

کارآزمایی بالینی: مقایسه اثر گاباپنتین و فولیک اسید در درمان سندرم پای بی‌قرار در بیماران همودیالیز بیمارستان شریعتی اصفهان در سال ۹۵

شیمای جعفری^{۱*}، عمید طباطبائی^۲، فرزانه حیدری^۳

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۱/۲۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سندرم پای بی‌قرار یک اختلال حسی حرکتی شایع است که با احساس ناخوشایند در پاها به‌خصوص در هنگام استراحت مشخص می‌شود. این عارضه در بین بیماران کلیوی مرحله آخر شایع است. هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر اسیدفولیک و مقایسه اثر آن با گاباپنتین در درمان سندرم پای بی‌قرار در بیماران همودیالیزی می‌باشد.

مواد و روش کار: در این مطالعه که به‌صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور و تصادفی انجام شد ابتدا تمام بیماران همودیالیز ۱۵-۶۵ ساله بیمارستان شریعتی به‌وسیله کرایتریاهای تشخیصی که توسط گروه بین‌المللی سندرم پای بی‌قرار (IRLSG) ارائه شده بود از نظر سندرم پای بی‌قرار غربالگری شدند (۳۵ نفر) و سپس به‌تصادف ۳۰ نفر بیمار دارای این سندرم که تحت همودیالیز منظم قرار داشتند انتخاب و به‌صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند و تحت درمان با گاباپنتین و اسیدفولیک به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. شدت سندرم در هر دو گروه توسط پرسشنامه بین‌المللی سندرم پای بی‌قرار قبل و بعد از مداخله مورد ارزیابی قرار گرفت و نهایتاً اطلاعات به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین نمره بین‌المللی سندرم پای بی‌قرار قبل و پس از مداخله در گروه گاباپنتین برابر با 8.42 ± 26.93 و 13.56 ± 17.87 و در گروه اسیدفولیک برابر با 10.91 ± 16.82 و 11.22 ± 10.73 گزارش شد. بنابراین آزمون تی زوجی تفاوت معناداری بین میانگین نمره IRLS قبل و پس از مصرف هر دو دارو نشان داد و میانگین نمره IRLS پس از مصرف این داروها به‌طور معناداری کاهش داشته است. میانگین نمره IRLS در گروه مصرف‌کنندگان داروی اسیدفولیک بعد از مصرف دارو به‌طور متوسط 8.33 ± 9.07 واحد کاهش داشته است. بنابراین نتیجه آزمون تی مستقل تفاوت معناداری بین میانگین نمره IRLS قبل و بعد از مصرف دارو بین دو داروی گاباپنتین و اسیدفولیک نشان نداد ($P > 0.05$). در نتیجه میزان اثر دو دارو در کاهش نمره IRLS تفاوت معناداری نداشته است.

بحث و نتیجه‌گیری: اسیدفولیک به‌عنوان یک داروی ارزان و کم عارضه می‌تواند به‌عنوان درمان اصلی و یا مکمل در کنار درمان‌های دیگر در بیماران همودیالیز مبتلا به سندرم پای بی‌قرار مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: سندرم پای بی‌قرار، همودیالیز، گاباپنتین، اسیدفولیک

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره سوم، ص ۱۹۷-۱۸۹، خرداد ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: اصفهان، بیمارستان شریعتی تلفن: ۰۹۱۳۳۲۸۸۳۳۱

Email: shima.jafari38@yahoo.com

مقدمه

اصلی آن احساس نیاز و اصرار به حرکت پاهاست و در طول دوره استراحت و عدم تحرک مثل نشستن و دراز کشیدن اتفاق می‌افتد. به همین خاطر در شب‌ها شدیدتر است و بر خواب و کیفیت زندگی فرد تأثیر می‌گذارد. این علائم ممکن است یک یا هر دو پا را تحت

سندرم پای بی‌قرار (RLS)^۱ یا بیماری Willis-Ekbom یک بیماری نورولوژی حسی حرکتی شایع و یک احساس ناخوشایند است که اغلب با درد عمومی و درد پاها همراه می‌باشد (۱). علامت

^۱ دانشجوی دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار نورولوژی، گروه نورولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

^۳ نفرولوژیست، گروه نفرولوژی تأمین اجتماعی، اصفهان، ایران

¹ Restless leg syndrome

اسید به عنوان یک بررسی تحقیقاتی برای بیماران RLS در نظر گرفته شده که می تواند بدون مانیتورینگ مخصوص استفاده شود (۱۰).

حسن میکوزکادیوگلو^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در کشور ترکیه به بررسی مقایسه ای تأثیر گاباپنتین و لوودوپا در درمان RLS در بیماران همودیالیزی پرداختند. بیماران با RLS به سه پرسشنامه (مقیاس رتبه بندی RLS پیشنهاد شده توسط IRLSSG، فرم SF و شاخص کیفیت خواب پیتزبورگ) برای ارزیابی شدت RLS، تأثیر روی کیفیت زندگی و کیفیت خواب پاسخ دادند. ۱۵ بیمار (۴/۷ درصد) با میانگین سن $45/8 \pm 15/3$ سال تشخیص RLS داده شدند. هنگام مقایسه دو دارو برای بهبودی علائم، تأثیرات گاباپنتین واضح تر بود. گاباپنتین به طور مشخص سلامت عمومی، درد بدن و عملکرد اجتماعی را بهبود می بخشد. علاوه بر آن با توجه به پارامترهای خواب گاباپنتین به طور مشخص نسبت به لوودوپا ارجح تر می باشد (۱۱).

در سال ۲۰۰۸ انجمن اختلالات حرکتی (MDS)^۵ یک نیروی کار را برای انجام یک بررسی مبتنی بر شواهد از منابع پزشکی برای درمان RLS راه اندازی کرد. در این بررسی تنها یک مطالعه بالینی کیس سری (سطح ۳) توسط بوتز و همکارانش در ۱۶ بیمار دچار کمبود اسیدفولیک برای تأثیر فولیک اسید در درمان RLS انجام گرفته بود. این بیماران با استفاده از کرایتریهای بالینی RLS تشخیص داده شدند و حدود ۳ mg اسیدفولیک عضلانی در هفته یا ۳۰ mg خوراکی برای ۶-۱۲ ماه دریافت کردند. اثربخشی بالینی از طریق ارزیابی علائم مورد بررسی قرار گرفت. ۱۵ بیمار از ۱۶ بیمار بهبودی با فولات به دست آوردند. نتیجه اینکه اسیدفولیک را می توان بدون هیچ عارضه جانبی قابل توجه در محدوده درمانی و بدون مانیتورینگ مخصوص تجویز کرد. با توجه به این مطالعه نیاز به یک کارآزمایی شاهددار تصادفی برای ایجاد اثر اسیدفولیک به عنوان یک درمان برای RLS وجود دارد (۱۰).

در سال ۲۰۰۹ کارل اکبام^۶ و همکارانش در دپارتمان نورولوژی بیان کردند که در بیماران با نورپاتی علائم RLS ممکن است به وسیله درمان بیماری زمینه ای اولیه بهبود یابد. RLS گاهی اوقات به ویژه در افراد مسن و زنان حامله مرتبط با کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک می باشد و این بیماران باید به وسیله ویتامین B12 و اسیدفولیک درمان شوند (۱۳).

تأثیر قرار دهد و ندرتاً می تواند بخش های دیگر بدن مانند اندام فوقانی بدن را نیز درگیر کند (۲). بیماران به حرکت دادن اندام اصرار دارند و با این کار احساس ناراحتی پاها تخفیف می یابد (۳). این عارضه در بین بیماران کلیوی مرحله آخر (ESRD)^۲ شایع است و یکی از انواع غالب RLS ثانویه است که با نام RLS اورمی خوانده می شود (۴).

در مطالعه ای علت احتمالی آن این گونه بیان شده که بیماران ESRD اغلب داروهایی برای تسکین شرایط مرتبط با بیماری شان مثل افسردگی-مسایل روانی-خارش و گاستروپارزی دریافت می کنند در حالی که این داروها ممکن است خطر RLS را افزایش دهند (۵). شیوع RLS بین ۶ تا ۶۰ درصد در جمعیت عمومی و ۱۵ تا ۴۰ درصد در بیماران همودیالیزی گزارش شده است (۶). گزینه های درمانی متعددی جهت درمان RLS در بیماران همودیالیزی پیشنهاد شده هر چند هیچ یک از آن ها به واقع مؤثر نیستند و برخی از داروها دارای عوارض جدی می باشند (۷).

درمان های RLS بر اساس میزان تأثیر به ترتیب به سه سطح استاندارد، گاید لاین و آپشن^۳ طبقه بندی می شوند. درمان های در سطح استاندارد شامل پرامی پکسول و روپینیرول می باشد. درمان های سطح گاید لاین شامل لوودوپا، گاباپنتین، اناکربیل و کابرگولین هستند. درمان های سطح آپشن نیز شامل کاربامازپین، گاباپنتین، پرگابالین، کلونیدین و برای بیماران با سطح فریتین پایین مکمل های آهن پیشنهاد می شود (۸).

بر اساس گاید لاین علوم و اعصاب گاباپنتین نتایج مثبتی را در درمان RLS ایجاد کرده اما به علت تعداد محدودی از مطالعات در جمعیت عمومی و افراد نارسایی مزمن کلیه استفاده از آن هم سطح با شواهد گروه B طبقه بندی شده است (۲). از آنجاکه گاباپنتین دارای دفع ادراری می باشد در نتیجه دارای نیمه عمر طولانی در بین بیماران همودیالیزی است و ممکن است اگر مزایای آن اثبات شود سودمند باشد (۹).

عوارض جانبی شایع آن عوارض کم تر جدی هستند و شامل خواب آلودگی، سرگیجه، سردرد و لرزش است و این عوارض برخلاف عوامل دوپامینرژیک می ممکن است وابسته به دوز باشد (۲). اسیدفولیک یک ماده مغذی ضروری است که به شکل ترکیبات حد واسط مورد نیاز برای فرایندهای متعدد از جمله سنتز DNA لازم است. اینکه چگونه اسیدفولیک ممکن است علائم و نشانه های RLS را کاهش دهد ناشناخته است اما بر اساس مطالعه سطح ۳ فولیک

⁵ Movement disorder society⁶ Karl ekbom etal² End stage renal disease³ Option⁴ Hasan Micozkadioglu

syndrome (IRLS) پر شد و داده‌های حاصل توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. لازم به ذکر است که بیماران علاوه بر دریافت اسیدفولیک ۱ میلی گرم در غالب قرص‌های نفرویت که روتین بیماران همودیالیز بود ۵ میلی گرم اسیدفولیک دریافت می‌کردند.

حجم نمونه (n) با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد.

$$\frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 s^2}{d^2}$$

طبق فرمول بالا اگر $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.80$ و توان آزمون = ۰.۸۰ و ۱.۹۶ = ۰.۸۰ و B و توان آزمون = ۰.۸۴ باشد حجم نمونه ۱۵ به دست می‌آید. با تعداد ۱۵ نمونه برای هر روش ۸۰ درصد احتمال می‌رود که تفاوتی معادل $D=3/5$ نمره بین قبل و بعد و دو گروه در انتهای مطالعه در سطح $\alpha = 0.05$ معنی‌دار گردد.

در این مطالعه برای آنالیز متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و برای آنالیز متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل و تی زوجی (paired) استفاده شده است. در مقایسه بین دو دارو پس از مداخله از آزمون تی مستقل استفاده شده است.

بیماران به صورت غربالگری انتخاب شده و با رضایت وارد مطالعه شدند. بیماران از دریافت داروی مورد نیاز محروم نشدند. گاباپنتین و اسیدفولیک طبق بررسی‌های انجام شده هیچ عارضه جدی ندارند و در صورت ایجاد عارضه بیمار از مطالعه حذف شده و عوارض دارو قبل از مصرف به تمام بیماران آموزش داده شد. مطالعه‌ی انجام شده به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد رسیده و دارای کد IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1395.7 می‌باشد.

یافته‌ها

از بین ۹۹ بیمار حاضر در نمونه تعداد ۳۵ نفر (۳۵/۴ درصد) مبتلا به بیماری سندرم پای بی‌قرار بوده و ۶۴ نفر (۶۴/۴ درصد) این مشکل را نداشته‌اند.

با توجه به شیوع نسبتاً بالای RLS در بیماران همودیالیزی و همچنین عدم وجود مطالعه کافی راجع به تأثیر اسیدفولیک در درمان RLS و نیز عدم مقایسه تأثیر گاباپنتین و اسیدفولیک در درمان بیماران RLS این مطالعه سعی در مقایسه تأثیر روند بهبودی و عوارض جانبی این دو دارو در بین بیماران دیالیزی نموده است.

مواد و روش کار

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور (ارائه‌دهنده خدمت و آنالیز کننده داده‌ها) بود که تمام بیماران ۱۵-۶۵ ساله بخش همودیالیز بیمارستان شریعتی اصفهان در آن شرکت داده شدند. حداقل طول مدت دیالیز بیماران برای شرکت در مطالعه سه ماه بود. بیماران به صورت منظم دو الی سه بار در هفته و هر بار به مدت ۴ ساعت از یک فیستول شریانی وریدی تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند.

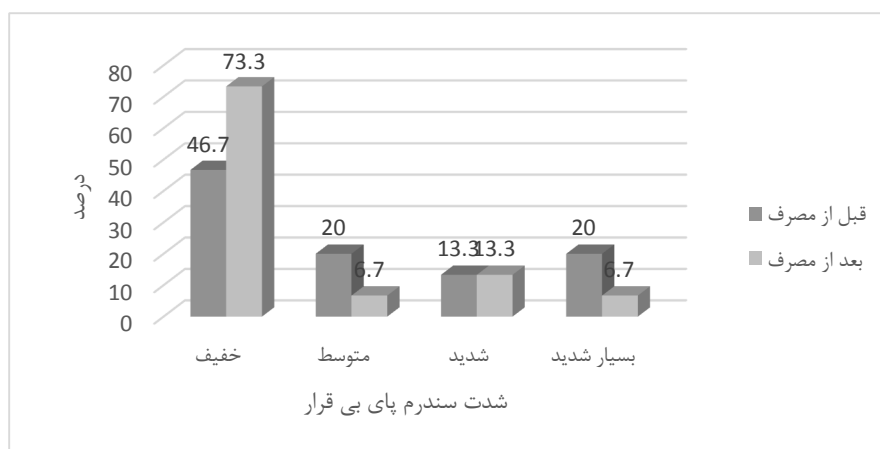
معیارهای ورود به مطالعه رضایت داشتن بیمار، سن بالای ۱۵ و پایین ۶۵ سال، حداقل ۳ ماه تحت همودیالیز منظم بودن و داشتن کرایتریاهای سندرم پای بی‌قرار بود.

معیارهای خروج از مطالعه عدم رضایت بیمار، ابتلا به بیماری حاد و ناپایدار بودن بیمار از نظر علائم حیاتی بود.

اطلاعات دموگرافیک از فایل بیماران استخراج شد. سپس تمام بیماران ۱۵-۶۵ ساله تحت همودیالیز بیمارستان شریعتی از نظر سندرم پای بی‌قرار مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران به وسیله معیارهای تشخیصی ارائه شده توسط گروه بین‌المللی سندرم پای بی‌قرار (IRLSG) تشخیص داده شدند و هر چهار معیار این سندرم را دارا بودند سپس پرسشنامه بین‌المللی شدت سندرم پای بی‌قرار (IRLS severity scale) برای ۳۰ نفر از بیماران دارای این سندرم به تصادف پر شد و تصادفاً در دو گروه ۱۵ تایی قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم روزانه گاباپنتین ۲ ساعت قبل خواب و گروه دوم تحت درمان با ۵ میلی گرم روزانه اسیدفولیک به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. برای همه بیماران هم پیش و هم پس از انجام مطالعه پرسشنامه امتیازبندی International restless leg

جدول (۱): توزیع فراوانی بیماران نمونه بر اساس متغیرهای دموگرافیک و سندرم پای بی‌قرار

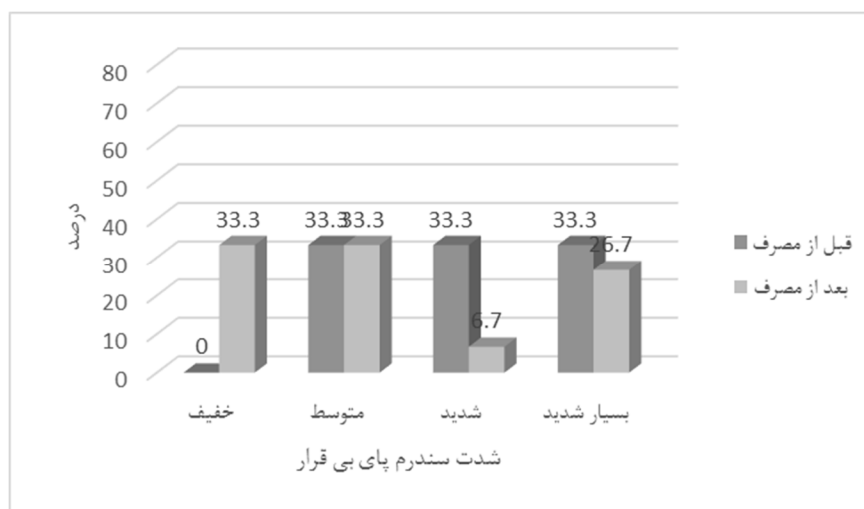
متغیرهای دموگرافیک	سندرم پای بی‌قرار دارد	سندرم پای بی‌قرار ندارد	آماره کای دو	درجه آزادی	سطح معناداری	انحراف معیار	آماره تی
دیابت	۲۰ (۵۷/۱)	۳۶ (۵۶/۳)	۰/۰۰۷	۱	۰/۹۳۲	-	-
جنسیت مرد	۲۳ (۶۵/۷)	۴۹ (۷۶/۶)	۱/۳۴۲	۱	۰/۲۴۷	-	-
جنسیت زن	۱۲ (۳۴/۳)	۱۵ (۲۲/۴)	۱/۳۴۲	۱	۰/۲۴۷	-	-
میانگین سنی	(۶۲/۰۹)	۶۲/۱۹	-	۹۳/۱۲۵	۰/۹۶۶	سندرم دارد: ۹/۳۳ سندرم ندارد: ۱۴/۰۱	-۰/۰۴۳
میانگین طول مدت دیالیز	(۴/۵۹)	۵/۰۰	-	۹۷	۰/۶۰۳	سندرم دارد: ۳/۹۳ سندرم ندارد: ۳/۴۰	۰/۵۲۲



شکل (۱): مقایسه شدت سندرم پای بی قرار در مصرف کنندگان داروی اسیدفولیک

جدول (۲): مقایسه نمره IRLS در بیماران قبل و بعد از مصرف اسیدفولیک

زمان	تعداد	میانگین	انحراف معیار	اختلاف میانگین	آماره تی	درجه آزادی	سطح معناداری
قبل مصرف	۱۵	۱۶/۸۷	۱۰/۹۱	۶/۱۳	۲/۸۰۵	۱۴	۰/۰۱۴
بعد مصرف	۱۵	۱۰/۷۳	۱۱/۲۲				



شکل (۲): مقایسه شدت سندرم پای بی قرار در مصرف کنندگان داروی گاباپنتین

جدول (۳): مقایسه میانگین نمره IRLS در بیماران قبل و بعد از مصرف گاباپنتین

زمان	تعداد	میانگین	انحراف معیار	اختلاف میانگین	آماره تی	درجه آزادی	سطح معناداری
قبل مصرف	۱۵	۲۶/۹۳	۸/۴۷	۹/۰۷	۴/۲۱۷	۱۴	۰/۰۰۱
بعد مصرف	۱۵	۱۷/۸۷	۱۳/۵۶				

جدول (۴): مقایسه میانگین تغییر نمره IRLS در بیماران قبل و بعد از مصرف اسیدفولیک و گاباپنتین

زمان	تعداد	میانگین	انحراف معیار	آماره تی	درجه آزادی	سطح معناداری
اسیدفولیک	۱۵	۶/۱۳	۲/۱۹	-۹۵۷	۲۸	۰/۳۴۷
گاباپنتین	۱۵	۹/۰۷	۲/۱۵			

بحث و نتیجه‌گیری

شیوع RLS در بیماران تحت درمان با دیالیز به‌طور قابل توجه تنوع گسترده‌ای دارد و از ۶/۶ درصد تا ۵۰ درصد در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. بی‌هومیک^۱ و همکاران شیوع RLS در بیماران همودیالیز هندی را ۶/۶ درصد و در ژاپن و کره به ترتیب ۲۳ درصد و ۲۸ درصد گزارش کردند. شیوع بالاتر RLS در بیماران همودیالیز انگلستان (۴۵/۸ درصد) و عربستان سعودی (۵۰ درصد) گزارش شده است. این تنوع گسترده به عدم استفاده از معیارهای تشخیصی استاندارد قبل از سال ۱۹۹۵ نسبت داده شده اگرچه پس از استفاده از کرایتریاهای IRLSSG نیز مطالعات در جوامع مختلف نتایج متفاوتی به همراه داشت.

در مطالعه انجام‌شده ما شیوع سندرم پای بی‌قرار ۳۵/۴ درصد گزارش شد که شیوع آن بسیار بالاتر از کشور هند و کم‌تر از انگلستان و عربستان می‌باشد. تفاوت‌های ژنتیکی، استراتژی‌های دیالیز مختلف، فاکتورهای محیطی شاید علت این تفاوت شیوع باشد. میانگین سنی بیماران مبتلا در مطالعه‌ی ما ۶۲/۰۹±۹/۳۳ گزارش شد که در مقایسه با بیماران هندی که میانگین سنی ۳۴/۵±۱۱/۱ داشتند بسیار بالاتر بود (۱۴). باین وجود در مطالعه‌ی ما RLS با سن ارتباطی نداشت و شبیه تعدادی از تحقیقات قبلی انجام شده بود (۱۵). برخلاف بعضی مطالعات گذشته که افزایش شیوع RLS را با افزایش سن گزارش نمودند (۱۶، ۱۷).

در چندین مطالعه انجام شده RLS به‌طور مستقل با جنسیت زن ارتباط داشت. برگر^۲ و همکارانش شیوع RLS را در جمعیت زنان دو برابر مردان گزارش کردند و دفع هورمون‌های جنسی به دنبال ریتم شبانه‌روزی را علت این ارتباط پیشنهاد نمودند. باین حال در مطالعه‌ی ما بین جنس و شیوع RLS ارتباطی گزارش نشد. میانگین طول مدت دیالیز در مطالعه ما ۵/۰۰±۳/۴۰ برآورد شد که تقریباً مشابه با بیماران غیر مبتلا به سندرم پای بی‌قرار بود و بین طول مدت دیالیز و ابتلا به RLS هیچ‌گونه ارتباطی در مطالعه ما به دست نیامد. این در حالی است که برخی مطالعات ارتباط بین RLS و افزایش طول مدت دیالیز را گزارش نموده‌اند و این فرضیه را مطرح نموده که RLS به‌وسیله تجمع مولکول‌های متوسط دریک فرآیند

مشابه با تجمع ۲ میکروگلوبولین در آمیلوئید مرتبط با دیالیز ایجاد شده است. البته در این موضوع کنتراروسی وجود دارد و در چندین مطالعه دیگر ارتباطی بین این دو وجود ندارد (۱۸).

در تعدادی مطالعه قبلی ارتباط مستقل دیابت نوع ۲ و سندرم پای بی‌قرار نشان داده شده است و این ارتباط نه‌تنها با RLS بلکه با شدت این سندرم نیز بیان شده است. اگرچه وجود پلی‌نورپاتی دیابتی می‌تواند مسئول شیوع افزایش RLS در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد اما همچنان دیابت به‌خودی‌خود به‌عنوان یک عامل خطر مستقل باقی می‌ماند. زیرا شواهد اخیر ارتباط مثبت بین دیابت و پارکینسون که یک بیماری نورودژنراتیو مختل‌کننده سیستم دوپامینرژیک است نشان داده شده است. باین حال در مطالعه ما رابطه معناداری بین ابتلا به دیابت و ایجاد سندرم پای بی‌قرار به دست نیامد (۱۹).

بسیاری از بیماران ESRD با توجه به زمینه دیابت احتمالی از نوروپاتی و درد نوروپاتیک رنج می‌برند. ثابت شده که درمان دارویی دردهای نوروپاتیک با گاباپنتین می‌تواند علائم RLS را همانند دردهای نوروپاتیک کاهش دهد و اثرات مثبت بر خلق‌وخو و کیفیت زندگی بیماران داشته باشد (۲۰، ۲۱).

در مطالعه‌ای که توسط تورپ^۳ و همکارانش انجام گرفت گاباپنتین به‌عنوان یک داروی ضد تشنج یک بهبود آماری مشخص در میزان نمره IRLSSG در بین بیماران RLS نشان داد. اگرچه گاباپنتین به علت نیمه‌عمر طولانی دارو در بین بیماران دیالیزی نیاز به دوزهای پایین‌تر در فواصل منظم دارد. این دارو در درجه اول از کلیه دفع می‌شود و عوارض جانبی آن در مطالعه ذکر شده خواب‌آلودگی و بی‌حالی گزارش شده است (۲۲). از طرف دیگر بیماران RLS تحت دیالیز بیشتر از اختلال خواب و مشکلات ناشی از آن رنج می‌برند. در مطالعه‌ی انجام شده توسط Garcia و همکارانش، مطالعات خواب یک کاهش قابل توجه در مقیاس حرکات دوره‌ای پا در طول خواب و ساختار خواب به‌وسیله گاباپنتین را نشان داد. بیمارانی که بیشتر علائمشان شامل درد است از گاباپنتین بهتر سود می‌برند (۱۲). در مطالعه‌ی دیگر توسط هیپ^۴ و همکارانش گزارش شد که گاباپنتین همانند روپینیرول می‌تواند در کاهش

³ Thorp et al

⁴ Happe et al

¹ bhowmik

² Berger et al

در مقایسه تأثیر گاباپنتین و اسیدفولیک باید متذکر شد که درست است که نمره IRLS قبل از مداخله بیماران اسیدفولیک تصادفاً حدوداً ۱۰ نمره کمتر از نمره بیماران گاباپنتین قبل از مداخله بوده است اما ما در هر دو گروه پرسشنامه بین‌المللی سندرم پای بی‌قرار را پیش و پس از مداخله برای بیماران استفاده نموده و نمره IRLS هر گروه به‌طور جداگانه قبل و بعد از مداخله بررسی شد. بنابراین با توجه به نتیجه آزمون تفاوت معناداری از نظر میانگین کاهش نمره IRLS بین دو دارو به دست نیامد و داروی اسیدفولیک از این نظر با گاباپنتین برابری می‌کند. لازم به ذکر است با توجه به اینکه گاباپنتین باعث خواب‌آلودگی و گیجی به‌عنوان عارضه‌ای شایع می‌شد در استفاده از آن به‌عنوان عارضه‌ای شایع محدودیت وجود داشت.

نتیجه‌گیری

اسیدفولیک به‌عنوان یک داروی کم عارضه و ارزان به‌اندازه گاباپنتین در درمان RLS مؤثر است و می‌تواند به‌عنوان درمان اصلی و یا مکمل و بدون عارضه در بیماران همودیالیز مصرف شود. شیوع RLS در بیماران همودیالیز مرکز شریعتی اصفهان ۳۵ درصد گزارش شد.

پیشنهاد: پیشنهاد می‌شود مطالعه با حجم نمونه بیشتر و زمان طولانی‌مدت جهت بررسی عوارض احتمالی اسیدفولیک در درازمدت انجام شود. همچنین سطح فولات بیماران همودیالیز سنجیده شده و بر اساس کمبود آن اسیدفولیک تجویز شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل استخراج از پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی خانم شیما جعفری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از پرسنل بخش دیالیز بیمارستان شریعتی اصفهان و آزمودنی‌ها تشکر و قدردانی نمایند.

References:

- 1- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15(8):860–73.

PLMS (سندرم حرکات دوره‌ای اندام) و بهبود علائم حسی حرکتی در بیماران RLS مؤثر باشد و یک نوع پیش ساز گاباپنتین جدید (xp13512) ۱۲۰۰ mg که به‌صورت یک‌بار در روز تجویز می‌شود را معرفی نمودند که علائم RLS را در مقایسه با پلاسبو بعد از ۱۲ هفته درمان بهبود می‌بخشد (۱۳). در مطالعه‌ی ما در گروه مصرف‌کننده داروی گاباپنتین میانگین نمره IRLS قبل از مصرف داروی گاباپنتین $26/93 \pm 8/47$ بوده و با توجه به نمره $7/87 \pm 13/56$ پس از مصرف دارو به‌طور متوسط ۹/۰۷ کاهش وجود داشته است. این نتیجه خود مؤید آن است که گاباپنتین به‌عنوان یک داروی مؤثر می‌تواند در درمان سندرم پای بی‌قرار استفاده شود و مطالعه ما می‌تواند تأییدی بر مطالعات قبلی باشد. همچنین عوارض جانبی داروی گاباپنتین شامل سرگیجه، سردرد، خستگی، خواب‌آلودگی، لرزش و تهوع می‌باشد که در مطالعه ما این عوارض در صورت ایجاد بسیار خفیف و قابل تحمل بود.

در مطالعه‌ای این‌گونه بیان شده که هنگامی که RLS در زمینه بیماری کلیوی باشد درواقع هیچ بهبودی در بیمار RLS تحت درمان با همودیالیز وجود ندارد. این بیماران بدترین موارد RLS برای کنترل و رسیدگی هستند و به‌طور کلی نیاز به درمان دارویی دارند. با این حال علائم ممکن است پس از پیوند کلیه بهبود یابد. از طرفی در بیماران مبتلا به نوروپاتی علائم RLS ممکن است با درمان این بیماری اولیه بهبود بخشد. گاهی اوقات RLS در ارتباط با کمبود ویتامین B12 و اسید فولیک به‌خصوص در افراد مسن و یا زنان باردار یافت می‌شود و این بیماران باید با اسیدفولیک و B12 درمان شوند (۱۳). در مطالعه‌ی ما در گروه مصرف‌کننده داروی اسیدفولیک میانگین نمره IRLS قبل از مصرف دارو $10/91 \pm 17/87$ گزارش شد و با توجه به نمره $10/73 \pm 11/22$ بعد از مصرف دارو نمره به‌طور متوسط $6/13$ واحد کاهش داشته است. پیرو گزارش به‌دست‌آمده در مطالعه ما می‌توان نتیجه گرفت که اسیدفولیک می‌تواند در درمان سندرم پای بی‌قرار مؤثر باشد و شاید کمبود فولات یک مشکل شایع در بیماران دیالیزی باشد که باید به آن توجه ویژه شود.

- 2- Fröhlich AC, Eckeli AL, Bacelar A, Poyares D, Pachito DV, Stelzer FG, et al. Brazilian consensus on guidelines for diagnosis and treatment for restless legs syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(3):260–80.
- 3- Salman SMY. Restless leg syndrome in patient on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(2):368–72.

- 4- Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Pantzaris MC, Stefanidis I, Sakkas GK. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review. *Kidney Int* 2014;85(6):1275–82.
- 5- Bliwise DL, Zhang RH, Kutner NG. Medications associated with restless legs syndrome: a case-control study in the US Renal Data System (USRDS). *Sleep Med* 2014;15(10):1241–5.
- 6- Shahidi A, Abbaspour S, Namjo M, Najafzadeh A. Restless legs syndrome in hemodialysis patients. *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran* 2010;28(1):29–127.
- 7- Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J kidney Dis* 2004;43(5):763–71.
- 8- Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiatti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999;22(7):970–99.
- 9- 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(1):104–8.
- 10- Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23(16):2267–302.
- 11- Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26(4):393–7.
- 12- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59(10):1573–9.
- 13- Ekblom K, Ulfberg J. Restless leg syndrome. *Ltd J Internal Med* 2009;266:419–31.
- 14- Jamal Y, Siddiqui UA, Raza A, Abbas K. Restless legs syndrome in end stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis. *Pak Armed Forces Med J* 2014; 64 (4):600–4
- 15- Araujo SMHA, de Bruin VMS, Nepomuceno LA, Maximo ML, Daher E de F, Correia Ferrer DP, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Med* 2010;11(8):785–90.
- 16- Westrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008; 11:422–8.
- 17- Hening WA, Allen RP, Chaudhuri KR, et al. Clinical significance of RLS. *Mov Disord* 2007;22:S395–400.
- 18- Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan Ch, Geddes C. Risk Factors for Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c155–c160.
- 19- Mao S, Shen H, Huang S, Zhang A. Restless legs syndrome in dialysis patients: a meta-analysis. *Sleep Med* 2014;15(12):1532–8.
- 20- Krishnan AV, Phoon RK, Pussell BA, Charlesworth JA, Bos-tock H, Kiernan MC. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain* 2005;128:2164 –74.
- 21- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1831–6.

22- de Oliveira MM, Conti CF, Valbuza JS, de Carvalho
LBC, do Prado GF. The pharmacological treatment

for uremic restless legs syndrome: evidence-based
review. *Mov Disord* 2010;25(10):1335–42.

COMPARISON OF GABAPENTIN VERSUS FOLIC ACID EFFECT ON RESTLESS LEG SYNDROME TREATMENT ON HEMODIALYSIS PATIENT

Shima Jafari ^{1*}, Amid Tabatabai², Farzan Heidari ³

Received: 09 Feb, 2018; Accepted: 17 Apr, 2018

Abstract

Backgrounds & Aims: Restless leg syndrome is a common sensorimotor disorder characterized by unpleasant sensation in the legs especially during rest and inactivity. This is a common complication among patients with end stage renal disease. The aim of this study was to evaluate the effect of folic acid and its comparison with gabapentin in treatment of restless leg syndrome in hemodialysis patients.

Materials & Methods: This study was performed as a double-blind randomized clinical trials study and 30 patients undergoing regularly hemodialysis were selected. All of them had diagnostic criteria developed by international restless leg syndrome study group. The patients were divided randomly into two groups and treated with gabapentin and folic acid for 8 weeks. The severity of syndrome in both of them was evaluated by IRLSSG questionnaire before and after the intervention and eventually information were analyzed by SPSS software.

Results: Paired t-test results showed a significant difference between the mean IRLS before and after taking both drugs. The average IRLS score significantly decreased after taking these drugs. The result of independent t-test did not show significant difference in reduction IRLS score between gabapentin and acid folic ($p>0.05$). As a result the effect of the two drugs in reducing IRLS score was not significantly different.

Conclusion: Folic acid as a cheap and safe drugs can be used as the main treatment or complement other treatments in hemodialysis patients with RLS.

Keywords: Restless leg syndrome, Hemodialysis, Gabapentin, Folic acid

Address: Shariati Hospital, Isfahan, Iran

Tel: +989133288331

Email: shima.jafari38@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2018; 29(3): 197 ISSN: 1027-3727

¹ Medical Student, Islamic Azad University, Najaf Abad Branch, Isfahan, Iran (Corresponding Author)

² Assistant Professor, Department of Neurology, Islamic Azad University, Najaf Abad Branch, Isfahan, Iran

³ Nephrologist, Department of Nephrology, Shariati Hospital, Isfahan, Iran