

تأثير العلاج بالغايبانتين (GABAPENTIN) في علاج الحكّة لدى المرضى الخاضعين للتحال الدموي في مشفى الأسد الجامعي.

الدكتورة فوز حسن*

(تاريخ الإيداع 23 / 6 / 2014. قُبِلَ للنشر في 8 / 7 / 2014)

□ ملخّص □

تعد الحكّة من أكثر الأعراض إزعاجاً للمرضى المصابين بالداء الكلوي الانتهائي، وهي تصيب 60% من المرضى الخاضعين للتحال الدموي
يهدف البحث إلى تحديد فعالية الغابابنتين بجرعة 200 مغ مرتين بالأسبوع (في نهاية كل جلسة تحال) لدى المرضى الذين يعانون من الحكّة والخاضعين للتحال الدموي.
أدرج في البحث المرضى الذين أعمارهم فوق 18 سنة والخاضعون للتحال الدموي منذ أكثر من ثلاثة أشهر، ويعانون من الحكّة اليوريميائية، وذلك بعد إيقاف كل العلاجات الخاصة بعلاج الحكّة لديهم لمدة أسبوع على الأقل.
الدراسة هي تجربة علاجية مزدوجة التعمية تم إعطاء الغابابنتين 200 مغ مرتين بالأسبوع لمدة أربع أسابيع، ثم نافذة علاجية (إيقاف العلاج) لمدة أسبوع، ومن ثم خضع المرضى للعلاج بالدواء الشاهد، ودوماً بطريقة عمياء، تم الكشف عن الدوائين في نهاية العلاج وبعد إجراء الدراسة الإحصائية من قبل اختصاصي في الإحصاء (أ. د. رافع شعبان - كلية الطب).
تم تقييم الحكّة بعيار (VAS).
أثبتت هذه الدراسة المصغرة وجود تأثير إيجابي وفعال للعلاج بالغايبانتين بجرعة 200مغ مرتين بالأسبوع في نهاية جلسة التحال الدموي، على الحكّة اليوريميائية، مقارنةً بالدواء الشاهد (Loratadine).

الكلمات المفتاحية: غابابنتين - الحكّة اليوريميائية

* أستاذة مساعدة - قسم الأمراض الجلدية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients

Dr. Fouz Hassan*

(Received 23 / 6 / 2014. Accepted 8 / 7 / 2014)

□ ABSTRACT □

Uremic Pruritus is one of the most common and frustrating symptom experience by patients with end-stage renal disease. Approximately 60% of dialysis patients experience pruritus, sometimes worse during the dialysis session.

The aim of this study was to determine the effect of gabapentin, 200 mg twice a week (after each hemodialysis session), on uremic pruritus.

Patients older than 18 years who have undergone hemodialysis for more than three months will be enrolled in this double-blind clinical trial.

The patients will be assigned to receive Gabapentin 200 mg following hemodialysis (twice a week) for a period of four weeks, and after a washout week, they will receive the antihistamines for another four weeks.

The patients will be asked to evaluate the severity of their pruritus using a visual analogue scale (VAS).

Our results assured the efficacy of Gabapentin in the treatment of uremic pruritus, in comparison with Loratadine.

Keywords: Uremic Pruritus, Gabapentin.

*Assistant Professor, department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تعد الحكمة من أكثر الأعراض المضمنية والمتعبة التي يمكن أن يصاب بها فئة المرضى المصابين بالداء الكلوي الانتهائي، إذ تشير الدراسات إلى أن نسبتها تصل لـ 60% من المرضى الخاضعين للتحال الدموي، ويمكن أن تزداد سوءاً في أثناء جلسة التحال¹.

لا يوجد حتى الآن مفهوم واضح المعالم لآليتها الإراضية، لكن من المؤكد أن هناك مجموعة من العوامل التي تسهم في حدوث هذا العرض الصعب والمعقد على الكثير من العلاجات المستخدمة.

أهم هذه العوامل²:

- فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.
- فرط فوسفات الدم.
- زيادة ترسب فوسفات الكالسيوم على مستوى الجلد.
- جفاف الجلد.
- التحال غير الكافي.
- فقر الدم.
- عوز الحديد.
- الالتهاب الجهازى وارتفاع CRP.
- ارتفاع الهستامين.
- فرط حساسية لبعض المواد المستخدمة في عملية الديليزة...

أهمية البحث وأهدافه:

منذ عدة عقود، تزداد حالات المرضى المصابين بالداء الكلوي الانتهائي، وذلك بفضل تطور الطب التشخيصي، والطب التداخلي، فمنذ أن دخلت أجهزة التحال الدموي لخدمة هذه المجموعة المرضية، تزداد باطراد عينة المرضى المحتاجين لهذه الطريقة العلاجية إما كمرحلة مؤقتة باتجاه مرحلة ازدياد الكلى، أو كبديل علاجي دائم يطيل فترة حياة المصابين بالداء الكلوي الانتهائي الذي يتطلب هذه الطريقة التداخلية البديلة التي تعمل عمل الكلى المتوقفة عن العمل.. ومع هذا التطور، تزداد أيضاً الاختلاطات والأعراض لدى هذه الفئة المرضية، وأهمها الحكمة اليوريميائية.

تشير الدراسات إلى نسبة حدوث تتراوح بين 50-20%^{1,2} من مرضى الداء الكلوي الانتهائي يصاب بالحكمة اليوريميائية، وتصل في بعض الدراسات إلى 60%، وهي غالباً ما تسبب معاناة طويلة الأمد لهم.

وكما أسلفنا عن إراضية الحكمة غير المحددة بعد، كذلك فإن تدبير وعلاج هذا العرض ما يزال بعيداً عن السيطرة، ولا تزال الدراسات تنشر في الأدب الطبي للمحاولة للوصول لعلاج ناجع للحكمة اليوريميائية.

تقسم العلاجات المقترحة عبر هذه الدراسات إلى فيزيائية: مرتبطة بالديليزة إذ إن الديليزة غير الكافية يمكن أن تكون مسؤولة عن تفاقم الحكمة، لذلك لا بد من تنظيم نظام ديليزة يحقق تصفية كرياتينين مناسبة، وعلاجات موضعية وأخرى جهازية^{3,4,5}.

تبدأ بعلاجات موضعية تشمل الستيروئيدات الموضعية والمطريات، ومن ثم الجهازية بمضادات الهيستامين، والستيروئيدات الجهازية وغيرها.

وصف أيضاً 0.1%، 0.03% Tacrolimus، على شكل مرهم، إذ أبدى تحسناً ملحوظاً. جرب العلاج بالأشعة فوق البنفسجية UVB لها تأثير جيد أيضاً في علاج الحكة اليوريمائية. تقترح دراسات حديثة العلاج بالجابانتين والبريغالين^{5,6,7,8} في الحكة اليوريمائية، وهي أدوية تفيد في آلام الاعتلالات العصبية، إذ اقترحت إحدى الدراسات الجابانتين بجرعة 3/300 mg مرات بالأسبوع، واقترحت أخرى 3/100 mg مرات بالأسبوع، وكانت كلتا التجريبتين مفيدتين.

كما اقترح أيضاً البريغالين (3/25 mg مرات بالأسبوع) في حال عدم تحمل الجابانتين لكن دون استجابة معادلة. وفي دراسة أخرى كان التحسن في نصف الحالات في الجرعة اليومية منه.

يبدو أن الشفاء الكامل من الحكة لن يتحقق إلا مع زرع الكلية
نحاول في هذا البحث، تقديم تجربتنا الصغيرة بالمعالجة بدواء Gabapentin بجرعة 200mg مرتين بالأسبوع في نهاية جلسة التحال، ومعرفة تأثيرها في تهدئة الحكة اليوريمائية، وذلك من أجل دعم ما ينشر بالأدب الطبي حول هذا الموضوع أو نفيه من ناحية، ولتقديم الفائدة لمرضانا من ناحية ثانية.

طرائق البحث ومواده:

عينة البحث: شملت عينة البحث مرضى الداء الكلوي الانتهائي الخاضعين للتحال الدموي في شعبة أمراض الكلى في مشفى الأسد الجامعي، وقد شملت 16 مريضاً مصاباً بالحكة اليوريمائية.

معايير الإدخال:

- أن يكون المريض خاضعاً للتحال الدموي منذ أكثر من ثلاثة أشهر.
- أن تكون المريض خاضعاً لنظام ديلزة مضبوط (النظام في الشعبة جليستان بالأسبوع).
- إيقاف جميع الأدوية الموصوفة للحكة اليوريمائية لمدة لا تقل عن أسبوع قبل البدء بالدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- استبعاد من الدراسة المرضى غير الملتزمين بمواعيد جلساتهم.
- غير الملتزمين بشروط الدراسة من حيث عدم تناول أي دواء آخر غير الدواء الموصوف.
- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب للأدوية المعطاة أثناء الدراسة.

منهجية البحث:

تم إجراء هذه الدراسة في الفترة الممتدة بين 26/10/2013 و 30/12/2013. شملت الدراسة 16 مريضاً مصاباً بالداء الكلوي الانتهائي (13 ذكراً و 3 إناث) معالجين بالتحال الدموي لمدة تزيد عن ثلاثة أشهر، وكل منهم يخضع لجلسة تحال أسبوعياً ويعانون من الحكة، إذ تمت زيارة المرضى في قسم الكلية الصناعية واستجواب كل منهم وملء استمارة خاصة بالبحث، طلب من كل مريض تحديد قيمة (نسبة مئوية) للحكة وفق مشعر⁹ (VAS) Visual Analogue Score.

خطة التحليل الإحصائي:

- وصف المرضى المشاركين في هذه الدراسة.
- مقارنة مستوى الحكة بعد تناول المعالجة الأولى مع مستوى الحكة في بداية الدراسة.
- مقارنة مستوى الحكة بعد تناول المعالجة الثانية مع مستوى الحكة في بداية الدراسة.
- القوانين والأساليب الإحصائية المستخدمة: تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:
- تمت مقارنة مستوى الحكة بعد تناول المعالجة مع مستوى الحكة في بداية الدراسة باستخدام اختبار t للبيانات المزدوجة paired t student test. الفروق عند عتبة الدلالة $P \text{ value} \leq 0.05$ اعدت مهمة إحصائياً.
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata وبإشراف اختصاصي** مستقل بتحليل البيانات.

النتائج والمناقشة:

كانت النتائج كما يلي:

خصائص عينة المرضى:

يظهر الجدول رقم 1 خصائص المرضى الستة عشر المشاركين في الدراسة. معظم المرضى كانوا ذكوراً (أكثر من 80%)، تراوحت أعمار المرضى بين 22 و 78 سنة بمتوسط قدره 54 سنة تقريباً وانحراف معياري قدره 18 سنة.

الجدول رقم 1: الخصائص الديموغرافية للمشاركين في الدراسة			
النسبة المئوية	التكرار		
18.75	3	F	الجنس
81.25	13	M	
	54.38	المتوسط	العمر (السنة)
	18.06	الانحراف المعياري (SD)	
	78-22	القيمة الدنيا- القيمة العظمى	

تطور شدة الحكة أثناء الدراسة:

يبين الجدول 2 تطور شدة الحكة المقاس بمشعر VAS خلال تطوري المعالجة، وأثناء النافذة العلاجية

الجدول رقم 2: تطور مستوى الحكمة عند مرضى التحال بعد المعالجة

P value	الانحراف المعياري	متوسط مشعر الحكمة	الأسبوع	المعالجة
-	0.15	0.70		قبل البدء بالمعالجة
<0.0001	0.22	0.34	الأسبوع الأول	C1
<0.0001	0.21	0.27	الأسبوع الثاني	C1
<0.0001	0.23	0.23	الأسبوع الثالث	C1
<0.0001	0.28	0.21	الأسبوع الرابع	C1
-	0.14	0.60	الأسبوع الخامس	دون معالجة
0.0052	0.17	0.48	الأسبوع الأول	C2
0.0269	0.20	0.45	الأسبوع الثاني	C2
0.2281	0.22	0.52	الأسبوع الثالث	C2
0.4721	0.22	0.55	الأسبوع الرابع	C2

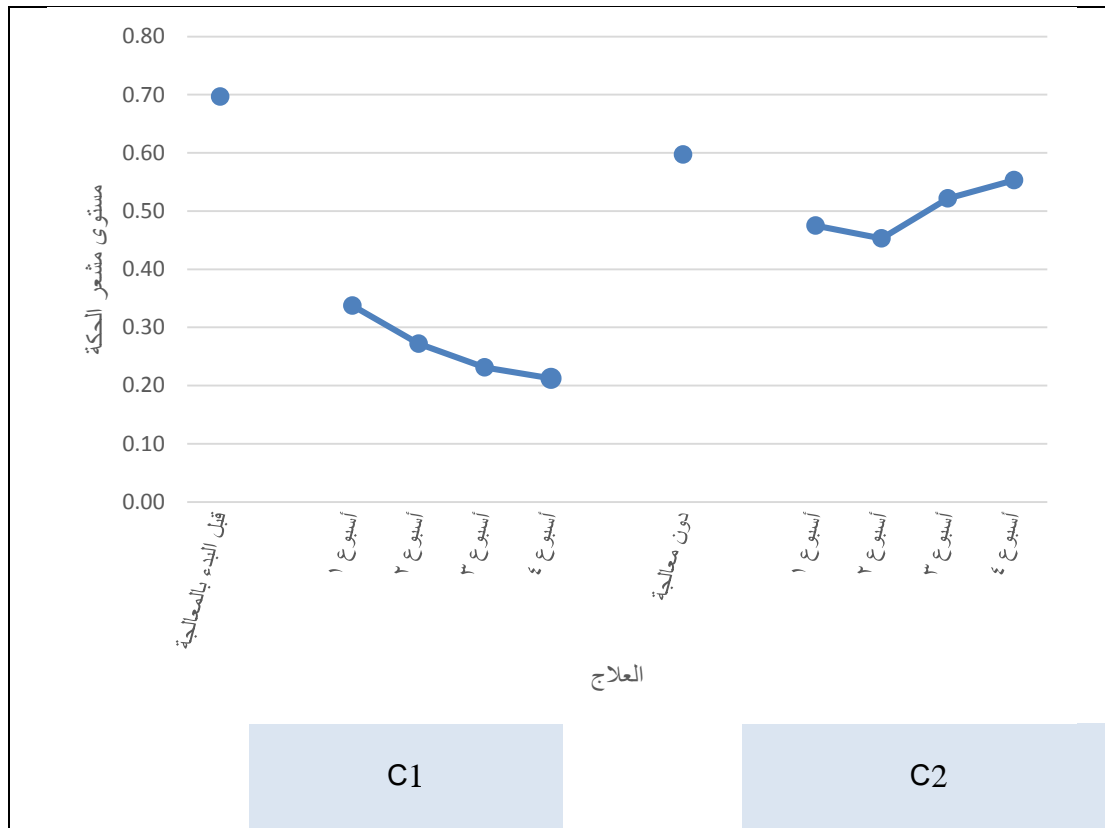
- انخفض مستوى الحكمة عند مرضى التحال من متوسط قدره 0.7 (الانحراف المعياري 0.15) قبل البدء بتطبيق المعالجة الى متوسط قدره 0.34 في الأسبوع الأول ($p < 0.0001$)، وتعرزز هذا الانخفاض خلال الأسابيع الثلاثة التالية ليصل الى متوسط قدره 0.21 (الانحراف المعياري 0.28) بعد أربعة أسابيع من العلاج بـ C1، ($p < 0.0001$).

- خلال الأسبوع الخامس الذي لم يطبق فيه أي علاج، عاود مستوى الحكمة للارتفاع ليصل الى متوسط قدره 0.6 (الانحراف المعياري 0.14)، لينخفض بعد تطبيق المعالجة C2 بشكل طفيف خلال الأسابيع الأربعة التالية (تراوح متوسط مستوى الحكمة بين 0.45 و 0.55)، (الشكل رقم 1).

- كان متوسط الانخفاض بمستوى الحكمة أثناء العلاج بـ C1 (مستوى الحكمة في الأسبوع الرابع - مستوى الحكمة قبل البدء بالعلاج C1) 0.48 (الانحراف المعياري 0.32) أعلى بشكل مهم إحصائياً من متوسط الانخفاض بمستوى الحكمة أثناء علاج المرضى بـ C2 (مستوى الحكمة في الأسبوع الرابع - مستوى الحكمة قبل البدء بالعلاج C2) وهو 0.04 (الانحراف المعياري 0.28)، ($p = 0.0001$).

- لم نلاحظ وجود علاقة بين انخفاض مستوى الحكمة وكل من العمر والجنس.

- بعد توزيع معطيات العينة على جداول للدراسة، تم الكشف عن أن C1 هو العلاج بالغايبانتين 200mg، و C2 هو العلاج باللوراتادين 10mg.



الشكل رقم 1: تطور مستوى الحكمة عند مرضى التحال خلال أسابيع تطبيق العلاجين

تبدي المعطيات السابقة وبعد الكشف عن الدواعين المعمين، تفوق الغابابنتينعلى اللوراتادين في علاج الحكمة اليوريميائية، ونلاحظ أن متوسط انخفاض شدة الحكمة لدى المرضى أثناء العلاج به اقترب من 50%، مما يدعم المنشورات في الأدب الطبي حول التعويل على هذا الدواء في تهدئة الحكمة لدى هذه المجموعة المرضية

تأثير الحكمة على نوعية الحياة: النوم والحياة الاجتماعية

من أصل 16 مريضاً كانت الحكمة مؤثرة ومسيئة لنوعية الحياة لدى: 13 مريضاً منهم.

التأثير على النوم فقط	التأثير على الحياة الاجتماعية فقط	على الاثنين معاً
لدى 9 مرضى	لدى مريض فقط	لدى 3 مرضى

بيدي الجدول السابق أهمية تأثير الحكمة بشكل خاص على النوم، مما يتعب المريض أكثر، ويتطلب العلاج الفعال.

علاقة الحكمة بأسباب القصور الكلوي: أهمل هذا المتغير بسبب صعوبة تحديد أسباب الداء الكلوي الانتهايي لدى معظم عينة المرضى.

المناقشة: من المؤكد أن هذه الدراسة المصغرة التي قمنا بها، قابلة للمقارنة مع ما نشر في السنوات الأخيرة حول هذا الموضوع، إذ اقتربت نتائجنا من نتائج دراسة كل من RAZEGHI الهندية، و NAINI الإيرانية، ودراسات أخرى منشورة في هذا المجال حتى^{4,5,6,7,8} 2012

تبين دراستنا كما الدراسات المنشورة المدرجة في المراجع اللاحقة، أن الغابابنتين يمكن أن يخفف بشكل فعال الحكة لدى المرضى اليوريميائيين، وبالعودة لهذه المراجع نجد أن القصة بدأت منذ عام 2003 إذ أظهر هذا الدواء وبعد دراسة مرجعية لأكثر من 150 ورقة بحثية أصيلة⁴، أنه فعال في آلام الاعتلال العصبي، والالتهابات العصبية، والحسية العصبية العائدة لأسباب وآليات متنوعة، مما دفع للاعتقاد بإمكانية أن يؤدي دوراً فعالاً في الحكة اليوريميائية، وفي دراسة تركية⁴ على 25 مريضاً خاضعاً للتحال، بإعطائهم الغابابنتين 300mg ثلاث مرات بالأسبوع في نهاية جلسات التحال الدموي كانت النتيجة تخفيفاً ملحوظاً وفعالاً للحكة لديهم، ودراسة أخرى⁵ Naini et al في 2007 قابلة للمقارنة مع دراستنا تم إعطاء 400 mg من الغابابنتين مرتين بالأسبوع في نهاية جلسات التحال، أبدت فعالية كبيرة في تخفيف الحكة لدى هؤلاء المرضى، وكما في دراستنا كان تحمل الدواء جيداً دون آثار جانبية تذكر.

تفسر فعالية الدواء بوجود ارتباط بين الاعتلال العصبي، والاضطراب الشاردي الاستقلابي الحادث في الحكة لدى اليوريميائيين، والغابابنتين يؤثر في قنوات شارة الكالسيوم، ويحصر جريان الكالسيوم في النهايات العصبية يمكنه أن يثبط الفعالية العصبية للنهايات العصبية، ومنع مجموعة من التفاعلات التي ستؤدي إلى الحكة.

كخلاصة نضيف إلى الأدب الطبي تجربتنا المتواضعة في دراسة تأثير الغابابنتين في علاج الحكة اليوريميائية، التي خلصنا بها إلى تأثير جيد لهذا الدواء في التخفيف من الحكة لدى هؤلاء المرضى.

أهم الصعوبات التي أثرت سلباً على سير التجربة العلاجية وأدت إلى استبعاد بعض الحالات:

- عدم تعاون بعض المرضى في الامتناع عن تناول أي دواء آخر خلال الدراسة من أجل الحكة.
- تسرب بعض الحالات التي كانت خاضعة للتجربة العلاجية بسبب وفاة المرضى بأسباب مختلفة تتعلق باختلاطات الداء الكلوي الانتهائي.

وأهم نقاط القوة، هي تجريب الدواء بجرعة أسبوعية كلية غير عالية قياساً بعدد جلسات التحال الأسبوعية لدينا التي لا توأكب المقياس العالمي (لدينا جلستان فقط، أما المقياس العالمي فهو ثلاث جلسات).

يذكر هنا أننا وبعد الانتهاء من التجربة العلاجية، والدراسة الإحصائية، وكشف الأدوية المعمية، أخذ المرضى يطالبون بالدواء C1 في نهاية جلسات التحال الدموي، لما لمسوه من تحسن أثناء العلاج به.

نخلص بهذه الدراسة إلى التوصيات الآتية:

- يمكن بناء على هذه الدراسة والدراسات المنشورة في الأدب الطبي أن يعتمد دواء GABAPENTINE بجرعة 200 MG وسطياً تعطى مرتين بالأسبوع في نهاية جلسات التحال الدموي، كدواء ذي فعالية جيدة يعتمد عليه في تخفيف الحكة اليوريميائية.

- نحتاج لتوثيق هذه الدراسة لدراسة تشمل عدداً أكبر من المرضى، تساعد في دعم النتائج التي تم التوصل

لها.

المراجع:

- 1- Scheinfeld N. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol* 2003;42:491-5. Bueller HA, Bernhard JD, Dubroff LM. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:227-8
- 2- Schwartz IF, Iaina A. Uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:834-9
- 3- Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschler DM. Uraemic pruritus: new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:558-63
- 4- Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, doubleblind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004
- 5- Naini AE, Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007 Sep;18(3):378-81.
- 6- Razeghi E, Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients, *Ren Fail.* 2009;31(2):85-90
- 7- Solak Y, Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology.* 2012 Nov;17(8):710-7
- 8- Marquez D, Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol.* 2012 Jun;34(2):148-52.
- 9- Wewers M.E. & Lowe N.K. (1990) A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 13, 227±236