۳۵٪ این دارو در هر مرحله دیالیز حذف می شود. مصرف ۲۰۰-۳۰۰ mg گاباپنتن پس از هر مرحله همودیالیز جلوی این کار را می گیرد و سطح پلاسمائی آن همانند افراد سالم می شود (۱۲).

اخیراً مصرف ۱۰۰ mg گاباپنتن بعد از هر مرحله همودیالیز برای جلوگیری از بروز عوارض نورونیک آن پیشنهاد شده است (۱۳). در صورتی که مصرف آن با نظارت پرستار بخش انجام شود معمولاً عارضه مهمی نداشته و برخی از مواقع عوارض جزئی همچون خواب آلودگی و سرگیجه ایجاد می کند (۱۴).

به همین دلایل لزوم انجام یک کار آزمایشی بالینی با گاباپنتن برای کاهش خارش اورمیک احساس شد و این مطالعه توسط ما انجام گرفت.

متخصص پوست مشخص گردید. کمیته اخلاقی پروتوکول درمانی را پذیرفت و ضمن تنظیم پرسشنامه بیماران برای ۴ هفته تحت درمان با گاباپنتن قرار گرفتند. دوز اولیه ۱۰۰ mg سه بار در هفته پس از هر دوره دیالیز بود و بیماران به دقت تحت نظر گرفته شدند و بر اساس علایم کلینیکی دوز دارو افزایش یافت. از بیماران قبل از شروع هر مرحله همودیالیز در مورد خارش در روزهای visual analogue scale (VAS) توسط ۳۵ و ۲۸، ۲۱، ۱۴، ۷، ۴، ۲، ۰ بررسی به عمل آمد. بر اساس طول خط ناشی از خاراندن که از ۱۰-۰ ثبت شد به ترتیب نمره صفر برای عدم وجود خط خارش و عدد ۱۰ برای ۱۰ سانتیمتر خط خارش در نظر گرفته شد. قبل از هر مرحله همودیالیز بیماران از نظر وجود عوارض دارویی بررسی شدند تا در صورت بروز مشکلات شدید از مطالعه خارج شوند. دقیقاً در شرایط مشابه برای ۲۰ بیمار دیگر پلاسبو داده شد و همانند گروه کنترل تحت بررسی قرار گرفتند.

سعی شد تا حد امکان نوع همودیالیز، محلول همودیالیزی، مدت زمان همودیالیز، فیلتر مربوطه برای تمام بیماران یکسان باشد و بیماران از نظر KT/V، کلسیم، فسفر، سطح PTH و آهن در حد قابل قبولی برای یک فرد هودیالیزی قرار داشته باشند تا عوامل مداخله گر به حداقل برسد.

### نتایج

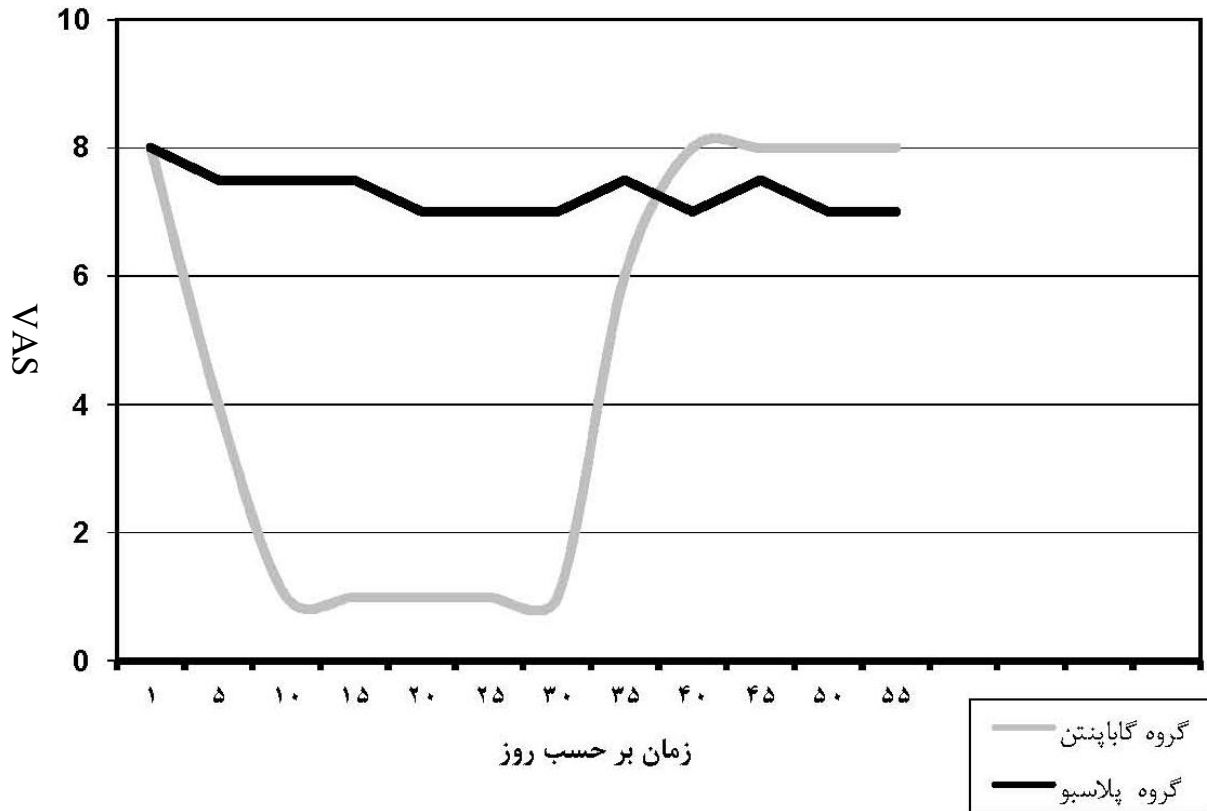
پس از مصرف گاباپنتن کاهش سریع و چشمگیری در خارش با کم شدن VAS از ۸/۴ به ۱/۶ صورت گرفت. در ۵ بیمار (۲۵٪) خارش کاملاً از بین رفت و VAS score به صفر رسید. در ۱۵ نفر بعدی

### مواد و روش کار

در طی سه ماه تعداد ۲۰ بیمار همودیالیزی که خارش غیر قابل کنترل با آنتی هیستامین برای لااقل ۸ هفته داشتند و هیچ‌گونه بیماری پوستی نداشتند وارد مطالعه شدند. این امر توسط

پس از شروع گاباپنتن با دوز ۱۰۰ mg در هر مرحله همودیالیز کاهش چشمگیری در شدت خارش و حتی اختلالات خواب به وجود آمد، excoiation در عرض ۱ هفته ناپدید شد. هیچ عارضه جانبی که منجر به قطع دارو شود دیده نشد.

هم خارش به طور چشمگیر کاهش یافت (۷۵٪)، در ۱۰ بیمار با افزایش دوز گاباپنتن به ۲۰۰ mg پس از دو هفته، خارش کاهش بیشتری پیدا کرد (تا حد ۱۰۰ mg چهار بار در هفته). پس از ۳۰ روز گاباپنتن قطع شد و در روز ۳۵، ۱۸ نفر از بیماران (۹۰٪) مجدداً دچار درجاتی از خارش شدند. لذا درمان مجدداً با دوز قبلی شروع شد و فعلاً نیز با نتایج مناسب در جریان است.



شکل (۱): تغییرات در VAS score حین مطالعه و یک هفته پس از قطع گاباپنتن

از انواع دردهای دیگر دارد. به نظر می رسد اثرات مرکزی این دارو از اثرات محیطی بیشتر است (۱۵).  
به دلیل اثرات بالقوه مهاری آن گاباپنتن امروزه بهطور گسترده ای در درمان دردهای مزمن نوروپاتی، PDN و نورالژی پس از عفونت هرپتیک به کار می رود (۱۱).  
مطالعه ما نشان داد که این دارو روی PDN و خارش اثرات درخشانی دارد.  
به طور کلینیکی، درد و خارش دو حس ناراحت کننده هستند که می توانند کیفیت زندگی (QOL) را تحت تأثیر قرار دهند و ممکن است به طور همزمان در برخی بیماری ها مثل نورالژی پس از عفونت هرپتیک، عفونت HIV و مالتیپل اسکلروز وجود داشته باشند (۱۶).

## بحث

خارش یکی از شایع ترین و ناراحت کننده ترین علائم اورمی است و در بیش از ۳۰٪ بیماران همودیالیزی دیده می شود (۱۰۴). عوامل پاتوژنیک احتمالی عبارتند از نوروپاتی محیطی، تغلیظ یون های دو ظرفیتی در پوست (کلسیم، منیزیم و فسفات)، کم خونی، هیپریپاراتیروئیدیسم ثانویه، تجمع هیستامین و واکنش های آلرژیک به عوامل خارش ناشی از دیالیز (۱).  
اولین بار FDA گاباپنتن را در سال ۱۹۹۳ به عنوان یک داروی ضد صرع Partial معرفی کرد. این دارو با اثر روی سیستم گابا - آمینوبوتیریک اسید (GABA) که یک واسطه عصبی تنظیم کننده حس درد است، عمل می کند. به طور تجربی مشخص شد که این دارو یک اثر بالقوه در کاهش دردهای نوروپاتیک و بسیاری

ارتباط نزدیک بین درد مزمن و خارش پیشنهادگر این امر است که درمان ضد خارش نه تنها بایستی در جهت کاهش عوامل خارش را باشد بلکه بایستی یک درمان ضد درد هم صورت گیرد (۱۷،۱۹) لذا برخی از محققان از گاباپنتین برای کاهش درد و خارش‌های مزمن استفاده می‌کنند (۲۰،۲۳).

مطالعه‌ای در مورد کاهش خارش ناشی از بیماری‌های کبدی توسط گاباپنتین انجام شده است (۲۱).

در مطالعه ما با استفاده از دوزهای پایین مثل ۱۰۰ mg گاباپنتین بعد از هر دفعه دیالیز عوارض مهمی به جز احساس خواب آلودگی جزئی یا سرگیجه قابل تحمل ایجاد نکرد. در بیمارانی که پلاسبو گرفته بودند خارش همچنان ادامه یافت و مقادیر VAS همواره بالا بود که این امر اثر بخشی گاباپنتین را روی خارش ناشی از اورمی مورد تأکید قرار می‌دهد. از طرفی با قطع گاباپنتین خارش بیماران عود کرد و VAS افزایش یافت.

نوروفیزیولوژی خارش و درد مشابه است. هر دو توسط فیبرهای خاصی تحت عنوان C-fibers در ستون خلفی نخاع انتقال یافته و به تالاموس و کورتکس از طریق راه اسپینوتالامیک انتقال می‌یابند (۲).

قبلاً مشخص شده بود که خاراندن شدید در صورتی که ایجاد درد کند حس خارش را کاهش می‌دهد. بعلاوه، مدیاتورهای التهابی متفاوتی (مثل برادی کینین، سروتونین، پروستاگلندینها) ممکن است در ایجاد درد به عنوان واسطه شیمیایی (mediator) عمل نمایند. بنابراین ممکن است تداخل راه‌های انتقال حس درد و خارش توجیه‌گر علت بروز این پدیده باشد (۱۷).

برخی از محققان بر این عقیده‌اند که خارش اورمیک ممکن است به دلیل کاهش آستانه حسی بدون هیچ‌گونه عامل مسببی ایجاد شود. این امر ممکن است نتیجه آسیب فیبرهای عصبی محیطی به دلیل نوروپاتی اورمیک باشد (۱۸).

## References:

- Schwartz IF, Iaina A. Uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 834-9.
- Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC. Itch: scratching more than the surface. *Q J Med* 2003; 96: 7-26.
- Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomised, double blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 514-9.
- Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gaftor U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 842-6.
- Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus: long term results and possible mechanisms of action. *Ann Intern Med* 1979; 91: 17-21.
- Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558-63.
- Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-901.
- Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a cross over randomised trial. *Nephron* 1994; 67: 270-3.
- Weisshaar E, Dunker N, Rohl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5 HT3 receptor antagonists and an antihistamine in hemodialysis patients. *Exp Dermatol* 2004; 13: 298-304.
- Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359-71.
- Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. *J Drugs* 2000; 60: 1029-52
- Comstock TJ, Sica DA, Bockbrader HN, Underwood BA, Sedman AJ. Gabapentin

- pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 862.
13. Bassilios N, Launay-Vacher V, Khoury N, Rondeau E, Deray G, Sraer JD. Gabapentin neurotoxicity in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2112-3.
14. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 104-8.
15. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-49.
16. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmeltz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690-4.
17. Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmeltz M. Neurophysiology of pruritus. *Arch Dermatol* 2003; 1475-8.
18. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? *Neurophysiol Clin* 2001; 31: 181-93.
19. Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, Ando N, Honda T, Kawamura K, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 259-64.
20. Fishman SM, Caneris OA, Stojanovic MP, Borsook D. Intravenous lidocaine for treatment-resistant pruritus. *Am J Med* 1997; 102: 584-5.
21. Bueller HA, Bernhard JD, Dubroff LM. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 227-8.
22. Winhoven SM, Coulson IH, Bottomley WW. Brachio-radial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 786-7.
23. Scheinfeld N. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol* 2003; 42: 491-5.