اثر گرانیسترون خوراکی در خارش بیماران اورمیک

دکتر پوران لایق[۱] ، دکتر محمدجواد مجاهدین[۲] ، دکتر پریسا امامقلی تبار ملکشاه[۳] ، دکتر فاطمه ناظمیان[۴] ، دکتر فرزانه شریفی پور[۴] ، محمد واحدیان[۵]

۱-استادیار گروه پوست، ۲- دانشیار گروه نفرولوژی، ۳-دستیار گروه پوست، ۴- استادیار گروه نفرولوژی، ۵- کارشناس آمار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

زمینه و هدف : خارش اورمیک شکایتی شایع و عذاب آور در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی است. سروتونین و هیستامین از مدیاتورهای احتمالی این پدیده در نظر گرفته می شوند. گرانیسترون نوعی مهارکننده قوی و انتخابی گیرنده های ۵- هیدروکسی تریپتامین است که مصرف رایج آن در کنترل تهوع حاصل از شیمی درمانی است. مطالعه های چندی در رابطه با تأثیر اندانسترون در خارش اورمیک موجود است و گزارش از یک مورد بهبودی خارش اورمیک با گرانیسترون نیز وجود دارد. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر گرانیسترون در درمان خارش اورمیک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی تحت دیالیز است.

روش اجرا : ۱۴ بیمار اورمیک تحت همودیالیز دارای خارش متوسط و شدید وارد این مطالعه شدند و به مدت یک ماه با ۱ میلی گرم روزی دو بار از قرص گرانیسترون تحت درمان قرار گرفتند. در طول درمان شدت خارش بیماران دو بار در روز با استفاده از یک پرسش نامه نمره بندی شده مجدداً ارزیابی می شد.

یافته ها: ۷۷٪ بیماران به درمان با این دارو جواب دادند به طوری که در روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۸ درمان، متوسط امتیاز خارش به ترتیب ۲۳ (طیف ۴۰-۱۱)، ۱۶ (طیف ۳۵-۸) و ۸ (طیف ۳۵-۰) بود در حالی که در بدو درمان این میزان ۳۱ (طیف ۳۵-۲۰) بود (p= ۰/۰۳) . در انتهای هفته چهارم درمان خارش در ۷ بیمار محو شد و در ۳ بیمار خفیف بود، این اثر در طول دوره درمان ثابت باقی می ماند. بررسی های کلینیکی و آزمایشگاهی هیچ گونه عوارض جانبی را نشان ندادند.

نتیجه گیری: گرانیسترون می تواند در درمان خارش مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیزمؤثر باشد.

واژه های کلیدی : گرانیسترون، همودیالیز، دیالیز صفاقی، خارش

وصول مقاله : ۸۵/۴/۱۴ پذیرش: ۸۵/۱۰/۳ فصلنامه بیماری های پوست بهار ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۱): ۲۰-۲۵

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه یکی از مهم ترین علل خارش ناشی از بیماری های سیستمیک است. این عارضه گرچه در این بیماران کشنده نیست اما بسیار آزاردهنده بوده و بر کیفیت زندگی مبتلایان تأثیر گذار است. شیوع خارش در بیماران اورمیک ۹۰-۲۵٪ است(۱). در حالی که اتیولوژی آن هنوز نامعلوم است و هیچ تئوری هنوز به طور کامل قادر به توضیح تمام موارد ابتلا نیست (۳و۲). درصد اندکی از مبتلایان (۱۴-۶٪) به نوع شدید این پدیده مبتلایند(۵و۴).

اختلال های متابولیک چندی که به طور شایع همراه با اورمی دیده می شوند در پاتوژنز این نوع خارش مؤثر دانسته شده اند(۶).

هیستامین و سروتونین از مدیاتورهای احتمالی هستند (۹-۷و۵). گرچه درمان با آنتی هیستامین H1 فقط در برخی مبتلایان

مؤلف مسوول : دکتر پوران لایق – گروه پوست ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

پست الکترونیک: pouran_layegh@yahoo.com

مؤثر بوده است (۱۰و۹).

از آن جا که علت این نوع خارش ناشناخته است، روی کردهای درمانی زیادی که البته اکثر موارد نیز تجربی بوده اند، مورد استفاده قرار گرفته اند اما در مقدار کمی از بیماران مؤثر بوده اند (۱۴-۱۰).

آنتاگونیست های رسپتورهای هیدورکسی تریپتامین ۳ (5HT3) به ویژه اندانسترون در درمان خارش اورمیک با درجه های مختلفی از موفقیت مورد استفاده قرار گرفته اند (۲۳-۱۸).

یکی دیگر از آنتاگوسیت های قوی و انتخابی رسپتورهای 5HT3 با تمایل اندک یا ناچیز برای سایر رسپتورهای اوپیوئیدی، هیستامینیک، بنزودیازپین ها، آدرنرژیک و دوپامینرژیک، گرانیسترون است(۲۵و۲۴) که کاربرد اصلی و رایج آن برای رفع تهوع و استفراغ حاصل از کموتراپی است. این دارو متابولیزم کبدی دارد و تداخل های دارویی آن با دیگر داروها بسیار اندک و مصرف آن در بیماران نارسایی کلیه بی ضرر است (۲۶).

با توجه به این نکات بر آن شدیم تا به بررسی اثر داروی مزبور در بیماران اورمیک مبتلا به خارش با شدت متوسط وشدید بپردازیم.

روش اجرا

در این مطالعه که به شکل کارآزمایی بالینی باز بدون گروه شا هد صورت گرفت، پس از تأیید طرح از سوی کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تمام بیماران تحت دیالیز صفاقی (CAPD) و همودیالیز (HD) که بیش از ۶ هفته از بروز خارش شان می گذشت، در مراکز وابسته به این دانشگاه با استفاده از پرسش نامه ای در مورد میزان خارش و خشکی پوست در بدو دیالیز و زمان مطالعه تحت بررسی قرار گرفتند.

در صورت وجود هم زمان بیماری پوستی دارای خارش، یا علت دیگر متابولیک توجیه کننده خارش و نیز نبود همکاری کافی و لازم، بیماران از مطالعه حذف می شدند.

از ۱۰۰ بیمار تحت HD ، ۹۳ نفر و از ۳۹ بیمار تحت CAPD ، ۳۴ نفر به پرسش نامه پاسخ دادند. سپس با استفاده از متد پیشنهادی DUO (۲۷و۵) و Mettang (جدول شماره ۱) شدت خارش، تعیین شد و بیماران دارای خارش متوسط تا شدید (نمره بالای ۱۶) که به داروهای آنتی هیستامینیک (شربت هیدروکسی زین، ۱۰ سی سی ۳ بار در روز حداقل به مدت ۳ ماه) پاسخ نداده بودند، پس از یک دوره فاصله ۲ هفته ای بدون درمان، وارد مطالعه شدند. از آن جا که بیماران تحت CAPD، یا خارش نداشتند یا شدت خارش اندکی داشتند در نهایت فقط ۱۴ بیمار تحت HD با گرانیسترون خوراکی به میزان ۱ میلی گرم در دو نوبت روزانه، به مدت یک ماه تحت درمان قرار گرفتند. هم چنین پرسش نامه خارش، قبل از شروع درمان و در روزهای ۱و۳و۵و۷ و سپس هر هفته تا پایان دوره درمان توسط بیماران تکمیل شد. در انتها یافته های این پرسش نامه ها و پارامترهای کلینیکی و بیوشیمیایی بررسی شده در طول درمان (شامل هموگلوبین، هماتوکریت، اوره، کراتی نین، پتاسیم، سدیم، کلسیم تصحیح شده بر اساس پروتئین، فسفر، کلسیم، حاصل ضرب $Ca \times P$ ، اسید اوریک، هورمون پاراتورمون، آلکالن فسفاتاز ، پروتئین کلی، آلبومین، کلسترول و تری گلیسیرید) با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون Repeated Measurement مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها

از آن جا که بیماران تحت CAPD یا خارش خفیف داشتند یا بدون خارش بودند، فقط ۱۴ بیمار تحت HD با خارش متوسط تا شدید تحت درمان با گرانیسترون قرارگرفتند.

در این گروه بهبود قابل توجهی دراحساس خارش دیده شد و شدت خارش از هفته اول رو به کاهش نهاد.

میزان کاهش درشدت خارش بیماران تا هفته چهارم درمان

جدول شماره ۱- معیار نمره دهی به شدت خارش

	صبح	بعداز ظهر	شب	کل
دوره	۱	۱	۱	۳
شدت	۵	۵		۱۰
توزیع	۵	۵		۱۰
تکرار	۵	۵		۱۰
خواب			۱۰	۱۰
بیداری			۵	۵
کل	۱۶	۱۶	۱۶	۴۸

جدول شماره ۲- اثر نمره خارش بیماران اورمیک تحت همودیالیز (به دنبال درمان با گرانیسترون)

امتیاز خارش	قبل از درمان	هفته اول	هفته دوم	هفته چهارم
میانگین ± انحراف معیار	۳۱/۵±۸/۱	۲۳±۸/۸ *	۱۶/۴±۹/۱ *	۸±۱۱ *
طیف	۲۰-۴۴	۱۱-۴۰	۸-۳۵	۰-۳۵

* آزمون Repeated Measurement بیانگر تفاوت معنی دار در هفته های سه گانه ارزیابی درمان می باشد(p=۰/۰۳).

در جدول شماره ۲ نشان داده شده که بیان گر کاهش پیش رونده شدت خارش در مبتلایان است به طوری که در انتهای هفته چهارم درمان، خارش در ۷ بیمار ناپدید و در ۳ بیمار به حد خفیف رسید و این تغییر در طول درمان ثابت ماند. هم چنین ارزیابی های هفتگی بالینی و آزمایشگاهی بیماران هیچ گونه عوارض جانبی را نشان ندادند.

بحث

خارش و خشکی پوست از شایع ترین تظاهرهای پوستی بیماران کلیوی پیش رفته و دیالیزی، از هر دو نوع همودیالیز یا صفاقی است.

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی خارش اورمیک هنوز مبهم و احتمالاً مولتی فاکتوریال است.

به نظر می رسد که هیستامین در ترکیب با فاکتورهای دیگر در پاتوژنز خارش اورمیک نقش مهمی دارد (۳۳و۳۲و۱۶و۱۱و۱۵و۸و۵). گر چه این مورد در برخی مطالعه ها به اثبات نرسیده است (۳۳و۵).

در یک مطالعه تجربی سروتونین پس از تزریق به همراه پروستاگلاندین به ایجاد خارش منجر شد(۹) و به نظر می رسد که در تظاهر خارش اورمیک نقشی غیرمستقیم داشته باشد.

هم چنین Ketotifen که نوعی داروی آنتی سروتونینرژیک و ثبات دهنده غشا ماست سل است، در کنترل خارش برخی بیماران مؤثر بوده است (۱۶و۱۵). از طرفی، گزارش های چندی،

از تأثیر ضد خارش ondansetron که آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای 5HT3 است در بیماران اورمیک وجود دارد (۳۴و۲۳-۱۸).

گر چه عموماً آنتاگونیست های رسپتور 5HT3 تأثیر یک سان و عوارض مشابه دارند، اما از نظر فارماکولوژی، فارماکوکینتیک و طول مدت اثر با یک دیگر متفاوتند.

داروی دیگر این خانواده، Granisetron است که نوعی مهارکننده ی قوی و بسیار انتخابی رسپتورهای 5HT3، در سیستم عصبی محیطی و مرکزی است و مصرف گسترده آن در کنترل تهوع و استفراغ حاصل از رادیوتراپی و کموتراپی است (۳۷و۳۵). این دارو بدواً توسط آنزیم های سیتوکروم پی 3A (CYP3A) متابولیزه می شود و بر سایر آنزیم های سیتوکروم P بی تأثیر است و سبب مهار آن ها نمی شود(۳۶). گر چه به نظر می رسد که این دارو با سایر داروهای مؤثر بر آنزیم CYP3A تداخل داشته باشد ولی تاکنون، تداخل اثری از این دارو، گزارش نشده است(۳۷).

هم چنین تجویز این دارو در بیماران با نارسایی کلیه به تنظیم دوز آن نیاز ندارد(۳۸).

جز یک گزارش مورد موفق از تأثیر این دارو در خارش شدید در یک بیمار همودیالیزی، مطالعه دیگری در این مورد صورت نگرفته است(۲۴).

بنابراین یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر، دست یابی به روش درمانی جدیددر کنترل خارش بیماران اورمیک است.

طبق این مطالعه، برای کنترل خارش اورمیک بیماران همودیالیزی از داروی Granisetron با دوز پایین یک میلی گرم دوبار در روز بهره گرفته شد و نتایج آن نیز رضایت بخش بود. چرا که شدت خارش به طور پیش رونده ای رو به کاهش نهاد و نهایتاً در انتهای هفته چهارم درمان در ۷ بیمار، خارش از بین رفت ضمن این که هیچ گونه عوارض جانبی یا مشکلی برای بیماران ایجاد نشد. تأثیر مفید گرانیسترون در کنترل خارش بیماران همودیالیزی مؤید این ادعاست که سروتونین به تنهایی یا در ترکیب با هیستامین به همراه یا بدون سایر فاکتورها در پاتوفیزیولوژی خارش اورمیک، نقش اساسی دارد.

با وجود این که نتایج این مطالعه مقدماتی در کنترل خارش بیماران همودیالیزی جالب توجه و بی ضرر به نظر می رسد با این حال برای اثبات تأثیر قطعی این دارو مطالعه ای دوسویه کور، تصادفی و کنترل شده ضروری خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این بررسی پس از تأیید توسط شورای پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و با بودجه تخصیص یافته این معاونت به اجرا درآمد.

References

1-Balaskas EV, Oreopoulos DG. Uremic pruritus (part I). Dial Transpl 1992; 21: 192-205,244.

2-Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC. Uremic pruritus-an update. Am J Nephrol 2001; 21: 343-50.

3-Scepietowski JC, Sikora M, Kusztal M, et al. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. J Dermatol 2002; 29: 621-26.

4-Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, et al. Pruritus in continous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Perit Dial Int 1993; 13(suppl 2): 527-32.

5-Mettang T, Fritz P, Weber J, et al. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): The role of plasma histamine and skin mast cells. Clin Nephrol 1990; 34: 136-41.

6-Greaves MW. Pathophysiology and clinical aspects of pruritus. In: Freedberg IM, Eisen AZ. Wolff K, et al(eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. USA: McGraw-Hill Company, 2003: 399-405.

7-Stockenhuber F, Kurz RW, Sertl K, et al. Increased plasma histamine levels in uremic pruritus. Clin Sci 1990; 79: 477-82.

8-Gill DS, Fonseca VA, Barradas MA, et al. Plasma histamine in patients with chronic renal failure and nephrotic syndrome. J Clin Pathol 1991; 44: 243-45.

9-Mettang T, Pauli-Magnus C, Ascher DM. Uremic pruritus-new perspectives and insights from recent trials. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1558-63.

10-Balakas EV, Oreopoulos DG. Uremic pruritus (part II). Dial Transplant 1992; 21: 278,282-84.

11-De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, et al. Reliet of pruritus and decrease in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. N Engl J Med 1992; 326: 969-74.

12-Balaskas EV, Uldall RP. Erythropoeitin treatment does not improve uremic pruritus. Perit Dial Int 1992; 12: 330-31.

13-Silva SRB, Viana PCF, Lugon NV, et al. Thalidomide for treatment of uremic pruritus: A crossover randomized double-blind trial. Nephron 1994; 67: 270-73.

14-Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A, et al. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. Nephron 1995; 70: 193-96.

15-Dimcovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, et al. Uremic pruritus and skin mast cell. Nephron 1992; 61: 5-9.

16-Francos GC, Kauh YC, Gitllen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia: Effects of Ketotifen on pruritus. Int J Dermatol 1991; 30: 884-89.

17-Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB. Pruritus. A review. Acta Derm Venereol 2003 (Suppl 213): 5-32.

18-Schworer H, Ramadori G. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. Clin Invest 1993; 71: 659-62.

19-Andrews PA, QuanV, Ogg CS. Ondansetron for symptomatic relief in terminal uremia. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 140.

20-Kerr PG, Argiles A, Mion C. Whole blood serotonin levels are markedly elevated in patients on dialytic therapy. Am J Nephrol 1992; 12: 14-18.

21-Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, et al. Ondansetron therapy for uremic patients in hemodialysis. Am J Kidney Dis 2000; 35: 827-31.

22-Murphy M, Reaich D, Pai P, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of ondansetron in renal itch. Br J Dermaol 2003; 148: 314-17.

23-Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, et al. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. Nephron 1998; 78: 395-402.

24-Albares MP, Betlock I, Guijarro I, et al. Severe pruritus in a haemodialysed patient; dramatic improvement with granisetron. Br J Dermatol 2003; 148: 376-77.

25-Blower P. A pharmacologic profile of oral granisetron (Kytril tablets). Semin Oncol 1995; 22 (Suppl 10): 3-5.

26-Dilly S. Granisetron (Kytril) clinical safety and tolerance. Semin Oncol 1994; 21 (Suppl 5): 10-14.

27-Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. Nephron 1987; 47: 179-83.

28-Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, et al. Pruritus in hemodialysis patients. BMC Dermaol 2005; 24: 1-7.

29-Nielson T, Hemmeloff Anderson KE, Kristiansen J. Pruritus and xerosis in patients with chronic renal failure. Dan Med Bull 1980; 27: 269-71.

30-Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, et al. Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron 1985; 40: 316-21.

31-Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Lings LE. Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. Acta Med Scand 1988; 224: 55-60.

32-Young A JR, Sweeney E, David D, et al. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. NY State J Med 1973; 73: 2670-74.

33-Stockenhuber F, Sunder-Plassmann G, Blacke P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure. N Engl J Med 1987; 317: 386.

34-Weishaar E, Dunker N, Rohl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5-HT3 receptor antagonists and antihistamine in haemodialysis patients. Exp Dermatol 2004; 13: 298-304.

35-Prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced emesis: result of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Am Oncol 1998; 9: 811-19.

36-Bloomer JC, Baldwin SJ, Smith GJ, et al. Multiple forms of cytochrome P450 are involved in the metabolism of ondansetron in humans. Drug Metab Dispos 1995; 23: 1225-30.

37-Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, et al. Modification of pharmacokinetic of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 1-4.

38-Aapro M. Granisetron: An update on its clinical use in the management of nausea and vomiting. The Oncologist 2004; 6: 673-86.