

تأثیر گاباپنتین بر تعداد و شدت سرفه‌ی روزانه در بیماران مبتلا به سرفه‌ی مزمن مقاوم

فرزین غیاثی^۱، محمد فتاحی می‌آبادی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرفه‌ی مزمن، یک چالش تشخیصی و درمانی در جامعه‌ی امروز است. این بیماری، به راحتی کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به تازگی، تأثیر گاباپنتین در درمان سرفه‌ی مزمن در برخی مطالعات بررسی شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر گاباپنتین بر تعداد و شدت سرفه‌ی روزانه در بیماران مبتلا به سرفه‌ی مزمن مقاوم بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، تعداد ۱۰۰ بیمار با سرفه‌ی مزمن (بیش از ۸ هفته) و بدون علت خاصی مانند عفونت، وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مورد (تحت درمان با گاباپنتین با دز بیشینه‌ی ۹۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۴ هفته) و شاهد (دارونما) قرار گرفتند. شدت سرفه در بیماران در هفته‌های دوم و چهارم بعد از درمان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین تعداد حملات در روز و تعداد سرفه‌ها در هر نوبت و نمره‌ی (VAS) Visual analog scale در هفته‌های دوم و چهارم بعد از درمان در مورد به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$). همچنین، فراوانی ظهور سرفه با فعالیت و بیدار شدن از خواب به علت سرفه در هفته‌های دوم و چهارم در گروه مورد به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: شروع درمان با گاباپنتین با بیشینه‌ی دز ۹۰۰ میلی‌گرم در روز برای چهار هفته، باعث کاهش علایم مانند بیدار شدن از خواب به علت سرفه یا ایجاد سرفه با فعالیت، شدت و حملات سرفه‌ی مزمن می‌شود.

واژگان کلیدی: سرفه، درمان، گاباپنتین

ارجاع: غیاثی فرزین، فتاحی می‌آبادی محمد. تأثیر گاباپنتین بر تعداد و شدت سرفه‌ی روزانه در بیماران مبتلا به سرفه‌ی مزمن مقاوم. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۰): ۸۸۳-۸۷۷

مقدمه

می‌دهد، مورد بحث می‌باشد (۱). تخمین زده می‌شود که بین ۷/۹-۹/۶ درصد از جمعیت جهان به سرفه‌ی مزمن مبتلا باشند و آمارها نشان می‌دهند که میزان شیوع سرفه در کشورهای اروپایی و آمریکایی، نسبت به کشورهای آسیایی و آفریقایی بیشتر است (۴). سرفه، منجر به خارج شدن مواد موکوسی موجود در راه هوایی می‌شود و به حفظ سلامت ریه‌ها و خروج ذرات درون آن کمک می‌کند، اما در صورتی که به صورت طولانی مدت ادامه یابد، به دلیل صرف انرژی بالا در این مانور و ایجاد فشار بالای درون شکم و فضای اینتراتوراسیک، می‌تواند مشکلات قلبی-عروقی، گوارشی، دستگاه ادراری، دستگاه عصبی و عضلانی، سیستم تنفسی و بینایی را به وجود بیاورد و حتی سبب اختلالات روان‌شناسی گردد (۵).

سرفه، نوعی رفلکس است که به عنوان یک علامت در بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های ریوی، سرطان‌های درگیر کننده‌ی مدیاستن، ریفلاکس معدی-مرو، داروها و برخی بیماری‌های عصبی مشاهده می‌شود (۳-۱). همچنین، برخی محرک‌ها نظیر حرارت و ترکیبات شیمیایی مختلف، سبب تحریک گیرنده‌های سرفه‌ی موجود در نقاطی نظیر راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی، مری، دیافراگم و معده و فعال شدن مکانیسم این رفلکس با اثر بر مرکز سرفه در ساقه‌ی مغز می‌گردند. سرفه‌ی مزمن، به صورت سرفه‌ی بیش از ۸-۱۲ هفته در مطالعات مختلف تعریف شده است و امروزه، به عنوان یک مشکل شایع که کیفیت زندگی افراد را تحت تأثیر قرار

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد فتاحی می‌آبادی

Email: mfatahim71@yahoo.com

وجود منشأ اختلالات نوروپاتیکی را به عنوان علتی برای سرفه‌های مزمن قوی‌تر می‌کند (۱۵-۱۴).

گاباپنتین، یک داروی ضد تشنج و آنالوگ ساختاری گاما آمینو بوتیریک اسید است که فعالیت مهارتی دارد و با اتصال به کانال کلسیمی عملکرد این کانال‌ها و در نتیجه، نوروترانسمیترها را کنترل می‌کند (۱۶). نتایج استفاده از گاباپنتین به عنوان درمان دردهای نوروپاتیکی در بهبود سرفه، همچنین تأیید کننده‌ی نظریه‌ی حساسیت‌زایی رفلکس مرکزی در موارد سرفه‌های مزمن و نیز نوروپاتی حسی حنجره‌ای بوده است (۱۷، ۱۳).

با توجه به این که مطالعات انجام شده در این رابطه محدود هستند و این که درمان مؤثر با بهبود کیفیت زندگی بیماران همراه می‌باشد که از جمله چالش‌های سیستم بهداشتی- درمانی است و همچنین، نقاط قوتی که در مورد درمان‌های جایگزین طبق موارد پیش‌گفته به چشم می‌خورد، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر گاباپنتین بر تعداد و شدت سرفه‌های مزمن انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده که به صورت دو سوکور و آینده‌نگر انجام شد، تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرفه‌ی مزمن مقاوم مراجعه کننده به درمانگاه‌های سرپایی بیمارستان‌های الزهرا (س) و خورشید در سال‌های ۹۷-۱۳۹۵ شرکت کردند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل داشتن سرفه برای بیش از ۸ هفته بدون علت مشخص، سن بالای ۱۸ سال، پاسخ منفی به درمان‌های انجام شده قبل از شرکت در مطالعه و رضایت جهت شرکت در مطالعه بود. این مطالعه، به عنوان پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد تصویب ۳۹۶۳۳۰ به ثبت رسید.

قابل ذکر است بیماران مصرف کننده‌ی سیگار، بیماران مبتلا به بیماری‌های ریوی فعال نظیر آسم درمان نشده یا Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) و بیماران مبتلا به عفونت تنفسی راه هوایی فوقانی در ماه گذشته، سرفه‌هایی همراه با خلط چرکی، حاملگی و شیردهی، عملکرد مختل کبدی و استفاده از داروهای Angiotensin-Converting enzymes به مطالعه وارد نشدند. همچنین، بیمارانی که در طی درمان دز مصرفی گاباپنتین را تحمل نمی‌کردند یا عوارض شدیدی پیدا می‌کردند یا دارو را طی درمان مصرف نمی‌کردند، از مطالعه خارج شدند.

برای بررسی عدم ابتلا به بیماری زمینه‌ای، از هر بیمار یک Chest X radiography (CXR) و اسپیرومتری درخواست شد و در صورتی که نتایج آن دال بر بیماری‌های ریوی نبود، بیمار وارد مطالعه

در برخورد با افرادی که سرفه‌ی مزمن مقاوم دارند، شرح حال دقیق، معاینه، تصویربرداری‌های مختلف، اسپیرومتری، کشت محتویات برونکوالوئولار و نیز برونکوسکوپی انجام می‌شود تا بتوان بیماری یا اختلال به وجود آورنده‌ی سرفه را مشخص نمود و در جهت رفع آن اقدام مناسب را انجام داد. برای مثال، در صورتی که شرح حالی از سرفه‌ی عود کننده در کودک به همراه استفراغ یا رگورژیتاسیون مشاهده گردید و در بررسی‌های تصویربرداری، اینفلتراسیون در قسمت‌های بالایی ریه مشاهده شد، می‌توان به Gastroesophageal reflux disease (GERD) مشکوک شد و اقدام درمانی متناسب با این اختلال را انجام داد تا با بهبود بیماری زمینه‌ای، علامت‌های آن نظیر سرفه نیز بهبود پیدا کند (۶).

در کنار درمان علت زمینه‌ای، از داروهای مختلفی نظیر دکسترومتورفان، آنتی‌هیستامین‌ها، اکسپکتورانت‌ها و دکونژستانت‌ها به عنوان ضد سرفه استفاده می‌شود تا اثرات این علامت را در بیماران کاهش دهند (۷). با این حال، برخی موارد سرفه پس از درمان همچنان پا بر جای می‌ماند و منجر به بهبودی در وضعیت سرفه نمی‌شود و به عنوان موارد ایدیوپاتیکی (Idiopathic) دسته‌بندی می‌شوند (۸). در این گونه سرفه‌ها، ممکن است علت زمینه‌ای اولیه برطرف گردد اما اثرات آن بر ایجاد رفلکس سرفه باقی بماند. مواردی نظیر آلودگی به برخی ویروس‌های راه‌های هوایی یا استنشاق مواد سمی که منجر به آسیب راه هوایی می‌شوند، ممکن است در این حیطه جای داشته باشند (۹).

ایجاد سرفه توسط محرک‌هایی که به طور معمول تحریک کننده‌ی سرفه نیستند (نظیر صحبت کردن، خندیدن یا ورزش کردن) و یا ایجاد تحریک بیش از اندازه توسط محرک‌های سرفه‌آور نظیر افزایش حساسیت به Capsaicin در موارد سرفه‌های مزمن ایدیوپاتیکی، باعث شد که ایده‌ای در مورد وجود اختلال اعصاب حسی راه‌های هوایی در این رابطه ارائه شود که به عنوان سندرم حساسیت بیش از حد سرفه (Cough hypersensitivity syndrome) مطرح شده است (۹-۱۱).

سندرم حساسیت بیش از حد سرفه، در کنار ازدیاد حساسیت حنجره و ازدیاد حساسیت رفلکس مرکزی برای درک بهتر سرفه‌ی مزمن مقاوم، به تازگی مورد توجه قرار گرفته است و مکانسیم‌های احتمالی مطرح شده برای این حالت، حساس شدن به دنبال ملکول‌های نوروکتیو با تغییرات آستانه‌ی تحریک پذیری در پاسخ به محرک‌ها می‌باشد (۱۲، ۹).

در برخی مطالعات، نشان داده شده است که استفاده از داروهای نظیر آمی‌تریپتیلین و گاباپنتین به عنوان ضد سرفه، اثرات چشم‌گیری بر روی بیماران با سرفه‌های مزمن دارد (۱۳) که این نتایج، احتمال

می‌شد. بعد از در نظر گرفتن شرایط ورود به مطالعه، بیماران با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت عنوان گروه مورد، تحت درمان با داروی گاباپنتین و گروه دوم تحت عنوان گروه شاهد بودند. داروی گاباپنتین و دارونما، هر دو شبیه به هم بود و پزشک و بیمار از نوع گروه مورد و شاهد اطلاعی نداشتند. گروه مورد داروی گاباپنتین را به صورت کپسول‌های ۳۰۰ میلی‌گرمی و به صورت روز اول یک عدد، روز دوم دو عدد و روز سوم سه عدد دریافت می‌کردند و در ادامه، بیمار روزانه ۹۰۰ میلی‌گرم را به صورت سه نوبت هر بار ۳۰۰ میلی‌گرم مصرف می‌کرد (۱۸). در پایان دو هفته‌ی اول از درمان، بار دیگر بیمار معاینه می‌شد تا هر گونه عوارض احتمالی دارو مشخص شود. پس از آن، دوباره دارو برای دو هفته‌ی دیگر در اختیار بیمار قرار داده و از او خواسته می‌شد تا در ۴ روز آخر به صورت روزانه یک کپسول از دارو بکاهد تا در انتهای هفته‌ی چهارم، دارو قطع شود.

قابل ذکر است الگوی مصرف دارو در گروه دارونما شبیه به گروه مورد بود. همچنین، تمامی عوارض مصرف دارو اعم خواب آلودگی و احساس ضعف که در منابع برای مصارف High dose گاباپنتین ذکر شده است و نیز چگونگی انجام مطالعه و ثبت داده‌ها توسط بیمار ابتدای فرایند و در طی انجام مطالعه، به صورت کامل توسط دو آموزش دهنده به بیمار تفهیم شد. قابل ذکر است درمان‌های پیش‌گفته به درمان اصلی بیماران اضافه شده بود و بیماران تحت درمان با داروهای مربوط به بیماری به روش استاندارد بودند.

در ابتدا (قبل از ورود بیماران به مطالعه)، فرمی به بیماران داده شد که از آن‌ها می‌خواست در یک هفته‌ی آینده متوسط تعداد سرفه‌هایشان را در هر روز یادداشت کنند و پس از گذشت یک هفته، بار دیگر مراجعه نمایند. در این فرم، بیماران روزانه تعداد سرفه‌های خود را محاسبه و یادداشت می‌کردند تا بتوان میانگین تعداد سرفه‌های بیمار را روزانه محاسبه کرد. در دومین ویزیت، علاوه بر محاسبه میانگین تعداد سرفه‌های روزانه جهت بررسی شدت سرفه‌ها، از

Visual analog scale (VAS) استفاده گردید که بیمار به شدت علایم و سرفه‌های خود عددی بین ۱۰-۰ اختصاص می‌داد و این عدد نیز در فرم مربوط به بیمار یادداشت می‌شد. در آخرین روز از هفته‌ی چهارم، بار دیگر بیماران ویزیت شدند و از آن‌ها خواسته شد تا تعداد سرفه‌هایشان را مانند حالت قبل روزانه برای یک هفته ثبت کنند و پس از ثبت این تعداد سرفه‌ها، دوباره مراجعه کنند و میانگین تعداد سرفه‌ها در روز در فرم مربوط به بیمار ثبت می‌گردید و معیار VAS بار دیگر توسط بیمار علامت زده می‌شد تا شدت علایم بررسی شود.

واکوی آماری: حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار ۱/۷ و اختلاف میانگین ۰/۹۵، به میزان ۵۰ بیمار برای هر گروه در نظر گرفته شد (۱۳). اطلاعات مربوط به کلیه‌ی بیماران، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و مورد واکوی قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد بیان شدند. مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون‌های Independent t و Mann-Whitney انجام شد و مقایسه‌ی بین داده‌های کیفی بین دو گروه با استفاده از آزمون χ^2 انجام گرفت. جهت مقایسه‌ی تغییرات داده‌ها در زمان‌های مختلف، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد. در این مطالعه، $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس داده‌های این مطالعه، بیماران به دو گروه ۵۰ نفره‌ی مورد (تحت درمان با گاباپنتین) شامل ۱۷ مرد و ۳۳ زن و شاهد (دارونما) شامل ۲۰ مرد و ۳۰ زن قرار گرفتند و بیشتر بیماران جنس مؤنث و میانگین سنی بالای ۳۰ سال داشتند. بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس جنس، سن، وضعیت تأهل و مدت زمان ظهور علایم بیماری وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۱).

جدول ۱. اطلاعات بالینی بیماران در دو گروه تحت درمان ($n = ۵۰$ در هر دو گروه)

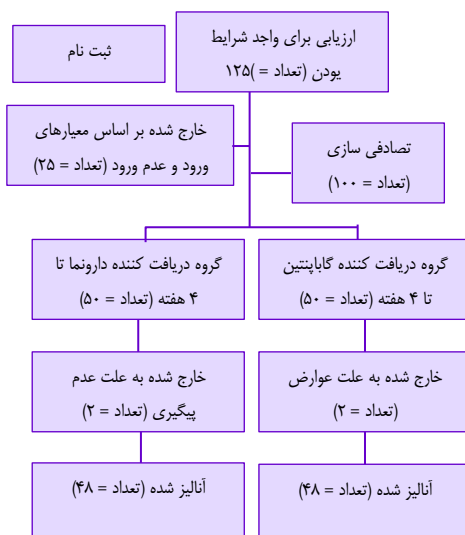
مقدار P	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)	متغیر
۰/۵۳	۲۰ (۴۰)	۱۷ (۳۴)	جنس مرد
	۳۰ (۶۰)	۳۳ (۶۶)	زن
۰/۶۸	۲۴ (۴۸)	۲۶ (۵۲)	وضعیت متأهل
	۲۶ (۵۲)	۲۴ (۴۸)	متأهل
	(میانگین \pm انحراف معیار)	(میانگین \pm انحراف معیار)	سن (سال)
۰/۲۸	۳۱/۱۶ \pm ۷/۰۴	۳۲/۳۰ \pm ۸/۲۹	
۰/۷۸	۶/۰۱ \pm ۵/۵۸	۶/۳۶ \pm ۵/۷۲	مدت زمان علایم بیماری

جدول ۲. تغییرات عوامل مورد بررسی در فواصل زمانی مختلف در دو گروه

مقدار P	گروه شاهد	گروه مورد	گروه	متغیر
	(میانگین \pm انحراف معیار)	(میانگین \pm انحراف معیار)		
۰/۳۰۰	۱۴/۹۶ \pm ۶/۶۰	۱۳/۴۲ \pm ۷/۰۲	ابتدا	تعداد حملات در روز
< ۰/۰۰۱	۱۲/۷۶ \pm ۵/۳۵	۸/۰۱ \pm ۵/۶۴	هفته‌ی دوم	
< ۰/۰۰۱	۱۱/۷۰ \pm ۵/۲۹	۴/۸۳ \pm ۴/۲۴	هفته‌ی چهارم	
۰/۳۳۰	۷/۰۲ \pm ۴/۲۳	۶/۶۸ \pm ۴/۳۳	ابتدا	تعداد سرفه‌ها در هر نوبت
۰/۰۰۶	۵/۸۵ \pm ۳/۶۸	۴/۴۶ \pm ۳/۵۰	هفته‌ی دوم	
< ۰/۰۰۱	۵/۳۷ \pm ۳/۵۵	۳/۱۵ \pm ۲/۹۳	هفته‌ی چهارم	
۰/۴۴۰	۶/۶۸ \pm ۱/۳۴	۶/۹۰ \pm ۱/۸۲	ابتدا	VAS
< ۰/۰۰۱	۵/۷۱ \pm ۱/۳۹	۴/۰۱ \pm ۱/۹۷	هفته‌ی دوم	
< ۰/۰۰۱	۴/۹۵ \pm ۱/۱۸	۲/۳۳ \pm ۲/۱۱	هفته‌ی چهارم	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
۰/۶۸۰	۳۰ (۶۰/۰)	۲۸ (۵۶/۰)	ابتدا	ظهور سرفه با فعالیت
۰/۰۱۰	۲۵ (۵۱/۰)	۱۳ (۲۶/۰)	هفته‌ی دوم	
۰/۰۰۹	۱۷ (۳۵/۴)	۶ (۱۲/۵)	هفته‌ی چهارم	
۰/۳۰۰	۲۷ (۵۴/۰)	۳۲ (۶۴/۰)	ابتدا	بیدار شدن از خواب به علت سرفه
۰/۰۳۰	۱۷ (۳۴/۷)	۸ (۱۶/۰)	هفته‌ی دوم	
۰/۰۳۰	۱۳ (۳۷/۱)	۵ (۱۰/۴)	هفته‌ی چهارم	
۰/۴۴۰	۳۹ (۷۸/۰)	۴۲ (۸۴/۰)		تحریک سرفه با بوی خاص

VAS: Visual analog scale

مؤنث بودند و میانگین سنی بالای ۳۰ سال داشتند. اضافه کردن داروی گاباپنتین به صورت Adjuvant therapy در بیماران با سرفه‌ی مزمن، باعث کاهش بیشتر حملات سرفه در روز، تعداد سرفه‌ها در هر نوبت، نمره‌ی شدت سرفه (VAS)، ظهور سرفه با فعالیت و بیدار شدن به علت سرفه از خواب می‌شود.



شکل ۱. الگوریتم Consort بیماران در هر مرحله از مطالعه بر اساس

گروه مورد مطالعه

در ابتدا یعنی قبل از شروع درمان، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس تعداد حملات در روز، تعداد سرفه‌ها در هر نوبت، ظهور سرفه با فعالیت، بیدار شدن از خواب به علت سرفه، VAS و تحریک سرفه با بوی خاص وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$). اما میانگین تعداد حملات در روز و تعداد سرفه‌ها در هر نوبت، نمره‌ی VAS در هفته‌های دوم و چهارم بعد از درمان در گروه مورد به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$). همچنین، فراوانی ظهور سرفه با فعالیت و بیدار شدن از خواب به علت سرفه در هفته‌های دوم و چهارم در گروه مورد به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۲). همچنین، بر اساس آزمون Repeated measure ANOVA، تغییرات تعداد حملات در روز، تعداد سرفه در هر نوبت و نمره‌ی VAS، به صورت معنی‌داری به صورت کلی و در هر گروه به صورت مجزا در فواصل زمانی مختلف معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

قابل ذکر است دو نفر در گروه مورد دچار خواب‌آلودگی و سستی شدند که مصرف دارو در آن‌ها قطع شد و همچنین، دو بیمار در گروه شاهد پی‌گیری درمانی را انجام ندادند (شکل ۱).

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، بیشتر بیماران با سرفه‌ی مزمن، از جنس

سرفه‌ی مزمن در موارد مقاوم به درمان، گاباپنتین بسیار مؤثر و قابل تحمل است و این به خاطر اثر مثبت این دارو بر روی حساسیت رفلکس مرکزی در سرفه‌های مزمن است (۱۳).

از علل مهم سرفه‌ی مزمن، نوروپاتی حسی واگال است و در مطالعات به این نقش گاباپنتین در درمان نوروپاتی حسی لارنژیال اشاره شده است. در یک مطالعه‌ی گزارش مورد (Case report) توده‌ی سرطانی در ریه‌ی بیمار که باعث تحت فشار قرار گرفتن ساختارهای داخل مدیاستن شده بود، ایجاد سرفه‌ی مزمن و مقاوم در بیمار کرده بود. بیمار پاسخ موفقیت‌آمیزی به گاباپنتین در کاهش تعداد و شدت سرفه و طول مدت آن داده بود (۲۰).

در مطالعات مروری دیگر، به نقش مؤثر گاباپنتین در درمان سرفه‌ی مزمن اشاره و بیان شده است که برای اثبات نقش این دارو در درمان سرفه‌ی مزمن، به مطالعات کارآزمایی بیشتری برای نقش این دارو نیازمندیم (۲۱-۲۲). در یک مطالعه‌ی دیگر، به نقش مؤثر دز پایین گاباپنتین در درمان Cough syncope ایجاد شده توسط ترشحات پشت حلق اشاره شده است (۲۳).

بنابراین، با توجه نتایج این مطالعه و سایر مطالعات، گاباپنتین یک داروی مؤثر در درمان سرفه‌ی مزمن است. همچنین، در این مطالعه، نشان داده شد که شروع درمان با دز ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه‌ی گاباپنتین و افزایش دز تا بیشینه‌ی ۹۰۰ میلی‌گرم در روز، برای ۴ هفته باعث کاهش علائم، شدت و حملات سرفه‌ی مزمن می‌شود و همچنین، این دارو بر کاهش علائم همراه بیماران مانند بیدار شدن از خواب به علت سرفه یا ایجاد سرفه با انجام فعالیت، تأثیر مثبتی دارد. با این وجود، از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به بررسی نکردن سایر عوامل مختل‌کننده‌ی کیفیت زندگی در بیماران با سرفه‌ی مزمن اشاره کرد. از این رو، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بالاتر برای بررسی اثر گاباپنتین در درمان سرفه‌ی مزمن لازم است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۶۳۳۰ می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

از نکات دیگری که از این مطالعه به دست آمد، این بود که بیشتر بیماران به بوی خاصی حساسیت داشتند و باعث تحریک سرفه در آن‌ها می‌شد، یا در واقع، علت سرفه‌ی آن‌ها ناشی از تحریک بیش از حد مجاری تنفسی بود.

در مطالعه‌ی هم‌گروهی انجام شده توسط Van de Kerkhove و همکاران که به بررسی اثر گاباپنتین در درمان سرفه‌ی مزمن بدون علت مشخص پرداخته بودند، بیماران تحت درمان با گاباپنتین ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای ۴ هفته بودند. در این مطالعه، از ۵۱ بیمار، ۸۷ درصد آن‌ها زن و میانگین سنی آن‌ها ۴۷ سال و میانگین طول مدت سرفه در آن‌ها ۴۸ ماه بود. بیشترین علت تحریک‌کننده‌ی سرفه در این بیماران، تغییرات دما (۵۷ درصد)، صحبت کردن (۴۹ درصد) و بوهای خاص (۴۵ درصد) بود. از طرفی، ۳۵ بیمار به طور مرتب داروی گاباپنتین را مصرف کردند و نمره‌ی سرفه در آن‌ها اصلاح شده بود. همچنین، ۲۰ بیمار از ۳۵ بیمار، بدون علائم بودند. علاوه بر این، بیمارانی که پاسخ خوبی به درمان داده بودند، نمرات سرفه‌ی شدیدی قبل از درمان و سابقه‌ی عفونت دستگاه گوارش را داشتند (۱۹).

در یک مطالعه‌ی مروری، بیان شد که داروهای گاباپنتین یا پره‌گابالین در درمان سرفه‌ی مزمن با یا بدون وجود نوروپاتی اهمیت دارند. همچنین، در سرفه‌های مقاوم به درمانی که به خاطر شرایط محیطی ایجاد می‌شوند، داروی گاباپنتین و اضافه کردن درمان‌های رفتاری باعث بهبود آن‌ها می‌شود (۱۲).

در مطالعه‌ی دو سو کور تصادفی که توسط Ryan انجام گرفت، ۶۲ بیمار بالغ که سرفه‌ی مقاوم مزمن (بیش از ۸ هفته) بدون سابقه‌ی عفونت یا بیماری ریوی داشتند، وارد مطالعه شدند. در این مطالعه، بیماران به دو گروه مساوی تقسیم شدند و بیماران در گروه گاباپنتین تحت درمان تا بیشینه‌ی دز دارو یعنی ۱۸۰۰ میلی‌گرم و گروه شاهد، تحت درمان با دارونما تا ۱۰ هفته قرار گرفتند. در این مطالعه، گاباپنتین به صورت معنی‌داری باعث اصلاح سرفه و کیفیت زندگی در بیماران در مقایسه با دارونما شده بود و عوارض جانبی شامل تهوع و استفراغ در گروه گاباپنتین تنها در ۱۰ بیمار و گروه دارونما در ۳ بیمار مشاهده شد. همچنین، در این مطالعه بیان شد که در درمان

References

1. Faruqi S, Murdoch RD, Allum F, Morice AH. On the definition of chronic cough and current treatment pathways: an international qualitative study. *Cough* 2014; 10: 5.
2. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stoter C, Heintze C. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(20): 356-63.
3. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl): 1S-23S.
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic

- cough in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1479-81.
5. Irwin RS. Complications of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl): 54S-8S.
 6. Lahiri KR, Landge AA. Approach to chronic cough. *Indian J Pediatr* 2014; 81(10): 1027-32.
 7. Padma L. Current drugs for the treatment of dry cough. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(5 Suppl): 9-13.
 8. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371(9621): 1364-74.
 9. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014; 6(Suppl 7): S699-S707.
 10. Ternesten-Hasseus E, Larsson C, Larsson S, Millqvist E. Capsaicin sensitivity in patients with chronic cough- results from a cross-sectional study. *Cough* 2013; 9(1): 5.
 11. Chung KF. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': A more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24(3): 267-71.
 12. Gibson PG, Vertigan AE. Gabapentin in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 145-8.
 13. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9853): 1583-9.
 14. Bastian RW, Vaidya AM, Delsupehe KG. Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135(1): 17-21.
 15. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006; 116(12): 2108-12.
 16. Sutton KG, Martin DJ, Pinnock RD, Lee K, Scott RH. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 2002; 135(1): 257-65.
 17. Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: Diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(4): 253-7.
 18. Yang JY, Lee WI, Shin WK, Kim CH, Baik SW, Kim KH. Administration of four different doses of gabapentin reduces awakening from breakthrough pain and adverse effects in outpatients with neuropathic pain during the initial titration. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1): 48-54.
 19. Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Van Bleyenbergh P, Dupont LJ. A cohort description and analysis of the effect of gabapentin on idiopathic cough. *Cough* 2012; 8(1): 9.
 20. Atreya S, Kumar G, Datta SS. Gabapentin for chronic refractory cancer cough. *Indian J Palliat Care* 2016; 22(1): 94-6.
 21. Shi G, Shen Q, Zhang C, Ma J, Mohammed A, Zhao H. Efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough: A systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018; 81(3): 167-74.
 22. Ryan NM. A review on the efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(1): 135-45.
 23. Algahtani H, Shirah B. Cough syncope induced by post nasal drip successfully managed by Gabapentin. *Respir Med Case Rep* 2017; 22: 47-50.

The Effect of Gabapentin on the Number and Severity of Cough in the Patients with Resistant Chronic Cough

Farzin Ghiasi¹ , Mohammad Fatahi-Meiabadi² 

Original Article

Abstract

Background: Chronic cough is a diagnostic and therapeutic challenge in today's society. This disease easily affects patients' quality of life. Recently, the effect of gabapentin on the treatment of a chronic cough has been studied in some researches. This study aimed to evaluate the effect of gabapentin on the number and severity of daily cough in patients with a chronic cough.

Methods: In this clinical trial study, 100 patients with chronic cough (more than 8 weeks) and without any specific cause, such as infection, were included. Patients were randomized to receive gabapentin (up to a dose of 900 mg/day) and placebo for up to 4 weeks. The severity of cough was evaluated in patients after 2 and 4 weeks of treatment.

Findings: The mean number of attacks per day, the number of coughs per turn, and the visual analog scale (VAS) in the 2nd and 4th weeks after treatment in the group treated with gabapentin was significantly lower than the placebo group ($P < 0.05$). Moreover, the prevalence of cough with activity and wakefulness due to coughing in the second and fourth weeks was significantly lower in the group treated with gabapentin than in the placebo group ($P < 0.05$).

Conclusion: The initiation of gabapentin treatment up to a maximum of 900 mg per day for 4 weeks reduces symptoms such as waking up from sleep due to coughing or coughing with activity, as well as cough severity and chronic cough attacks.

Keywords: Cough, Therapeutics, Gabapentin

Citation: Ghiasi F, Fatahi-Meiabadi M. **The Effect of Gabapentin on the Number and Severity of Cough in the Patients with Resistant Chronic Cough.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(490): 877-83.

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Fatahi-Meiabadi, Email: mfatahim71@yahoo.com