

Effect of ondansetron on pruritus in hemodialysis patients

Mirnezami M^{1*}

1- Department of Dermatology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received:, Accepted:

Abstract

Background: Pruritus is the most distressing symptom in hemodialysis patients. Its etiology has not yet been delineated; thus, there are no good therapeutic options. Serotonin has been reported to be a mediator of uremic pruritus while ondansetron is a potent and selective inhibitor of 5-HT₃ receptors. The aim of this study was to evaluate the effect of ondansetron on uremic pruritus in hemodialysis patients.

Materials and Methods: In this randomized double-blind clinical trial, 70 patients undergoing hemodialysis with moderate and severe itching were enrolled. They were randomly divided into two groups: one group received ondansetron 8 mg three times daily and the other group was given loratadine 10 mg two times a day for 2 weeks. Pruritus scores were recorded by the patients and the mean scores were compared before and after intervention.

Results: Changes in VAS scores after treatment with ondansetron and loratadin were both significant (P=0.001), but the difference between ondansetron and loratadin was not significant (P=0.8).

Conclusions: The results showed that ondansetron was as effective as loratadin in controlling renal itch.

Keywords: Ondansetron, pruritus, renal dialysis, renal insufficiency

*Corresponding author:

Address: Department of Dermatology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Email: dr.mirnezami@arakmu.ac.ir

بررسی اثر اندانسترون بر خارش بیماران همودیالیزی

مینا میرنظامی^{*1}

1- استادیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 91/9/14 تاریخ پذیرش: 92/2/4

چکیده

زمینه و هدف: خارش یکی از علایم آزاردهنده در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تحت همودیالیز می‌باشد. اتیولوژی این نشانه هنوز به روشنی مشخص نشده است، بنابر این درمان مطلوبی برای آن وجود ندارد. سروتونین به عنوان میانجی‌گر ارش مطرح شده است و اندانسترون مهارکننده انتخابی و قوی گیرنده 5 هیدروکسی تریپتامین است. هدف این مطالعه ارزیابی اثر این دارو در خارش کلیوی در بیماران همودیالیزی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور 70 بیمار تحت همودیالیز با خارش متوسط و شدید وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده در یک گروه اندانسترون 8 میلی‌گرم سه بار در روز و در گروه دیگر لوراتادین 10 میلی‌گرم دو بار در روز تجویز گردید. درمان به مدت دو هفته ادامه یافت و در طی این مدت شدت خارش توسط بیماران روزانه دو بار ثبت شد. میانگین خارش قبل و بعد از درمان با هم مقایسه شدند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 19 و آزمون تی زوجی و تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: بعد از پایان درمان میزان خارش در هر دو گروه به طور قابل توجهی کاهش داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/001$) به این معنی که هر دو دارو در کاهش خارش کلیوی موثر بودند اما بین دو دارو در کاهش میزان خارش اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/8$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه اثر اندانسترون در کاهش خارش کلیوی همانند لوراتادین بود.

کلمات کلیدی: اندانسترون، دیالیز کلیوی، نارسایی کلیوی، خارش

*نویسنده مسئول: اراک - دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه پوست

مقدمه

سروتونین یا 5 هیدروکسی تریپتامین، آمینی است که در خون یافت می‌شود (2) و به عنوان واسطه در ایجاد حس درد و خارش شناخته شده است که گیرنده‌های آن روی پایانه عصبی حسی قرار دارند (9). افزایش سطح سروتونین در بیماران دیالیزی دیده شده (2، 10) و در بیمارانی که خارش دارند سطح سرمی نسبت به بیمارانی که خارش ندارند بالاتر است (2). در سال‌های اخیر اثر اندانسترون مهار کننده قوی و انتخابی 5 هیدروکسی تریپتامین $5HT_3$ در بهبود خارش بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مورد مطالعه قرار گرفته است (8، 11). این دارو تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای پرتودرمانی و شیمی درمانی را کاهش می‌دهد و به عنوان درمان پیش‌گیری کننده در تهوع بعد از اعمال جراحی نیز کاربرد دارد (2، 7). این دارو به طور عمده در کبد متابولیزه شده و در بیماران کلیوی بی‌خطر است (2). بعضی از مطالعات اندانسترون را در کاهش خارش بیماران همودیالیزی موثر دانسته‌اند (1، 12) ولی بعضی مطالعات خلاف آن را به اثبات رسانده‌اند (2، 4، 10). در ایران تاکنون مطالعه‌ای جهت بررسی اثرات اندانسترون بر روی خارش بیماران همودیالیزی انجام نشده است و با توجه به این موضوع و هم چنین نتایج ضد و نقیض در مورد اثر آن بر خارش، بر آن شدیم که در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اثر اندانسترون بر روی خارش این گروه از بیماران را مورد ارزیابی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور در بخش دیالیز بیمارستان ولیعصر اراک انجام شد. بیماران با سابقه خارش بیش از دو هفته پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه بیماری‌های پوستی یا سایر اختلالات متابولیک مسبب خارش، خانم‌های باردار، افراد زیر 18 سال و بیمارانی که همکاری خوبی نداشتند از

بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی طیف وسیعی از تظاهرات پوستی را دارند. در مطالعه ادایاکومار بر روی صد بیمار دیالیزی، 82 درصد مشکلات پوستی داشتند. اگر چه تعداد زیادی از ناهنجاری‌های پوستی با دیالیز بهبود می‌یابد ولی خارش معمولاً باقی می‌ماند (1). خارش یکی از شایع‌ترین علائم پوستی در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی است که همراهی آن با اورمی بیش از یک قرن است که شناخته شده است (2). اگر چه در اواخر قرن هفده و هجده شیوع آن در بیماران تحت دیالیزی 60-90 درصد بود اما امروزه با بهبود تکنیک‌های دیالیز به 25-30 درصد رسیده است، اما شیوع بالاتر تا 43 درصد نیز گزارش شده است. این علامت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه شایع، مقارم و گاهی بی‌نهایت آزار دهنده می‌باشد (3). اگر چه خارش به تنهایی تهدید کننده حیات نیست اما اثرات منفی بر روی کیفیت زندگی بیماران دارد (4).

افزایش شدت خارش همراه با افزایش تعداد دفعات خراشیدن پوست و اختلال خواب منجر به کاهش کیفیت زندگی شده و سبب کاهش توانایی‌های ذهنی و فیزیکی بیماران می‌شود و اختلالات خلقی را به همراه دارد (5-7).

از آنجا که پاتوژنز خارش در بیماران نارسایی کلیه تحت دیالیز هنوز به روشنی شناخته نشده است، درمان آن نیز یک چالش به حساب می‌آید که این وضعیت هم برای پزشک و هم برای بیمار بسیار بفرنج است (4).

سروتونین و هیستامین به عنوان واسطه خارش کلیوی مطرح شده‌اند (8). از آنجا که آنتاگونیست‌های هیستامین معمولاً در خارش بیماران کلیوی بی‌اثر هستند و گاهی در این بیماران نسبت به افراد سالم سطح هیستامین حتی پایین‌تر هم است در مورد نقش آن به عنوان پاتوژن عمده خارش بحث وجود دارد (5).

نداشته است. برای توصیف و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه 19 و آزمون‌های تی زوجی و مستقل استفاده شد. این مطالعه دارای کد اخلاق با شماره 7-81-89 بوده و در مرکز کار آزمایشی بالینی ایران به شماره IRCT V201111288241N1 ثبت گردیده است.

یافته ها

از کل بیماران، 48 درصد مرد و 52 درصد زن بودند. میانگین سنی بیماران 59/9 سال (86-23 سال) بود. بیشترین علت نارسایی کلیه، پرفشاری خون (37 درصد) سپس به ترتیب دیابت قندی، گلوومرولونفریت، کلیه پلی کیستیک و مسائل اورولوژیک بود و در 18 درصد موارد علت نامشخص بود.

میانگین و انحراف معیار میزان خارش در دو گروه تحت درمان با اندانسترون و لوراتادین در سه نقطه زمانی (پس از دو هفته، پایان هفته اول، پایان هفته دوم) در جدول 1 آمده است. در هر دو گروه درمانی با شروع درمان کاهش در شدت خارش مشاهده شد اما این کاهش در گروه تحت درمان با لوراتادین بارزتر بود.

مطالعه خارج شدند. به مدت یک هفته روزی دو بار (صبح و شب) شدت خارش توسط بیماران مشخص شده (از صفر تا 10) و افرادی که میانگین شدت خارش در آنها 4 یا بیشتر از 4 بود وارد مطالعه شدند. سپس بیماران به طور تصادفی (بر اساس روزهای مراجعه زوج یا فرد) به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه اندانسترون 8 میلی گرم سه بار در روز و در گروه دیگر لوراتادین 10 میلی گرم دو بار در روز بدون اطلاع بیمار و پرستار بخش دیالیز، تحت عنوان داروی نوع A و B تجویز گردید. آنجا که بیمار (گیرنده دارو) و پرستار (دهنده دارو) از نوع دارو اطلاعی نداشتند کورسازی به صورت دوسویه کور انجام شد. درمان به مدت دو هفته ادامه یافت و در طی این مدت شدت خارش توسط بیماران روزانه دو بار ثبت شد. لازم به ذکر است از یک هفته قبل از شروع مطالعه از کلیه بیماران خواسته شد کلیه داروهای با اثر ضد خارش را قطع کنند. در طی مطالعه در صورت عدم همکاری بیمار، بروز حساسیت، آنافیلاکسی، یبوست، سردرد، راش جلدی و تنگی نفس بیمار از مطالعه خارج می شد. پس از جمع آوری اطلاعات، داده‌ها توسط متخصص آمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت در حالی که تحلیل گر اطلاعی از نوع دارو، داروی نوع A و B

جدول 1. آمار توصیفی میزان خارش بیماران همودیالیزی

متغیر	گروه	قبل از درمان	یک هفته پس از درمان	دو هفته پس از درمان
میانگین شدت خارش ± انحراف معیار		میانگین شدت خارش ± انحراف معیار	میانگین شدت خارش ± انحراف معیار	میانگین شدت خارش ± انحراف معیار
میزان خارش بیماران همودیالیزی	لوراتادین	6/51±1/2	3/5±3/05	3/25±2/69
	اندانسترون	5/82±1/8	4/60±3/99	3/8±2/46

اندانسترون پس از دو هفته در کاهش خارش بیماران همودیالیزی به طور معنی داری موثر بوده است (جدول 2). اگر چه هم اندانسترون و هم لوراتادین در کاهش خارش بیماران همودیالیزی پس از گذشت دو هفته به طور معنی داری موثر بودند اما تفاوت معنی داری در سطح 0/05 بین این دو درمان پس از گذشت یک هفته (p=0/6) و دو هفته پس از درمان (p=0/8) وجود نداشت.

در گروه دریافت کننده لوراتادین یک هفته پس از درمان و دو هفته پس از درمان آزمون کاهش خارش در سطح 0/05 معنی دار بود (p=0/001) به این معنی که مداخله صورت گرفته موثر بوده است (جدول 2).

در گروه دریافت کننده اندانسترون یک هفته پس از درمان، این آزمون در سطح 0/05 معنی دار نبود (p=0/077) اما پس از گذشت دو هفته از شروع مداخله این آزمون در سطح 0/05 معنی دار بود (p=0/001) به این معنی که

جدول 2. نتایج آزمون t زوجی روی میزان خارش بیماران همودیالیزی

نوع مداخله	متغیر	میانگین شدت خارش	p
مصرف داروی لوراتادین	میزان خارش بیماران همودیالیزی	3/26	0/001
مصرف داروی اندانسترون	میزان خارش بیماران همودیالیزی	2/63	0/001

بحث

اندانسترون سه بار در روز به مدت 2 هفته در مقایسه با دارونما در کاهش میزان خارش، تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (14).

در مطالعه دیگری با تجویز 4 میلی‌گرم اندانسترون دو بار در روز به مدت دو هفته در یازده بیمار تحت درمان با دیالیز صفاقی، در 7 بیمار در پایان هفته اول و در تمام بیماران تا پایان هفته دوم خارش بر طرف شد که مطابق با مطالعات دیگر است اما به علت نبودن گروه کنترل در این مطالعه نمی‌توان بر روی اثر بخشی اندانسترون تأکید کرد (3). در مطالعه ما اگر چه اندانسترون در کاهش خارش در بیماران تحت دیالیز به طور معنی‌داری موثر است اما همانند سایر مطالعات بیان‌گر این موضوع است که اندانسترون ارجحیتی بر لوراتادین در درمان خارش کلیوی ندارد. تنها محدودیتی که در این مطالعه وجود داشت عدم تمایل بعضی از بیماران برای ورود به طرح بود که از ابتدا وارد مطالعه نشدند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اندانسترون در کاهش شدت خارش ارجحیتی بر لوراتادین نداشته و تجویز آن در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه تحت درمان با همودیالیز به عنوان درمان انتخابی پیشنهاد نمی‌گردد و کماکان کنترل خارش در بیماران دیالیزی یک معضل درمانی برای متخصصان پوست و نفرولوژیست‌ها محسوب می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. بدین وسیله از

در مطالعه حاضر، بیماران همودیالیزی با شدت خارش 4 و بالاتر را به دو گروه تقسیم کرده و در یک گروه اندانسترون و در گروه دیگر لوراتادین به مدت 2 هفته تجویز گردید. با شروع درمان چه در گروه اول و چه در گروه دوم کاهش قابل توجهی در میزان خارش دیده شد که با مطالعه پان کاج و مورفی مطابقت داشت (13، 14) که در مطالعه پان کاج با تجویز اندانسترون با دوز 8 میلی‌گرم 2 بار در روز در یک دختر 15 ساله مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه تحت دیالیز صفاقی مشاهده کرد که با شروع درمان خارش به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد (13) اما مشابه مطالعه مورفی تفاوت معنی‌داری در سطح 0/05 بین این دو درمان پس از گذشت یک هفته ($p=0/6$) و دو هفته از درمان ($p=0/8$) وجود نداشت. در مطالعه مورفی که بر روی 24 بیمار انجام شد در 10 بیمار به مدت یک هفته ابتدا دارونما و بعد از یک هفته استراحت اندانسترون با دوز 8 میلی‌گرم سه بار در روز به مدت 2 هفته تجویز گردید و در گروه دوم (14 بیمار) ابتدا اندانسترون و بعد از یک هفته استراحت، دارونما تجویز گردید و در پایان مطالعه از 17 بیمار که مطالعه را کامل کردند، سؤال شد که کدام درمان را ترجیح می‌دهند، تغییرات در شدت خارش بیان‌گر این بود که با شروع درمان همانند مطالعه ما و پان کاج کاهش قابل توجه در میزان خارش به وجود آمد. اما در مطالعه ما بین دارونما و اندانسترون در کاهش خارش تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد که با مطالعه مورفی هم‌خوانی داشت. یعنی اندانسترون بر دارونما در کاهش خارش در بیماران دیالیزی ارجحیتی نداشت. در مطالعه اشمور هم که بر روی 16 بیمار همودیالیزی انجام شد بین تجویز 8 میلی‌گرم

8. Balaskas EV, Bamihis GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron*. 1998;78(4):395-402.

9. Masmoudi A, Ben HM, Mseddi M, Meziou T, Walha N, Hachicha J, et al. Cutaneous manifestations of chronic hemodialysis. Prospective study of 363 cases]. *Presse médicale* (Paris, France: 1983). 2006;35(3 Pt 1):399-406.

10. Weisshaar E, Dunker N, Röhl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5HT3 receptor antagonists and an antihistamine in haemodialysis patients. *Experimental dermatology*. 2004;13(5):298-304.

11. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, Callen J, Cerroni L, Heymann W. *Dermatology*. 2th ed. Mosby Elsevier. 2008.p. 86-8.

12. Amatya B, Agrawal S, Dhali T, Sharma S, PANDEY SS. Pattern of skin and nail changes in chronic renal failure in Nepal: A hospital based study. *The Journal of dermatology*. 2008;35(3):140-5.

13. Deshpande PV. Ondansetron for paediatric uraemic pruritus: a case report. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(6):694-6.

14. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(5):827-31.

همکاران محترم معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک و نیز از کلیه کارکنان محترم مرکز دیالیز بیمارستان ولیعصر سپاس‌گزاری می‌گردد.

منابع

1. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Medical New York; 2008.p.2011-5.

2. Murphy M, Reaich D, Pai P, Finn P, Carmichael A. A randomized, placebocontrolled, doubleblind trial of ondansetron in renal itch. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(2):314-7.

3. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(2):1-5.

4. Wikström B. Itchy skin-a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(suppl 5):v3-v7.

5. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*. 2008;21(2):161-5.

6. Melo N, Elias R, Castro M, Romao J, Abensur H. Pruritus in hemodialysis patients: the problem remains. *Hemodialysis International*. 2009;13(1):38-42.

7. Maneti L, Tansindo P, Vaglio A. Uremic pruritus. *Drug*. 2009; 69(3): 251-63.