

خارش

ناشی از کلستاز و درمان آن



دکتر فرنوش میثمی

مرکز تحقیقات دارویی داروپخش - بخش فارماکودینامی

دکتر احمد رضا دهپور

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

کلستاز به معنی تجمع صفرا در سلولهای کبدی و راههای صفراوی می باشد. وجود مانع در هر قسمتی از مسیر جریان صفراوی می تواند به کلستاز منجر شود. این عارضه یکی از مشکلات بیماری کبدی است که با تجمع پلاسمائی موادی از جمله: بیلیروبین، اسیدهای صفراوی و کلسترول که به طور طبیعی به داخل صفرا ترشح می شوند، مشخص می گردد.

خارش (Pruritus) به معنی نیاز جهت خاراندن می باشد و از جمله مشکلات بسیار آزار دهنده و شایع در بسیاری از بیماران کلستاتیک می باشد. این نشانه ممکن است به صورت ناحیه ای و یا منتشر چندین ماه قبل از شروع علائم یرقان ایجاد شود و گاهی این مشکل می تواند منجر به محرومیت از خواب و حتی خود عاملی جهت توجیه پیوند کبد باشد. بسیاری از شیوه های درمانی جهت این مشکل به طور تجربی پیشنهاد

و بکار گرفته شده‌اند اما از آنجائیکه علت این نوع خارش ناشناخته بوده است تاکنون درمان خاصی برای آن وجود نداشته و درمان به صورت علامتی صورت می‌گرفته است.

ادراک خارش

ادراک خارش ناشی از انتقال ایمپالسهای آوران به واسطه تحریک فیبرهای فاقد میلین در پاسخ به محرکهای دردزای پوست می‌باشد که از طریق راه اسپاینوتالامیک، این ایمپالسها به تالاموس و سپس به کورتکس حسی منتقل می‌شود. این مسیر انتقال حس درد یکسان می‌باشد اما احساس تجربه شده چه از لحاظ کمی و چه کیفی از احساس درد متفاوت است.

پاتوژنز خارش و درمان آن

ارزیابی کارایی داروها در کنترل خارش ناشی از کلستاز مشکل است زیرا درپاره‌ای از اوقات کاهش خودبخودی در شدت آن مشاهده می‌شود و نیز اثر پلاسبوی داروها را هم بایستی در نظر گرفت. در رابطه با ایتولوژی خارش ناشی از کلستاز و درمان فرضیه‌های متعددی وجود دارد که از آن جمله‌اند:

نقش اسیدهای صفراوی

سطح سرمی این اسیدها در کلستاز افزایش یافته و اسیدهای صفراوی خود آزادکننده هیستامین می‌باشند. در شرایط تجربی مصرف اسیدهای صفراوی منجر به ایجاد خارش در انسان شده است اما مطالعات نشان داده‌اند که ارتباطی بین میزان اسیدهای صفراوی پوست و خارش کلستاز وجود ندارد. سطح پوستی این

اسیدها در مایع بینابینی پوست، تأییدکننده نقش آنها در ایجاد خارش کلستاز نمی‌باشد. به علاوه تسکین خارش حتی بدون کاهش در سطح سرمی اسیدهای صفراوی نیز ایجاد می‌شود. همچنین در تعدادی از بیماران با کلستاز مزمن که فاقد این عارضه می‌باشند نیز سطح سرمی اسیدهای صفراوی بالا است. از سال ۱۹۶۰ وسیعترین درمان به کار رفته بر مبنای دخالت اسیدهای صفراوی در ایتولوژی خارش، استفاده از رزین‌های کلستیرامین و یا کلستییول بوده است. این عوامل هیدروفیل که به صورت خوراکی داده می‌شوند، در آب نامحلول می‌شوند. این رزین‌ها به اسیدهای صفراوی و دیگر ترکیبات روده متصل شده که این عمل منجر به افزایش دفع آنها از بدن می‌شود. کلستیرامین دارای یک اثر Choloretic (افزایش ترشح صفرا از کبد) نیز می‌باشد. نتیجه مصرف این رزینها، کاهش غلظت پلاسمائی تعدادی از ترکیبات به واسطه کاهش گردش روده‌ای کبدی و یا تسهیل در کلیرانس صفراوی آنها می‌باشد. به نظر می‌رسد که با مصرف این رزینها خارش به طور موثر در بخش عمده‌ای از بیماران کلستاتیک تخفیف پیدا می‌کند اما اسیدهای صفراوی همه ترکیبات ایجادکننده خارش را تشکیل نمی‌دهند

نقش هیستامین

هیستامین یک ماده قوی ایجادکننده خارش می‌باشد که ایجاد واکنشهای التهابی Wheal & flare را در پوست می‌کند. داروهای آنتی هیستامین به واسطه بلوک گیرنده‌های H₁ و اثر سدایتو خود و اثر سدایتو خود اغلب برای درمان خارش بیماران کلستاتیک بکار می‌روند

اما آنتی هیستامینها به طور پیوسته موجب تخفیف خارش نمی شوند.

کارایی چندانی در کنترل این نوع خارش نداشته اند.

نقش داروهای القا کننده آنزیمهای کبدی
فنوباریتال از جمله داروهای القاء کننده آنزیمهای کبدی است که در درمان خارش کلستان استفاده می شده است و خاصیت سداتیو دارد. این دارو همچنین اثر Chloretic نیز دارد اما این که آیا اثرات کبدی صفراوی فنوباریتال در درمان خارش کلستان موثر است یا نه ناشناخته است. داروی دیگر ریفامپین می باشد که القا کننده آنزیمهای کبدی است. در یک مطالعه کنترل شده اثر این دارو در تخفیف خارش با فنوباریتال مقایسه و نتیجه این بود که این دارو موثر تر از فنوباریتال می باشد اما اگر این اثر واقعی است مکانیزم آن ناشناخته و مبهم است. داروی دیگر Flumecinol است که القا کننده آنزیمهای کبدی است. در یک مطالعه کنترل شده، گزارش شده است که این دارو سبب تخفیف خارش کلستان می شود.

■ گزارش شده است که داروی S-آدنوزیل متیونین اثرات تعدادی از عوامل کلستاتیک را جلوگیری می کند.

■ همچنین تعداد درمانهای تجربی از جمله: هموپرفیوژن با ذغال، پلاسما فورزین نیز جهت برداشتن مواد ایجاد کننده خارش از بدن (چه به طور مستقیم و چه غیرمستقیم) طراحی شده اند. در مطالعات بدون کنترل در تعدادی از بیماران کلستاتیک گزارش شده است که این شیوه های درمانی سبب تخفیف نسبی خارش می شوند.

■ تاکنون هیچ کدام از این شیوه های درمانی

نقش سیستم اپیوئیدی

اخیراً فرضیه ای پیشنهاد شده است که علت اصلی خارش کلستان را به افزایش تونوس اپیوئیدی سیستم عصبی مرکزی نسبت می دهد. اگر این فرضیه صحیح باشد نه تنها دخالت یک کلاس از مواد ایجاد کننده خارش



کلستان را آشکار می‌سازد (اپیوئیدها)، بلکه استفاده از اثرات اختصاصی آنتاگونیستهای اپیوئیدی را در درمان خارش کلستان نیز توجیه می‌نماید.

امروزه ۳ کلاس لیگاندهای آندوژن اپیوئیدی شناخته شده‌اند:

۱- آنکفالینها

۲- اندورفینها

۳- دینورفینها

که فعالیت فارماکولوژیکی مشابه مرفین داشته و تحت عنوان پپتیدهای اپیوئیدی معرفی می‌شوند. همچنین از اجزای مهم سیستم اپیوئیدی، رسپتورهای اپیوئیدی مو، سیگما و کاپا در مغز می‌باشند. آنتاگونیستهای اپیوئیدی از طریق رقابت در اتصال به این رسپتورها، اثرات اپیاتیهای آندوژن را مانع می‌شوند. به نظر می‌رسد که لیگاندهای آگونیست اپیوئیدی، مدیاتورهای مرکزی خارش بوده که به توسط عمل بر روی رسپتورهای اپیوئیدی مرکزی ایجاد خارش می‌کند.

چندین مشاهده نقش لیگاندهای آگونیست اپیوئیدی را در ایجاد این نوع خارش آشکار می‌سازد:

۱- آگونیستهای اپیوئیدی خود ایجاد خارش می‌کنند به طوری که خارش یک عارضه جانبی شناخته شده مرفین و دیگر آگونیستهای اپیوئیدی از جمله دیامورفین، مه‌ریدین (پتیدین)، متادون، فنتانیل، هیدرومورفون و بوتورفانل در انسان می‌باشد. تجویز مغزی مرفین در گربه به میزان ۰/۵ - ۰/۲ میلیگرم، منجر به ایجاد خارش شدید گشته که از چند دقیقه تا ۱/۵ ساعت طول می‌کشد.

۲- آزمایشات مقدماتی جهت ارزیابی خارش، نشان می‌دهند که آنتاگونیستهای رسپتور اپیوئیدی در بیماران کلستاتیک موجب تخفیف خارش می‌شوند. برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ گزارش شد که مصرف زیر پوستی نالوکسون هیدروکلراید که یک آنتاگونیست رقابتی رسپتورهای مو، دلتا و در مواردی کاپا می‌باشد، در دوز ۰/۸ میلیگرم منجر به تخفیف خارش شدید در بیماری با سیروز صفراوی اولیه گشته است. در یک مطالعه اولیه یک سویه کور، ۸ بیمار با خارش مزمن ناشی از سیروز صفراوی اولیه تحت درمان با نالوکسون قرار گرفتند که در مقایسه با گروه پلاسبو، تخفیف خارش در گروه تحت درمان مشاهده گردید. در یک مطالعه دو سویه کور و تحت کنترل با پلاسبو در ۲۹ بیمار با خارش ناشی از بیماری کلستاتیک کبد، اثرات انفوزیون وریدی نالوکسون در دوز ۲ میلیگرم با سلین و مقایسه شد که در ۱۱ بیمار مصرف این دارو منجر به تخفیف خارش گردید. در یک مطالعه دو سویه کور و کنترل شده، داروی نالمیفن که یک آنتاگونیست رقابتی اختصاصی و قوی رسپتورهای اپیوئیدی است و نسبت به نالوکسون قدرت اثر بیشتری داشته، به ۱۱ بیمار سیروتیک از طریق خوراکی و در دوز ۵ میلیگرم تا ۴۰ - ۲۰ میلیگرم داده شد. در ۹ بیمار علائم خارش تخفیف پیدا کرد که تا مدت ۶ ماه این تسکین ادامه داشت.

۳- تونوس اپیوئیدی در بیماران کلستاتیک افزایش می‌یابد. بیماران کلستاتیک افزایش حساسیت به مرفین نشان می‌دهند به طوری که در اثر مصرف یک آنتاگونیست رسپتور اپیوئیدی (نالوکسون و یا نالمیفن) دچار علائم

جانبی خفیفی می‌گردد.

افزایش تونوس اپیوئیدی در کلستاز به چند

دلیل می‌باشد:

۱- افزایش در دسترس بودن لیگاندهای آندوژن

اپیوئیدی

۲- افزایش تمایل لیگاندها به رسپتورهای

اپیوئیدی

۳- افزایش سطح پلاسمائی لیگاندهای آندوژن از

جمله متیونین و لوسین آنکفالین.

نشان داده شده است که در بیماران

کلستاتیک متناسب با شدت بیماری کبدی این

مقدار تغییر می‌کند. افزایش مقدار آنکفالینها در

پلاسمای منجر به عبور آنها از سد خونی مغزی

می‌شود. این یافته‌ها در مدل حیوانی کلستاز

ایجاد شده در اثر قطع مجرای صفراوی در موش

صحرائی در مقایسه با گروه کنترل نیز تأیید

گردید. در مدل کلستاز خارج کبدی در موش

صحرائی، کاهش در تعداد رسپتورهای اپیوئیدی

از نوع مو در مغز دیده شده که خود به دلیل پاسخ

سیستم اپیوئیدی به افزایش سطح پلاسمائی

لیگاندهای آندوژن اپیوئیدی می‌باشد. همچنین

در موشهای کلستاتیک، پاسخ بی‌دردی در تست

بی‌دردی tail flick latency نیز دیده شده است که

خود نشان دهنده افزایش فعالیت سیستم

اپیوئیدی آندوژن می‌باشد.

براساس این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت

که حداقل بخشی از خارش کلستاز ناشی از

افزایش فعالیت سیستم اپیوئیدی آندوژن

می‌باشد که خود می‌تواند پایه‌ای جهت

درمان طولانی مدت بیماران با خارش کلستاز

به توسط یک آنتاگونیست رسپتور اپیوئیدی

باشد.



قطع اپیوئیدی بسیار مشابه واکنش قطع در افراد

معتاد به اپیوئیدها می‌شوند.

این علائم شامل: بی‌اشتهائی، تهوع،

در دکولیکی شکم، یبوست، رنگ پریدگی، پوست

سرد، لرزش، بی‌خوابی، تعریق، افزایش

فشارخون، توهم و ... می‌باشد. چنین علائمی با

مصرف نالمیفن در دیگر بیماریهای غیرکبدی

مشاهده نشده و حتی دوز زیاد این دارو (۳۰۰

میلیگرم) در افراد سالم تنها منجر به عوارض

1. Bachsl, L.M. Mostserratt, E. Piera, C. et al. Comparison of rifampin with phenobarbitone for treatment of pruritus on biliary cirrhosis. *Lancet*. 1989; 1:574 - 6.
2. Banks, W.A, kastin, A.J. Peptide transport across the blood brain barrier. *Am. J. Physiol*. 1990; 259: E1 - E10.
3. Bergasa, N.V. Vergalla, J. Jones, E.A. Acute cholestasis in the rat induces mild analgesia: reversal by naloxone. *Hepatology*. 1990; 12: 887.
4. Bergasa, N.V. Alling, D.W. Talbot, T.L. et al. Naloxone ameliorate the pruritus of cholestasis: Results of a double blind randomized controlled trial. *Hepatology*. 1992; 152A. Abstract.
5. Bergasa, N.V. Rothman, R.B. Vergalla, J. Swain, M.G. Jones, E.A. Central U - Opioid receptors are down-regulated in a rat model of acute cholestasis. *J. Hepatol*. 1992; 15: 220 - 224.
6. Bergasa, N.V. Talbot, T.L. Alling, D.W. et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992; 102: 544 - 549.
7. Bergasa, N.V. Alling, D.W. Vergalla, J. Jones, E.A. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone - reversible antinociception. *J. Hepatol*. 1994; 20: 85 - 90.
8. Bergasa, N.V. Alling, D.W. et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. *Ann. Intern. Med*. 1995; 123: 161- 167.
9. Bernstein, J.E. Swift, R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch. Dermatol*. 1979; 115: 1366 - 7.
10. Blanchard, S.G. Chang, K.T. Regulation of opioid receptors. In: *The opiate receptor*. (Pasternak. G.W). Clifton, NJ: Humana press PP. 1988; 425 - 439.
11. Bloomer, J.R. Boyer, J.L. Phenobarbital effects in cholestatic liver disease. *Ann. Intern. Med*. 1975; 82: 310 - 7.
12. Carey, J.B. Lowering of serum bile acid concentrations fed a bile acid sequestering resin. *J. Lab. Clin. Med*. 1960; 56: 797 - 8.
13. Frezza m, Surrenti C, Manziello G, et al. Oral S-adenosyl - methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990; 99: 211 - 5.
14. Ghent, C.N. Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver, not the skin. *Am. J. Gastroenterol*. 1987; 82: 117.
15. Jaffe, J. Martin, W. Opioid analgesics and antagonists. In: *The pharmacologic basis of therapeutics*. (Gilman. A. Goodman L. Rall T.) 8th ed. Macmillan. Newyotk. pp. 1985; 491 - 531.
16. Jones, E.A. Bergasa, N.V. The pruritus of cholestasis from bile acids to opiate agonists. *Hepatology*. 1990; 11: 884 - 887.
17. Jones, E.A. Bergasa, N.V. The pruritus of cholestasis and the opioid system. *JAMA*. 1992; 268(23): 3359 - 62.
18. Koenigstein, H. Experimental study of itch stimuli in animals. *Arch. Dermatol. Syphilol*. 1948; 57: 828 - 849.
19. Laidlaw, J. Read, A.E. Sheriock S. Morphine tolerance in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1961; 40: 389 - 396.
20. Parker, F. Skin diseases. In: *Cecil textbook of medicine*. (Wyngaarden. J.B. Smith LH.) 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 1988; 2300- 53.
21. Schoenfield, L.J. Sjoball, S. Parman, E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. *Nature*. 1967; 213: 93 - 4.
22. Summerfield, J.A. Naloxone modulates the perception of itch in man [letter]. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1980; 10: 180 - 182.
23. Swain, M.G. Rothman, R.B. Xu, H. Vergalla, J. Bergasa, N.V. Janes, E.A. endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis. *Gastroenterology*. 1992; 103: 630-635.
24. Thornton, J.R. Losowsky, M.S. opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *Br. Med. J*. 1988; 297: 1501 - 1504.
25. Thornton, J.R., Losowsky, M.S. Plasma methionine enkephalin concentration and prognosis in PBC. *Br. Med. J*. 1988; 297: 1241 - 1242.
26. Turner, J.B. Rawlins, M.D. Nagy, J.T. et. et al. Flumecinol improves pruritus in cholestatic liver disease. A double-blind placebo controlled trial. *J. Hepatol*. 1990; 11(suppl 2): S63.
27. Zotterman, Y. Touch, pain and tickling; an electrophysiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J. Physiol*. 1939; 95: 1 - 28.