

مقایسه اثربخشی داروهای ضد خارش در بیماران نارسایی مزمن کلیه

چکیده

دکتر حسین خلیلی^{۱*}
دکتر سیمین دشتی^۱
دکتر پدram احمد پور^۱
دکتر ملوک حاجی بابایی^۱
فرشته عبدالهی^۱

۱- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: خارش یکی از مشکلات شایع بیماران با نارسایی پیشرفته کلیه است. ۳۵-۲۵٪ بیماران قبل از دیالیز و ۸۰-۶۰٪ بیماران دیالیزی از خارش شکایت دارند. پاتوفیزیولوژی خارش در این بیماران ناشناخته بوده و علل متفاوتی از جمله آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها، پوست اورمیک (پوست خشک و آتروفی شده)، پرولیفراسیون ماست سل‌های پوستی، آتروفی سلول‌های چربی‌ساز و تعریقی پوست، اختلالات الکترولیتی و تجمع اسیدهای صفراوی مطرح می‌باشد. از آنجا که هیستامین واسطه اصلی در خارش می‌باشد، هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش آنتی‌هیستامین‌ها در کنترل خارش بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع Before and After Study بوده که در یک دوره یک ساله در بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد. ۳۰ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند. بیماران ابتدا دو هفته تحت درمان با هیدروکسی‌زین ۲۵ mg سه بار در روز قرار گرفته و بعد از یک هفته قطع دارو، درمان دو هفته‌ای با کتوتیفن دو بار در روز BD شروع گردید. سپس بعد از قطع یک هفته‌ای دارو، درمان دو هفته‌ای کلرفنیرامین ۴ mg سه بار در روز شروع گردید. شدت خارش بیماران قبل و بعد از هر دوره درمانی با استفاده از جدول PSS (Pruritus Severity Score) ارزیابی گردید.

یافته‌ها: متوسط کاهش شدت خارش در درمان با هیدروکسی‌زین، کلرفنیرامین و کتوتیفن به ترتیب ۳۳٪، ۲۰٪ و ۴/۵٪ بود که کاهش شدت خارش در مورد داروهای هیدروکسی‌زین و کلرفنیرامین معنی‌دار بوده ($p < 0/001$) ولی در مورد کتوتیفن معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: هیدروکسی‌زین و کلرفنیرامین داروهای مؤثر در کنترل خارش بیماران کلیوی بوده و نسبت به کتوتیفن مؤثرترند.

کلمات کلیدی: نارسایی مزمن کلیوی، خارش، آنتی‌هیستامین

*نشانی: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی، گروه داروسازی بالینی، تلفن: ۲۱۶۸-۶۶۹۵۹۰۹۰
پست الکترونیک: khalilih@sina.tums.ac.ir

لنفوسیت‌های Th1 و Th2 می‌باشد و فرضیه ایمنی را برای خارش مطرح نمودند [۴].

Silva و همکاران به مطالعه اثر تالیدومید و Puali و همکاران به بررسی اثر تاکرولیموس جهت کنترل خارش بیماران اورمیک پرداختند. تالیدومید یک ایمونومدولاتور است که با مهار تولید TNF- α عمل می‌نماید [۵، ۶].

تاکرولیموس نیز یک مهار کننده تولید IL₂ و تمایز لنفوسیت‌های Th1 می‌باشد. این دو دارو نیز در کنترل خارش بیماران دیالیزی مؤثر بوده‌اند [۶].

فرضیه مطرح قوی دیگر در خارش اورمیک، تئوری اپوید می‌باشد. یکی از عوارض داروهای محرک گیرنده‌های μ به خصوص زمانی که به صورت مرکزی تجویز شوند، خارش می‌باشد. در سال ۱۹۸۵، اولین مورد درمان موفقیت‌آمیز خارش در بیمار اورمیک به دنبال تجویز وریدی نالوکسان گزارش شد [۷].

استفاده درمانی از آنتاگونیست‌های اپویدی در کنترل خارش بیماران اورمیک براساس این حدس و گمان بود که پپتیدهای آندوژن اپویدی در بیماران اورمیک تجمع یافته و غلظت آنها در پلاسما افزایش می‌یابد.

Mettang و همکاران به بررسی اثر نالتروکسان در کنترل خارش بیماران همودیالیزی پرداختند. مطالعه آنها حاکی از اثرات مثبت نالتروکسان در این بیماران بود ولی مطالعه Pauli-Magnus و همکاران نتوانست اثر بخشی نالتروکسان را در بیماران اورمیک مبتلا به خارش نشان دهد [۸].

همان‌طور که اشاره شد، سازوکار ایجاد خارش در بیماران دیالیزی بسیار پیچیده بوده و عوامل متعددی در کنترل و تشدید آن مؤثر می‌باشد. آنچه مهم می‌باشد آن است که خارش در کنار سایر مشکلات می‌تواند یکی از عوامل مهم تشدید کننده آلام و سلب آسایش بیماران با نارسایی مزمن کلیه باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش آنتی‌هیستامین‌ها در کنترل خارش این بیماران می‌باشد.

خارش یکی از مشکلات شایع بیماران با نارسایی مزمن کلیوی است. ۲۵ تا ۳۵ درصد بیماران قبل از دیالیز و ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دیالیزی از خارش شکایت دارند [۱].

پاتوفیزیولوژی خارش در بیماران با نارسایی مزمن کلیه ناشناخته بوده و فرضیات متفاوتی مطرح شده است. یکی از قابل قبول‌ترین این تئوری‌ها، فرضیه هیستامین می‌باشد. بدون در نظر گرفتن سازوکار ایجاد خارش، علایم خارش بیماران دیالیزی در ارتباط نزدیک با آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌های پوست می‌باشد. مطالعات نشان داده است که در بیماران اورمیک، تعداد بازوفیل‌ها و ماست سل‌های پوستی افزایش می‌یابند. همچنین در خارش این بیماران بیشتر گیرنده‌های هیستامین نوع ۱ دخیل می‌باشند. سایر علل ایجاد کننده خارش در این بیماران شامل پوست اورمیک (پوست خشک و آتروفی شده که به زردی می‌زند)، پرولیفراسیون ماست سل‌های پوستی، آتروفی سلول‌های چربی‌ساز و تعریق پوست، افزایش pH پوست، هیپرپاراتیرویدی ثانویه، اختلالات الکترولیتی (تجمع کلسیم، منیزیم، و فسفردر پوست)، هیپروتامینوز A، آنمی فقر آهن، نوروپاتی محیطی و تجمع اسیدهای صفراوی را می‌توان نام برد [۲].

Marchi و همکاران در بررسی که بر روی بیماران دیالیزی تحت درمان با اریتروپویتین انجام دادند، دریافتند که سطح سرمی هیستامین در این بیماران بالاتر از افراد معمول بوده و درمان با اریتروپویتین باعث کاهش سطح سرمی هیستامین و بهبود خارش در این بیماران شده است [۳].

اطلاعات به دست آمده از مطالعات مختلف نشان داده است که خارش اورمیک یک بیماری سیستمیک بوده و تنها محدود به بافت پوست نمی‌باشد. Gilchrest و همکاران نشان دادند که اشعه UVB قادر به تسکین خارش در بیماران اورمیک می‌باشد. UVB دارای اثرات تعدیل‌کنندگی فعالیت

روش بررسی

ارزیابی گردید. جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 11 و آزمون Paired t-test و Chi-Square استفاده شد.

یافته‌ها

از ۳۰ بیمار وارد شده به مطالعه، ۱۹ بیمار مرد و ۱۱ بیمار زن (با گستره سنی ۷۸-۲۵ سال) بودند. علت زمینه‌ای نارسایی مزمن کلیوی در ۴ بیمار دیابت، ۶ بیمار فشارخون بالا، ۳ بیمار عفونت و در ۱۷ بیمار ناشناخته بود. ۴۷ درصد بیماران مورد مطالعه دچار خارش بوده و متوسط شدت خارش در ارزیابی اولیه براساس PSS برابر ۲۵ بود. متوسط شدت خارش قبل از شروع درمان با هیدروکسی‌زین ۲۵ و بعد از دو هفته درمان ۱۷ بود که میزان کاهش شدت خارش معنی‌دار بود ($P < 0/001$). متوسط شدت خارش قبل از شروع درمان با کتوتیفن ۲۲ و بعد از دو هفته درمان ۲۱ بود که کاهش شدت خارش معنی‌دار نبود. متوسط شدت خارش قبل از شروع درمان با کلرفنیرامین ۲۰ و بعد از دو هفته درمان ۱۵ بود و کاهش شدت خارش معنی‌دار بود ($P < 0/001$) (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه اثرات مهارکننده خارش ۳ دارو در ۳۰ بیمار نارسایی کلیه مورد مقایسه قرار گرفت. شیوع خارش در بیماران مورد مطالعه ۴۷ درصد بود که قابل مقایسه با مطالعه Mettang می‌باشد [۸]. متوسط Score خارش براساس جدول PSS در بیماران مورد مطالعه قبل از شروع درمان ۲۵ بود. داروهای مورد استفاده جهت کنترل خارش بیماران مورد مطالعه داروهای آنتی‌هیستامین شامل هیدروکسی‌زین، کتوتیفن

مطالعه از نوع Before and After Study بوده که در یک دوره زمانی یک ساله (تابستان ۱۳۸۲ تا تابستان ۱۳۸۳) در بخش نفرولوژی و دیالیز بیمارستان امام خمینی انجام گردید.

از ۱۱۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که مورد بررسی قرار گرفتند، ۵۲ بیمار دچار خارش بودند که براساس شرایط ورود به این تحقیق که در زیر آمده است، تنها ۳۰ بیمار وارد مطالعه گردیدند. شرایط ورود بیمار به مطالعه عبارت بودند از:

۱. سن بالای ۱۸ سال
 ۲. بیمار با تشخیص نارسایی مزمن کلیوی
 ۳. تعداد دفعات دیالیز مساوی در هفته
 ۴. عدم سابقه بیماری‌های پوستی خارش دار
 ۵. عدم مصرف دارو یا مواد غذایی خارش زا
 ۶. عدم بارداری و وجود مشکلات کبدی
 ۷. عدم منع مصرف آنتی‌هیستامین‌ها (کدورت بینایی، گلوکوم، بزرگی پروستات، فراموشی، بیماری‌های عصبی - عضلانی)
 ۸. عدم دریافت داروها یا درمان‌هایی که بر روی خارش مؤثر باشند (همانند نرم‌کننده‌های موضعی، اشعه UV، ...)
- بیماران ابتدا دو هفته تحت درمان با هیدروکسی‌زین (ساخت شرکت دارو پخش) ۲۵ mg، سه بار در روز قرار گرفته و بعد از یک هفته قطع دارو، درمان دو هفته‌ای با کتوتیفن (ساخت شرکت پارس دارو) ۱ mg BD، دو بار در روز شروع گردید. سپس بعد از قطع یک هفته‌ای دارو، درمان دو هفته‌ای کلرفنیرامین (ساخت شرکت دارو پخش) ۴ mg، سه بار در روز شروع گردید.

جهت ارزیابی خارش بیماران از روش Objective و Subjective استفاده گردید و در نهایت شدت خارش بیماران با استفاده از جدول Pruritus Severity Score برآورد گردید. قبل از شروع و بعد از اتمام هر دوره درمانی شدت خارش

| جدول ۱- شدت خارش بیماران قبل و بعد از شروع رژیم‌های درمانی | | |
|--|----------|---------|
| شاخص | شدت خارش | P |
| شدت خارش قبل از درمان با هیدروکسی‌زین | ۲۵ | < ۰/۰۰۱ |
| شدت خارش بعد از درمان با هیدروکسی‌زین | ۱۷ | |
| شدت خارش قبل از درمان با کتوتیفن | ۲۲ | ۰/۰۵۳ |
| شدت خارش بعد از درمان با کتوتیفن | ۲۱ | |
| شدت خارش قبل از درمان با کلرفنیرآمین | ۲۰ | < ۰/۰۰۱ |
| شدت خارش بعد از درمان با کلرفنیرآمین | ۱۵ | |

آنتی‌هیستامین‌ها نبوده و از طرف دیگر در مصرف طولانی مدت و دوز بالا می‌تواند هپاتوتوکسیک باشد. نالتروکسان داروی گران قیمتی بود، و به راحتی آنتی‌هیستامین‌ها در دسترس نمی‌باشد، بنابراین اگر آنتی‌هیستامین‌ها به اندازه نالتروکسان مؤثر باشند، انتخاب ارجح هستند. در مورد اثر بخشی کمتر کتوتیفن می‌توان به نکات زیر اشاره نمود.

سازوکار اثر کتوتیفن تا حدودی متفاوت از سایر آنتی‌هیستامین‌های معمولی می‌باشد. آنتی‌هیستامین‌ها از جمله هیدورکسی‌زین و کلرفنیرآمین مستقیماً گیرنده‌های H_1 را بلوک کرده و با مهار اتصال هیستامین به گیرنده مسؤؤل خارش، شروع اثر سریع‌تری دارند [۱۰].

کتوتیفن یک داروی تثبیت‌کننده غشای ماست سل‌ها و به تعداد کمتر بازوفیل‌ها می‌باشد که در نهایت باعث مهار آزاد شدن هیستامین و سایر عوامل ضد التهابی از جمله لوکوترین‌ها می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد کتوتیفن نقش پیشگیری‌کننده از خارش داشته و در کوتاه مدت نمی‌تواند اثرات ضد خارش آن را ارزیابی نمود. با توجه به طول مدت مطالعه (دو هفته)، به نظر می‌رسد زمان بیشتری در مورد قضاوت اثرات ضد خارش کتوتیفن مورد نیاز است [۱۱].

و کلرفنیرآمین بود. به دنبال درمان با این داروها، متوسط کاهش شدت خارش برای هیدروکسی‌زین، کتوتیفن و کلرفنیرآمین به ترتیب ۳۳٪، ۴/۵٪ و ۲۰٪ بود که درصد کاهش شدت خارش توسط هیدروکسی‌زین بالاترین و با کتوتیفن پایین‌ترین مقدار به دست آمد.

Peer و همکاران به بررسی اثر نالتروکسان جهت کنترل خارش بیماران دیالیزی پرداختند. در این مطالعه کاهش شدت خارش براساس معیار (Visual Analogue Scale) VAS، ۲۹/۲٪ بوده است [۹].

اگر چه معیارهای مورد استفاده جهت ارزیابی خارش در مطالعه ما متفاوت بوده است، ولی نتایج حاکی از اثربخشی بهتر هیدروکسی‌زین و کمتر کتوتیفن و کلرفنیرآمین نسبت به نالتروکسان می‌باشد.

آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای قدیمی با تجربه بالینی زیاد، عوارض جانبی شناخته شده، قیمت ارزان و در دسترس برای اکثر بیماران می‌باشند. نالتروکسان داروی جدیدتری بوده که اگر چه به ظاهر عوارض کمتری نسبت به آنتی‌هیستامین‌ها دارد، ولی برخی از عوارض آن همچون هپاتوتوکسیسیته (اگر چه نادر می‌باشد)، خطرناک و برخی از عوارض نیز شناخته نشده است. به علاوه، تجربه بالینی با این دارو به اندازه

(خشک یا مرطوب بودن) و عدم وجود معیارهای کلی دقیق جهت ارزیابی خارش از جمله عوامل مخدوش کننده در ارزیابی شدت خارش بیماران می باشد [۱۳].

در این تحقیق سعی شد در طول مدت مطالعه، نوع دیالیز، تعداد دفعات دیالیز در هفته و نوع فیلترهای مورد استفاده ثابت باشد. ولی رژیم غذایی، وضعیت کم خونی، دریافت یا عدم دریافت فرآورده های آهن و اریتروپویتین و طبیعت ذاتی پوست از عواملی بود که مداخله در آنها بسیار مشکل و در برخی موارد غیر ممکن بود.

در نهایت پیشنهاد می گردد، جهت انجام مطالعه دقیق تر، طول مدت مطالعه، طولانی تر شده و عوامل مداخله کننده تا حد ممکن کاهش یابد.

هیدورکسی زین و کلرفنیروآمین علاوه بر اثرات آنتی هیستامینی، دارای اثرات سداتیو و آنتی کلینرژیکی نیز می باشند. اثرات سداتیو این داروها می تواند در بهبود اثرات ضدخارش این داروها نقش داشته باشد ولی اثرات آنتی کلینرژیکی با کاهش تعریق پوستی باعث خشکی بیشتر پوست و تشدید خارش می شود. این دو دارو دارای اثرات آنتی کلینرژیک یکسان هستند ولی اثرات سداتیو هیدورکسی زین بیشتر از کلرفنیروآمین است که شاید بتوان اثر بهتر هیدورکسی زین در مقایسه با کلرفنیروآمین در کنترل خارش بیماران را توجیه نمود [۱۲].

وضعیت تغذیه ای و نوع ماده غذایی دریافتی، سطح سرمی آهن و وضعیت آنمی، نوع دیالیز و تعداد بار دیالیز در هفته، نوع فیلترهای مورد استفاده در دیالیز، طبیعت ذاتی پوست فرد

Efficacy of anti-pruritis drugs in chronic renal failure: a comparative study

H. Khalili^{1*}
S. Dashti¹
P. Ahmad Poor¹
M. Haji Babaei¹
F. Abdollahi³

1. Department of Clinical Pharmacy,
School of Pharmacy, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Pruritus is one of the most common problems in patients suffering chronic renal failure. Twenty five - 35% of predialysis patients and 60-80% of patients during dialysis complain pruritus.

The exact pathophysiology of pruritus is unknown; however, some possible interactive factors include: histamine release from mast cells and basophiles, uremic skin, cutaneous mast cells proliferation, adipose cells atrophy, electrolyte imbalance, and accumulation of bile acids. Since histamine is the main proposed mediator in pruritus, the goal of this study was to evaluate the role of antihistamines in controlling of pruritus of patients with chronic renal failure. This study was done as a before - after study during one year period in dialysis department of Imam Khomeini hospital.

Methods: Thirty patients complied with inclusion criteria were entered in the study. Treatment strategy was: 2 weeks treatment with hydroxyzine 25 mg TDS, followed by one week wash-out period, then 2 weeks ketotifen therapy 1mg BID and finally two weeks treatment with chlorpheniramine 4mg BD following one week washout period after ketotifen therapy. Pruritus severity before and after each treatment period was evaluated with Pruritus Severity Score (PSS) chart.

Results: The mean PSS reduction by hydroxyzine, ketotifen and chlorpheniramine, were 33%, 4.5% and 20%, respectively.

Conclusion: PSS improvement with hydroxyzine and chlorpheniramine was statistically significant ($p < 0.001$). However, ketotifen induced pruritus reduction was not considerably significant.

Keywords: Chronic renal failure, pruritus, antihistamine

* School of Pharmacy, Ghods Ave.
Tehran, Iran, Tel: +98(21)66959090-2168
E-mail: khalilih@sina.tums.ac.ir

References

1. Urbonas A. Uremic pruritus: an update. *Am J Nephrol* 2001;2:343-50.
2. Leslie RB, John D. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *Dermatology* 2000; 43: 975-990.
3. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacchi G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentration during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 362:969-74.
4. Gilchrist BA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Ann Intern Med* 1979; 18:741-8.
5. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double blind trial. *Nephrol* 1994; 67: 270-273.
6. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000; 20: 802-803.
7. Legroux-Crespel E. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology* 2004; 208: 326-30 .
8. Mettang T, Christiane PA, Mark AD. Uremic pruritus – new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplan* 2002; 17: 1558-1563 .
9. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Laina A. Randomised crossover of naltrexone in uremic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552- 54.
10. Mettang T, Fritz P, Machleidt C, Hubel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34: 136-41.
11. Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
12. Herman SM, Vander RB. Antihistamines in the treatment of dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 467-73.
13. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 413-419.