

خارش مزمن

خارش یکی از شایع‌ترین علل مراجعه به مراکز درمانی پوستی است که علل مختلفی دارد. هرگاه خارش بیشتر از ۶ هفته به طول بینجامد، خارش مزمن تعریف می‌شود که آزاردهنده است و کیفیت زندگی بیماران را کاهش می‌دهد. در موارد بسیاری خارش مزمن به داروهای معمول پاسخ نمی‌دهد. در این مقاله مروری پاتوژنز و درمان‌های موجود و شرایط روانی بیماران را بیان نموده و چند مورد از بیماری‌های با خارش مزمن شایع به‌جز اگزما را؛ مانند بیماری مزمن کلیوی و کلستاز از حیث علل و درمان خارش بررسی می‌نماییم.

کلیدواژه‌ها: خارش مزمن، پاتوژنز، درمان

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۰۸

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۴): ۲۴۳-۲۵۲

زهرا بیگم موسوی*

شایان زمانی

مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جزام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

زهرا بیگم موسوی

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

moosavi.za@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

احساس خارش در پستانداران، پدیده‌ای محافظتی است که برای دفع مکانیکی محرک‌های محیطی و انگل‌ها از پوست ایجاد می‌شود. با این حال چنانچه خارش مزمن شد، پاتولوژیک و آزاردهنده است. خارش مزمن، خارش است که بیش از ۶ هفته به طول بینجامد و ممکن است علل متعددی مانند اگزما (درماتیت آتوپیک)، علل متابولیک (اورمی و کلستاز) یا علل نوروپاتیک مانند Brachioradial Pruritus داشته باشد. مکانیسم خارش پیچیده است؛ اما فهم آن در تولید داروهای مناسب و مؤثر کمک می‌کند. یکی از شایع‌ترین شکایات به مراکز درمانی پوست، خارش است و در موارد بسیاری متأسفانه بیماران به داروهای معمول پاسخ نمی‌دهند. خارش مزمن روی کیفیت زندگی بیماران اثرات قابل توجهی دارد؛ لذا بر آن شدید تا در این مقاله مروری، خلاصه‌ای از پاتوژنز و درمان‌های موردی و کلی را ارائه دهیم.

پاتوژنز خارش

مدیاتورهای محیطی خارش

تحریک خارش غالباً توسط گروهی از فیبرهای C بدون میلین که کمترین قطر و کندترین پتانسیل فعالیت را دارند منتقل می‌شود. به‌طور کلاسیک خارش به دو گروه هیستامینی و غیرهیستامینی تقسیم می‌گردد؛ اما امروزه مشخص شده که اکثر مسیره‌های انتقال خارش، غیرهیستامینی هستند. مطالعات جدید نشان داده که Gastrin Releasing Peptide (GRPR) Receptors، مسیر غیرهیستامینی مهمی در نخاع برای خارش است. علاوه بر آن، چندین سیتوکاین نیز فرایند خارش را پیش می‌برند؛ مانند IL-31، IL-13 و IL-4 که همگی بدون وابستگی به مسیر هیستامین عمل می‌کنند. البته گیرنده هیستامینی HR1 ممکن است همراه با سایر گیرنده‌های خارش نمایان شوند. استفاده درمانی از گیرنده هیستامین محدود به برخی بیماری‌های التهابی است.

مطالعات نشان داده که حداقل سه گروه گیرنده

تفاوت اصطلاحات خارش نوروژنیک و نوروپاتیک

در بسیاری موارد این دو اصطلاح با هم خلط می‌گردند. خارش نوروپاتیک شامل گروهی از اختلالاتی است که خارش مزمن، به‌علت اختلال در عملکرد یا آسیب به گیرنده‌های خارش ایجاد می‌گردد. خارش توسط محرک‌های بیرونی مانند آلرژن‌ها شروع نمی‌شود؛ بلکه خودبه‌خود ایجاد می‌گردد و محرک‌های التهابی لزوماً نقش ندارند. در اینجا ممکن است مکانورسپتورهای محیطی نیز آسیب دیده باشند؛ مانند Brachial Pruritis که به‌دلیل آسیب عصبی توسط مهره‌های گردن ایجاد می‌گردد یا Notalgia Paresthetica که احتمالاً به‌علت آسیب اعصاب توراسیک ایجاد می‌شود.

از دیگر موارد، Postherpetic Pruritus به‌دنبال هرپس زوستر است که از تخریب عصب توسط ویروس ایجاد می‌گردد و بالأخره خارش سر که بدون درماتوز ایجاد می‌شود نیز به‌دلیل آسیب اعصاب اکسیپیتال از ناحیه مهره‌های گردن ایجاد می‌شود. در تمام موارد فوق، هسته اصلی درمان، داروهای Neuromodulatory مانند کاپسیسین یا گاباپنتین و پراگابالین و بالأخره داروهای مدولاتوراپیویدی هستند.

خارش نوروژنیک

این ترم کاربرد عمومی‌تری دارد و شامل مواردی است که منشأ آسیب در رشته عصبی است؛ مانند تومورها یا سایر اختلالاتی که از خود رشته عصبی ایجاد و منجر به التهاب در بافت و خارش گردند. پس از دو راه رشته‌های عصبی حسی می‌توانند منشأ خارش باشند. اول خارش نوروپاتیک که آسیب عصب مستقیماً انتقال تحریکات را به‌سمت سیستم عصبی مرکزی تحت‌تأثیر می‌گذارد و دوم یک فرآیند نوروالتهابی است که نوروژن‌ها به‌واسطه یک سلول ایمنی یا سایر سلول‌ها خارش را تحریک می‌کنند. بهترین مثال نوروژنیک، کهیر مزمن است. البته در بعضی موارد مانند درماتیت

مربوط به خارش در گانگلیون‌های عصبی نخاع وجود دارد؛ NP1، NP2 و NP.

برخی از سیتوکاین‌های دخیل در خارش از طریق Janus Kinase 1 عمل می‌کنند. مطالعات جدید روی نوروژن انسان نشان داده که نوروژن‌ها، جمعیتی از گیرنده‌های مواد خارش‌زا را هم اکسپرس می‌کنند. درواقع بلوک کردن سیگنال‌های مواد خارش‌زا روی رشته‌های عصبی حسی، می‌تواند درمانی مهم برای خارش مزمن باشد.

علاوه‌بر مدیاتورهای التهابی، سال‌ها است که نقش اپیویدها؛ مانند مرفین، در ایجاد خارش معلوم شده است. این مواد از طریق سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند؛ اما اخیراً بررسی‌ها نشان داده که روی گیرنده‌های خارش نیز اثر می‌گذارند و درواقع به‌عنوان یک ماده خارش‌زای مستقیم نیز نقش دارند.

مسیر سوپرسیون خارش اندوژن

علی‌رغم افزایش دانسته‌ها از مکانیسم خارش و سیستم عصبی، مهم است بدانیم که مسیرهای اندوژنی هم در سیستم عصبی مرکزی و هم محیطی مانند خاراندن و درد که خارش را سرکوب می‌نمایند وجود دارند. هم‌چنین نشان داده شده اپیویدهای کاپای اندوژن و نه مو اپیوید، خارش را با تأثیر روی نوروژن‌های حسی مغز و نخاع، سرکوب می‌نماید.

مدار خارش عصبی - ایمنی

عوامل مشتق از سلول‌های ایمنی متعددی دیده شده که مدار خارش - حس را فعال می‌کنند. مثلاً ماست‌سل‌ها هم از طریق هیستامین و هم لکوترین ۴ خارش را تحریک می‌کنند. عصب‌های حسی علاوه‌بر اینکه محمل جریان خارش هستند، دیده شده که خود از طریق نوروپپتیدهای مختلف مانند ماده P، می‌توانند التهاب را فعال کنند که به این اتفاق التهاب نوروژنیک می‌گویند.

نوروپاتی اورمیک مکانیسم شناخته شده خارش در بیماری نارسایی مزمن کلیه است. در بیماران اورمیک انتهای اعصاب محیطی کاهش یافته و برخی شاخه‌ها نامنظم تا اپیدرم کشیده می‌شوند که تحریک‌پذیری عصب را افزایش می‌دهد. به علاوه خارش باعث خارش شده و التهاب و تخریب انتهای رشته‌های اپیدرم و سیکل خارش - خارش را ایجاد می‌کنند. داروهایی که روی انتقال عصبی اثر می‌کنند؛ مانند ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای یا SSRI، گاباپنتین، منجر به بهبود خارش میشوند.

تغییر متابولیسم

سطح کلسیم و فسفر در پوست این بیماران افزایش می‌یابد. تجمع کلسیم و فسفر و منیزیوم و همچنین تجمع توکسین‌ها در خون را به خارش مربوط دانسته‌اند.

اختلال در سیستم ایمنی

اختلال در سیستم ایمنی را نیز از علل خارش دانسته‌اند؛ چراکه با درمان‌هایی مانند تاکرولیموس و UV خارش بهبود می‌یابد.

خشکی پوست

اتروپی غدد سباسه و ضخامت لایه بازال به خشکی استراتوم کورنئوم و افزایش PH پوست منجر می‌شود. به علاوه چون مرطوب نگاه داشتن پوست خارش را تسکین می‌دهد، احتمالاً خشکی پوست در ایجاد یا شدت خارش نقش دارد.

درمان خارش ناشی از بیماری مزمن کلیوی

تاکنون گایدلاین درمانی خاصی در رابطه با خارش تدوین نشده است. درمان‌های متعدد مانند امولینت، آنتی‌هیستامین، استروئید موضعی و اشعه فرابنفش، بخشی از موارد مورد استفاده است که در سایر علل خارش هم به کار می‌روند؛ اما چون عارضه جدی ندارند بهتر است قدم اول درمان باشند. در مورد خارش کلیوی بهتر است از آن گروه آنتی‌هیستامین استفاده شود که دیواره ماست سل‌ها را پایدار می‌کند مانند

آتوپیک، ممکن است هر دو فرایند نوروزنیک و نوروپاتیک دخیل باشند^{۱،۲}.

موارد خارش مزمن شایع

خارش بیماری‌های مزمن کلیوی

خارش ناشی از بیماری‌های مزمن کلیوی یا خارش اورمیک، شکایت شایعی در ۳۷-۶۴ درصد مردم در دنیا است. این نسبت در افراد دیالیزی احتمالاً کمتر است.

ویژگی خارش

بیشتر پشت تنه را درگیر می‌کند هرچند ممکن است بازو، سر و قسمت‌های قدامی تنه نیز درگیر باشند. خارش در شب شدیدتر است و باعث اختلال در خواب، خستگی و افسردگی می‌گردد. با گرما، استرس و طی جلسات همودیالیز شدیدتر می‌شوند. در این افراد معمولاً BUN (Blood Urea Nitrogen)، فسفات، هورمون پاراتیروئید و سطح کلسیم در خون بالا است.

پاتوژنز خارش کلیوی

پاتوژنز خارش مزمن کلیوی هنوز دقیقاً معلوم نیست؛ اما به نظر می‌رسد عدم تعادل سیستم اپیوئید اندوژن در سیستم اعصاب مرکزی که اساساً در درد و خارش دخالت دارد، باعث ایجاد آن می‌شود. سه گیرنده مهم در سیستم اپیوئید ممکن است اثر سرکوب‌کننده بر هم داشته باشند به طوری که در افرادی که خارش شدید داشته‌اند، کاهش قابل توجه در بیان KOR (K Opioid Receptor) مشاهده شد. وقتی KOR فعال می‌شود خارش کاهش یافته و وقتی MOR فعال می‌شود، خارش شدت می‌یابد. در کل شاید از بین سه گیرنده MOR، KOR، DOR، MOR، فعالیت بیش از حد MOR، در خارش کلیوی مؤثر است. آنتاگونیست‌های MOR (نالوکسان و نالتراکسون) خارش‌های مزمن بیماری‌های کلیه را بسیار بهبود بخشیده‌اند. هم‌چنین آگونیست‌های KOR (دسمفورافین و دیفلیکالین) خارش را کاهش داده‌اند.

اکسپرس می‌شوند. داروهایی در فاز پژوهشی برای کاهش خارش روی این گیرنده‌ها در حال انجام است.^۵

♦ آگونیست و آنتاگونیست‌های اپیوئیدهای اختصاصی: Diflikefalin یک آگونیست KOR است و در تسکین خارش کلیوی مؤثر بوده و در سال ۲۰۲۱ توسط FDA تأیید شده است. از دیگر داروهای این گروه، موارد زیر می‌باشند: naltrexone (non-agonist), Nalbupine (KOR agonist) selective opioid antagonist و nalfurafine HCL (KOR agonist).

Wala و همکاران نیز در مطالعه‌ای مروری سیستماتیک روی اثر Diflikefalin بر خارش مزمن اورمیک، آنرا دارویی مؤثر بر خارش این بیماران حداقل در حد متوسط دریافتند. بررسی مشابهی توسط ofbeloch روی بیماران همودیالیزی انجام شد و نتایج مشابهی در کاهش خارش به دست آورد.^۶

♦ Cannabinoids: شامل طیف وسیعی از آراشیدونیک اسید اندوزن و اگزوزن هستند که روی گیرنده‌های cannabinoid B1, B2 عمل می‌کنند.

♦ دیالیز: در مطالعاتی دیده شده که می‌تواند در کاهش خارش مؤثر باشد.

♦ فتوتراپی: در کاهش خارش مؤثر بوده است. در بعضی مطالعات UVB مؤثرتر از UVA بود؛ اما در یک مطالعه مقایسه‌ای NB-UVB، تفاوت چندانی از نظر کاهش خارش با گروه کنترل نداشته است. انواع فتوتراپی PUVa، NB-UVB و لامپ اگزایمر، در خارش مزمن مؤثر بوده‌اند. UVA نفوذ بیشتری از UVB دارد، اما UVB آسان‌تر توسط DNA جذب می‌شود. گزارش‌هایی از تأثیر نمولیزوماب، مونته‌لوکاست و سدیم تیوسولفات نیز منتشر شده است.^۷

♦ داروهای گیاهی و مکمل: Verma و همکاران در یک مطالعه مروری به درمان‌های موضعی و به‌خصوص مواد با منشأ گیاهی و طبیعی پرداختند.

کتوتیفن. در موارد بسیاری این درمان‌ها موفق نیستند و جست‌وجو برای درمان‌های مؤثر ضروری است.

♦ Gabapentin or Pregabalin: این دو دارو آنالوگ نوروترانسمیتر GABA (Gamma Amino Butyric Acid) هستند. در چندین مطالعه اثر خوبی روی خارش این بیماران داشته است. شایع‌ترین عوارض‌شان عوارض نورولوژیک مانند خواب‌آلودگی، گیجی و خستگی و رخوت است.

♦ Capsaicin: کرم ۲۵ هزارم درصد در مطالعات از دارونما مؤثرتر بوده است.

♦ TRP (Transient Receptor Potential): کانال‌هایی هستند که در نورون‌های حسی پوست و کراتینوسیت‌ها ظاهر می‌شوند. حسگرهای مولکولی برای محرک‌های مکانیکی، شیمیایی، حرارتی و محیطی هستند. در سال‌های اخیر نشان داده شده که در خارش نیز نقش دارند.^۳ کانال‌های TRP، مولکول‌های حسی چندکاره هستند که در پوست و مسیر عصبی خارش، درد و التهاب فراوان وجود دارند.^۴

Um و همکاران در مطالعه‌ای در مورد کانال‌های TRP، نقش این کانال‌ها را بیان نمودند. این کانال‌ها در کراتینوسیت‌ها و پایانه‌های عصبی اکسپرس شده و در خارش مزمن دخیل هستند. این‌ها گروهی از کانال‌های یونی هستند که در غشای پلاسمایی بسیاری از حیوانات وجود دارند و فراوان در کراتینوسیت و اپی‌تلیوم دهان و بینی حضور دارند. علاوه بر خارش در وظیفه باربری پوست با دخالت در فرایند کراتینیزاسیون نقش دارند. در یک مطالعه روی اسکار هایپرتروفیک همراه با خارش دیده شد که فعالیت TRPV3 با کاهش تولید ماتریکس خارج سلولی، باعث تنظیم فیبروز درم می‌شود.

TRPV3 علاوه بر پوست در مغز، نخاع و بیضه وجود دارند. این کانال‌ها در سلول‌های سرطانی شدیداً

مواد بالقوه خارش‌زا در مسیر روده‌ای - کبدی قرار گرفته و تحت تأثیر آنزیم‌های سیتوکروم کبدی به مواد خارش‌زا تبدیل می‌گردند. انتشار این مواد از طریق پلازما به بافت‌ها، فیبرهای عصبی را تحریک و سیگنال‌ها به مغز می‌رسد. در یک مطالعه سیستماتیک مروری، از ۳۲۹۳ مقاله، ۹۲ مطالعه با معیارهای مورد نظر انتخاب شده و درمان‌های خارش بررسی شدند.

درمان‌های خارش کلستاتیک

اولین گزینه درمانی کلانژیت اولیه صفراوی و کلستاز داخل کبدی بارداری به کار می‌رود. داروی بعدی، کلستیرامین و کلستیل است که در خارش‌های متوسط و شدید استفاده می‌شوند. این دو داروی اخیر به اسیدهای صفراوی در روده چسبیده و از جذب مجدد آن جلوگیری می‌کنند. درمان‌های جایگزین برای خارش بیماری‌های مزمن کبدی که به UDCA پاسخ نداده یا تحمل نمی‌کنند به شرح ذیل است:

- ♦ **Obeticholic Acid (OCA)**: یک لیگاند گیرنده قوی هورمونی هسته است که مانع از سنتز صفرا می‌شود. این دارو را همراه با UDCA نیز به کار می‌برند.
- ♦ **Rifampin**: درمان خط دوم برای خارش مزمنی است که به داروهای خط اول پاسخ نداده‌اند. این دارو باعث کاهش تولید لیزوفسفاتی‌دیک اسید می‌شود که ماده‌ای بالقوه خارش‌زاست.
- ♦ **فیبرات‌ها**: این ترکیبات خواص ضدالتهابی، ضدکلستاتیک و ضدفیروتیک دارند. به نظر می‌رسد با این خواص باعث بهبود سیر بیماری‌های کبدی به خصوص بیماری صفراوی بارداری می‌شوند. در حال حاضر در کنار UDCA به کار می‌روند و جایگزین خوبی برای ریفامپیسین هستند که هپاتوتوکسیک است.

از ۱۶۲۸ مقاله، ۲۲ مطالعه منطبق با معیارها انتخاب شدند. مواد دارویی و بهداشتی که توسط این نویسندگان در خارش موثر معرفی شده‌اند شامل موارد زیر است: روغن بچه، محلول یک درصد پراموکسین (آنستتیک موضعی)، گاباپنتین موضعی، پمادهای حاوی کانابینوئید و چربی، کلسیپوتریول ۰/۰۵٪، هیدروکسی‌زیمن، س—رکه، Avenasativa موضعی، گلیسرول و پارافین، روغن بادام، روغن نارگیل، روغن بنفش، روغن شبدر، اوره ۱۰٪، دکسپنتنول ۴٪، کرومولین سدیم و روغن دانه چیا^۸.

♦ گیاهی: Parizi و همکاران در یک مطالعه مروری در مورد اثر داروهای گیاهی و مکمل‌ها، از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ مقالات مناسب را انتخاب و نهایتاً ۱۷ کارآزمایی بالینی را بررسی کردند. گیاهان دارویی متعددی در درمان خارش به کار رفته‌اند مانند Rhamus Devuria, Gel, Licorice, Cridium Monnier و Cumarin.

مطالعات قوی در این زمینه کم است و نتایج ارائه شده نیز هم‌جهت نیستند. برخی نتایج امیدوارکننده‌ای ارئه داده‌اند؛ اما برای دریافت صحیح از اثرات این روش‌ها نیاز به مطالعات با شواهد بیشتر و محکم‌تر است^۹.

خارش کلستاتیک

توقف جریان صفرا باعث کلستاز شده که شکایت شایعی در بسیاری از بیماری‌های کبدی است و باعث افزایش سطح بیلیروبین خون شده و به صورت یرقان ظاهر می‌کند. بیماری کلستاتیک کبدی ممکن است ژنتیکی، تکاملی جنینی یا در اثر عوامل محیطی پیش آید. این نوع خارش شدت‌های مختلف از خفیف تا شدید ممکن است داشته باشد. در موارد شدید منجر به اختلال خواب، ازدست‌دادن تمرکز و حتی افکار خودکشی می‌گردد که اندیکاسیون اولیه پیوند کبد دارد در حالی که نارسایی کبدی وجود ندارد.

۵ درصد جمعیت بزرگسالان را درگیر می‌کند و ممکن است ایدیوپاتیک یا ثانویه باشد. خارش مزمن این ناحیه کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در یک مرور سیستماتیک مطالعات خارش مقعدی بررسی شدند که خلاصه‌ای از آن در اینجا ذکر می‌گردد. علامت بیمار همیشه خارش نیست و گاه این افراد از سوزش شاکی هستند. شاید از علائم حدود صد بیماری، خارش مقعدی باشد که تشخیص و افتراق را مشکل می‌سازد. شرح حال خوب و کامل و معاینه دقیق ضروری است. در خارش ایدیوپاتیک عوامل متعددی از جمله مصرف الکل، سیگار، شیر، مرکبات و گوجه‌فرنگی را مربوط دانسته‌اند. علاوه بر توجه به مواد خوراکی، رفتارهای بهداشتی و جنس البسه نیز ممکن است نقش داشته باشد. از مهم‌ترین علل خارش ثانویه، بیماری‌های عفونی، آنورکتال مانند شقاق، پرولاپس، سرطان‌ها، التهاب، بیماری‌های سیستمیک مثل دیابت، تیروئید، نارسایی کلیه، لنفوم و کمبود آهن ذکر شده‌اند.

درمان ممکن است طولانی باشد. برای درمان خارش ایدیوپاتیک، به رفتارهای بهداشتی و تغذیه دقت و توصیه‌های لازم ارائه گردد. در مرحله اول از امولینت استفاده شود و در صورت عدم پاسخ، از استیروئیدهای موضعی، پماد کاپسیسین، پماد تاکرولیموس و آنتی‌هیستامین خوراکی می‌توان استفاده کرد و نهایتاً در صورت عدم پاسخ، تزریق داخل درم متیلن بلو توصیه شده است.^{۱۳}

خارش و مشکلات روانی

Barbara و همکاران در مطالعه‌ای مروری ارتباط بین خارش مزمن و سایکوپاتولوژی به‌خصوص در بعضی درماتوزها مانند Prurigo Nodularis و Lichen Simplex Chronicus را بیان نمودند. از نظر سایکولوژی، خارش مزمن ناشی از درماتوز اولیه یا سیستمیک با خارش ایدیوپاتیک متفاوت است. عموماً اطلاعات اندکی در مورد تفاوت‌های این دو وجود دارد.

درمان در شرایطی که داروهای خط اول و دوم مؤثر نبوده یا در دسترس نباشند

♦ مواد مؤثر بر گیرنده‌های اپیویدی: این مواد در سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می‌گذارند. تصور می‌شود که پپتیدهای اپیوید با دگرانولاسیون ماست‌سل‌های پوست یا از طریق اثر مستقیم مرکزی و محیطی، اثرات خارش‌زایی دارند. داروهای این دسته شامل Naloxone، Naltrexone که آگونیست گیرنده K اپیوید است، Nalfurafine که در سایر علل خارش هم به کار می‌رود و بالاخره Nalmefene که فعلاً در مراحل تحقیقاتی است. Sertraline نیز همراه با سایر داروها در خارش مزمن تجویز می‌گردد.

درمان‌های در حال مطالعه در مواردی که به هیچکدام از موارد فوق پاسخ داده نشده است

این موارد ۵ تا ۱۰ درصد را تشکیل می‌دهند و شامل موارد زیر هستند:

♦ Ondansetron:

Extracorporeal Liver Support System: Molecular Absorbent Recirculating System (MARS) که یک مدار دیالیزانت آلبومینی بسته است و جهت حذف سموم متصل به آلبومین یا حلال در آب از خون به کار می‌رود.

هموپرفیوژن زغال، پلاسمافرزیس، درناز بیلیری، Avexibat و پیوند کبد.^{۱۱}

Han در یک مطالعه مروری، به کاربرد JAK inhibitor در خارش پرداخته است. این نویسندگان معتقدند با توجه به اینکه مسیر JAK-STAT باعث ظهور و فعال شدن ژن‌هایی می‌گردد که در تولید واسطه‌های التهابی از قبیل سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد نقش دارند بنابراین، بازدارنده‌های شان ممکن است در کاهش خارش نقش داشته باشند.^{۱۲}

خارش مقعدی

از خارش‌های خاص و شایع است. خارش این ناحیه

طب سوزنی

Liu و همکاران در مقاله‌ای، به بیان مکانیسم طب سوزنی در خارش پرداخته‌اند. پیشرفت‌های زیادی در درمان خارش مزمن با تولید بیولوژیک‌ها و گیرنده‌های آگونیست اپیوید KOR پیش آمده است؛ هرچند نگرانی از عوارض بیولوژیک نیاز به یافتن داروها و یا روش‌های جدید را ضروری می‌نماید.

نورون‌های کـــه GRPR (Gastrin Releasing Peptide Receptor) را نشان می‌دهند، بخش کلیدی اطلاعات خارش از محیط مغز هستند و درخارش مزمن در نخاع نقش مهم بازی می‌کنند و با سایر مدیاتورهای عصبی مانند 5-HT-5 Hydroxytryptamine مدار خارش - خراش راه‌اندازی می‌نمایند.

GRPR هدف جذابی برای دخالت‌های ضدخارش است. اثر سوزن در طب سوزنی ممانعت از ظهور GRPR است. اولین مطالعه مستند از اثر طب سوزنی در خارش در سال ۱۹۸۴ چاپ شد. تحقیقات متعددی اثر طب سوزنی بر خارش و هم‌چنین سایر جوانب کیفیت زندگی مانند کار، روش زندگی و حالات روانی نشان داده‌اند. مکانیسم آن روی خارش معلوم نیست. با توجه به بررسی‌هایی که تا به حال انجام شده، نویسندگان معتقدند هدف اصلی سوزن‌ها در تسکین خارش، همان گیرنده GPRP است.^{۱۰}

در مطالعه Sumika نیز طب سوزنی در درمان خارش آتوپی و اورمیک مؤثر گزارش شده است.^{۱۱}

نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی شایع‌ترین عارضه مزمن دیابت است و باعث درد یا خارش می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که التهاب رشته‌های عصبی نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی آن دارد. در حال حاضر مطالعات روی سلول‌های گلیال و مدیاتورهای پیش‌التهابی تولیدشده در آن‌ها در جریان است. این سلول‌ها نقش مهمی در خارش مزمن دیابتیک‌ها دارند. التهاب عصب، حساسیت اعصاب

در چندین مطالعه نشان داده شده کسانی که بیماری پوستی همراه با خارش دارند، کیفیت زندگی پایین‌تری دارند از آن‌هایی که بیماری پوستی بدون خارش دارند.^{۱۴}

هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر، پروریگوندولاریس با گروه کنترل از نظر اختلالات خواب بررسی شد که بی‌خوابی در این بیماران بیش از گروه کنترل مشاهده شد. این مطالعه، ارتباطی بین این بیماری و پای بی‌قرار و آپنه هنگام خواب به‌دست نیاورد. بی‌خوابی ممکن است به‌دلیل بیماری افسردگی یا همراه با آن باشد.^{۱۵}

اختلالات افسردگی و اضطراب در بیشتر درماتوزهای اولیه که با خارش مزمن همراه است، ممکن است با خارش سایکولوژیک همراه باشند. در بیماری‌های سیستمیک که خارش دارند، اضطراب کمتر از افسردگی دیده شده است. به‌نظر می‌رسد افسردگی در هر دو اختلال درماتوزهای مزمن و بیماری‌های سیستمیک شایع است؛ اما استرس سایکولوژیک در بیماری‌های سیستمیک با خارش مزمن کمتر دیده می‌شود. خارش سایکولوژیک می‌تواند به اضطراب و افسردگی مربوط باشد و این‌گونه بیماران عموماً شخصیت‌های بدبینی هستند.^{۱۴}

Capec و همکاران، خارش را یک احساس سایکوفیزیولوژیک کمپلکس دانسته‌اند. استرس سایکولوژیک می‌تواند مکانیسم‌های نوروهورمورال را فعال نماید که منجر به افزایش خارش و خراش می‌شود. در این مطالعه، ضعف در ارتباطات اجتماعی مناسب، افسردگی و اضطراب و تمایلات خودکشی بیشتر از سایر اختلالات روانی مشاهده شد.^{۱۶}

Becker و همکاران در مطالعه‌ای روی ۱۲۷ فرد سالم، به اثر توجه روی شروع خارش به عنوان یک تورش پرداخته‌اند و شواهدی دال بر اینکه توجه در ایجاد خارش مزمن نقش دارد نیافتند.

ضدخارش آن در دسترس می‌باشد و در بیماران سرطانی و خارش همراه با اریتروسیتوز و سایکولوژیک مؤثر بوده است. در کودکانی که خارش ناشی از کلتاز داشته‌اند، سرترالین در کاهش آن مؤثر بوده است. مطالعاتی نیز اثر miratazepin را در کاهش خارش همراه با تومورها نشان داده‌اند.

مکانیسم اثر ضدخارشِ ضدافسردگی‌ها هنوز به درستی معلوم نیست و پیدایش این اثر معمولاً زمان‌بر است. مهم‌ترین عوارض آن‌ها شامل علائم گوارشی، تهوع، اضطراب، دپرسیون، علائم چشمی و سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند.

Antineuralgic

در بیماری‌های خارش‌دار مقاوم، یک صفت مشترک وجود دارد و آن، اختلال در عملکرد باریری پوست است که البته تحت تأثیر عوامل ژنتیکی یا محیطی قرار می‌گیرند. این اختلال شامل ورود رشته‌های عصبی به اپیدرم نیز می‌گردد. مکانیسم خارش و درد نوروپاتیک یکسان است؛ لذا دارویی مانند پرهگابالین می‌تواند اثرات ضدخارش هم داشته باشد.

سیکلوپورین‌آ

یک بازدارنده کلسینورین و ایمونوسپرسیو است. در بعضی بیماری‌ها به‌خصوص درماتیت آتوپیک، اثرات ضدخارش آن دیده شده است. این دارو نمایش IL 31 RA و NK1R را در اعصاب محیطی کاهش می‌دهد و از نفوذ سلول‌های ایمنی مانند ماست سل و T cell CD4+ و ائوزینوفیل جلوگیری می‌کند. هم‌چنین اثر محرک‌های خارش بر گیرنده‌ها را کاهش می‌دهد.

آنتی‌بیوتیک

در برخی بیماری‌ها به‌خصوص درماتیت آتوپیک، ترکیبی غیرطبیعی از میکروارگانیزم‌ها در پوست (Dysbiosis) یافت می‌شود. کولونیزاسیون استاف اورئوس، دیفرانسیاسون Th2 را تقویت می‌کند. آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ماکرولیدها مانع فعالیت

مرکزی و محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در دیابتف فعال‌شدن سلول‌های گلیال، استرس اکسیداتیو و مواد پیش‌التهابی در آسیب‌های عصبی و تحریک آن‌ها نقش دارند. تمهیدات درمانی با هدف قراردادن التهاب عصب، می‌تواند برای خارش مزمن دیابت مؤثر باشد.

Prurigo Nodularis (PN)

همان‌گونه که در مقدمه ذکر شد، در این مرور قصد پرداختن به اگزمای آتوپیک را نداشتیم؛ زیرا این بیماری مطلب ویژه و مستقلی لازم دارد. اما در مورد PN، که از علل خارش مزمن است، نکاتی ذکر می‌کنیم. هرچند زمینه‌های آتوپیک در PN شایع است؛ اما اخیراً در یک مطالعه مقایسه‌ای، پارامترهای آزمایشگاهی را بین این بیماران و گروه کنترل مقایسه نموده‌اند که نتایج تفاوت قابل توجهی را به‌خصوص در تست‌های عملکرد کلیه، کبد، A1c و تیروئید نشان داد؛ لذا توصیه می‌شود که این بیماران از نظر مسائل احتمالی سیستمیک بررسی و در صورت لزوم، داروها یا دوز آن‌ها تنظیم گردند.

درمان‌های کلی خارش مزمن

با توجه به عوارض و هزینه درمان خارش با داروهای بیولوژیک و آگونیست‌های Sumika, KOR و همکاران سری داروهای زیر را برای درمان خارش مزمن پیشنهاد کرده‌اند:

- ♦ ضدافسردگی‌ها: شامل ضدافسردگی‌های تری‌سیکلیک و تتراسیکلیک مانند Serotonin Neuroadrenaline Uptake Inhibitors (SNRIs) و -Serotonin% Hydroxytryptamine (5HT) -
- ♦ 5HT که توسط ماست سل، بازوفیل و پلاکت تولید می‌شود در ایجاد خارش نقش دارد.
- ♦ ضدافسردگی‌های SSRI از تری‌سیکلیک‌ها کم‌عارضه‌تر هستند و امروزه در سطح وسیعی استفاده می‌شوند.
- Paroxetine یک SSRI است و گزارشاتی از اثرات

کولین در خارش نقش دارد. گزارشاتی از تأثیر بوتولینیوم در کاهش خارش مواردی مانند آگزمای آتوپی، لیکن سیمپلکس کرونیکوس، لیکن پلان معمولی و هایپر تروفیک، Brachial Paresthetica، پسوریازیس و معکوس، خارش ناشی از سوختگی و خارش به دنبال هرپس موثر بوده است.^{۱۰}

Ruxolitinib

Ruxolitinib یک بازدارنده انتخابی JAK 1/JAK2 است. در مطالعات مختلفی، اثرات ضدخارش کرم موضعی ۱/۵٪ آن نشان داده شده است. عوارضی مانند خارش و سوزش اندک بوده است؛ لذا از این دارو نیز می‌توان برای خارش‌های محدود استفاده نمود^{۱۵ و ۱۶}. به‌طور کلی اثرات ضدخارش JAK inhibitorها را مربوط به دو مکانیسم کاهش سیتوکاین‌ها و تأثیر روی خود گیرنده‌ها دانسته‌اند.

باکتری‌ها شده و اثرات ضدالتهابی و ایمنومدولاتور دارند. علاوه بر داروی خوراکی از پماد آن جهت کنترل خارش در موش استفاده شده است.

کروتامیتون

در گال و به‌عنوان ضدخارش بسیار به‌کار می‌رود. این دارو روی گیرنده‌های هیستامین و سروتونین اثر می‌کند.

PDE4 Inhibitors

آنزیم فسفودیاستراز E4 کاتالیزور تبدیل cAMP به 5-AMP است و نقش مهمی در اختلالات التهابی دارد. اپرمیلاست و کریزابورل (apremilast, crisaborele) که دارویی موضعی از این گروه است، در کاهش خارش مؤثر می‌باشند.

سم بوتولینیوم توکسین آ

مطالعاتی در آتوپیک درماتیت نشان داده که استیل

References

1. Kelsey L, Auyeung BS, Brian S Kim. Emerging concepts in neuropathic and neurogenic itch. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 561-66.
2. Elmariah S, Chisolm S, Sciascia T, Kwatra SG. Modulation of the kappa and mu opioid axis for the treatment of chronic pruritus: A review of basic science and clinical implications. *JAAD international* 2022; 156-63.
3. Kim JC, Shim WS2, Kwak IS, et al. Pathogenesis and treatment of pruritus associated with chronic kidney disease and cholestasis. *Int J Mol Sci* 2023; 1559.
4. Mahmood O, Soares GB, Yosipovitch G. Transient receptor potential channels and itch. *Int J Mol Sci* 2023.
5. Wala K, Szepietowski J. Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: A systematic review. *Pharmaceutic* 2022; 934.
6. Ofenloch R, Grochulska K, Mettang TH, et al. The incidence of chronic itch in patients on haemodialysis and associated factors. *British J Dermatol* 2022; 186: 1035-054.
7. Verma V, Lamture Y, Anka R. Management of uremic xerosis and chronic kidney disease (CKD) associated pruritus with topical preparations: A systematic review and implications in the Indian context. *Cureus* 2023; 15: e42587.
8. Parizi MM, Salami M, Jazini AM, et al. Complementary and integrative remedies in the treatment of chronic pruritus: A review of clinical trials. *J Cosmetic Dermatolog* 2020; 21: 5360-369.
9. Toyama S, Tominaga M, Takamori K. Treatment options for troublesome itch. *Pharmaceutic* 2022; 1022.
10. Ebhohon E, Chun RT. Systematic review: Efficacy of therapies for cholestatic pruritus. *Ther Adv Gastroenterol* 2023; 16: 1-25.

11. Ferreira BR, Misery L. psychopathology associated with chronic pruritus: A systematic review. *Acta Derm Venerol* 2023; 103: 8448.
12. Capec S, Petrek M , Capec G, et al. Psychologic interventions in patients with the chronic dermatologic itch in atopic dermatitis and psoriasis: A step forward with family constellations seminars. *Frontier Med* 2022; 9: 965133.
13. Liu JJ, Li X, Guo J, et al. Role of GRPR in acupuncture intervention in the “Itch-scratch vicious cycle” spinal circuit of chronic pruritus. *Chinese Med* 2023; 18: 22-306.
14. Joel MZ, Taylor MT, Cornman HL, et al. Risk of incident sleep disorders in patients with prurigo nodularis: A population-level analysis using the health improvement Network. *JAAD Int [Internet]*. 2023; 13:39.
15. Jakubauskas EM, Dulskas A. Evaluation, management and future perspectives of anal pruritus: a narrative review. *Eur J Med Res* 2023; 28:57.
16. Fang XX, Wang H, Song HL, et al. Neuro inflammation involved in diabetes-related pain and itch. *Frontier Pharmacol* 2022: 9216.

Chronic itch

Zahrabeigom Moosavi, MD*
Shayan Zamani, MD

Center for Research and Training in Skin
Disease and Leprosy, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Feb 17, 2024
Accepted: Feb 27, 2024
Pages: 243-253

Corresponding Author:
Zahrabeigom Moosavi, MD

No. 415, Taleghani Ave., Tehran, Iran
Email: moosavi.za@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Itch is one of the commonest complaints of patients of patients in skin clinics. Chronic itch is defined itch lasting more than 6 weeks, which suffers the patients and significantly reduces their quality of life. In this review, we explain pathogenesis and available treatments as a whole. In addition, we summarize pathogenesis and therapeutic options of some common conditions with chronic pruritus, except eczema, such as chronic kidney disease, cholestasis.

Keywords: chronic itch, pathogenesis, treatment

