

## مقایسه تاثیر ژل کرومولین سدیم ۴٪ و کرم پیمکرولیموس ۱٪ در درمان خارش بیماران مبتلا به بیماری مرحله انتهایی کلیه

علیرضا قربانی بیرگانی\*، علی خلیلی\*، لاله زمانی\*\*

دریافت: ۹۰/۴/۲۱، پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** یکی از شایعترین ضایعات پوستی بیماران کلیوی، خارش می باشد. علت اصلی خارش در این بیماران ناشناخته است و داروهای مختلفی برای این بیماران تجویز می شود. هدف این مطالعه بررسی پاسخ به درمان ژل کرومولین سدیم ۴٪ و کرم پیمکرولیموس ۱٪ در درمان خارش بیماران مبتلا به بیماری انتهایی کلیوی در بیمارستان امام خمینی اهواز در سال ۱۳۹۰ می باشد.

**روش کار:** پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی یک سو کور، روی ۶۰ بیمار همودیالیزی مبتلا به خارش اورمیک انجام شد. بیماران بطور تصادفی و یک سو کور به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند و یک گروه تحت درمان با ژل کرومولین سدیم ۴٪ و گروه دیگر تحت درمان با کرم پیمکرولیموس ۱٪ بمدت ۸ هفته روزانه دو بار بلافاصله بعد از دیالیز قرار گرفتند. میزان خارش بیماران در ۹ نوبت (قبل از ورود به مطالعه و پایان هر هفته تا هفته هشتم برای هر بیمار) از شروع درمان از طریق یک مقیاس دیداری ارزیابی گردید.

**نتایج:** نمره متوسط خارش در گروه دریافت کننده ژل کرومولین سدیم ۴٪ قبل و پس از مصرف دارو به ترتیب  $9/4 \pm 5/1$  و  $3/1 \pm 5/4$  ارزیابی شد ( $P < 0/01$ ) و در گروه دریافت کننده کرم پیمکرولیموس ۱٪ به ترتیب  $9/1 \pm 5/3$  و  $5/7 \pm 3/2$  تعیین گردید ( $P < 0/01$ ). در خصوص عوارض جانبی داروها، ۳ نفر از بیماران گروه کرومولین سدیم و ۵ نفر از بیماران گروه گیرنده پیمکرولیموس از حس سوزش و قرمزی پوست شکایت داشتند.

**نتیجه نهایی:** طبق مطالعه حاضر، ژل کرومولین سدیم ۴٪ در کاهش خارش اورمیک بیماران دیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی موثرتر از کرم پیمکرولیموس ۱٪ بود.

**کلید واژه ها:** بیماری کلیوی مراحل انتهایی / پیمکرولیموس / خارش / کرومولین سدیم

### مقدمه:

پیشرفت بیماری خود تجربه می کنند. در بعضی از بیماران، دیالیز باعث بهبودی خارش می شود در حالیکه در بعضی دیگر از بیماران ممکن است دیالیز سبب شروع خارش گردد. تقریباً ۸۰ درصد بیماران که دیالیز می شوند خارش دارند و اگر چه پوست بعضی از بیماران خشک به نظر می رسد اما اکثر بیماران پوست طبیعی دارند (۲). از آنجائیکه خارش در نارسایی حاد کلیه غیر معمول می باشد و کاهش میزان اوره خون باعث بهتر

خارش یک شکایت ذهنی است و به صورت احساسی ناخوشایند که باعث تمایل به خاراندن می شود، تعریف می گردد و شایعترین شکایت بیماران پوستی می باشد. افزایش شدید خارش در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مراحل انتهایی (End Stage Renal Disease) دیده شده است (۱). اکثریت بیماران که مبتلا به نارسایی کلیه می باشند خارش آزار دهنده ای را در بعضی از مراحل

\* مربی گروه پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران (Alence5@gmail.com)

\*\* کارشناس پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران

همچنین این داروها بصورت کرم موضعی برای درمان التهاب ناشی از آلرژی پوستی که آن را اگرما می‌نامند، بکار می‌روند (۵،۶). استفاده از کرومولین سدیم نیز در آمریکا گزارش شده است که بیماران جواب بسیار مناسبی به این دارو که یک تثبیت کننده ماست سلهاست داده اند (۸). تاکنون اثرات درمانی داروهای فوق در ضایعات خارش دار ناشی از بیماریهای مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است و با توجه به مشخص نبودن پاتوفیزیولوژی خارش و عدم مطالعه اثرات این داروها در درمان خارش بیماران دیالیزی، این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر درمانی دو داروی کرومولین سدیم و پیمکرولیموس در درمان خارش اورمیک بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مراحل انتهایی تحت همودیالیز در بیمارستان امام خمینی اهواز در سال ۱۳۹۰، انجام گردید.

### روش کار:

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی یک سو کور تصادفی شده می‌باشد که جهت بررسی پاسخ به درمان ژل کرومولین سدیم ۴٪ و مقایسه آن با کرم پیمکرولیموس ۱٪ در درمان خارش بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مراحل انتهایی مراجعه کننده به بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی اهواز در فاصله زمانی بین ۲۰ فروردین ماه ۱۳۹۰ تا ۲۰ خرداد ماه سال ۱۳۹۰ انجام گردیده است. بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مراحل انتهایی که ۶۰ نفر بودند باید برای ورود به مطالعه (معیارهای ورود) دارای مشخصاتی همچون سن بالاتر از ۱۸ و کمتر از ۶۰ سال، فاقد بیماریهای شناخته شده پوستی، کبدی، متابولیک و یا هر گونه بیماری یا شرایطی به جز بیماری کلیوی مراحل انتهایی که باعث خارش شده باشد، می‌بودند و ضمناً از داروهای ضد خارش هم استفاده نمی‌کردند و فرم رضایت را نیز باید امضا می نمودند. بیمارانی هم که جهت شرکت در مطالعه معیارهای ورود را کسب نمی کردند از مطالعه خارج می شدند. در این بخش دیالیز در زمان انجام مطالعه، کلاً ۱۴۰ بیمار دیالیزی وجود داشت که روزانه در ۵ نوبت به دیالیز می پرداختند. با نظر متخصص آمار و بر اساس مطالعات مشابه پیشین (از نظر روش) بطور تصادفی

شدن خارش نمی شود، علت اصلی خارش در این بیماران روشن نیست و کیفیت خارش در بین این بیماران متفاوت می باشد. در بعضی از بیماران خارش دائمی، وسیع و شدید بوده و در بعضی ممکن است موقتی و محدود به یک قسمت باشد. با توجه به علل مختلف خارش در بیماران همودیالیزی، تاکنون درمانهای متعددی مورد بررسی قرار گرفته است اما تاکنون هیچکدام از شیوه‌های درمانی به عنوان روش قطعی درمان این عارضه ارائه نشده است. از آنجا که بیماران همودیالیزی به خاطر بیماری زمینه‌ای، از داروهای خوراکی متعددی استفاده می‌کنند، به نظر می‌رسد استفاده از درمانهای موضعی مطلوبتر باشد. در این ارتباط مطالعاتی روی تالیدومید و تاکرولیموس جهت کنترل خارش بیماران اورمیک انجام گردید. تالیدومید یک تعدیل کننده سیستم ایمنی است که با مهار تولید  $TNF-\alpha$  عمل می‌نماید. تاکرولیموس نیز یک مهار کننده تولید اینترلوکین ۲ می‌باشد. این دو دارو نیز در کنترل خارش بیماران دیالیزی مؤثر بوده‌اند (۳،۴). در حال حاضر از داروی پیمکرولیموس برای درمان خارش انواع درماتیت‌های پوستی استفاده می‌شود (۵،۶) و گزارشی مبنی بر استفاده از این داروی در درمان خارش بیماران دیالیزی تاکنون ارائه نشده است. کرومولین سدیم مانع آزاد شدن واسطه های شیمیایی مانند هیستامین و سروتونین از ماستوسیتها شده و عملاً از بروز نشانه های حاصل از برخورد آنتی ژن و آنتی کور جلوگیری می کند (۷). با توجه به علل مختلف خارش در بیماران همودیالیزی، تاکنون درمانهای متعددی مورد بررسی قرار گرفته است اما تاکنون هیچکدام از شیوه‌های درمانی به عنوان روش قطعی درمان این عارضه ارائه نشده است. از آنجا که بیماران همودیالیزی به خاطر بیماری زمینه‌ای، از داروهای خوراکی متعددی استفاده می‌کنند، به نظر می‌رسد استفاده از درمانهای موضعی مطلوبتر باشد. از جمله درمانهای مؤثر، استفاده از داروی تاکرولیموس است که اثرات مفیدی در درمان خارش این بیماران داشته است (۴). تاکرولیموس و پیمکرولیموس تعدیل کننده سیستم ایمنی هستند و در درمان بیماریهای التهابی پوست و درماتیت‌های آتوپیک کاربرد دارند.

### نتایج:

پس از یک دوره درمان ۸ هفته‌ای، بدون ریزش نمونه، همه بیماران مطالعه را به پایان رساندند. میانگین سنی بیماران  $56 \pm 13/2$  سال با توزیع جنسی ۳۱ مرد (۵۲ درصد) و ۲۹ زن (۴۸ درصد) بود. میانگین مدت زمان دیالیز در بیماران  $21 \pm 19$  ماه بود. بیماران پس از دو ماه درمان، از نظر شدت خارش اورمیک توسط یک مقیاس دیداری ارزیابی شدند. نمره متوسط خارش در گروه دریافت کننده ژل کرومولین سدیم ۴٪ قبل از مصرف دارو  $9/4 \pm 5/1$  بود که پس از مصرف دارو به  $3/1 \pm 5/4$  کاهش یافت ( $P < 0/01$ ) و این نمره در گروه مصرف کنندگان کرم پیمکرولیموس ۱٪ قبل از شروع دوره درمان  $9/1 \pm 5/3$  بود که پس از اتمام دوره درمان به  $5/7 \pm 3/2$  تنزل پیدا کرد ( $P < 0/01$ ). هر دو دارو تأثیر مشابهی در کاهش خارش برجای گذاشتند چرا که در پایان هفته هشتم نمره شدت خارش بر اساس مقیاس دیداری در دو گروه اختلاف آماری معنی داری داشت ( $P < 0/01$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه خارش بیماران قبل و بعد از درمان با کرم پیمکرولیموس ۱٪ و ژل کرومولین سدیم ۴٪

زمان	کرم پیمکرولیموس ۱٪ (انحراف معیار ± میانگین)	ژل کرومولین سدیم ۴٪ (انحراف معیار ± میانگین)	P-Value
قبل از درمان	$9/1 \pm 5/3$	$9/4 \pm 5/1$	۰/۴۲۱
هفته اول	$9/0 \pm 4/6$	$8/9 \pm 4/3$	۰/۰۴۶۴
هفته دوم	$8/5 \pm 3/2$	$8/1 \pm 3/9$	۰/۰۴۰۵
هفته سوم	$7/8 \pm 4/3$	$7/2 \pm 3/8$	۰/۰۳۲۶
هفته چهارم	$7/2 \pm 3/3$	$6/3 \pm 3/6$	۰/۰۲۷۴
هفته پنجم	$6/5 \pm 2/4$	$5/5 \pm 2/9$	۰/۰۲۴۵
هفته ششم	$6/2 \pm 2/8$	$4/6 \pm 2/3$	۰/۰۲۰۳
هفته هفتم	$5/9 \pm 2/6$	$3/7 \pm 1/7$	۰/۰۱۶۴
هفته هشتم	$5/7 \pm 3/2$	$3/1 \pm 5/4$	۰/۰۱۰۱

در خصوص عوارض جانبی داروها، ۳ نفر از بیماران گروه کرومولین سدیم و ۵ نفر از بیماران گروه گیرنده پیمکرولیموس از عارضه سوزش و قرمزی پوست شکایت داشتند که بمرور زمان و در طول هفته‌های بعد این حس سوزش و قرمزی پوست از بین رفت.

و یک سو کور در هر گروه ۳۰ بیمار قرار گرفت. بیماران جهت رد مسائل درماتولوژیک توسط متخصص پوست، در ابتدا معاینه می‌شدند. به بیماران یک گروه ژل کرومولین سدیم ۴٪ و به گروه دیگر کرم پیمکرولیموس ۱٪ به مدت ۸ هفته روزانه دو بار بلافاصله بعد از دیالیز تجویز شد. پس از وارد شدن بیماران به مطالعه ۹ نوبت ویزیت در قبل از ورود به مطالعه و پایان هر هفته تا هفته هشتم (برای هر بیمار) از شروع درمان صورت گرفت و از بیماران خواسته شد به صورت یک مقیاس دیداری (Visual Analogue Scale) میزان خارش خود را مشخص نمایند. این مقیاس در مطالعات مختلفی جهت اندازه گیری شدت خارش بیماران همودیالیزی استفاده شده است (۹-۱۱). برای هر بیمار فرمی تهیه شد و اطلاعات فوق در آن ثبت می‌گردید. ابتدا به بیماران توضیحات لازم در خصوص بیان درد و سوزش با مقیاس دیداری داده و از بیماران خواسته شد که شدت درد و سوزش ناشی از ضایعات را بر روی خط کشی که از عدد صفر تا ۱۰ درجه بندی شده است نشان دهند (عدد صفر نشان‌دهنده عدم وجود درد و سوزش و عدد ۱۰ نشان‌دهنده شدیدترین درد قابل تصور برای بیمار می‌باشد). همچنین از بیماران خواسته شد که در صورت مشاهده و احساس هرگونه عارضه جانبی آنرا به اطلاع پژوهشگران برسانند. جهت جلوگیری در ایجاد خطا در نتایج نهایی تحقیق حاضر، طی هماهنگی با پزشکان معالج بیماران و تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز، داروهای دیگر ضد خارش که بیماران مصرف می‌کردند از ابتدای انجام مطالعه تا پایان دوره قطع گردید. جهت رعایت مسائل اخلاقی نیز در ابتدا از بیماران رضایت کتبی گرفته شد و از آنها درخواست شد که در هر زمانی از تحقیق که خواستند میتوانند از مطالعه خارج شوند. داده‌ها با آزمون آماری اندازه‌گیری مکرر (Repeated Measure Analysis) و آزمون آماری مجذور کای (Chi-Square) بررسی و اطلاعات بصورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد و قابل قبول بود. کلیه محاسبات این پژوهش به کمک نرم افزار آماری اس پی اس انجام شد.

**بحث:**

طبق نتایج حاصل، هر دو داروی کرومولین سدیم و پیمکروولیموس در کاهش خارش بیماران دیالیزی مؤثر بوده اند و خارش در هر دو گروه از یک الگوی نزولی مشابه پیروی می کند و خارش در هفته های متوالی از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/01$ ). آنالیز آماری اندازه گیری مکرر نیز نشان داد که اختلاف معنی داری بین کاهش خارش در گروه کرومولین سدیم و گروه پیمکروولیموس در کل هشت هفته مطالعه وجود دارد. با توجه به یافته های تحقیق حاضر می توان بیان نمود که ژل کرومولین سدیم ۴٪ در کاهش خارش بیماران بهتر از کرم پیمکروولیموس ۱٪ عمل نموده است.

در سال ۲۰۰۵ در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده که با هدف بررسی تاثیر پماد تاکروولیموس (هم خانواده پیمکروولیموس) بر خارش اورمیک ۲۲ بیمار مزمن کلیوی تحت همودیالیز انجام گردید، مشخص شد که پماد تاکروولیموس در تسکین خارش بیماران تحت دیالیز تاثیر قابل توجهی نداشت. در مقایسه با مطالعه حاضر، حجم نمونه و طول مدت درمان کمتر بود (۱۲). در مطالعه حاضر نیز اثر کرم پیمکروولیموس در کاهش خارش بیماران در مقایسه با کرومولین سدیم کمتر بود. در مطالعه مشابهی دیگر که توسط شیلیان در سال ۱۳۸۸ با عنوان بررسی اثربخشی کرومولین سدیم خوراکی در کنترل خارش وابسته به نارسایی مزمن کلیه روی ۶۲ بیمار دیالیزی در شیراز انجام شد مشخص گردید که داروی کرومولین سدیم خوراکی در کاهش خارش این بیماران مؤثر است (۱۳). این یافته ها تقریباً با نتایج مطالعه حاضر مشابه می باشد.

**نتیجه نهایی:**

در مجموع با توجه به اثرات مفید کرومولین سدیم در کاهش خارش و عوارض اندک آن و تحمل و پذیرش بهتر از سوی بیماران پیشنهاد می شود در درمان بیماران مبتلا به خارش اورمیک از ژل کرومولین سدیم استفاده شود.

**سپاسگزاری:**

بدینوسیله از زحمات مسئولین محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، مسئولین بیمارستان امام خمینی اهواز و بخش دیالیز که نهایت همکاری در تحقیق را داشتند، سپاسگزاری می گردد.

**منابع:**

1. Leslie RB, John D. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *Dermatology* 2000; 43 (2): 975-90.
2. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(12): 3495-505.
3. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, et al. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double blind trial. *Nephrol* 1994; 67(3): 270-73.
4. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM, et al. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000; 20(2): 802-03.
5. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88(3):969-73.
6. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2):495-504.
7. Lugon JR. Uremic pruritus: A review. *Hemodial Int* 2005; 9(3):180-88.
8. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 2006; 10(2):189-92.
9. Malekzad F, Arbabi M, Tousi P, et al. [Efficacy of oral naltrexone in treatment of pruritus in patients with eczema]. *Pajoohandeh Journal* 2007; 12 (4):293-97. (Persian)
10. Shohrati M, Davoodi SM, Saeedfar HR, et al. [Comparison between therapeutic effects of doxepine and hydroxyzine on resistant pruritic lesions]. *Pajoohandeh Journal* 2007; 12(3):203-09. (Persian)
11. Legroux-Crespela E, Clèdeb J, Miserya L. A Comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology* 2004; 208(4):326-30.
12. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB, et al. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis related pruritus: A

randomized, doubleblind, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 2005;52(3):519-21.  
13. Shilian S. [Efficacy of oral cromolyn sodium in

pruritis of hemodialysis patients]. Shiraz: Shiraz Medical University 2009; 2. Dissertation (Persian)