

بررسی اثربخشی و عوارض ژل موضعی کاپسازین در درمان بیماری‌های

دردناک و خارش دار پوستی: نورالژی بعد از زونا، نوتالژیا پارستتیکا و

لیکن سیمپلکس مزمن

دکتر علی اصیلیان^۱، دکتر زهره نیلفروشان^۲

۱-استاد، ۲-دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

گرفته و سپس از نظر شدت علائم، شدت و نوع عوارض هر دو هفته یک بار و از نظر عود، دو ماه پس از قطع دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۳۱ بیمار (۷۷٪) طول مدت درمان چهار هفته‌ای خود را کامل کردند. میانگین شدت علائم بر اساس Visual Analogue Score در گروه کاپسازین از $7/6 (\pm 2/4)$ قبل از درمان به $0/9 (\pm 0/9)$ بعد از درمان و در گروه دارونما از $6/3 (\pm 2/3)$ قبل از درمان به $0/0 (\pm 3/2)$ بعد از درمان کاهش یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: ژل موضعی کاپسازین در درمان بیماری‌های خارش دار و دردناک پوستی مؤثر بوده و عوارض آن در حد قابل تحمل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کاپسازین، لیکن سیمپلکس مزمن، نوتالژیا پارستتیکا، نورالژی بعد از زونا

مقدمه: درد و خارش از علائم شایع در بیماری‌های پوستی است که توسط اعصاب بدون میلین C با واسطه ماده P منتقل می‌شوند. کاپسازین موضعی با تخلیه پایانه‌های عصبی از ماده P، در کنترل این علائم مؤثر است.

هدف: بررسی میزان اثربخشی و عوارض ژل موضعی کاپسازین در بیماری‌های پوستی با خارش یا درد در مقایسه با دارونما.

روش اجرا: در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده، ۴۰ بیمار (۲۱ بیمار مبتلا به درد بعد از زونا، ۱۰ بیمار مبتلا به لیکن سیمپلکس مزمن و ۹ بیمار مبتلا به نوتالژیا پارستتیکا)، با میانگین سنی ۴۸ سال به صورت تصادفی ساده تحت درمان با ژل ۰/۰۷۵٪ کاپسازین یا دارونما، به مدت چهار هفته و روزی چهار بار قرار

مقدمه

درد و خارش از شکایات شایع در بیماری‌های پوستی است. انتقال این حواس از طریق اعصاب نازک و بدون میلین C موجود در درم و اپی‌درم و با واسطه واسطه‌های مختلفی مثل ماده P، نوروکینین A و B (Neurokinin A, B) و

مؤلف مسئول: دکتر زهره نیلفروشان - اصفهان، بلوار صفه، بیمارستان الزهرا، درمانگاه پوست

چه در ابتدای مصرف سبب احساس سوزش می شود، اما با تداوم درمان (حداقل سه تا چهار بار در روز) سبب بهبود این علائم می گردد.

در نوروالژژی بعد از زونا (PHN, Post Herpetic Neuralgia) علت تداوم درد در ماههای بعد از زونا، افزایش فیبرهای عصبی کوچک حاوی ماده P و کاهش فیبرهای عصبی بزرگ که اثر مهاری در انتقال درد دارند می باشد (۳) که حتی به علت شدت و تداوم ممکن است منجر به خودکشی گردد. درمانهای مختلفی برای PHN توصیه شده که عبارتند از: مسکن های معمولی، ضد افسردگی های سه حلقه ای، کاربامازپین، پرفنازین، هالوپریدول، فلوفنازین، آسپیرین در کلروفرم، تکنیکهای شناختی مثل relaxation، هیپنوتیزم، بیوفیدبک، روشهای جراحی مثل بلوک عصبی - منطقه ای، تحریک ستون خلفی نخاع و تحریک تالاموس (۶-۳). میزان اثربخشی بسیاری از این داروها وابسته به دوز بوده و خالی از عوارض جانبی نیست. کاپاسین موضعی با حداقل عوارض، تا حدود ۸۰-۷۰٪ در بهبود این بیماران مؤثر بوده است (۸ و ۷).

در نوتالژی پارستتیکا (NP, Notalgia Paresthetica) علت حملات خارش یا سوزش در لبه داخلی اسکاپولا تکثیر اعصاب حسی در درم، بدون هیچگونه تغییرات اولیه دیگر است (۹). کاپاسین موضعی تا حدود ۷۰٪ در بهبود علائم این بیماران مؤثر بوده است (۱۱ و ۱۰). علت خارش در پلاکهای لیکنیفیه و پوسته دار لیکن سیمپلکس مزمن (LSC, Lichen Simplex Chronicus) هم شاید یک نورپاتی حسی ارگانیک باشد و به همین دلیل کاپاسین موضعی در تخفیف علائم این بیماران مؤثر است (۱۲).

روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و

تصادفی بر روی چهل بیمار مبتلا به PHN (۲۱ مورد)، NP (۹ مورد) و LSC (۱۰ مورد) که از بیمارستان آریز (۷۹/۴۸ لغایت ۷۹/۱۱/۱ به درمانگاههای پوست بیمارستانهای آموزشی اصفهان مراجعه نمودند، انجام شده است (باتوجه به فرمول برابری اثر دو دارو حجم نمونه برابر ۴۰ محاسبه گردید). بیماران به روش نمونه گیری آسان انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به نورالژی بعد از زونا (تداوم یا شروع درد در محل ابتلا به زونا پس از یک ماه از شروع ضایعات جلدی) یا نوتالژی یا پارستتیکا (خارش سمت داخلی اسکاپولا بدون علائم پوستی) و یا لیکن سیمپلکس مزمن (پلاک خارش دار نواحی در دسترس، پس از رد سایر درماتوزهای با علائم مشابه و بر اساس مطالعات بافت شناسی)، داشتن حداقل سن ۱۰ سال، عدم وجود زخم یا اروزیون، عدم عفونت یا نازکی شدید پوست محل درگیر، عدم درگیری نواحی مخاطی، عدم استفاده از سایر داروها به صورت موضعی یا سیستمیک از دو هفته قبل از ورود به مطالعه، عدم حاملگی یا شیردهی و نداشتن بیماریهای روانی یا عقب ماندگی ذهنی بود.

پس از انتخاب هر بیمار، ابتدا درمورد نوع دارو و منشأ گیاهی آن و عوارض احتمالی از قبیل سوزش، قرمزی، تاول یا سرفه و نیز احتمال عدم تأثیر دارو توضیحات مختصری داده شد و در صورت تمایل و اخذ رضایت نامه، فرم جمع آوری اطلاعات متشکل از نام و نام خانوادگی، سن، آدرس، شماره تلفن، شکایت اولیه، تعیین محل ضایعه و تعیین شدت علائم بر اساس Visual Analogue Score (VAS) که یک معیار استاندارد جهت برآورد شدت درد یا خارش است (۱۳) تکمیل گردید.

پس از تحویل دارو، به بیمار توصیه شد که آن را چهار بار در روز به نواحی درگیر بمالد و بخوبی ماساژ دهد، به طوریکه دارو بر روی پوست خشک نشود. سپس دستها را با آب سرد و صابون بشوید و از تماس آن با چشم و نواحی

مخاطبی خودداری نماید. ضمناً از مصرف هر گونه داروهای مسکن در طول مدت درمان و تا دو ماه پس از قطع دارو اجتناب کند. بیماران در پایان هفته دوم و پایان هفته چهارم از شروع درمان و سپس دوماه پس از قطع آن ویزیت شدند. شدت علائم باقیمانده در جدول VAS مشخص گردید و نوع عوارض و شدت آن به صورت درجه بندی شده از صفر (بدون عارضه)، ۱+ (سوزش خفیف)، ۲+ (سوزش متوسط)، ۳+ (سوزش شدید) و ۴+ (سوزش بسیار شدید که منجر به قطع درمان می شد) مشخص شد. بیمارانی که به علت عوارض بسیار شدید و یا به علت عدم پاسخ کافی، توصیه به درمان دیگری شدند از پی گیریهای بعدی حذف گردیدند. کاپساسین ۰/۰۷۵ درصد و دارونما به صورت دو دسته لوله ۱۵ گرمی سی تایی و کاملاً یکسان، کدگذاری شده توسط شرکت دارویی داروپخش تهران تهیه شد. به هر بیمار برحسب وسعت درگیری در هر جلسه یک تا دو لوله دارو که کُد آن در صفحه پرسشنامه ثبت می شد تحویل گردید. پس از پایان مطالعه کدها طی نامه ای توسط شرکت داروپخش باز شد.

مقایسه درصد بهبودی دو گروه بیماران (کاپساسین در برابر دارونما) با روش نرم افزاری SPSS و آزمون Mann-Whitney و مقایسه میانگین عوارض در این دو گروه با آزمون ANOVA Friedman انجام شد.

یافته ها

از چهل بیمار تحت بررسی، ۲۵ مورد زن و ۱۵ مورد مرد، کمترین سن ۱۰ سال و بیشترین سن ۷۷ سال با میانگین سنی ۴۸ سال بودند. توزیع فراوانی بیماران به تفکیک نوع بیماری و جنس در جدول شماره ۱ آمده است. پس از

باز کردن کدها مشخص گردید ۶ مورد (۳۰٪) از کسانی که ژل کاپساسین دریافت کردند به علت سوزش بسیار شدید و ۳ مورد (۱۵٪) از کسانی که دارونما دریافت نمودند به علت عدم رضایت از درمان، قبل از پایان دو هفته اول، از مطالعه حذف شده اند. از ۳۱ بیماری که تا چهار هفته پس از شروع درمان پی گیری شدند، ۱۴ مورد (۷۰٪) از بیمارانی که ژل دریافت کردند و ۸ مورد (۴۰٪) از کسانی که دارونما گرفتند تا ۲ ماه پس از قطع درمان پی گیری شده و سایرین به تقاضای خود، توصیه به درمان دیگری گردیدند.

اگر میزان بهبودی را به صورت تخفیف بیش از ۵۰٪ علائم اولیه تعریف کنیم (۱۴)، ۵۰٪ بیمارانی که ژل دریافت کردند و ۲۰٪ بیمارانی که دارونما دریافت نمودند بهبودی داشتند. مقایسه داده های مطالعه در دو گروه دو هفته و چهار هفته پس از شروع درمان تفاوت معنی داری از نظر شدت علائم نشان داد ($P < ۰/۰۵$). اثر بخشی ژل و دارونما به تفکیک دوره های درمانی در نمودار شماره ۱ آمده است.

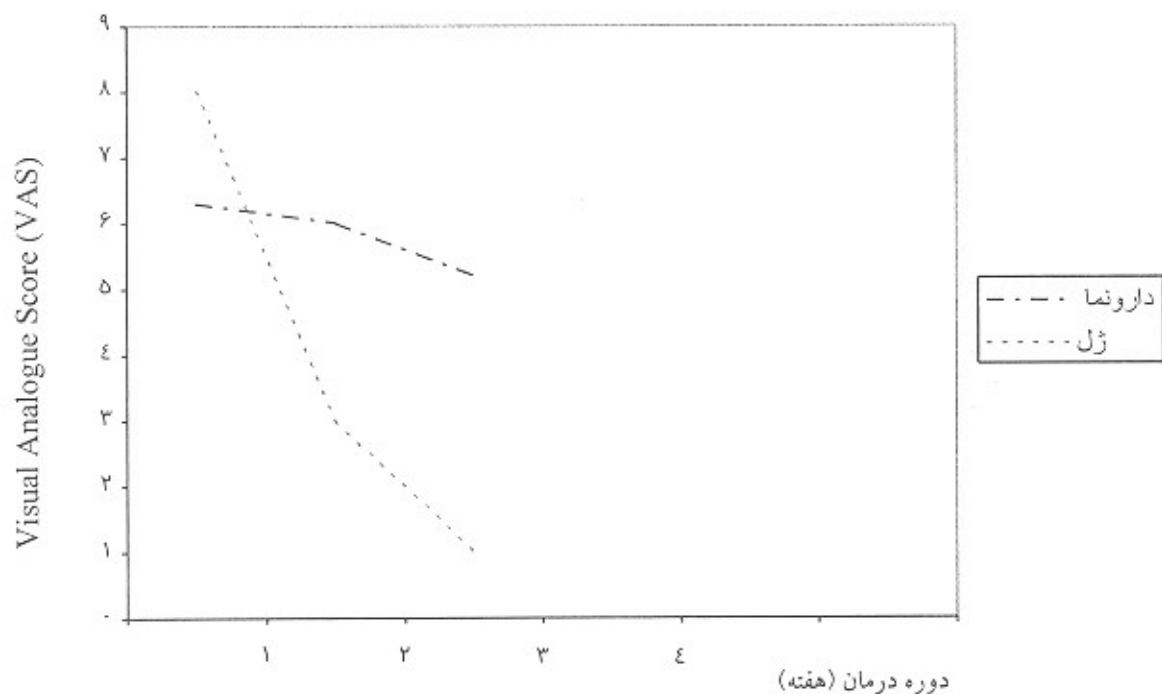
تنها عارضه دارویی سوزش بود که در تمامی مواردی که ژل دریافت کردند مشاهده شد، به طوری که در ۶ مورد از ۲۰ بیمار (۳۰٪) قبل از پایان هفته اول منجر به قطع درمان گردید ولی در ۱۴ مورد (۷۰٪) با ادامه درمان تا هفته دوم این عارضه برطرف شد (جدول شماره ۲).

شدت عوارض در دو گروه ژل و دارونما به ترتیب $۲/۷(±۱/۱)$ و $۰/۱۱(±۰/۳۳)$ بود و تحت آزمون t مستقل تفاوت معنی داری از نظر شدت عارضه سوزش بین دو گروه ژل و دارونما مشاهده گردید ($P < ۰/۰۵$). سایر عوارض از قبیل قرمزی، تاول، عطسه یا سرفه در هیچیک از بیماران مشاهده نشد. مواردی که با ژل کاپساسین درمان شدند، پس از ۲ ماه از قطع درمان هیچگونه عودی نداشتند.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی به تفکیک نوع بیماری، جنس و داروی مصرفی

Archive of SID

جمع	دارونما		ژل کاپسایین ۰/۰۷۵ درصد		دارو جنس	نوع بیماری
	مرد	زن	مرد	زن		
۲۱	۴	۷	۵	۵		نورالژی بعد از زونا
۱۰	۳	۱	۱	۵		لیکن سیمپلکس مزمن
۹	۰	۵	۲	۲		نوتالژیا پارستیکا
۴۰	۷	۱۳	۸	۱۲		جمع



نمودار شماره ۱- میزان اثر بخشی ژل کاپسایین ۰/۰۷۵ درصد در مقایسه با دارونما بر اساس Visual Analogue Score به تفکیک دوره‌های درمانی

دارونما		ژل کاپساین ۰/۰۷۵ درصد		نوع دارو	شدت عارضه
درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۱۰۰٪	۱۵	۰٪	۰	۰	۰ (بدون عارضه)
۱۱/۸٪	۲	۲۰٪	۴	۴	۱+ (خفیف)
۰٪	۰	۱۵٪	۳	۳	۲+ (متوسط)
۰٪	۰	۳۵٪	۷	۷	۳+ (شدید)
۰٪	۰	۳۰٪	۶	۶	۴+ (بسیار شدید منجر به قطع درمان)

همچنین کرم بایستی با چشم، نواحی مخاطی و یا پوست زخمی تماس نداشته باشد. پاسخ درمانی در دردهای روماتیسمی پس از ۲-۱ هفته و در نورالژیها پس از ۴-۲ هفته از شروع دارو حاصل می شود و اثراش به طور کلی متوسط ذکر شده است (۱۷).

عوارض کاپساین موضعی عبارتند از: سرفه یا عطسه (در صورت استنشاق ذرات خشک شده دارو بر پوست)، احساس گرمی یا سوزش که در ۸۰٪ بیماران دیده شده و در ۳۰٪ موجب خودداری از ادامه درمان می شود (۱۸)، هر چند در صورت تداوم مصرف این عارضه برطرف می گردد. اثرات تحریک کننده دارو را می توان با ترکیبات حاوی کازئین مثل شیر خنثی نمود که البته از تأثیرات مثبت دارو خواهد کاست، زیرا احتمالاً به علت خواص لیوفیلیک این مواد جانشین دارو می شوند (۱۵).

علت پاسخ به درمان در گروه دارونما احتمالاً سیر خودبخود بهبودیابنده در گروه PHN و علت احتمالی سوزش در گروه دارونما (در ۱۲٪ موارد)، آگاه کردن بیماران از عوارض جانبی دارو قبل از شروع درمان می باشد. مقالات بسیار متعددی در زمینه کاربرد کاپساین موضعی در بیماریهای خارش دار و دردناک پوستی و نیز در دردهای روماتیسمی موجود می باشد. کاپساین در درمان

بحث

کاپساین یک مشتق گیاهی از یک نوع فلفل قرمز (hot chilli یا Cyanne pepper)، جنس Frutescens و تیره Solonaceae می باشد و حاوی ۲-۰/۰۰۱٪ ماده مؤثر کاپساین (capsacin) است (۱۵). کاپساین با تحریک فیبرهای عصبی C سبب تخلیه آنها از ماده P شده و اگر چه در ابتدای مصرف در تمامی موارد سبب احساس سوزش می شود اما با ادامه مصرف (حداقل سه تا چهار بار در روز) این عوارض طی چند روز ناپدید شده و اثرات مطلوب آن که توقف حس سوزش، خارش و درد است حاصل می گردد. ماده P علاوه بر آن که یک واسطه عصبی درد و خارش است، خواص دیگری هم دارد و از جمله باعث کموناکسی لنفوسیتها به محل التهاب، تحریک فاگوسیتوز، اتساع عروق و نیز به صورت in vitro سبب آزاد شدن IGA می شود (۱۶).

کاپساین اغلب به صورت کرم ۰/۰۷۵-۰/۰۲۵٪ سه تا چهار بار در روز مصرف می شود. البته کرمهای قویتر با غلظت ۲-۰/۰۲٪ هم ساخته شده که فقط در سنین بالای ۱۲ سال و روزی دو بار تجویز می شود (۱۵). کرم باید به طور کامل روی پوست ماساژ داده شود تا خشک نگردد و موضع نباید کمپرس گرم شده یا با آب گرم شسته شود.

درد حاد زونا (البته پس از بهبودی ضایعات پوستی) (۱۹)، نورالژی بعد از زونا، نوروپاتی دیابتی، نوروپاتیهای بعد از عمل جراحی و قطع اندامها، درماتیت آتوپسی (۲۰)، نوتالژیا پارستتیکا، خارش در مبتلایان به اورمی و همودیالیزی (۲۱)، لیکن سیمپلکس مزمن، سوربازیس (۲۲) و حتی در درمان زگیل کف پا (۲۳)، دردهای روماتیسمی (از جمله استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید) (۲۴) و سردردهای خوشه‌ای (۸) بکار رفته است.

Wallengren در سال ۱۹۹۵ اثر کرم ۰/۰۲۵٪ کاپاساسین را به مدت چهار هفته در ۲۰ بیمار مبتلا به نوتالژیا پارستتیکا، به صورت یک مطالعه دو سوکور در مقایسه با دارونما بررسی نمود. میزان بهبودی در گروه کاپاساسین ۷۰٪ و در گروه دارونما ۳۰٪ بود و تا دو هفته پس از قطع درمان و حتی تا ماهها بعد هیچگونه عودى نداشتند. عارضه سوزش در ۱۲ بیمار مشاهده شد و در یک مورد منجر به قطع دارو گردید (۱۱).

Berstein در سال ۱۹۸۷ این مطالعه را به صورت دو سوکور و در مقایسه با دارونما روی ۳۲ بیمار مبتلا به PHN به مدت شش هفته انجام داد و ۵۴٪ بهبودی در گروه کرم ۰/۰۷۵٪ کاپاساسین در برابر ۶٪ بهبودی در گروه دارونما مشاهده نمود (۲۵).

Watson و همکارانش در سال ۱۹۸۸ اثر کرم ۰/۰۲۵٪ کاپاساسین را در PHN روی ۲۲ زن و ۱۱ مرد به مدت

چهار هفته و روزی چهار بار بررسی کردند. از ۲۳ بیماری که طول مدت درمان خود را کامل نمودند، ۷۸٪ پاسخ خوب و ۵۰٪ پاسخ عالی داشتند (۲۶).

به طور خلاصه این مطالعه در *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* اثر زل ۰/۰۷۵٪ کاپاساسین تولید شده در کارخانه داروسازی داروپخش را در بعضی بیماریهای خارش دار و دردناک پوستی تأیید می‌کند و نتایج آن با سایر مطالعات قبلی نطابق دارد. ژل موضعی کاپاساسین در تخفیف علائم این بیماران مؤثر بوده، بدون آن که عوارض جانبی جدی سایر داروها یا روشهای درمانی را داشته باشد.

حداکثر شدت عوارض کاپاساسین در هفته اول درمان و خصوصاً در سه تا چهار روز اول است. در این مدت بی‌حس‌کننده‌های موضعی از قبیل کرم EMLA می‌توانند در کاهش عارضه سوزش کمک نمایند، به این ترتیب می‌توان انتظار داشت تعداد مواردی که منجر به قطع درمان می‌شود کمتر گردد.

قدر دانی

از جناب آقای دکتر کرباسی، مدیر محترم مرکز تحقیقات و مهندسی داروپخش، و سایر پرسنل این شرکت که داروها را به صورت لوله‌های یکسان و کدگذاری شده در اختیار ما قرار دادند تشکر می‌نمایم.

منابع

- 1- Archer CB. The skin and the nervous system. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al(eds). Textbook of dermatology. London: Blackwell Science Ltd, 1998: 2773-74.
- 2- Lotti T, Teofilo P, Tsampav D. Treatment

- of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 232-35.
- 3- Euison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of

- surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clinical Oncol* 1997;15:2974-80.
- 4- Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999: 2445-46.
 - 5- Gulick R. Herpesvirus infections. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al (eds). *Cutaneous medicine & surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1081.
 - 6- Watson CP. Postherpetic neuralgia. *Neurol Clin* 1989; 7: 231-48.
 - 7- Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin: A review of its pharmacologic properties and therapeutic potential in postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drug Aging* 1995;7:317-28.
 - 8- Hautkapp M, Roizen MF, Toledano A. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous and neural dysfunction. *Clin J Pain* 1998; 14:97-106.
 - 9- Springall DR, Kranth SS, Kirkham N. Symptoms of notalgia paresthetica may be explained by increased dermal innervation. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 555-61.
 - 10- Leibsohn E. Treatment of notalgia paresthetica with capsaicin. *Cutis* 1992; 49: 335-36.
 - 11- Walengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 287-89.
 - 12- Kanter GR, Resnik KS. Treatment of lichen simplex chronicus with topical capsaicin cream. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:161 .
 - 13- Aithen RCB. Measurement of feeling using visual analgesic scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62:989-93.
 - 14- Robbins WR, Staats PS, Levine J, et al. Treatment of intractable pain with topical large dose capsaicin: Preliminary report. *J Anesth Analg* 1998; 86: 579-83.
 - 15- Parfitt K. Capsaicin. In: Parfitt K (ed). *Martindale, the complete drug reference*. USA: Pharmaceutical Press. 1999: 1559.
 - 16- Jancso N, Jancso-Gobar A, Szolesanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1967; 31: 138-51.
 - 17- Kongsiri AS, Carlucci CC, Stiller MJ. Topical non glucocorticoid therapy. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. (eds). *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 1999: 2717-75.
 - 18- Yosipovitch G. Adverse reactions of topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 503-04.
 - 19- Fruncht PJ, Feldman SI. The use of capsaicin in herpes zoster ophthalmicus neuralgia. *Acta Ophthalmol* 1997; 75:

- 311-13.
- 20- Weisshaar E, Heyer G, Forster C, et al. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 306-11.
- 21-Cho YL, Liu HN, Huang TP, et al. Uremic pruritus: Roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-43.
- 22-Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 433-42.
- 23-Norton SA. Useful plants of dermatology: Capsicum and capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 626-28.
- 24-Gratton N, Cusson IR. Topical capsaicin and joint pain: A therapeutic breakthrough. *Junion Med Can* 1995; 127: 2-4.
- 25-Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV, et al. Treatment of post herpetic neuralgia with topical capsaicin: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 93-96.
- 26-Watson CPN, Evans RJ, Watt VR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333-40.