

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکتراي تخصصی در رشته داخلی

عنوان :

**تعیین اثر فلووکسامین بر روی خارش بیماران همودیالیزی**

استاد راهنما :

دکتر فرشید حق وردی، تخصص داخلی، فوق تخصص کلیه و فشار خون، استادیار دانشگاه

اساتید مشاور :

دکتر مینا میر نظامی، متخصص پوست، استادیار دانشگاه

دکتر رفیعی، دکترای آمار، دانشیار دانشگاه

نگارش و پژوهش :

دکتر زهره سادات نیکجو، دستیار تخصصی داخلی

سال تحصیلی ۹۱-۱۳۹۰

## چکیده فارسی

**عنوان:** تعیین اثر فلووکسامین بر روی خارش بیماران همودیالیزی

**استاد راهنما:** دکتر فرشید حق وردی، فوق تخصص کلیه و فشار خون، استادیار دانشگاه

**اساتید مشاور:** دکتر مینا میر نظامی، متخصص پوست، استادیار دانشگاه

دکتر رفیعی، دکترای آمار، استادیار دانشگاه

**نگارش و پژوهش:** دکتر زهره سادات نیکجو، دستیار تخصصی داخلی

### مقدمه زمینه و هدف:

خارش اورمیک یکی از مشکلات شایع بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه می باشد  
طوریکه کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می دهد. فلووکسامین از دسته داروهای ضد  
افسردگی می باشد. و در مطالعات اخیر دیده شده که داروهای مهار کننده باز جذب سروتونین  
بر روی انواع خارش های مزمن تأثیر دارند. اما کار آزمایشی بالینی دارو نما کنترل جهت تأثیر  
این داروها انجام نشده است. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر مصرف فلووکسامین بر روی  
بهبود خارش بیماران دیالیزی می باشد.

### مواد و روش ها:

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور به روش cross over می باشد  
که بر روی ۴۵ بیمار همودیالیزی جهت مقایسه اثر مصرف فلووکسامین با حداکثر دوز ۱۰۰  
میلی گرم با دارو نما انجام شد بیماران به طور تصادفی به دو گروه دارو و دارونما تقسیم شده  
و پس از ۸ هفته درمان و یک دوره ی پاک شدن دارویی ۳ هفته جای گروه دارو و دارونما  
عوض شد. بررسی خارش به وسیله ی پرسشنامه 5-D pruritus Scale ابتدای مطالعه، ۸ هفته  
بعد از مصرف دارو و ۸ هفته پس از مصرف دارونما انجام شد

**یافته ها :**

پس از مقایسه میانگین اسکورخارش قبل از مطالعه و بعد از مصرف داروودارونما اختلاف آماری معنی داری بین میانگین scoreخارش, بعد از مصرف دارو ودارونما وجود داشت ( $P \text{ value} < 0/001$ ).

**نتیجه گیری :**

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه، فلووکسامین می تواند باعث بهبود خارش در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه شود.

**کلمات کلیدی :**

نارسایی پیشرفته کلیه، فلووکسامین، خارش، پرسشنامه ۵-D pruritus Scale

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول : کلیات

- ۱-۱- بیان مسئله ..... ۲
- ۲-۱- اهداف ..... ۸
- ۱-۲-۱- هدف اصلی ..... ۸
- ۲-۲-۱- اهداف ویژه ..... ۸
- ۳-۲-۱- اهداف کاربردی ..... ۸
- ۳-۱- فرضیات و سوالات ..... ۸
- ۱-۳-۱- فرضیه ..... ۸
- ۲-۳-۱- سوالات ..... ۸
- ۴-۱- تعاریف و واژه ها ..... ۹

فصل دوم : بررسی متون

- ۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده ..... ۱۱

فصل سوم : مواد و روش کار

- ۱-۳- نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون ..... ۱۷
- ۲-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری ..... ۱۷
- ۳-۳- روش کار ..... ۱۷
- ۱-۳-۳- معیارهای ورود به مطالعه ..... ۱۹

۱۹..... ۳-۳-۲- معیارهای خروج از مطالعه

۱۹..... ۳-۳-۳- ابزار جمع آوری داده ها

۲۲..... ۳-۴- جدول متغیرها

۲۳..... ۳-۵- ملاحظات اخلاقی

### فصل چهارم : یافته‌ها

۲۵..... ۴-۱- نتایج

### فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۳۹..... ۵-۱- بحث

۴۵..... ۵-۲- موانع و مشکلات طرح

۴۶..... ۵-۳- نتیجه نهایی

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۷.....	جدول ۱-۴: علل نارسایی پیشرفته کلیوی در جمعیت مورد مطالعه
۲۸.....	جدول ۲-۴: مقایسه مشخصات بیماران همودیالیزی خارش دار وبدون خارش قبل از شروع مطالعه
۲۹.....	سطح آلانین آمینوترانسفرازو آسپاتات آمینوترانسفراز قبل از مطالعه و پس از ۸ هفته دارو در گروه A و پس از مصرف ۸ هفته دارو در گروه B بررسی شد.
۲۹.....	جدول ۳-۴: میانگین آلانین ترانس آمیناز آسپاراتات ترانس آمیناز قبل از مصرف دارو و پس از آن در گروه A و B
۳۰.....	جدول ۴-۴: مقایسه میانگین SCORE خارش قبل از مطالعه، بعد از مصرف دارو و دارو نما در گروه A
۳۰.....	جدول ۵-۴: مقایسه میانگین SCORE خارش بعد از مصرف دارو و دارو نما در گروه A
۳۰.....	جدول ۶-۴: مقایسه میانگین SCORE خارش قبل از مطالعه و بعد از مصرف دارو نما و دارو در گروه B
۳۱.....	جدول ۷-۴: مقایسه میانگین تغییر SCORE خارش در گروه دارو نما و دارو
۳۱.....	جدول ۸-۴: تعداد اخیر داروی مصرفی در گروه A
۳۲.....	جدول ۹-۴: دوز داروی مصرفی در گروه B
۳۲.....	جدول ۱۰-۴: عوارض دارویی فلووکسامین در بیماران تحت مطالعه

فهرست اشکال

صفحه

عنوان

شکل ۱-۴: ورود و خروج بیماران طی مطالعه..... ۲۶



# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- بیان مسئله

خارش اورمیک یکی از شایع ترین علائم ناتوان کننده در بیماران کلیوی مزمن می باشد. ۶۰٪ بیماران دیالیزی چه همودیالیز و چه دیالیز پریتونئال از خارش شدید شکایت دارند. (۱،۲،۳) خارش شدید نه تنها کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می دهد بلکه همراه با نتایج ضعیف بهبودی در بیماران دیالیزی می باشد (۴).

ارتباط آماری آشکاری بین شدت خارش و کیفیت زندگی در محدوده های وضعیت روانی، ارتباطات اجتماعی و خواب دیده شده است. (۵) شیوع بیماری های مزمن کلیوی در دهه اخیر افزایش داشته و پیش بینی می شود به طور جهانی هم ادامه داشته باشد (۶).

در مطالعات (DOPPS (dialysis outcome and practice pattern study) دیده شده که بیماران همودیالیزی با خارش متوسط تا شدید، کیفیت خواب پایین تر، افسردگی بیشتر و از نظر جسمی و روحی کیفیت زندگی پایین تری دارند خارش در بیماران همودیالیزی همراه با ۱۷٪ ریسک مورتالیتی بالاتر همراه است (۶).

فاکتورهای متعددی در خارش اورمیک دخیل هستند. ولی اتیولوژی اختصاصی تاکنون معرفی نشده است (۱).

علت های ذکر شده شامل هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه، پوست خشک، (آتروفی غدد عرق)، هیپرفسفاتی و افزایش رسوب فسفات کلسیم، دیالیز ناکافی، افزایش سطح B2 میکروگلوبولین،

آنمی و تظاهرات دیگر کمبود اریتروپویتین، نوروپاتی محیطی و سطوح آلومینیوم بالا، هیپرویتامینوز A و نقص کارکردی سیستم ایمنی می باشد (۹،۱۰، ۸، ۶).

بر خلاف مکانیسم ها، علائم خارش در ارتباط با آزادی هیستامین از ماست سل ها می باشد (۱۱).

همچنین درک خارش به وسیله سیستم اعصاب مرکزی از طرق راه عصبی به وسیله رسپتورهای اپیوئیدی منتقل می شود که این مشاهدات دلیل اصلی استفاده از آنتاگونیست های اپیوئیدی جهت خارش اورمیک می باشد (۱۲) همچنین بعضی بیماران دیالیزی به آنتی ژن های خاص از جمله لکوترین B4 حساس هستند.

درمان قطعی بیماران دیالیزی با خارش شدید پیوند کلیه می باشد. (۱۳) اما در بیمارانی که نمی توانند پیوند انجام دهند و یا در نوبت جراحی هستند برخی پروسه ها چه مرتبط و یا غیر مرتبط با دیالیز می تواند بهبودی در خارش ایجاد کنند از جمله کامل کردن دوز دیالیز، درمان آنمی، ارزیابی وضعیت غیر طبیعی عناصر معدنی مخصوصاً این که کلسیم و فسفر کمتر از ۵۵ نگه داشته شوند. (۱۳).

همچنین بعضی درمان اختصاصی مستقیم خارش اورمیک شامل پمادهای موضعی، کاپسایسین، اشعه UVB آنتی هیستامین ها و شاید آنتاگونیست های اپیوئیدی باشد. (۱۴)

اما تاکنون هیچ درمان اختصاصی موثر جهت خارش اورمیک در دسترس نمی باشد (۴).

تنهای داروی موثر تر، در حال حاضر آنتاگونیست جدید اپیوئیدی می باشد. یک

آنتاگونیست جدید نالفروفان (Nalfurafan) به طور موثری خارش را در مطالعه placebo-

control که در مراکز مختلف انجام شده کاهش داده است. (۱۵) اما این دارو جزء فارماکوپه

ایران نبوده و حتی در ایالات متحده هم جزء داروهای در دسترس نمی باشد.

خارش احساس مشخصی است که از لایه های سطحی پوست و غشاهای مخاطی بر می خیزد. گیرنده های اختصاصی خارش در انتهای فیبرهای C نزدیک به محل اتصال درم اپیدرم بوده چند کاره می باشند. ایمپالس های خارش به شاخ خلفی نخاع هدایت شده و سیناپس می کنند و سپس به سمت کورتکس حسی می روند. دیده شده که هم سیستم اپیوئیدی و هم سروتونرژیک یک نقش تنظیم کننده در انتقال خارش دارند. همچنین ثابت شده که راههای نزولی مختلف سیستم اعصاب مرکزی نقش تعدیل کننده در خارش دارند. سروتونین ممکن است یک نقش تنظیم کننده Supra spinally داشته باشد که به نام سلولهای ON و OFF در هسته رافه قرار دارند همچنین به وسیله تعدیل رستپوره های 5-HT<sub>3</sub> در ریشه گانگلیون دورسال اثر میکند. ادعاهای مشابهی در مورد این سیستم در خارش کلستاتیک و اورمیک دیده شده ولی در کار آزمایشی های بالینی ثابت نشده است (۱۶).

مکانیسم های احتمالی نوروبیولوژیک خارش هم مرکزی و هم محیطی می باشد که

عبارتند از:

۱- راه عصبی اختصاصی خارش:

الف: حساس به هیستامین و غیر حساس به تحریک مکانیکی، از طریق فیبرهای عصبی C با هدایت آهسته ولی این راه به نظر نمی رسد که نقش اصلی در تعدیل خارش مزمن داشته باشد. زیرا که بیماران با بیماری های سیستمیک و خارش به آنتی هیستامین های خوراکی پاسخ نمی دهند حتی با دوز بالا. (۶، ۱۷، ۱۸)

ب: غیر حساس به هیستامین و حساس به تحریک مکانیکال، گروه دیگری از فیبرهای عصبی که خارش را در نخاع میمون ها و انسان ها منتقل می کنند. این فیبرها به گیاهی به نام Mecuna Pruriens که حاوی پروتئازی به نام موکونانین است پاسخ می دهند موکونانین باعث القاء خارش به وسیله فعال کردن فیبرهای غیر پاسخ دهنده به هیستامین و پاسخ دهنده به

تحریکات مکانیکی می باشد. نقش این راه جدید در خارش مزمن و بیماری های سیستمیک روشن نشده است. (۶، ۱۷، ۱۸)

۲- بیماران با خارش مزمن فیبرهای عصبی حساس تری دارند که می تواند با تحریکات مضر فعال شوند. در حالیکه تحریکات ضرر آور مثل گرما یا خراشیدن می تواند خارش را در افراد سالم مهار کنند. مطالعات روی افراد با خارش مزمن ثابت کرده هم تحریکات گرمایی مضر و هم تحریکات مکانیکال می توانند به عنوان خارش احساس شده و خارش را در ضایعات پوستی بیماران درماتیت آتوپیک بد تر کنند حساس شدن محیطی و مرکزی هر دو در این تعدیل غیر طبیعی در بیماران با خارش مزمن نقش دارند فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor) آزاد شده از کراتینوسیت ها در تحریک و افزایش تعداد فیبرهای عصبی در درماتیت آتوپیک دیده شده است. این نوروتروفین ها در تکامل مغز و اعصاب محیطی نقش دارند. حساس شدن مرکزی سیگنال های خارش در نخاع و مغز ممکن است در احساس غیر طبیعی خارش مزمن مانند درد مزمن نقش داشته باشد (۶).

۳- مدیاتورهای مرکزی و محیطی خارش شامل رسپتورهای مختلف هیستامینی، پروتئینازها، پپتید آزاد شده از گاسترین، اپیوئیدهای آندوژن (۶).

SSRI برای درمان افسردگی تأیید شده اند. مکانیسم ضد خارش آنها به خوبی روشن نشده هدف SSRI سیستم سرتونرژیک و رسپتورهای سروتونین (5-HT) که به طور وسیعی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی توزیع شده اند می باشد. سیستم سروتونرژیک در تعداد زیادی از فانکشن های مرکزی از قبیل ضد درد، درک حس ، خواب و بیداری و تنظیم اتونوم درگیر است. مطالعات آزمایشگاهی ثابت کرده که تجویز داخل جلدی سروتونین باعث تحریک فیبرهای عصبی C شده و موجب خارش می شود اثرات مهاری SSRI در سیستم اعصاب مرکزی ثابت شده ولی در محیط ثابت نشده به نظرمی رسد اثر ضد خارش SSRI در

اثر فعالیت مرکزی باشد تا محیطی. در سیستم اعصاب مرکزی SSRI ترانسپورتر وابسته به NA/CL در غشاهای سیناپسی را هدف قرار می دهد (۱۹) این ترانسپورتر، نورومدیاتورهای آزاد شده مثل سروتونین را به سلول های پره سیناپتیک منتقل می کند. مهار این سیستم باعث افزایش غلظت سروتونین شده که این ماده روی رسپتورهای POST سیناپتیک اثر می کند. همچنین دیده شده که اثرات ضد خارش SSRI در Down-Regulation رسپتورهای HT3 ۵ به علت تحریک مداوم این رسپتورها می باشد (۲۰).

فرضیه دیگر در مورد اثرات SSRI روی رسپتورهای اپیوئیدی فوکوس شده است مطالعات اخیر حیوانی پیشنهاد کرده است اثرات ضد دردی پاروکستین به طور موثری توسط نالوکسان مهار می شود که یک انتاگونیست رسپتورهای اپیوئیدی می باشد و این امر درگیری مکانیسم اپیوئیدی را نشان می دهد (۲۱). از زمانی که این مولفین پیشنهاد کردند که پاروکستین سطح اپیوئیدها را بالا می برد، مطالعات دیگر اثبات کردند که پاروکستین down-regulation اپیوئیدی انجام می دهد (۲۲، ۶).

دیده شده ایزو آنزیم کبدی CYP2D6 مورفین و دیگر اپیوئیدهای محرک خارش را فعال می کند. ثابت شده که پاروکستین فعالیت این آنزیم را مهار می کند و منجر به down-regulation اپیوئیدهای محرک خارش می شود (۶، ۲۳).

سروتونین (۵ هیدروکسی تریپتامین 5-HT) یک نوروترانسمیتر آزاد شده در مغز از نورون های منشا گرفته از هسته رافه در ساقه مغز می باشد غیر طبیعی بودن فعالیت سرو تونرژیک مغز منجر به اختلالات رفتاری و احساسی شامل اختلالات MOOD، اختلالات تکانه ای ، و رفتارهای پرخاشگرانه می شود. SSRI (مهار کننده های اختصاصی باز جذب سروتونین) فعالیت باز جذبی سروتونین در پره سیناپس را بلوک می کند و منجر به افزایش مقدار سروتونین در سیناپس و اشغال شدن بیشتر گیرنده های سروتونین در منطقه پست

سیناپتیک می شود. SSRI ها اولین خط درمان ضد افسردگی شده اند چرا که به خوبی تحمل می شوند، یک بار در روز می توانند تجویز شوند و عوارض جانبی کمتری نسبت به سه حلقه‌ای ها دارند(۲۴).

همچنین دیده شده راه نورونی اختصاصی خارش از طریق لامینا ۱ نخاع به سمت نوکلئوس مدیالیس سپس Anterior Cingulate و Dorsal Insular کورتکس می رود همین راه مشترک در احساس درد هم وجود دارد ولی نقش اختصاصی فیبرهای سروتونرژیک در این راه بخوبی شناخته نشده است حتی گمان می رود سروتونین و رسپتورهای آن در کنترل درد مهم هستند(۲۵) هیچ مطالعه کنترل شده تصادفی موثر ترین و کم ضرر ترین دارو در خارش را نشان نداده اکثر مطالعات Case Series, Case Report یا Open بدون Follow Up طولانی مدت می باشند هیچ مارکر بیوشیمیایی و یا درمان واحد برای همه فرم های خارش وجود ندارد(۲۶).

کشف اثرات ضد خارش داروهای ضد افسردگی یک راه جدیدی برای به کارگیری نوروترانسمیترهای تعدیل کننده خارش در نرون های نخاع و سیستم اعصاب مرکزی باز کرده است و هنوز در اوایل راه است(۲۶).

با توجه به شیوع بالای خارش در بیماران همودیالیزی و این که داروی فلووکسامین از خانواده SSRI بوده ولی در زمینه خارش همودیالیز بررسی نشده و تنها در خارش پارائتوپلاستیک مطالعه شده و در این مورد مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی با پلاسبو هم انجام نشده، و از بین بقیه SSRI دارویی است که عوارض کلیوی ندارد، نسبت به بقیه کم عارضه تر، می باشد جهت بررسی و اثر روی خارش بیماران همودیالیزی انتخاب شده است.

### ۱-۲-۱- اهداف

#### ۱-۲-۱- هدف اصلی

تعیین اثر فلووکسامین بر روی خارش بیماران همودیالیزی

#### ۱-۲-۲- اهداف ویژه

۱- تعیین میزان SCORE خارش پس از انتهای مصرف فلووکسامین

۲- تعیین میزان SCORE خارش پس از انتهای مصرف دارونما

۳- مقایسه میزان SCORE خارش پس از مصرف دارونما و فلووکسامین

#### ۱-۲-۳- اهداف کاربردی

۱- استفاده از داروی فلووکسامین جهت بهبود خارش در بیماران همودیالیزی

۲- دستیابی به روش در دسترس و کم عارضه

۳- ارتقاء سطح سلامتی و بهبود کیفیت زندگی در بیماران همودیالیزی با کاهش عوارض موثر

بر کیفیت زندگی

### ۱-۳-۱- فرضیات و سوالات

#### ۱-۳-۱- فرضیه

Score خارش در گروه دارونما و فلووکسامین تفاوتی ندارد

#### ۱-۳-۲- سوالات

۱- میزان SCORE خارش قبل و بعد از مصرف دارونما چقدر می باشد؟

۲- میزان SCORE خارش قبل و بعد از مصرف فلووکسامین چقدر می باشد؟

۳- مقایسه SCORE خارش در گروه دارونما و فلووکسامین چگونه است؟

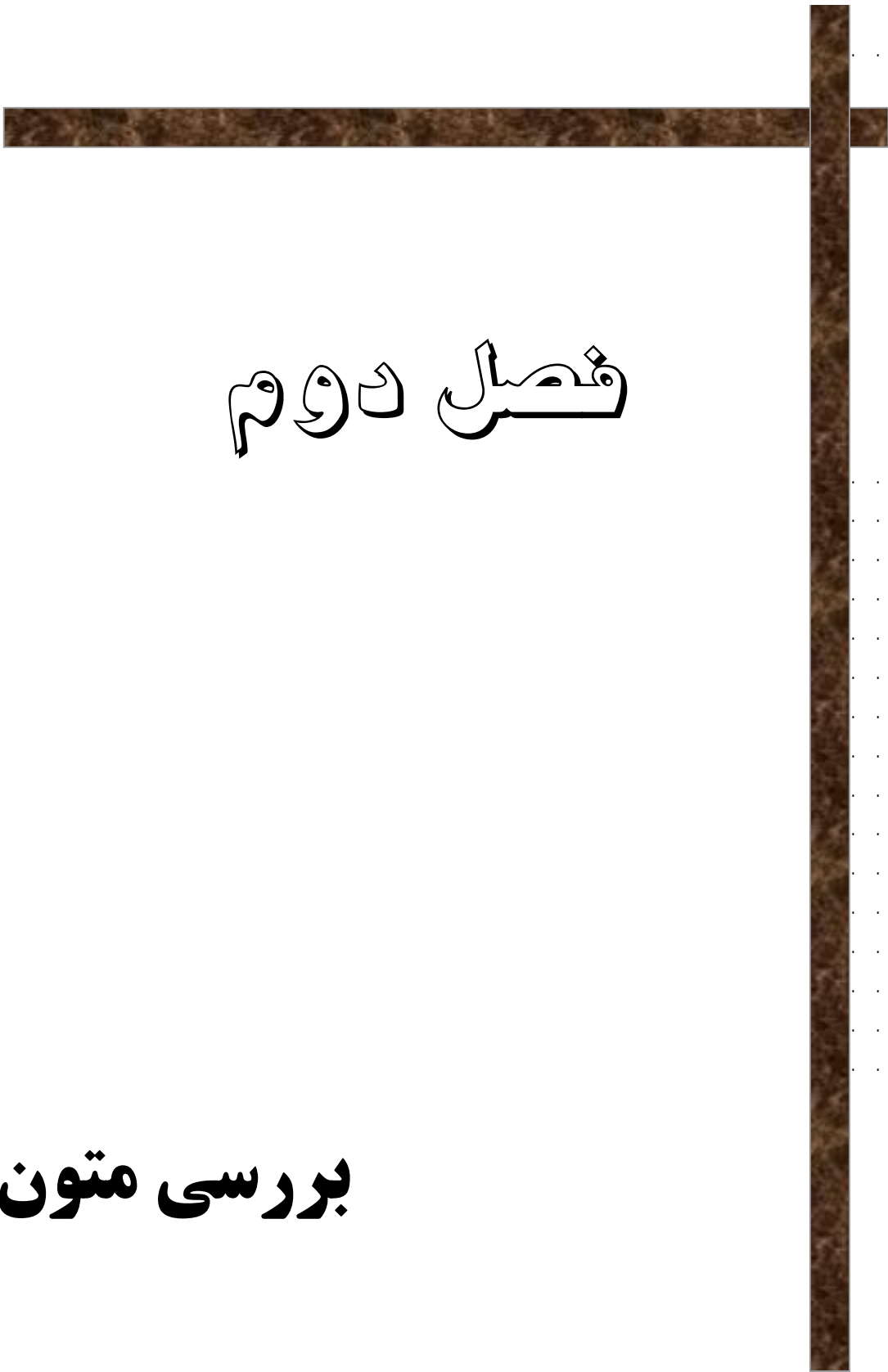


### ۱-۴- تعاریف واژه ها

**KT/V** : جهت management بیماران همودیالیزی و کفایت دیالیز استفاده می شود KT/V به عنوان کلیرانس اوره DIALYSER تعریف می شود که به وسیله مدت زمان دیالیز به (به دقیقه، T) تقسیم بر حجم توزیع اوره در بدن (به میلی لیتر، V) می باشد K به ml/min محاسبه می شود و به طور دوره ای اندازه گیری شده و توسط تیم دیالیز تغییر می یابد.

**CYP2D6** : ایزو آنزیم کبدی که در متابولیسم کدئین به مورفین نقش دارد.

**SSRI** : این داروها اثرات خود را از طریق بلوک باز جذب سروتونین به وزیکول های پره سیناپسی انجام داده و باعث افزایش غلظت سروتونین می شوند.



# فصل دوم

**بررسی متون**

## ۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده

۱- در مطالعه ای که برای اولین بار جهت اثرات SSRI بر روی خارش در لهستان توسط ZYLICZ و همکارانش در سال ۱۹۹۸ انجام شد ۵ بیمار با کانسره‌های تومورال مختلف و خارش پارائوپلاستیک (کanser برونش، کanser پروستات، هپاتوبلاستوما، استئوسارکوما، کانسرکولون) به سرعت به درمان با ۲۰-۵ میلی گرم پاروکستین پاسخ دادند. (۲۷)

۲- ۵ سال بعد همان گروه محقق در سال ۲۰۰۳، مطالعه ای در لهستان و هلند بر روی ۲۶ بیمار با خارش مزمن انجام دادند. ۱۷ بیمار کanser تومورال ۴ نفر کanser خونی ۵ نفر ایدیوپاتیک و غیر کانسری (پلی سیتی ورا، استئوپروز، ارتريت روماتوئید، امیلوئیدوز، پارکینسون) داشتند در ۸ نفر خارش در اثر دارو ایجاد شده بود (اکثرا بعد از شیمی درمانی) ۷ نفر خارش در اثر سندرم های پارائوپلاستیک و ۳ نفر خارش در اثر کلستاز داشتند. بیماران به طور تصادفی به مدت یک هفته در گروه پاروکستین ۲۰ میلی گرم و پلاسبو قرار گرفتند سپس به صورت Cross Over جای دو گروه عوض می شد. بیماران درمان شده با پاروکستین شدت Score خارش کمتری نسبت به پلاسبو داشتند. (۳۷,۵٪) در مقابل (۴,۲٪) اثرات ضد خارش طی سه روز دیده شد. در این بررسی مدت زمان کوتاه و Follow Up روشنی وجود نداشت (۱۶)

۳- در مطالعه دیگری که توسط Teefferi&Fonseca در سال ۲۰۰۲ بر روی ۱۰ بیمار پلی سیتی ورا با شرح حال خارش مقاوم انجام شد ۹ بیمار پاروکستین (۲۰ میلی گرم) و یک نفر فلوکستین (۱۰ میلی گرم) روزانه دریافت کردند، همه ۱۰ بیمار پاسخ اولیه مطلوب

داشتند و در ۸ بیمار بهبودی کامل یا نزدیک به کامل دیده شد. ولی مطالعات Trial کنترل شده آینده نگر همراه با مطالعات مرتبط جهت Validity اطلاعات و مشخص کردن مکانیسم لازم بود (۲۸)

۴- MAYO و همکارانش در سال ۲۰۰۷ مطالعه ای جهت بررسی سرترالین در درمان خارش کلستاتیک در بیماران با مشکلات کبدی انجام دادند. ۲۱ بیمار با خارش مزمن شامل سیروز صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان اولیه، هپاتیت مزمن C، سیروز پست نکروتیک تحت مطالعه Open-Label جهت تعیین دوز و Optimal Efficacy دارو قرار گرفتند. بیماران به دو گروه A و B تقسیم می شدند بیماران گروه A به صورت Open label دوز تیتراسیون دارو را با ۲۵ گرم روزانه شروع کرده و به صورت تدریجی طی ۴ هفته افزایش دوز داده می شد تا وقتی که خارش برطرف شده یا عوارض دارو قابل تحمل نباشد و یا سودمندی بیشتری از افزایش دوز دارو دیده نشود دوز Optimum سرترالین ۷۵-۱۰۰ میلی گرم به خوبی تحمل شد و مطالعه برای ۶ هفته ادامه پیدا کرد سپس سرترالین قطع شده و پس از Wash out گروه B به صورت ۱۲ نفر وارد کارآزمایی تصادفی دوسوکور با سرترالین و پلاسبو شدند دوز دارو در گروه B با همان دوز قبلی تعیین شده Optimal برای گروه قبلی تعیین شد افراد برای ۶ هفته درمان شدند و پس Wash Out، مطالعه به صورت Cross Over برای ۶ هفته دیگر ادامه یافت طی مطالعه خارش از نظر توزیع، زمان، درجه ناتوانی و یافته های بالینی بررسی می شد و کیفیت خارش در افراد با استفاده از Score خارش بررسی شد بهترین پاسخ در ۷۵-۱۰۰ میلی گرم داده شد و افزایش بیشتر از آن بهبودی بیشتری در Score خارش نداشت بهبودی متوسط خارش با سرترالین در گروه کارآزمایی تصادفی ۳۳٪ و در گروه Open-Label ۵۳٪ گزارش شد و در گروه پلاسبو هیچ درمان موفقی دیده نشد (۲۵)