

Małgorzata Krajnik¹, Zbigniew Żylicz^{1,2}¹Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy²Hospice Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia

Świąd w zaawansowanych chorobach wewnętrznych. Patogeneza i leczenie

Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment

Przetłumaczono za zgodą z: The Netherlands Journal of Medicine 2001; 58: 27–40

Wstęp

Świąd lub swędzenie jest jednym z najbardziej douczliwych objawów w chorobach wewnętrznych. Jeśli jest spowodowany chorobą skóry, wówczas najczęściej istnieje możliwość rozpoznania jego przyczyn i specyficzne leczenie choroby podstawowej. Czasami jednak świąd pojawia się bez współistniejących zmian skórnych i może być spowodowany chorobą ogólnoustrojową. Skuteczne leczenie choroby podstawowej często prowadzi do zmniejszenia uczucia swędzenia. Jednak z biegiem czasu większość tych chorób postępuje, a ich pełne wyleczenie jest niemożliwe. W tych sytuacjach pozostaje jedynie leczenie objawowe. W artykule omówiono patogenezę i leczenie świądu

towarzyszące zaawansowanym chorobom nieodpowiadającym na leczenie przyczynowe.

Patogeneza

Określenie „świąd” oznaczające „nieprzyjemne uczucie wywołujące potrzebę drapania” zostało wprowadzone przez Samuela Hafenreffera w 1660 roku i nadal jest używane [1]. Uczucie świądu dotyczy nie tylko powierzchownych warstw skóry, ale także błon śluzowych, górnego odcinka układu oddechowego i spojówek [2]. Jako receptory świądu zidentyfikowano specyficzne zakończenia włókien C [3], pobudzane przez liczne substancje — pruritogeny (tab. 1).

Tabela 1. Potencjalne mediatory świądu
Table 1. Potential chemical mediators of pruritus

Aminy	Histamina, serotonina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, melatonina
Proteazy	Tryptazy, chymazy, karboksypeptydazy, papaina, kalikreina
Neuropeptydy	SP, CGRP, bradykinina, endotelina, neurokinina A i B, somatostatyna, CRF, VIP, CCK, α - i β -MSH, neurotensyna, bombezyna i inne
Opioidy	Met-enkefalina, leu-enkefalina, β -endorfina, morfina
Eikozanoidy	PGE ₂ , PGH ₂ , inne PG, LTB ₄ , inne LT
Czynniki wzrostu	
Cytokiny	IL-1 do IL-11, TNF- α i TNF- β , produkty eozynofiliów

SP — substancja P; CGRP (*calcitonin gene related peptide*) — białko związane z genem kalcytoniny; CRF (*corticotropin releasing factor*) — hormon uwalniający kortykotropinę, kortykoliberyna; VIP (*vasoactive intestinal peptide*) — wazoaktywny peptyd jelitowy; CCK (*cholecystokinin*) — cholecystokinina; β -MSH (*melanocyte stimulating hormone*) — hormon melanotropowy; PG (*prostaglandins*) — prostaglandyny; LT (*leukotriene*) — leukotryny; IL (*interleukin*) — interleukina; TNF (*tumour necrosis factor*) — czynnik martwicy guza

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy; e-mail: mkrajnik@poczta.onet.pl
Tłum. lek. med. Anna Kosmol



Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1, 2, 71–83
Wydanie polskie: Via Medica, ISSN 1644–115X
© 2001 Elsevier Science B.V.

Z zakończeń nerwowych impulsy są przewodzone do ipsilateralnych grzbietowych zwojów nerwowych, gdzie są przełączane przez synapsę do drugiego neuronu, który na tym samym poziomie ulega skrzyżowaniu, wchodząc do przednio-bocznego sznura rdzeniowo-wzgórzowego, biegnąc do tylnobocznego brzuszno-wzgórzowego, biegnąc do tylnobocznego brzuszno-wzgórzowego i przez torebkę wewnętrzną do kory czuciowej zakrętu zaśrodkowego. Odczucie świądu może być odbierane i modulowane (osłabiane) przez korę mózgową [4]. Może być także wywołane osrodkowo, na przykład przez choroby centralnego układu nerwowego — uraz, udar, ropień lub guz mózgu, jak też stwardnienie rozsiane. Związek świądu z bólem jest bardzo złożony i wykracza poza ramy tego artykułu. Zainteresowanych odsyłamy do doskonałego opracowania na ten temat [2].

Ocena i rozpoznanie

Ocena pacjenta skarżącego się na świąd bez zmian skórnych powinna się skupiać na wykryciu przyczyn ogólnych. Konieczne jest zebranie pełnego wywiadu dotyczącego leków przyjmowanych obecnie i w przeszłości. Niektóre leki mogą być przyczyną świądu nawet długo po odstawieniu. Jeżeli chorobę ogólną podejrzewa się na podstawie danych z wywiadu oraz oceny układów, a badanie fizykalne nie jest źródłem wielu informacji, początkowo zaleca się dwutygodniowy okres leczenia objawowego przed rozpoczęciem badań diagnostycznych [5] (tab. 2).

Choroby ogólne związane ze świądem

Częstość występowania podstawowej choroby ogólnej u pacjentów cierpiących z powodu świądu ocenia się na 10–50% [6, 7]. W przypadku świądu jako objawu towarzyszącego bardzo często diagnozę można postawić na podstawie obrazu skóry, na przykład sucha skóra jest wiązane z nadczynnością przytarczyc, ciepła i wilgotna — z nadczynnością tarczycy,

Tabela 2. Diagnostyka świądu uogólnionego
Table 2. Diagnostic tests in generalised pruritus

Morfologia krwi obwodowej z rozmazem
Badania funkcji wątroby oraz albuminy
Badania funkcji nerek oraz badanie ogólne moczu
Badania funkcji tarczycy
Rentgen klatki piersiowej
Analiza kału na krew utajoną i pasożyty
Glikemia
Przeciwciała przeciwko HIV (w wypadku istnienia czynników ryzyka)

Tabela 3. Choroby układowe i przyczyny jatrogenne związane z występowaniem świądu
Table 3. Systemic diseases and iatrogenic conditions associated with pruritus

Nerkowe
Przewlekła niewydolność nerek
Wątrobowe
Pierwotna marskość żółciowa
Cholestaza zewnątrzwątrobova
Cholestaza u kobiet w ciąży
Zapalenie wątroby
Doustna antykoncepcja
Leki
Hematologiczne
Czerwieńca prawdziwa (PV)
Choroba Hodgkina
<i>Mycosis fungoides</i>
Inne choroby limfo- i mieloproliferacyjne
Niedobór żelaza
Mastocytoza
Endokrynologiczne
Choroby tarczycy
Inne zaburzenia endokrynologiczne
Guzy lite
Inne
Świąd neurogeny
Świąd związany z HIV

grzybica skóry — z cukrzycą. Jednak najczęściej swędzenie towarzyszące chorobie ogólnej występuje przy niezmiętej skórze (tab. 3).

Przewlekła niewydolność nerek

Na swędzenie skóry skarży się 1/4–1/3 pacjentów niehemodializowanych [8]. U pacjentów hemodializowanych częstość świądu w niewydolności nerek rośnie do 70–80% [5]. Wydaje się, że hemodializa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) są związane z podobną częstością świądu. Niektórzy autorzy podają, iż występowanie świądu przy stosowaniu CADO było o 10–14% niższe, najprawdopodobniej wiązało się to ze skuteczniejszą eliminacją pruritogenów przez otrzewną niż przez sztuczne błony wykorzystywane do hemodializy [8, 9]. Świąd jest objawem przewlekłej, lecz nie ostrej niewydolności nerek. Może być napadowy lub ciągły, uogólniony lub miejscowy. Jest zazwyczaj najbardziej dokuczliwy latem, prawdopodobnie z powodu wzrostu temperatury skóry, powodującego obniżenie progu odczuwania swędzenia [5] (tab. 4).

Zwiększone stężenie histaminy w surowicy pacjentów z niedomogą nerek sugeruje związek z wy-

Tabela 4. Czynniki wpływające na świąd mocznicowy [9]

Table 4. Factors that may influence uremic pruritus [9]

Suchość skóry z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc
Nieprawidłowa proliferacja komórek tucznych skóry u pacjentów hemodializowanych
Zwiększone stężenie histaminy w surowicy
Zwiększona zawartość witaminy A w skórze
Proliferacja niespecyficznych enolazododatnich czuciowych zakończeń nerwowych skóry
Neuropatia obwodowa
Zwiększone stężenie magnezu, fosforanów, aluminium i czynników wydzielanych w przewodzie pokarmowym krążących we krwi
Podwyższone stężenie serotoniny

stępowaniem świądu u tych osób, lecz przeczy temu obserwacja słabej reakcji uśmierzania świądu w niewydolności nerek przy zastosowaniu leków antyhistaminowych.

Cytokiny

Cytokiny są kolejnym ważnym kandydatem-pruritogenem w patogenezie świądu u pacjentów z niewydolnością nerek. U osób leczonych za pomocą hemodializy w surowicy krwi występują komórki mononuklearne przewlekłe pobudzone do wydzielania interleukiny-1 (IL-1), czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) i interleukiny-6 (IL-6) [10]. Talidomid, zmniejszający świąd w uremii, prawdopodobnie działa, obniżając produkcję TNF- α w monocytach oraz poprzez swoje właściwości przeciwzapalne [11]. Wydaje się, że zaobserwowany efekt antyświądowy erytropoetyny ma natomiast związek z jej wpływem na produkcję cytokin [12].

Kolejnym możliwym mediatorem świądu jest substancja P, jest ona uwalniana z nerwów obwodowych i wywołuje uczucie swędzenia. Kapsaicyna, przez usuwanie substancji P z zakończeń nerwowych C, powoduje zablokowanie przewodzenia w tych włóknach. Zastosowanie kremu kapsaicynowego w stężeniu 0,025% u osób z niewydolnością nerek powoduje miejscowe zmniejszenie świądu [13, 14].

Gromadzenie toksycznych metabolitów

Powstanie hipotezy akumulacji metabolitów powodujących świąd w niewydolności nerek doprowadziło do przeprowadzenia badań nad substancjami chelatującymi te niezidentyfikowane pruritogeny i prób stosowania różnych metod odtruwania [15]. Jedną z metod leczniczych jest doustne przyjmowanie takich sorbentów, jak cholestyramina [16] i węgiel [17, 18].

W przypadku mocznicy zmieniony jest również metabolizm witaminy A, przez co dochodzi do nadmiernego gromadzenia się retinolu w naskórku [19]. Substancje chelatujące, na przykład cholestyramina lub węgiel, mogą częściowo zmniejszyć ten nadmiar. Inną metodą leczenia jest naświetlanie całego ciała promieniami UVB, które może powodować zmniejszenie ilości witaminy A w skórze [20].

Retencja opioidów endogennych

Dane z badań klinicznych i eksperymentalnych sugerują związek świądu z występowaniem cholestaty i zaburzeniami endogennego układu opioidów [21]. Zgodnie z tymi obserwacjami podawany doustnie naltrekson, antagonist opioidów, w dawce 50 mg raz dziennie zmniejszał świąd u osób z niewydolnością nerek [22]. U niektórych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających hemodializy stwierdzano wysokie stężenie β -endorfin i w tych przypadkach korzystne działanie naltreksonu wynikało z mechanizmu kompetycji z opioidami endogennymi o miejsce wiązania na receptorze. Wśród dializowanych pacjentów, którzy skorzystali z podawania naltreksonu, stwierdzano również prawidłowe stężenie endogennych endorfin. Dlatego też uważa się, że naltrekson może działać przez jeszcze inne mechanizmy prócz działania antagonistycznego względem opioidów. W czasie leczenia naltreksonem znacznie obniżyło się podwyższone stężenie histaminy w surowicy. W innym eksperymencie antagonist opioidów nalokson znacznie zmniejszył uwalnianie histaminy z leukocytów dializowanych pacjentów [23]. Z powodu właściwości przeciwzapalnych opioidów nalokson i naltrekson mogą więc wpływać na proliferację i funkcję komórek układu immunologicznego, jak również na degranulację mastocytów [24].

Hipoteza neurogenna

Istnieją dowody potwierdzające, że specyficzne, enolazo-pozytywne włókna neuronalne u pacjentów z niewydolnością nerek docierają do warstw naskórka, podczas gdy u osób zdrowych sięgają one najdalej do warstwy podstawnej skóry [25]. To obwodowe występowanie włókien nerwowych może być morfologiczną podstawą występowania świądu u chorych z niewydolnością nerek. Dodatkowo około 65% pacjentów wymagających dializy cierpi z powodu neuropatii obwodowej i, prócz parestezji i przeczulicy, świąd może być kolejnym objawem tej neuropatii. Wszystkie hipotezy neurogenne mogą wyjaśniać obserwowaną w przypadku świądu mocznicowego skuteczność leków antyarytmicznych stabilizujących błonę komórkową, takich jak lido-kaina [26].

Inne

Wtórna nadczynność przytarczyc jest kolejnym problemem pacjentów dializowanych, wśród których obserwuje się bardzo znaczne zmniejszenie świądu po subtotalnym usunięciu przytarczyc [26]. Jednak w świądzie towarzyszącym niewydolności nerek rola krążącego parathormonu (PTH) jest kontrowersyjna i trudno znaleźć związek pomiędzy nasileniem swędzenia a stężeniem PTH [14]. Postuluje się, że na powstawanie świądu mocznicowego wpływają dwuwartościowe jony, w szczególności podwyższone stężenie magnezu, wapnia i fosforanów [8].

Hipermagnezemia, częsta w przewlekłej niewydolności nerek, wiąże się z występowaniem świądu. Magnez może odgrywać rolę w patogenezie świądu przez stymulację neurogeną lub przez pobudzanie uwalniania histaminy z mastocytów. Jednak obniżenie stężenia magnezu w surowicy przez stosowanie bezmagnezowych płynów dializacyjnych nie powoduje zmniejszenia uczucia swędzenia [28]. Podwyższone stężenie wapnia i fosforanów może prowadzić do powstawania zwapnień śródskórnych i drażnienia zakończeń nerwowych powodujących świąd [8]. Prawdopodobną przyczyną świądu u osób przewlekle dializowanych może być również podwyższone stężenie aluminium w surowicy [29].

Leczenie. Postępowanie podstawowe

Jeżeli u pacjenta można określić przyczyny występowania świądu, powinno się go leczyć według powyższych wytycznych. Nie istnieje jeden sposób postępowania skuteczny dla wszystkich chorych. Najważniejsza u pacjentów dializowanych jest regularna, intensywna i efektywna dializa [30]. Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje również stosowanie błon dializacyjnych niepowodujących pobudzenia układu dopełniacza i przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Jeśli takie postępowanie nie jest skuteczne, najrozsądniejsze jest zapewnienie odpowiedniego nawilżenia skóry. Suchość skóry obserwuje się u 66–93% pacjentów, u których występuje świąd mocznicowy, dlatego stosowanie odpowiednich preparatów nawilżających jest korzystne dla większości pacjentów [5, 8]. Sauna przez stymulację pocenia może zwiększać wydalanie pruritogenów, konieczne jest jednak dokładne monitorowanie gospodarki wodnej i równowagi elektrolitowej [15]. W tabeli 6 podsumowano metody leczenia potwierdzone w badaniach klinicznych. Zasadniczo, mimo iż niektóre z tych metod mogą przynieść czasową ulgę, jedynie przeszczep nerki może zapewnić całkowite pozbycie się świądu. W innym przypadku leczenie świądu w mocznicę jest stale wyzwaniem klinicznym.

Świąd pochodzenia wątrobowego

Świąd pojawia się u około 20–25% pacjentów z żółtaczką, lecz jest rzadkością w przypadkach bez cholestazy [31]. Świąd występuje u wszystkich pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby i jest jednym z pierwszych objawów u około połowy z nich [31]. Świąd wtórny do cholestazy może także dotyczyć kobiet przyjmujących doustne tabletki antykoncepcyjne, osób przyjmujących pochodne fenotiazyny, tolbutamid, hormony anaboliczne i inne substancje.

Sole kwasów żółciowych

Świąd często towarzyszy cholestazie zewnątrzwątrobowej o różnej etiologii. U pacjentów cierpiących z powodu świądu pochodzenia wątrobowego występuje charakterystyczne pozapalne przebarwienie skóry, omijające środkową część pleców i układające się w charakterystyczny wzór motyla [32]. W cholestazie stwierdza się wysokie stężenie soli żółciowych, lecz ich nagromadzenie w surowicy i tkankach nie koreluje z nasileniem swędzenia [33]. Pomimo to związek pomiędzy podwyższonym stężeniem soli kwasów żółciowych i świądem jest bardzo prawdopodobny, a obniżenie stężenia tych soli przy zastosowaniu cholestyraminy może skutecznie zmniejszyć świąd. Jednocześnie istnieje możliwość, że poprawa jest wynikiem usuwania pruritogenów innych niż sole żółciowe. Teorie na temat świądu pochodzenia wątrobowego uwzględniają nie tylko toksyczne działanie nagromadzonych soli kwasów żółciowych, lecz także gromadzenie pruritogennych pośrednich metabolitów syntezy soli kwasów tłuszczowych. Według innych teorii sole kwasów tłuszczowych są toksyczne względem błony hepatocytów i pobudzają uwalnianie niezidentyfikowanych pruritogenów. Świąd może także zależeć od histaminy z powodu aktywacji mastocytów przez nieokreślone aktywatory i działanie ośrodkowe endogennych opioidów, gromadzonych z powodu upośledzenia funkcji wydzielniczej hepatocytów [21, 34].

Gromadzenie endogennych opioidów

Doustnie podawany antagonistą opioidów, naltrekson, zmniejsza świąd w chorobach wątroby i wielu innych chorobach związanych z występowaniem swędzenia [35, 36]. Także nalmefan, inny antagonistą opioidów aktywny po podaniu doustnym, jest skuteczny w zwalczaniu świądu pochodzenia wątrobowego [37]. Niedawno opisano pacjenta z pierwotną marskością wątroby, u którego dobry efekt przeciwświądowy odniosło podawanie kode-

iny [38]. Sugeruje się, że kodeina, słaby agonista opioidowy, może działać na zasadzie kompetencyjnej ze znacznie silniejszymi opioidami endogennymi. W przeciwieństwie do antagonistów kodeina nie powoduje objawów abstynencyjnych. Podobną obserwację przeprowadzono wcześniej w przypadku buprenorfiny — zmniejszyła ona nasilenie świądu u 2 z 5 badanych pacjentów [39].

Rola serotoniny

Ostatnie dane sugerują, że nie tylko endogenne opioidy, lecz także pochodne serotoniny mogą być ważnymi mediatorami świądu związanego z cholestatą [40, 41]. Ondansetron, specyficzny antagonist receptora 5-HT₃, powodował niewielkie, lecz istotne zmniejszenie świądu podczas dobrze zaprojektowanego, randomizowanego badania, kontrolowanego placebo [42]. Leczenie świądu w chorobach wątroby podsumowano w tabeli 6.

Zaburzenia hematopoezy

Czerwienica prawdziwa

Około 30–50% pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythaemia vera*) cierpi na wywołane zmianami temperatury swędzenie, które może wyprzedzać rozpoznanie choroby o kilka lat [43]. Skuteczne leczenie PV może nie znieść całkowicie uczucia swędzenia i pomimo iż wyrównanie niedoboru żelaza spowodowanego upustami krwi może przynieść ulgę, odbywa się to kosztem ryzyka zaostrzenia PV [44]. Typowy świąd w PV rozpoczyna się wkrótce po gorącej kąpeli lub prysznicu i trwa krótko, około 15–60 min. Czynnikiem wyzwalającym jest prawdopodobnie nagły spadek temperatury skóry. Może to sugerować wpływ czynników hormonalnych uwalnianych lub aktywowanych w skórze podczas ochładzania [45]. Zgodnie z obserwacjami, iż kwas acetylosalicylowy, poprzez obniżenie agregacji płytek krwi, uwalnianie prostaglandyn (PG) i serotoniny z płytek oraz syntezę PG, zmniejsza świąd w PV, zasugerowano rolę płytek w patogenezie powstawania świądu. Okazuje się, że PGE₂ i serotonina, syntetyzowane i uwalniane przez płytki krwi, podane śródskórnie mogą powodować świąd oraz że PGE₂ wzmacnia skórną odpowiedź na serotoninę [45]. Stężenie serotoniny (obecnej głównie w płytkach krwi) w osoczu jest podobne u pacjentów z PV cierpiących i niecierpiących z powodu świądu. Wśród tych chorych nie stwierdzono żadnego upośledzenia czynności płytek. Fjellner i Hägermark [45] odkryli jednak, że u pacjentów z PV i świądem ADP uwrażliwiało płytki krwi na wywoływana adrenaliną

agregację; ADP znajduje się głównie w erytrocytach i prawdopodobnie może być uwalniany bez hemolizy, co jest niezmiernie ważne w PV, gdzie możliwości adhezyjne płytek zależą od wartości hematokrytu. Badacze zaproponowali hipotezę, iż ADP uwalniane z erytrocytów i katecholaminy uwalniane z zakończeń wazokonstrykcyjnych nerwów adrenergicznych, kiedy skóra ulega ochłodzeniu, mogą stymulować płytki do agregacji w naczyniach skórnych oraz do produkcji i uwalniania pruritogennych PGE₂ i serotoniny [45].

Wydaje się, że świąd w PV jest w jakiś sposób związany z podniesionym stężeniem histaminy w surowicy i moczu, lecz także i w tym wypadku leki blokujące receptory histaminowe są nieskuteczne. Istnieją doniesienia na temat skuteczności cymetydyny [43, 46, 47], lecz jej działanie najprawdopodobniej wiąże się z zahamowaniem szlaku wątrobowego cytochromu, a nie z właściwościami antyhistaminowymi. Jedynym, jak dotąd, lekiem antyhistaminowym skutecznym w zmniejszeniu świądu jest cyproheptadyna, lecz jest ona również silnym antagonistą serotoniny [48]. Akumulacja skoniugowanych kwasów żółciowych prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w patogenezie świądu w PV; świadczą o tym obserwowane właściwości przeciwświądowe cholestyraminy [49]. Pizotifen, silny lek antyhistaminowy i antyserotoninowy stosowany w profilaktyce migreny, ma również działanie przeciwświądowe w PV [50].

Choroba Hodgkina

Świąd jest jednym z pierwszych objawów choroby Hodgkina i występuje u około 30% pacjentów. Może wyprzedzać kliniczne rozpoznanie choroby nawet o 5 lat [51]. W tym wypadku świąd często nasila się w nocy — rozpoczyna się w okolicy kończyn dolnych, a następnie obejmuje całe ciało. Zwykle jest opisywany jako „palenie”. W chorobie Hodgkina uogólniony świąd częściej występuje w podtypie stwardnienia guzkowego ze współlistniejącą masą guzową w śródpiersiu [52]. W zlokalizowanej ziarnicy złośliwej świąd pojawia się w okolicy, w której naczynia i węzły limfatyczne zajęte są przez chorobę.

Od 1965 do 1971 roku uogólniony świąd uważano za objawy grupy B choroby Hodgkina, lecz przeprowadzone później badania wykazały, iż występowanie świądu ma niewielki związek ze śmiertelnością i w kryteriach diagnostycznych zastąpiono świąd utratą masy ciała [52]. Niezależnie od tego nowsze doniesienia sugerują, iż gorsze rokowanie dotyczy pacjentów z ziarnicą złośliwą i zarniniakiem grzybiastym cierpiących z powodu świądu o znac-

nym nasileniu niż pacjentów, u których nie występuje świąd [53, 54]. Na podstawie tych badań wysunięto wniosek, że znacznie nasilony świąd lepiej niż zwiększona potliwość nocna identyfikuje chorych wymagających agresywnego leczenia ziarnicy złośliwej. Sugeruje się, iż w chorobie Hodgkina autoimmunologiczna reakcja na komórki limfoidalne powoduje uwolnienie takich pruritogenów, jak leukopeptydazy i bradykininy [52]. Eozynofilia widoczna w nacieku pleomorficznym w chorobie Hodgkina może się wiązać z uwalnianiem histaminy, także znacząca jest rola wysokiego stężenia IgE w surowicy. Specyficzne depozyty skórne IgE występują u około 10–20% pacjentów z białaczką i chłoniakiem. Z wyjątkiem rzadkich w chorobie Hodgkina guzowatych zmian skórnych z reguły wiążących się z występowaniem świądu, zmiany skórne w białaczce i chłoniaku nie powodują zazwyczaj żadnych dolegliwości, lecz mogą wywoływać uczucia palenia lub bólu, jednak rzadko świądu. Obecność specyficznych zmian skórnych uważa się za objaw związany z gorszym rokowaniem [55]. W preparatach z biopsji skóry komórki nowotworowe znajdowane są wokół powierzchownych naczyń skórnych i niekiedy w górnych warstwach skóry, lecz z reguły nie występują w naskórku. W ziarniniaku grzybiastym świąd wiąże się ze stopniem histologicznego epidermotropizmu komórek nowotworowych i zapalnych, nacieki komórkowe występują głównie we wczesnych stadiach choroby. Dlatego też uwalnianie pruritogennych mediatorów w pobliżu zakończeń nerwowych może prowadzić do występowania świądu.

Najskuteczniejszą terapią przeciwświądową w chorobie Hodgkina jest skuteczne leczenie chłoniaka. Poza tym nie istnieje żadne postępowanie standardowe. Wydaje się, że w przypadku tego rodzaju świądu skuteczną jest cymetydyna [56]. Tradycyjnie w chorobie Hodgkina w leczeniu świądu stosowano hormony kortykosteroidowe. Pomimo iż jest to częsty sposób leczenia, nie istnieją dobrze zaprojektowane badania kliniczne potwierdzające skuteczność takiego postępowania. Niestety, u większości pacjentów zmniejszanie dawek i przerwanie kortykoterapii z reguły wiąże się z nawrotem świądu.

Ziarniniak grzybiasty

Wczesna faza zaawansowania ziarniniaka grzybiastego charakteryzuje się występowaniem przewlekłego niespecyficznego zapalenia skóry, któremu często towarzyszy świąd [51]. Pomimo że uogólniony świąd nie występuje zazwyczaj przy braku zmian skórnych, poprzedza wystąpienie choroby nawet o 10 lat. Długie badania nad łuskowatą odmianą *parapsoriasis* przyniosły następujące wyniki.

Przez wiele lat zmiany skórne zachowują swój łagodny, bezobjawowy charakter i łuskowato-czerwony wygląd, następnie pojawia się intensywny świąd, a u 46% chorych może się rozwinąć ziarniniak grzybiasty [57]. Dlatego też coraz częściej wysuwa się podejrzenie ziarniniaka u każdego pacjenta z zapaleniem skóry i towarzyszącym świądem o dużym nasileniu. W późniejszych stadiach ziarniniaka grzybiastego świąd jest znacznie rzadszym objawem.

Komórki występujące w ziarniniaku giną pod wpływem napromieniania. Dlatego radioterapia, PUVA (fototerapia UVA połączona z podawaniem psoralenu), fotoforeza i inne sposoby leczenia choroby podstawowej powodowały objawową poprawę w zakresie swędzenia. Istnieją doniesienia, iż cyklosporyna A przynosi szybką ulgę w świądzie związanym z ziarniniakiem, lecz nie jest znany wpływ jej długotrwałego podawania na chorobę podstawową [52]. Środki zawierające mentol są z reguły bardzo skuteczne w zmniejszaniu świądu w ziarniniaku grzybiastym. Również hormony kortykosteroidowe mają działanie przeciwświądowe, jakkolwiek nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia.

Zespół Sezarego

Zespół Sezarego charakteryzuje się nieprawidłowo krążącymi komórkami, uogólnioną erytrodermią, adenopatią i świądem [58]. Częstość występowania i ważność świądu w innych chłoniakach i białaczkach jest nieznana, lecz ocenia się, że dotyczy około 3% pacjentów z chłoniakami typu non-Hodgkin [51]. Częściej spotykany jest w białaczkach limfocytowych niż w granulocytowych i w białaczkach przewlekłych niż w ostrych. W zespole Sezarego świąd może być spowodowany produkcją i uwalnianiem rozpuszczalnych limfokin limfocytów T, jak IL-2 (interleukina-2) [59]. W dużym badaniu trwającym 6 lat u 125 pacjentów z uogólnionym świądem nie zaobserwowano zwiększenia całkowitej częstości występowania chorób nowotworowych prócz chłoniaków, które pojawiały się z większą częstotliwością niż oczekiwano [60]. Dlatego też poszukiwanie nowotworów u pacjentów z uogólnionym świądem powinno się ograniczyć do diagnostyki chłoniaków.

Niedobór żelaza

Niedobór żelaza, któremu towarzyszy lub nie niedokrwistość, rzadko opisywano jako przyczynę uogólnionego świądu [61]. Wśród kobiet przyczyny niedoboru żelaza mogą być różne, u mężczyzn z reguły wiąże się on z poalkoholową marskością wątroby lub czasem z nierozpoznanym nowotworem [44]. Patogeneza świądu w przypadku niedoboru żelaza jest nieznana. Jego nasilenie zmniejsza

się w czasie podawania preparatów żelaza, które powinno być kontynuowane do całkowitego wysycenia magazynów żelaza.

Zaburzenia endokrynologiczne

Choroby tarczycy

Świąd pojawia się u 4–11% pacjentów z tyreotoksykozą, szczególnie z chorobą Gravesa, i częstszy jest wśród pacjentów z długo nieleczoną chorobą [62]. Teorie na temat mechanizmu wpływu nadmiaru hormonów tarczycy na występowanie świądu sięgają od pobudzania uwalniania kinin z powodu wzmożonego metabolizmu tkankowego do obniżenia progu dla świądu z powodu zwiększonej temperatury i rozszerzenia naczyń krwionośnych skóry. Pokrzywka i świąd bądź sama pokrzywka mogą także występować w nadczynności tarczycy [63]. Przewlekła pokrzywka i obrzęk naczyniowy mogą być pierwszymi objawami choroby autoimmunologicznej tarczycy, nawet w stanie eutyreozy [62].

Ocenia się, że wśród pacjentów z przewlekłą pokrzywką częstość występowania chorób autoimmunologicznych tarczycy wynosi około 12% [62]. Rzadziej świąd dotyczy chorych z niedoczynnością tarczycy; prawdopodobnie w tych przypadkach wiąże się z nadmierną suchością skóry występującą u 80–90% pacjentów. Zmniejszenie swędzenia uzyskuje się przez nawilżenie skóry i korekcję zaburzeń hormonalnych tarczycy [5].

Inne choroby układu wydzielania wewnętrznego

Jedynie w kilku opublikowanych pracach wykazano związek uogólnionego świądu z cukrzycą [64]. Świąd może także towarzyszyć występowaniu zespołu mnogich nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego typu II (zespół Sipple'a), w którym stwierdza się rozrost przytarczyc i zwiększone stężenie histaminy w surowicy [31]. Dziedzicznie występujący miejscowy świąd okolicy łopatki może poprzedzać rozwój zespołu Sipple'a [52].

Guzy lite

Bardzo rzadko świąd poprzedza wystąpienie nowotworu niewywodzącego się z układu limfatycznego, częściej pojawia się jako objaw wtórny raka, tak jak świąd spowodowany cholestazą w przebiegu raka głowy trzustki. Jako składowa zespołu paraneoplazmatycznego świąd może towarzyszyć występowaniu nowotworów piersi, żołądka, płuc, prostaty, macicy, jelita grubego, nosogardzieli i innych [65]. Świąd związany z chorobą nowotworową różni

się od tego towarzyszącego chłoniakom. Pierwszy może być miejscowy lub uogólniony, najczęściej występujący w okolicy przedgoleniowej, wewnętrznej powierzchni ud, górnej części klatki piersiowej, ramion i prostowników kończyny górnej [65]. Charakter świądu i jego nasilenie zmieniają się w czasie: od umiarkowanego do bardzo dokuczliwego. W przeciwieństwie do świądu towarzyszącego chłoniakom występuje krótko — mniej niż rok, a często tygodnie przed rozpoznaniem nowotworu.

Często występującą cechą świądu towarzyszącego nowotworom jest fakt zanikania po wyleczeniu guza [52]. Pojawienie się świądu po leczeniu guza pierwotnego może być sygnałem wznowy. Badania nad uogólnionym świądem nie dowiodły częstszego niż oczekiwano występowania nowotworów, lecz wykazały nieproporcjonalnie dużą liczbę chorób limfoproliferacyjnych, w szczególności chłoniaków Hodgkina [52]. W wypadku braku innych dolegliwości ogólnych i zmian w badaniu fizykalnym oraz po wykluczeniu podstawowych przyczyn świądu należy więc zająć się diagnostyką w kierunku chorób limfoproliferacyjnych. Ponieważ świąd może poprzedzać rozpoznanie guza złośliwego, jeżeli badanie początkowe nie ujawnia występowania nowotworu, wskazana jest zwiększona czujność onkologiczna i regularne badania kontrolne u takiego pacjenta [51].

Zlokalizowany świąd rzadko towarzyszy nowotworom złośliwym, jednak od tej reguły istnieją odstępstwa. Swędzenie nosa może się wiązać z występowaniem guzów mózgowia, świąd sromu może towarzyszyć rakowi szyjki macicy, a świąd odbytu — rakowi odbytnicy, esicy lub okrężnicy. Ponieważ w praktyce dermatologicznej świąd odbytu często stwierdza się przy zaburzeniach psychicznych, rozpoznanie nowotworu może zostać przeoczone. Rak prostaty może się objawiać przedłużającym się świądem moszny i krocza [52].

Patofizjologia występowania świądu towarzyszącego chorobom nowotworowym jest nieznana. Sugeruje się, że powodem świądu mogą być produkty toksyczne z komórek ulegającego martwicy guza, dostające się do krążenia lub może być on objawem odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez mikroskopijne przerzuty nowotworowe w skórze. W niektórych przypadkach świąd może być spowodowany niespecyficznym efektem osłabiającym nowotworu, co czyni skórę bardziej wrażliwą na zewnętrzne substancje drażniące.

Świąd neurogeny

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą cierpieć na napady silnego świądu spowodowane akty-

wacją sztucznych synaps pomiędzy aksonami w demielinizowanych obszarach ośrodkowego układu nerwowego [66, 67]. W przypadkach nasilonego świądu wykazano skuteczność podawania karbamazepiny.

Jednostronne uszkodzenia mózgu, takie jak guzy, udary lub ropnie mózgu, mogą być związane z występowaniem świądu, prawdopodobnie z powodu oddziaływania na zstępujące drogi modulujące odczucie swędzenia [68–71]. Zazwyczaj świąd obejmuje przeciwległą stronę ciała i mogą mu towarzyszyć inne zaburzenia czucia. Miejscowy świąd środkowej części pleców, *notalgia paresthetica*, może być spowodowany neuropatią obwodową zajmującą od drugiego do szóstego nerwu piersiowego [72]. To zjawisko zostało opisane po raz pierwszy przez Astwazaturowa w 1934 roku i charakteryzuje się miejscowym, bardzo nasilonym świądem obszaru skóry na przyśrodkowym brzegu łopatki [73]. Główne zmiany histologiczne to martwica keratynocytów naskórka i melanofagów skóry [74, 75]. Istnieją doniesienia o skuteczności kapsaicyny w uśmierzaniu świądu w *notalgia paresthetica*, co sugeruje rolę neuropeptydów w jej patofizjologii [76]. Także krem EMLA (2,5-procentowa lidokaina i 2,5-procentowa prilokaina) zmniejsza świąd w przypadku *notalgia paresthetica* [72]. Istnieje również inna forma zlokalizowanego świądu związana z neuralgią po zakażeniu wirusem opryszczki [77].

Świąd związany z HIV

Świąd został opisany jako jeden z pierwszych objawów nabytego zespołu niedoboru odporności, jego wystąpienie może nawet poprzedzać objawy zakażenia wirusem HIV [78]. Dlatego też świąd może być ważny we wczesnym rozpoznaniu AIDS.

Świąd może się pojawić w obecności lub przy braku zmian skórnych. U chorych na AIDS mogą wystąpić różne przyczyny swędzenia: od infekcji i zakażeń pasożytniczych do chorób układowych. Choroby skóry występują często (do 92%) u chorych zakażonych wirusem HIV, najczęściej spotyka się łojotokowe zapalenie skóry, kandydozę i nadmierną suchość skóry [79]. W zaawansowanym stadium AIDS wykazano pozytywną korelację eozynofilii i podwyższonego stężenia IgE w surowicy z występowaniem świądu i niektórych chorób skóry (eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych, atopowe zapalenie skóry, *prurigo nodularis*) [80]. Eozynofilia najprawdopodobniej odzwierciedla reakcję alergiczną na niezidentyfikowany alergen pierwotnie zlokalizowany w skórze [5]. Bazofile i komórki tuczne osób zakażonych HIV także wykazują zwiększone uwalnianie czynników pruritogennych. Także nieprawidłowości

nerwów obwodowych mogą być istotne w patogenezie świądu u osób zakażonych HIV. Zajęcie nerwów obwodowych przez HIV może prowadzić do bezpośredniego pobudzania szlaków związanych ze świądem i uwalniania substancji P.

Leczenie. Zalecenia ogólne

Optymalne leczenie uogólnionego świądu polega na skutecznej terapii choroby podstawowej, jeśli to tylko możliwe. Istnieją możliwości skutecznego leczenia bólu, podczas gdy specyficzne i zadowalające leczenie świądu jest znacznie mniej oczywiste. Poza leczeniem choroby podstawowej skóry, nawilżaniem suchej skóry i stosowaniem miejscowych hormonów kortykosteroidowych na skórę zmienioną zapalnie istnieje kilka leków o właściwościach przeciwświądowych omówionych poniżej.

Ciepłe wilgotne warunki nasilają swędzenie. Dlatego też lekka odzież, chłodna sypialnia, stosowanie lekkiej pościeli i utrzymywanie w pomieszczeniach możliwie niskich temperatur mogą być pomocne w leczeniu świądu. Ulgę może również przynieść wzięcie prysznic przed snem, lecz należy unikać gorących kąpeli i stosowania dużej ilości mydła, wysuszającego skórę. Konieczne jest stosowanie kremów zaraz po wysuszeniu skóry. Nie powinno się stosować miejscowych kortykosteroidów w wypadku braku widocznych zapalnych zmian skórnych. Miejscowe stosowanie leków antyhistaminowych niesie ze sobą ryzyko uczulenia kontaktowego [81].

Postępowanie miejscowe

Główne sposoby postępowania miejscowego przedstawiono w tabeli 5. Balsamy zawierające mentol, kamforę i/lub fenol powodują miłe uczucie łaskotania skóry, przynosząc ulgę i odciągając uwagę od uczucia swędzenia.

Wszystkie substancje chłodzące, takie jak roztwór kalaminy, mają działanie przeciwświądowe. Najprawdopodobniej zimne bodźce hamują czuciowe zakończenia nerwów odpowiedzialnych za świąd lub powodują hamowanie przewodnictwa w rdzeniu kręgowym przez stymulację szlaków afferentnych wrażliwych na temperaturę [4]. Miejscowe środki znieczulające, na przykład pramokaina oraz krem EMLA, mogą także powodować okresowe ustąpienie dolegliwości [82]. Krem o 5-procentowej zawartości doksepiny w większym stopniu działa antyhistaminowo niż znieczulająco. Miejscowe stosowanie leków znieczulających, a także antyhistaminowych niesie ze sobą ryzyko alergii kontaktowej. W leczeniu nadmiernej suchości lub zapalenia skóry powinno się stosować preparaty nawilżające zawierające kwas

mlekowy lub preparaty pokrywające, takie jak wazelina oraz emulsje wodno-olejowe. Kapsaicyna, substancja otrzymywana z ostrej papryki, zazwyczaj używana jako 0,025-procentowy krem w neuralgii popryszczkowej, może także być skuteczna w niektórych rodzajach świądu miejscowego, na przykład w *notalgia paresthetica* [76, 83]. Istnieją także doniesienia o przeciwświądowym działaniu kapsaicyny w świądzie mocznicowym [13]. Wydaje się, że każdy świąd miejscowy może być leczony za jej pomocą. Podczas pierwszego tygodnia leczenia stosowanie kapsaicyny wywołuje uczucie pieczenia bądź swędzenia z powodu uwalniania substancji P i innych neuropeptydów z zakończeń nerwowych C i A δ . Po wyczerpaniu tych substancji dolegliwości ustępują. Regularne stosowanie kremu zapobiega gromadzeniu się neuropeptydów. Wstępne stosowanie 5-procentowej maści lidokainy może zapobiegać lub zmniejszać dolegliwości występujące w pierwszym tygodniu leczenia [84]. U pacjentów, u których występuje świąd związany z wodą, czasami będący powikłaniem w PV, leczenie miejscowe kremem kapsaicynowym 3 razy dziennie powoduje całkowite ustąpienie dolegliwości po 4 tygodniach [85].

Leczenie ogólne

Leki antyhistaminowe

Jakkolwiek leki antyhistaminowe często stosuje się w leczeniu świądu związanego z atopowym zapaleniem skóry, istnieje niewiele dowodów potwier-

dżających skuteczność takiego postępowania [86]. Większość prób klinicznych obejmowała zbyt małą grupę badaną lub była zaprojektowana nieprawidłowo. Skuteczność leków antyhistaminowych wymaga dalszego analizowania. Istnieje jeszcze mniej dowodów przemawiających za stosowaniem leków antyhistaminowych w świądzie spowodowanym chorobą niedermatologiczną, bez zmian skórnych. Leki antyhistaminowe o działaniu uspokajającym bywają jednak przydatne dzięki ich działaniu nasennemu, a ich stosowanie przed snem może być uzasadnione. Nie potwierdzono jednak skuteczności stosowania drogich antyhistaminowych preparatów nieuspokajających. Niekiedy środki uspokajające mogą pomóc pacjentom ze świądem nasilającym się w nocy, ponieważ umożliwiają sen i przerywają potrzebę drapania, choć bez zmniejszenia uczucia swędzenia [87, 88]. Spośród leków antyhistaminowych o działaniu uspokajającym dermatolodzy najczęściej polecają hydroksyzynę w jednej wieczornej dawce. Działanie antyhistaminowe może przyczyniać się do działania przeciwświądowego. Kilka badań wykazało skuteczność cymetydyny w różnych rodzajach świądu [46, 56, 89].

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Pacjenci, u których występują objawy depresji lub niepokoju i tacy, u których leczenie standardowe nie przyniosło efektu, mogą zastosować leki przeciwdepresyjne. W przypadku osoby z ciężką depresją wskazana jest konsultacja psychiatryczna. Mechanizm działania trójcyklicznych leków przeciwdepre-

Tabela 5. Leczenie objawowe świądu [5]

Table 5. Symptomatic treatment of pruritus [5]

Miejscowe

- Zimne okłady (lód, kompresy)
- Kąpiele lecznicze (płatki owsiane, soda oczyszczona, olejki eteryczne)
- Balsamy zawierające mentol (1/8–2%), fenol (1/8–2% i kamforę (0,1–3%)
- Olejki eteryczne (*liquor carbonis detergens* 1–20%, olejek sosnowy 1–20%, smoła węglowa 1–5%, ichtiol 1–20%)
- Substancje nawilżające (kwas mlekowy 3–12%)
- Substancje znieczulające (benzokaina, lidokaina, pramokaina)
- Krem doksepinowy
- Krem kapsaicynowy — świąd miejscowy

Ogólne

- Leki antyhistaminowe — z powodu działania uspokajającego (hydroksyzyna)
- Leki przeciwdepresyjne — dokseпина, amitryptylina, paroksetyna
- Leki indukujące enzymy wątrobowe (rifampicyna ?) lub hamujące (cymetydyna)

Czynniki fizyczne

- UVB
- Przezsłonna elektryczna stymulacja nerwów (TENS)

syjnych powodujący poprawę nie jest do końca poznany. Istotne jest działanie przeciwdepresyjne, lecz działanie przeciwświądowe wynika z właściwości antyhistaminowych i antyserotoninowych. Leki te są także krótkodziałającymi lekami uspokajającym, ponieważ ułatwiają przerwanie cyklu drapanie-swędzenie. Badania kliniczne wykazały skuteczność doksepiny w leczeniu pacjentów z pokrzywką, także wywołaną zimnem i gorącem [90]. W drugim przypadku doksepina prawdopodobnie blokuje uwalnianie czynnika aktywującego płytki (PAF, *plateletes activating factor*), który może powodować świąd [91]. Działanie przeciwświądowe doksepiny może wynikać z jej właściwości antyhistaminowych wobec receptorów H₁ i H₂.

Paroksetyna i antagoniści serotoniny

Najnowsze badania donoszą o skuteczności paroksetyny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) w leczeniu nasilonego świądu [92]. Przedłużone zahamowanie wychwytu zwrotnego za pomocą paroksetyny prowadzi do zjawiska zmniejszenia gęstości (*down-regulation*) receptorów postsynaptycznych i zmniejszenia wydzielania serotoniny. Jeżeli zjawisku *down-regulation* podlegają receptory stymulujące, jak w wypadku 5-HT₃, uzyskuje się efekt zahamowania ich działania. Odwrotnie, jeżeli mamy do czynienia z receptorami hamującymi, jak 5-HT_{1A}, zmniejszenie ich gęstości daje efekt odblokowujący. To zjawisko może tłumaczyć działanie przeciwświądowe paroksetyny podobne do zahamowania receptorów 5-HT₃ przez ondansetron. Pomimo iż paroksetyna przynosiła dobre efekty przeciwświądowe, często powodowała nudności i wymioty. Autorzy tego artykułu uważają, iż częstość tych objawów ubocznych jest wyższa niż opisywana w badaniach klinicznych paroksetyny jako leku przeciwdepresyjnego. Potwierdza to, że neurony serotoninowe biorą aktywny udział w powstawaniu świądu. W pierwszych dniach stosowania paroksetyny nudności i wymioty można leczyć za pomocą ondansetronu lub mirtazapiny (dane niepublikowane). Oba te leki najprawdopodobniej posiadają wewnętrzne działanie przeciwświądowe.

Antagonistów 5-HT₃ stosowano w leczeniu ciągłego świądu związanego z cholestazą, mocznicą i z podawaniem podpajęczynówkowym albo zewnętrżoponowym opioidów [41, 93, 94]. Leczenie to jest skuteczne, lecz bardzo drogie i dostępne dane dotyczą badań wykorzystujących iniekcje dożylnie.

Antagoniści opioidów

Na podstawie dowodów o podwyższonym stężeniu endogennych opioidów w surowicy używano ich antagonistów (nalokson, nalmefan) w leczeniu

ciągłego świądu towarzyszącego cholestazie [95]. Leki te, z różnym skutkiem, stosowano również w świądzie towarzyszącym chorobom skóry. Niestety często powodują one wystąpienie wielu działań niepożądanych, z których najbardziej dokuczliwe to nudności i wymioty. U kilku pacjentów leczonych doustnym naltreksonem i skarżących się na silne wymioty i nudności stosowano mirtazapinę, nowy lek przeciwdepresyjny o działaniu przeciwwymiotnym dzięki blokowaniu receptorów 5-HT₂ i 5-HT₃ (dane niepublikowane).

Nalmefan, silny antagonist opioidów, w pojedynczej dawce 10–20 mg doustnie był skuteczny w zmniejszaniu nasilonego świądu wywołanego przewlekłą pokrzywką i atopowym zapaleniem skóry, lecz stosujących go pacjentów obserwowano jedynie przez 6 godzin [96]. Inne badania nie potwierdziły skuteczności nalmefanu [97].

Miscellaneous

Cholestyramina wiąże sole żółciowe w jelicie, a także najprawdopodobniej nieznanne pruritogeny i usuwa je z organizmu. Rifampicyna może zwiększać eliminację pruritogenów prawdopodobnie przez pobudzenie enzymów wątrobowych szlaku cytochromu (Cyp450) [99]. Podobny, lecz słabiej zaznaczony efekt wywołuje fenobarbitan [100]. Kwas acetylosalicylowy, inhibitor agregacji płytek krwi, jest skuteczny w zmniejszaniu świądu w PV [45].

Terapia promieniowaniem UVB może przynosić dobre efekty u pacjentów ze świądem w chorobach nerek, wątroby lub AIDS. Zmniejsza ona zawartość witaminy A w skórze, hamuje uwalnianie histaminy i zmniejsza proliferację skórnych mastocytów [101].

Podawana doustnie cyklosporyna A, hamująca produkcję cytokin, była stosowana z powodzeniem w leczeniu świądu towarzyszącego ziarniniakowi grzybiastemu, atopowemu zapaleniu skóry, a nawet świądu starczego [102, 103]. Mechanizm działania przeciwświądowego cyklosporyny pozostaje niejasny, lecz istnieją dowody na to, iż hamuje ona produkcję pruritogennych cytokin, szczególnie IL-2 [102]. Niestety z powodu powrotu dolegliwości po zaprzestaniu leczenia konieczna jest długotrwała terapia.

Masaż wibracyjny i przezskórna stymulacja nerwów (TENS, *trans-cutaneous electrical nerve stimulation*) są jednakowo skuteczne w leczeniu świądu miejscowego i uogólnionego, prawdopodobnie przez pobudzenie „zahamowania pobocznego” rdzenia kręgowego [4]. Niestety TENS jest skuteczna jedynie w początkowej fazie leczenia chorych z uogólnionym świądem, w stosowaniu przewlekłym metoda ta nie przynosi zadowalających efektów (tab. 6).

Tabela 6. Podsumowanie najważniejszych metod leczenia świądu w zaawansowanych chorobach
Table 6. Summary of the most important therapeutics in pruritus due to advanced internal diseases

Przyczyna/lek	Mocznica	Wątrobowa	PV	Chłoniaki
Leki antyhistaminowe	Ketotifen [104]		Pizotifen [50], cyproheptadyna [48], cymetydyna [43, 46, 47, 105]	Cymetydyna [56]
Miejscowo kapsaicyna Żywice jonowymienne	[13] Cholestyramina [16], węgiel drzewny [17, 18]		Cholestyramina [49]	
Antagoniści opioidów	Naltrekson [22]	Naltrekson [35], nalmefan [37]		
Antagoniści serotoniny	Ondansetron [106]	Ondansetron [40, 41, 93, 94, 107]		
Miscellaneous	Erytropoetyna [108]	Propofol [109]	Kwas acetylosalicylowy [45]	Cyklosporyna A [59]

PV (*polycythaemia vera*) — czerwienica prawdziwa

Wnioski

W zaawansowanych chorobach wewnętrznych świąd występuje rzadko, lecz w chwili pojawienia się stanowi poważne wyzwanie kliniczne. Wiedza na temat świądu jest znacznie uboższa od naszej wiedzy na temat bólu. Jest to także powód odkrywania większości leków o działaniu przeciwświądowym przez przypadek, a nie metodycznie. W ostatnich latach rola leków antyhistaminowych w leczeniu świądu została podważona. Natomiast bardzo ważne stały się leki blokujące receptory serotoninowe, a w szczególności antagoniści receptora 5-HT₃. Jednakże dużo więcej można by się dowiedzieć, gdyby pacjenci byli poddawani terapii w centrach leczenia świądu i korzystali bezpośrednio z najnowszych osiągnięć nauki i bogatych doświadczeń lekarzy. Czasy, kiedy z powodu świądu przepisywano wszystkim pacjentom leki antyhistaminowe o działaniu uspokajającym, dawno minęły.

Piśmiennictwo

- Rothman S. Physiology of itching. *Physiol. Rev.* 1941; 21: 357–381.
- Teofoli P., Procacci P., Maresca M., Lotti T. Itch and pain. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 159–166.
- Tuckett R.P., Wei J.Y. Response to an itch-producing substance in cat. II. Cutaneous receptor populations with unmyelinated axons. *Brain. Res.* 1987; 413: 95–103.
- Kam. P.C., Tan K.H. Pruritus — itching for a cause and relief? *Anaesthesia* 1996; 51: 1133–1138.
- Kantor G.R. Pruritus. W: Sams W.H., Lynch P.J., red. Principles and Practice of Dermatology, New York: Churchill Livingstone 1996: 881–885.
- Hagermark O., Wahlgren C.F. Some methods for evaluating clinical itch and their application for studying pathophysiological mechanisms. *J. Dermatol. Sci.* 1992; 4: 55–62.
- Gilchrest B.A. Pruritus: pathogenesis, therapy, and significance in systemic disease states. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 101–105.
- Szepietowski J.C., Schwartz R.A. Uremic pruritus. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 247–253.
- Gilchrest B.A., Stern R.S., Steinman T.I., Brown R.S., Arndt K.A., Anderson W.W. Clinical features of pruritus Among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 154–156.
- Dinarello C.A. Cytokines: agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int.* 1992; 41: 683–694.
- Silva S.R., Viana P.C., Lugon N.V., Hoette M., Ruzany F., Lugon J.R. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270–273.
- De Marchi S., Cecchin E., Villalta D., Sepiacci G., Santini G., Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *New Engl. J. Med.* 1992; 326: 969–974.
- Breneman D.L., Cardone J.S., Blumsack R.F., Lather R.M., Searle E.A., Pollack V.E. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 91–94.
- Cho Y.L., Liu H.N., Huang T.P., Tarng D.C. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36: 538–543.
- Carmichael A.J. Renal itch. W: Bernhard J.D, red. Itch. Mechanisms and management of pruritus. New York: McGraw-Hill 1994: 217–228.
- Silverberg D.S., Iaina A., Reisin E., Rotzak R., Eliahou H.E. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br. Med. J.* 1977; 1: 752–753.
- Giovannetti S., Barsotti G., Cupisti A., Dani L., Bandini S., Angelini D. i wsp. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70: 193–196.
- Pederson J.A., Matter B.J., Czerwinski A.W., Llach F. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 446–448.
- Berne B., Vahlquist A., Fischer T., Danielson B.G., Berne C.U.V. Treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur. J. Clin. Invest.* 1984; 14: 203–206.
- Tan J.K., Haberman H.F., Coldman A.J. Identifying effective treatments for uremic pruritus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 25: 811–818.
- Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999; 29: 1003–1006.

22. Peer G., Kivity S., Agami O., Fireman E., Silverberg D., Blum M. i wsp. Randomized crossover trial of naltrexone in uremic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552–1554.
23. Kivity S., Fireman E., Schwarz Y., Peer G., Agami O., Iaina A. The effect of naloxone on basophil histamine release from dialyzed patients. *Inflamm. Res.* 1997; 46: 404–406.
24. Krajnik M., Finlay I.G., Żylicz Z. Opioids affect inflammation and the immune system. *Pain Rev.* 1998; 5: 147–154.
25. Johansson O., Hilliges M., Han S.W., Stahle-Backdahl M., Hagermark O. Immunohistochemical screening for neurochemical markers in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Skin Pharmacol.* 1988; 1: 265–268.
26. Tapia L., Cheigh I.S., David D.S., Sullivan J.F., Saal S., Reidenberg M.M. i wsp. Pruritus in dialysis patients treated with parenteral lidocaine. *New Engl. J. Med.* 1977; 296: 261–262.
27. Massry S.G., Popovtzer M.M., Coburn J.W., Makoff D.L., Maxwell M.H., Kleeman C.R. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *New Engl. J. Med.* 1968; 279: 697–700.
28. Graf H., Kovarik J., Stummvoll H.K., Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br. Med. J.* 1979; 2: 1478–1479.
29. Friga V., Linos A., Linos D.A. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75: 48–53.
30. Hiroshige K., Kabashima N., Takasugi M., Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 413–419.
31. Botero F. Pruritus as a manifestation of systemic Disorders. *Cutis* 1978; 21: 873–880.
32. Goldman R.D., Rea T.H., Cinque J. The “butterfly” sign. A clue to generalized pruritus in a patient with chronic obstructive hepatobiliary disease. *Arch. Dermatol* 1983; 119: 183–184.
33. Ghent C.N., Bloomer J.R., Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125–1130.
34. Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990; 11: 884–887.
35. Wolthagen F.H., Sternieri E., Hop W.C., Vitale G., Bertolotti M., Van Buuren H.R. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1264–1269.
36. Metzger D., Reimann S., Beissert S., Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 41: 533–539.
37. Bergasa N.V., Alling D.W., Talbot T.L., Wells M.C., Jones E.A. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 41: 431–434.
38. Żylicz Z., Krajnik M. Codeine for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1999; 353: 813.
39. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
40. Schworer H., Hartmann H., Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain* 1995; 61: 33–37.
41. Raderer M., Muller C., Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *New Engl. J. Med.* 1994; 330: 1540.
42. Muller C., Pongratz S., Pidlich J., Penner E., Kaider A., Schemper M. i wsp. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 865–870.
43. Easton P., Galbraith P.R. Cimetidine treatment of pruritus in polycythemia vera. *New Engl. J. Med.* 1978; 299: 1134.
44. Adams S.J. Iron deficiency and other hematological causes of generalized pruritus. W: Bernhard J.D, red. *Itch. Mechanisms and management of pruritus.* New York: McGraw-Hill 1994; 243–250.
45. Fjellner B., Hagermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm-Venereol.* 1979; 59: 505–512.
46. Weick J.K., Donovan P.B., Najean Y., Dresch C., Pisciotto A.V., Cooperberg A.A. i wsp. The use of cimetidine for the treatment of pruritus in polycythemia vera. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 241–242.
47. Harrison A.R., Littenberg G., Goldstein L., Kaplowitz N. Pruritus, cimetidine, and polycythemia. *New Engl. J. Med.* 1979; 300: 433–434.
48. Gilbert H.S., Warner R.R., Wasserman L.R. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood* 1966; 28: 795–806.
49. Chanarin I., Szur L. Letter: relief of intractable pruritus in polycythemia rubra vera with cholestyramine. *Br. J. Hematol.* 1975; 29: 669–670.
50. Fitzsimons E.J., Dagg J.H., McAllister E.J. Pruritus of polycythemia vera: a place for pizotifen? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1981; 283: 277.
51. Lober C.W. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19: 350–352.
52. Goldman B.D., Koh H.K. Pruritus and malignancy. W: Bernhard J.D. red. *Itch. Mechanisms and management of pruritus.* New York: McGraw-Hill. 1994; 299–319.
53. Gobbi P.G., Attardo-Parrinello G., Lattanzio G., Rizzo S.C., Ascari E. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 51: 1934–1936.
54. Lamberg S.I., Green S.B., Byar D.P., Block J.B., Clendenning W.E., Epstein Jr. E.H. i wsp. Status report of 376 mycosis fungoides patients at 4 years: Mycosis Fungoides Cooperative Group. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 701–707.
55. Czarnecki D.B., Downes N.P., O'Brien T. Pruritic specific cutaneous infiltrates in leukemia and lymphoma. *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 119–121.
56. Aymard J.P., Lederlin P., Witz F., Colomb J.N., Herbeval R., Weber B. Cimetidine for pruritus in Hodgkin's disease. *Br. Med. J.* 1980; 280: 151–152.
57. Fleischmajer R., Pascher F., Sims C.F. Parapsoriasis en plaques and mycosis fungoides. *Dermatologica* 1965; 131: 149–160.
58. Bowen G.M., Stevens S.R., Dubin H.V., Siddiqui J., Cooper K.D. Diagnosis of Sezary syndrome in a patient with generalized pruritus based on early molecular study and flow cytometry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 678–680.
59. Totterman T.H., Scheynius A., Killander A., Danersund A., Alm G.V. Treatment of therapy-resistant Sezary syndrome with Cyclosporin-A: suppression of pruritus, leukoetnic T cell activation markers and tumour mass. *Scand. J. Haematol.* 1985; 34: 196–203.
60. Paul R., Paul R., Jansen C.T. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: a 6-year follow-up of 125 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 16: 1179–1182.
61. Vickers C.F. Iron-deficiency pruritus. *J. Am. Med. Assoc.* 1977; 238: 129.
62. Leznoff A., Josse R.G., Denburg J., Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch. Dermatol.* 1983; 119: 636–640.
63. Isaacs N.J., Ertel N.H. Urticaria and pruritus: uncommon manifestations of hyperthyroidism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1971; 48: 73–81.

64. Neilly J.B., Martin A., Simpson N., MacCuish A.C. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986; 9: 273–275.
65. Cormia F.E. Pruritus, an uncommon but important symptom of systemic carcinoma. *Arch. Dermatol.* 1965; 92: 36–39.
66. Osterman P.O. Paroxysmal itching in multiple sclerosis. *Br. J. Dermatol.* 1976; 95: 555–558.
67. Koepfel M.C., Bramont C., Ceccaldi M., Habib M., Sayag J. Paroxysmal pruritus and multiple sclerosis. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129: 597–598.
68. Kimyai-Asadi A., Nousari H.C., Kimyai-Asadi T., Milani F., Massey E.W. Poststroke pruritus. *Stroke* 1999; 30: 692–693.
69. Massey E.W. Unilateral neurogenic pruritus following stroke. *Stroke* 1984; 15: 901–903.
70. Sullivan M.J., Drake Jr. M.E. Unilateral pruritus and Nocardia brain abscess. *Neurology.* 1984; 34: 828–829.
71. Adreew V.C., Petkov I. Skin manifestations associated with tumours of the brain. *Br. J. Dermatol.* 1975; 92: 675–678.
72. Layton A.M., Cotterill J.A. Notalgia paraesthetica — report of three cases and their treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 1991; 16: 197–198.
73. Astwazaturow M. Der paresthetische Neuralgien und eine besondere Form derselben — Nothalgia paresthetica. *Nervenarzt* 1934; 133: 88.
74. Weber P.J., Poulos E.G. Notalgia paresthetica. Case reports and histologic appraisal. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 18: 25–30.
75. Leibsohn E., Hoenecke H., Mao P. Puzzling posterior pigmented pruritic patches. *Cutis* 1979; 23: 471–473.
76. Wallengren J. Treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 286–288.
77. Liddell K. Letter: post-herpetic pruritus. *Br. Med. J.* 1974; 4: 165.
78. Shapiro R.S., Samorodin C., Hood A.F. Pruritus as a presenting sign of acquired immunodeficiency syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 16: 1115–1117.
79. Coldiron B.M., Bergstresser P.R. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch. Dermatol.* 1989; 125: 357–361.
80. Skiest D.J., Kaiser P. Clinical significance of eosinophilia in HIV-infected individuals. *Am. J. Med.* 1997; 102: 449–453.
81. Greaves M.W. Pruritus. W: Champion R.H., Burton J.L., Ebling F.J.G. red. *Textbook of dermatology*, Oxford: Blackwell Scientific. 1992: 527–535.
82. Lowitt M.H., Bernhard J.D. Pruritus. *Semin. Neurol.* 1992; 12: 374–384.
83. Bernstein J.E., Bickers D.R., Dahl M.V., Roshal J.Y. Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin. A preliminary study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17: 93–96.
84. Watson C.P., Evans R.J., Watt V.R. Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333–340.
85. Lotti T., Teofoli P., Tsampou D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30: 232–235.
86. Klein P.A., Clark R.A. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1522–1525.
87. Weisshaar E., Ziethen B., Rohl F.W., Gollnick H. The antipruritic effect of a 5-HT₃ receptor antagonist (tropisetron) is dependent on mast cell depletion — an experimental study. *Exp Dermatol* 1999; 8: 254–260.
88. Jakic M. [Does uremic pruritus in hemodialyzed patients disappear only with replacement therapy?]. *Lijec Vjesn* 1999; 121: 118–122.
89. Aubia J., Aguilera J., Llorach I., Garcia C., Rius E., Lloveras J. i wsp. Dialysis pruritus: effect of cimetidine. *J. Dial* 1980; 4: 141–145.
90. Greene S.L., Reed C.E., Schroeter A.L. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 12: 669–675.
91. Archer C.B. Mediators of heat urticaria. *Clin. Exp Dermatol.* 1988; 13: 418.
92. Żylicz Z., Smits C., Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16: 121–124.
93. Schworer H., Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet* 1993; 341: 1277.
94. Schworer H., Ramadori G. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin. Invest.* 1993; 71: 659–662.
95. Thornton J.R., Losowsky M.S. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *Br. Med. J.* 1988; 297: 1501–1504.
96. Monroe E.W. Efficacy and safety of nalmefene in patients with severe pruritus caused by chronic urticaria and atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 21: 135–136.
97. Burch J.R., Harrison P.V. Opiates, sleep and itch. *Clin. Exp. Dermatol.* 1988; 13: 418–419.
98. Robertson K.E., Mueller B.A. Uremic pruritus. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1996; 53: 2159–2170, quiz 2215–2216.
99. Hoensch H.P., Balzer K., Dylewicz P., Kirch W., Goebell H., Ohnhaus E.E. Effect of rifampicin treatment on hepatic drug metabolism and serum bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 28: 475–477.
100. Bachs L., Pares A., Elena M., Piera C., Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 1: 574–576.
101. Gilchrist B.A., Rowe J.W., Brown R.S., Steinman T.I., Arndt K.A. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *New Engl. J. Med.* 1977; 297: 136–138.
102. Wahlgren C.F., Scheynius A., Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm-Venerol.* 1990; 70: 323–329.
103. Teofoli P., De Pita O., Frezzolini A., Lotti T. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in essential senile pruritus. *Acta Derm-Venerol.* 1998; 78: 232.
104. Francos G.C., Kauh Y.C., Gittlen S.D., Schulman E.S., Besarab A., Goyal S. i wsp. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int. J. Dermatol.* 1991; 30: 884–889.
105. Scott G.L., Horton R.J. Pruritus, cimetidine and polycythemia. *New Engl. J. Med.* 1979; 300: 433–434.
106. Balaskas E.V., Bamias G.I., Karamouzis M., Voyiatzis G., Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78: 395–402.
107. Kyriakides K., Hussain S.K., Hobbs G.J. Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT₃ antagonists? *Br. J. Anaesth.* 1999; 82: 439–441.
108. Tercedor J., Lopez-Hernandez B., Rodenas J.M., Herranz M.T., Serrato-Ortega S. Erythropoietin therapy for uremic pruritus. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 734, discussion 734–735.
109. Borgeat A., Wilder-Smith O.H., Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 244–247.