

Michał Graczyk¹, Małgorzata Krajnik¹, Krzysztof Ostrowski²

¹Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Hospicjum im. ks. J. Popiełuszki w Bydgoszczy

Świąd w przebiegu cholestazy u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Opis przypadku

Pruritus of cholestasis in patient with advanced neoplastic disease.
Case report

Streszczenie

Świąd jest częstym objawem towarzyszącym cholestazie w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej. Ze względu na rolę endogennych opioidów oraz serotoniny leczenie farmakologiczne świądu cholestazycznego często opiera się na stosowaniu leków działających antagonistycznie na receptory serotoninowe lub opioidowe. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z zaawansowanym rakiem okrężnicy z przerzutami do wątroby, u którego pomimo protezowania przewodów żółciowych nie udało się złagodzić świądu. Dopiero włączenie paroksetyny w niewielkiej dawce w ciągu kilku dni zmniejszyło świąd, co pozwoliło na wygojenie się wtórnych zmian skórnych.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, cholestaza, serotonina, paroksetyna

Abstract

Severe pruritus is frequently seen in cholestasis due to advanced cancer. According to evidence of a role of endogenous opioids and serotonin, the most effective drugs in the treatment of pruritus are opioid and serotonin receptors antagonists. We describe a patient with advanced colon cancer and liver metastases, in whom pruritus didn't disappear after stenting of the common bile duct. Small dose of paroxetine gradually in several days decreased the intensity of itch significantly enough to promote skin healing.

Key words: cancer, cholestasis, serotonin, paroxetine

Wstęp

Świąd jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów w wielu chorobach wewnętrznych. Skłania on do drapania, co może doprowadzić do wtórnych powikłań, takich jak ból, trudno gojące się owrzodzenia, zapalenie skóry i infekcje bakteryjne. Objaw ten może mieć bardzo złożoną etiologię.

Jedną z częstszych postaci jest świąd towarzyszący cholestazie, zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrz-wątrobowej. Udrożnienie przewodu żółciowego poprzez założenie protezy zwykle powoduje złagodzenie lub zupełny zanik świądu. Ponieważ nie wynika on bezpośrednio, jak sądzono dawniej, z nagromadzenia się soli kwasów żółciowych czy bilirubiny, zdarzają się przypadki, kiedy po udrożnieniu dróg

Adres do korespondencji: dr med. Michał Graczyk
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 1, 24–27
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

żółciowych i zniwelowaniu cholestazy świąd nie ustępuje. W wielu innych przypadkach nawet bardzo zaawansowana cholestaza nie powoduje świądu. W niniejszej pracy opisano przypadek, w którym świąd był niezależny od cholestazy, a także przedstawiono nowe poglądy na temat powstawania świądu oraz sposobów jego leczenia.

Opis przypadku

U chorego w wieku 68 lat rozpoznano 7 lat wcześniej guz na granicy okrężnicy zstępującej i esicy o cechach gruczolakoraka (pT₃, N₀, M_x, G₂). Wykonano wówczas hemikolektomię lewostronną. Po 6 latach stwierdzono żółtaczkę i towarzyszący jej świąd. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, w okolicy wnęki wątroby uwidoczono niejednorodną zmianę o wymiarach 62 × 44 mm. Wykonano sfinkterotomię endoskopową brodawki Vatera. Po wstrzyknięciu kontrastu do dróg żółciowych stwierdzono znaczne przewężenia i zniekształcenia przewodów wątrobowych. Założono protezę żółciową do odnogi prawego przewodu wątrobowego. Następnie w badaniu tomograficznym jamy brzusznej przy użyciu kontrastu sprawdzono umiejscowienie protezy. W obrębie prawego i lewego płata wątroby zaobserwowano guz o wymiarach 87 × 74 mm, uciskający drogi żółciowe i naczynia wnęki wątroby oraz część odźwiernikową żołądka. W sąsiedztwie widoczne były także inne obszary sugerujące obecność przerzutów w wątrobie. Ze względu na utrzymującą się żółtaczkę i świąd w maju 2004 roku ponownie wykonano endoskopową wsteczną cholangiopancreatografię (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) z kontrolą drożności protezy żółciowej, po której nastąpiło zmniejszenie cholestazy, ale nie wpłynęło to na intensywność świądu. Od czerwca 2004 roku pacjent korzystał z opieki paliatywnej w domu. Skarżył się on przede wszystkim na silny świąd oraz ból brzucha w okolicy powiększonej wątroby (4/10 wg *Numerical Rating Scale*, NRS). Na skórze, głównie tułowia i kończyn, widoczne były liczne przeczosy. Z powodu bólu do terapii włączono tramadol retard w dawce 2 × 100 mg, co przyniosło dobry efekt. Natomiast leczenie świądu rozpoczęto od podawania doustnie hydroksyzyny 3 × 25 mg. Następnie zmieniono leki przeciwhistaminowe na klemastynę 2 × 1 mg doustnie, utrzymując wieczorną dawkę hydroksyzyny (25 mg). Zalecono również odpowiednią pielęgnację skóry — szczególnie nawilżanie przy użyciu oliwki. Przy następnej wizycie pacjent poinformował, że dolegliwości świądowe zmniejszyły się tylko nieznacznie. Ból wątroby natomiast był w pełni kontrolowany (0/10 wg NRS) w wyniku zastosowa-

nia tramadolu podawanego w zalecanej dawce. W ciągu kolejnych kilkunastu dni obserwowano powiększanie się obwodu brzucha spowodowane wodobrzuszem, zwiększanie obrzęków kończyn dolnych oraz ponowne nasilenie żółtaczki. Dodatkowo włączono leki moczopędne — spironolakton 50 mg i furosemid 40 mg doustnie raz na dobę. Z powodu utrzymującego się świądu zastosowano paroksetynę w dawce 5 mg/dobę. W czasie pierwszych 7 dni stwierdzono stopniowe złagodzenie dolegliwości (wg pacjenta o 50%). Na skórze znacznie zmniejszyła się ilość przeczosów. Podczas przyjmowania paroksetyny nie obserwowano u pacjenta żadnych objawów ubocznych. W ciągu ostatnich 4 tygodni życia chorego świąd zmniejszał się, a skóra całkowicie się wygoiła. Śpiączka wątrobowa była bezpośrednią przyczyną śmierci. Przez ostatnie 48 godzin otrzymywał on tramadol podskórnie, a pozostałe leki, w tym paroksetynę, odstawiono. Nie obserwowano objawów wskazujących na nawrót świądu.

Dyskusja

Świąd występuje u około 25–70% pacjentów z przewlekłymi cholestazycznymi chorobami wątroby, takimi jak pierwotna marskość żółciowa [1]. Ostatnio opublikowano kilka badań oceniających metody leczenia tej postaci świądu. Cholestaza stanowi także jedną z głównych przyczyn uogólnionego świądu u chorych z zaawansowanymi nowotworami. Niestety, jak dotąd nie przeprowadzono żadnych prób klinicznych w tej populacji, próbuje się jedynie wykorzystywać doświadczenia zdobyte w postępowaniu z chorymi bez nowotworów u pacjentów z chorobami onkologicznymi.

Patogeneza świądu w przebiegu cholestazy w chorobach nienowotworowych jest ciągle nieznaną. Początkowo wiązano ją z nagromadzeniem soli kwasów żółciowych, jednak nie stwierdzono jednoznacznej korelacji nasilenia świądu z ich stężeniem w surowicy i tkankach. Prawdopodobnie sole te albo pośrednie produkty ich biosyntezy, działając toksycznie na błonę hepatocytów, powodują zwiększoną syntezę i uwalnianie innych pruritogenów.

Obniżenie stężenia soli kwasów żółciowych i/lub nieznanych jeszcze pruritogenów prowadzi często do łagodzenia świądu. W tym celu stosuje się przede wszystkim udrożnienie przewodu żółciowego wspólnego albo podawanie substancji indukujących enzymy wątrobowe, takich jak ryfampicyna [1]. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych i klinicznych stwierdzono, że istotną rolę odgrywa nasilenie aktywności endogennego układu opioidowego [1]. Jest to, z jednej strony, skutek poja-

wienia się nieprawidłowych miejsc biosyntezy endogennych opioidów w cholestazie, z drugiej natomiast, wynik upośledzenia ich klirensu przez uszkodzone hepatocyty oraz zaburzeń samego metabolizmu opioidów. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwświądową antagonistów opioidowych, takich jak nalokson lub naltrekson [2]. Opisano także przypadki chorych, u których zastosowanie kodeiny albo buprenorfiny łagodziło intensywność świądu w przebiegu cholestazy, co prawdopodobnie wynikało z konkurowania o te same miejsca receptorowe z endogennymi opioidami [3–5]. Podobnie jak w innych postaciach świądu niekiedy stosuje się leki przeciwhistaminowe, jednak najczęściej w cholestazie są one zupełnie nieskuteczne. Jeżeli w ogóle obserwuje się jakieś korzyści, to przede wszystkim po podaniu nieselektywnych antagonistów receptorów histaminowych H₁, które działają sedatywnie. Inne metody leczenia, nie zawsze poparte badaniami klinicznymi, obejmują fototerapię oraz stosowanie lidokainy, androgenów lub kwasu ursodeoksycholowego [1].

Ostatnio opublikowano badania dotyczące roli serotoniny jako centralnego neuromediatora świądu. Oceniano także skuteczność leków, które w różnych mechanizmach hamują przewodnictwo serotoninergiczne. Opisano zmniejszenie świądu cholestazycznego po podaniu ondansetronu — antagonisty receptora 5-HT₃. Jednakże nie udało się jak dotąd udowodnić tego działania w randomizowanych badaniach klinicznych. Inny lek z tej grupy, tropisetron, łagodził napady świądu u chorej na żółtaczkę w przebiegu przerzutów nowotworowych do wątroby [5]. Opisano także przypadki zmniejszenia świądu w przebiegu cholestazy po podaniu mirtazapiny, czyli antagonisty receptora 5-HT₂ i 5-HT₃. Innym lekiem wpływającym na przewodnictwo serotoninergiczne jest paroksetyna — preparat z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Przedłużone zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny za pomocą paroksetyny prowadzi do zmniejszenia gęstości receptorów postsynaptycznych (*down-regulation*) i zmniejszenia wydzielania serotoniny. Dobry efekt przeciwświądowy, występujący już w pierwszych dniach stosowania tego leku, wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym [6]. W mieszanej populacji 26 osób głównie z zaawansowaną chorobą nowotworową, obejmującej 3 chorych ze świądem cholestazycznym, stosowanie paroksetyny powodowało zmniejszenie o co najmniej 50% intensywności świądu u 37% pacjentów [6]. Działanie przeciwświądowe można zaobserwować także w przypadku innych leków z grupy SSRI, na

przykład sertaliny, której skuteczność opisano w nierandomizowanym badaniu klinicznym obejmującym chorych na pierwotną marskość żółciową [7].

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową świąd może mieć złożoną patogenezę. U tych osób w przypadku cholestazy leczeniem z wyboru jest udrażnianie przewodów żółciowych. U pacjenta, którego przypadek opisano w niniejszej pracy, wykonanie zabiegu protezowania dróg żółciowych i zmniejszenie nasilenia żółtaczki nie spowodowało złagodzenia świądu. Być może nie udało się wystarczająco zmniejszyć stopnia obturacji zewnątrzwątrobowej. Liczne zmiany w wątrobie mogły także prowadzić do cholestazy wewnątrzwątrobowej oraz uszkodzenia hepatocytów. Stosowane początkowo leki przeciwhistaminowe I generacji (hydroksyzyna i klemastyna) działały przede wszystkim uspokajająco i nasennie. W takim przypadku najlepszą opcją byłoby hamowanie centralne neurotransmisji świądu, na przykład poprzez podawanie antagonistów lub częściowych agonistów opioidowych. W praktyce takie leczenie może okazać się ryzykowne, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, cierpiących także z powodu bólu. Podawanie w takim przypadku antagonisty opioidowego mogłoby spowodować odwrócenie efektu analgetycznego i nasilenie bólu. Poza tym w Polsce jedynym dostępnym, i to w lecznictwie zamkniętym, antagonistą opioidowym jest nalokson podawany parenteralnie, co znacząco utrudnia przewlekłe leczenie świądu. Ze względu na różne problemy związane z antagonizowaniem układu opioidergicznego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową hamowanie centralnej transmisji świądu zazwyczaj rozpoczyna się od zastosowania paroksetyny w dawce wstępnej 5–10 mg rano. U opisanego chorego podanie paroksetyny w dawce 5 mg powodowało zmniejszenie intensywności świądu już w pierwszych kilku dniach. Ponadto przy tak małej dawce nie obserwowano żadnych objawów ubocznych, mimo że w grupie chorych, u których ujawnia się przeciwświądowe działanie paroksetyny (w dawce 20 mg/dz.), częstość wczesnego występowania nudności i wymiotów wynosi 50–75% [6]. Stosując paroksetynę, należy zwracać szczególną uwagę na ryzyko interakcji lekowych. Powinno się unikać połączenia preparatów, które zastosowano u opisanego chorego, to znaczy tramadolu i paroksetyny. Z jednej strony, ze względu na ryzyko zmniejszenia efektu analgetycznego tramadolu przez silny inhibitor CYP2D6, jakim jest paroksetyna, a z drugiej, z powodu możliwości powstania zespołu serotoninowego. U opisanego pacjenta nie zdecydowano się jednak na zmianę schematu leczenia z powo-

Tabela 1. Kolejne etapy leczenia świądu w przebiegu cholestazy po zaprotezowaniu dróg żółciowych [1]

Table 1. Steps of management of cholestatic itch after placing a stent in bile duct [1]

| Etapy | Postępowanie |
|-------------|--|
| Stopień I | Naltrekson 12,5–250 mg doustnie (A) |
| Stopień II | Ryfampicyna 75–300 mg doustnie (A) lub paroksetyna 5–20 mg (A) |
| Stopień III | Metylttestosteron 25 mg doustnie (C) lub alternatywnie danazol 200 mg doustnie trzy razy dziennie (U)* |

*androgeny mogą być hepatotoksyczne i powodować nasilenie cholestazy; A — zalecenie oparte na wynikach przynajmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego; C — zalecenie oparte na opinii ekspertów i jednogłośności (zgodności) doniesień; U — zalecenie oparte na pojedynczym przypadku lub ich nielicznej serii

du zastosowania małych dawek obu leków, braku jakichkolwiek objawów niepożądanych i możliwości dokładnego monitorowania stanu pacjenta.

Dla chorego wykładnikiem skuteczności leczenia świądu było mniejsze nasilenie swędzenia, a tym samym zmniejszenie potrzeby drapania się, co umożliwiło wygojenie się skóry. Poprawa stanu skóry jest bardzo istotna, ponieważ modyfikuje próg świądowy i przerywa błędne koło „swędzenie–drapanie”.

Podsumowując, świąd w przebiegu cholestazy spowodowanej chorobą nowotworową, o ile protezowanie dróg żółciowych jest niewystarczające lub niemożliwe, można łagodzić, podając małe dawki paroksetyny. Jednak jeśli hamowanie transmisji serotoninergicznej okazałoby się nieskuteczne, należałoby w Polsce ułatwić dostęp do antagonistów opioidowych, uznanych w innych krajach za leki pierwszego rzutu w tym wskazaniu (tab. 1).

Piśmiennictwo

1. Pruritus in advanced cancer. Zyllicz Z., Twycross R., Jones E.A. red. Oxford University Press 2004.
2. Terg R., Coronel E., Sorda J., Munoz A.E., Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol.* 2002; 37: 717–722.
3. Zyllicz Z., Krajnik M. Codeine for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1999; 353: 813.
4. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
5. Zyllicz Z., Stork N., Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in dissminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 29: 100–103.
6. Zyllicz Z., Krajnik M., Sorge A.A., Constantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 1105–1112.
7. Browning J., Combes B., Mayo M.J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2736–2741.