

Zbigniew Zylicz¹, Małgorzata Krajnik²¹Dove House Hospice, Hull, Wielka Brytania²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Polska

Leczenie świądu w chorobach nowotworowych

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 8, 1: 7–12

Streszczenie

Nasilony świąd jest rzadkim powikłaniem choroby nowotworowej. Mimo że wielu chorych, zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych, skarży się na łagodny świąd wywołany ogólnymi czynnikami, takimi jak sucha skóra, zakażenie *candida* lub miejscowy stan zapalny, tylko nieliczne osoby cierpią z powodu ciężkiego świądu. Podobnie jak w „ból nowotworowym”, także w przypadku „świądu nowotworowego” nie istnieje jeden określony mechanizm ani klasyczne leczenie. Dokładne badanie i proces diagnostyczny obejmujący zarówno wskaźniki laboratoryjne, jak i obraz kliniczny z reguły pozwalają na identyfikację głównej przyczyny świądu i odpowiednią terapię. Sądząc po liczbie opisanych przypadków, skutecznym może być wiele różnych metod leczenia, jednak żadna z nich nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009; 3, 4: 170–174

Słowa kluczowe: świąd, nowotwór, leczenie

Wstęp

Nasilony świąd jest rzadkim powikłaniem choroby nowotworowej [1]. Mimo że wielu chorych, zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych, skarży się na łagodny świąd wywołany ogólnymi czynnikami, takimi jak sucha skóra, zakażenie *candida* lub miejscowy stan zapalny, tylko nieliczne osoby cierpią z powodu ciężkiego świądu [2]. Podobnie jak w „ból nowotworowym”, w przypadku „świądu nowotworowego” nie istnieje jeden określony mechanizm ani klasyczne leczenie. Dokładne badanie i proces diagnostyczny obejmujący zarówno wskaźniki laboratoryjne, jak i obraz kliniczny z reguły pozwalają na identyfikację głównej przyczyny świądu i odpowiednią terapię [3]. Wiedza na temat „świądu w chorobie nowotwo-

wej” nadal jest ograniczona, typowy plan leczenia powinien zawierać 3 lub więcej etapów, które należałoby wprowadzać kolejno. Czasami konieczne jest zastosowanie kilku środków do skutecznej kontroli świądu [4].

Mechanizmy powstawania świądu towarzyszącego chorobie nowotworowej

Większość chorych cierpiących z powodu ciężkiego świądu to osoby ze stwierdzoną cholestazą. Zwykle cholestaza jest wywołana zewnątrz- albo wewnątrzwątrobowym zatrzymaniem żółci z powodu guzów przewodów żółciowych lub trzustki bądź, częściej, wskutek przerzutów nowotworowych do wątroby z innych, odległych nowotworów. Swędzenie

Adres do korespondencji: dr Zbigniew Zylicz
Dove House Hospice, Chamberlain Road, HU8 8DH, Wielka Brytania
e-mail: b.zylicz@dovehouse.org.uk
Tłumaczenie: lek. Joanna Jassem-Bobowicz



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009, 3, 4, 170–174

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

w cholestazie może być także spowodowane nierozpoznanym zespołem paranowotworowym — u takich chorych drenaż przewodów żółciowych poprzez założenie stentu zmniejsza objawy żółtaczk, nie wpływa jednak na nasilenie świądu. Przyczyną cholestazy mogą być także leki hepatotoksyczne. W zaawansowanym stadium choroby pacjenci mogą być bardziej podatni na działanie tego mechanizmu, ponieważ ich ogólna odpowiedź na leczenie jest gorsza. Kolejne odstawianie leków może pomóc w ustąpieniu świądu. Niektórzy chorzy mogą cierpieć z powodu paranowotworowego świądu niezależnie od cholestazy. U tych osób zahamowanie dalszego wzrostu nowotworu może zmniejszyć świąd, a ponowne wystąpienie tego objawu może poprzedzać progresję nowotworu. Świąd tego typu może wyprzedzać rozpoznanie nowotworu o kilka miesięcy, a nawet lat [5]. Najczęściej dotyczy to chłoniaków [6].

Poza tym u wielu chorych miejscowy świąd jest efektem uszkodzenia nerwów. Przyczynami uszkodzenia mogą być miejscowy wzrost guza i niszczenie nerwów [7–9], a także pólpasiec [10, 11] lub leczenie przeciwnowotworowe. W tym ostatnim przypadku zarówno chemioterapia [12–14], jak i radioterapia [15] może prowadzić do różnego rodzaju zaburzeń neurotoksycznych. Nowe metody leczenia, takie jak modyfikowanie odpowiedzi biologicznej, także mogą być toksyczne i powodować uporczywy świąd [16–18]. Typowe mechanizmy i możliwe leczenie bardziej szczegółowo opisano w dalszej części pracy.

Cholestaza i cholestyramina

Przez wiele lat uważano, że gromadzenie się kwasów żółciowych, będących produktami przemiany cholesterolu, odpowiada za świąd towarzyszący chorobom wątroby [19]. Podskórne wstrzyknięcie kwasów żółciowych powoduje swędzenie [20, 21]. Natomiast chorzy, u których cholestaza rozwija się do niewydolności wątroby, przestają odczuwać świąd mimo gromadzenia się kwasów żółciowych [22]. To samo dzieje się podczas leczenia świądu androgenami: świąd zmniejsza się mimo wzrostu stężenia kwasów żółciowych we krwi [22]. Usuwanie kwasów żółciowych z osocza za pomocą żywic jonowymiennych, stosowane w hipercholesterolemii, pomaga tylko na jakiś czas. Mimo że leczenie to stosuje się od wielu lat, nadal nie przeprowadzono na ten temat dokładnych badań. Przede wszystkim cholestyramina może się łączyć z wieloma innymi substancjami, także z czynnikami wywołującymi świąd,

dlatego działanie tego leku nie jest selektywne. Na przykład łączenie się z witaminą K może powodować ciężkie krwawienia u chorych nowotworowych. Cholestyramina jest również skuteczna w przypadkach świądu spowodowanego przez czerwienicę prawdziwą, która nie ma nic wspólnego z cholestazą czy kwasami tłuszczowymi [23]. W odniesieniu do nowotworów i cholestazy spowodowanej przeszkodą w zewnętrznych przewodach żółciowych należy zaznaczyć, że cholestyramina nie będzie skuteczna w zwalczaniu świądu, jeżeli żółć nie przedostaje się do dwunastnicy. W takiej sytuacji skuteczny okazuje się drenaż przewodów żółciowych [24, 25].

Innym interesującym aspektem związanym z cholestyraminą jest uwalnianie cholecystokininy [26] i endogennych opioidów [27]. Cholestyramina może w ten sposób wpływać na aktywność układu opioidergicznego. I to ma kluczowe znaczenie w zrozumieniu świądu towarzyszącego cholestazie.

Cholestaza a opioidy

U gryzoni z cholestazą poddanych resekcji przewodów żółciowych występują analgezja i świąd, które można odwrócić, stosując nalokson [28–30]. Zwiększenie aktywności opioidów działających na μ -receptory z jednej strony zwiększa świąd, z drugiej — wywołuje działanie przeciwbólowe, natomiast leczenie agonistą receptora opioidowego kappa, U50488H [31, 32] zmniejsza tylko świąd. Znane jest także działanie przeciwświądowe antagonistów opioidowych, takich jak nalokson i naltrekson [33, 34]. W chorobach nienowotworowych nalokson i naltrekson są lekami z wyboru w leczeniu świądu [34–37]. Natomiast w chorobach nowotworowych stosowanie samych antagonistów opioidowych może być utrudnione z powodu ryzyka nasilenia bólu. W 1994 roku Juby i wsp. zaproponowali leczenie buprenorfiną [38]. Jest to lek opioidowy, który wykazuje silne właściwości wiązania się z receptorami opioidowymi, dzięki czemu może je blokować dla endogennych opioidów [35]. Jednak działanie leku oceniano w klinicznym badaniu w czasie, kiedy dostępny był jedynie preparat w wysokiej dawce stosowanej podjęzykowo [38]. Nic więc dziwnego, że lek ten uznano za bardzo toksyczny i zakończono badanie przed czasem. U kilku chorych stwierdzono odpowiedź na to leczenie w postaci zmniejszenia świądu. Obecnie buprenorfina jest dostępna w plastrach, co pozwala na jej miarczkowanie i uniknięcie działania toksycznego. Opisało już pojedyncze przypadki przeciwświądowego działania nowych preparatów [39–41].

Świąd a układ serotonergiczny

Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób system serotonergiczny współdziała z systemem opioidergicznym. Jednak niektórzy pacjenci ze świądem wywołanym przez cholestazę, ale także z wieloma innymi chorobami odpowiadają na leczenie inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny. Stwierdzono, że paroksetyna i prawdopodobnie także sertralina są szczególnie skuteczne w leczeniu świądu paranowotworowego. Podawanie paroksetyny u chorych z cholestazą wywołuje działanie, które klinicznie jest niemożliwe do odróżnienia od zespołu abstynencji opioidowej wywołanego przez nalokson (Zylicz — obserwacja nieopublikowana). Ponadto, w przypadku niepowodzenia stosowania naltreksonu w celu zmniejszenia świądu paroksetyna zwykle także okazuje się nieskuteczna (Zylicz — obserwacja nieopublikowana). Zastosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny w leczeniu świądu stwierdzono empirycznie [42]. Później przeprowadzono kilka badań klinicznych, które potwierdziły wcześniejsze obserwacje [43–46]. Nudnościom i wymiotom obserwowanym u chorych leczonych paroksetyną [43] najlepiej zapobiega ostrożny dobór dawkowania [44]. W odniesieniu do tej kwestii interesujące jest, że niektórzy pacjenci z cholestazą cierpią na suchy kaszel oporny na kodeinę [47, 48]. Kaszel ten dobrze leczy się przy zastosowaniu jakiegokolwiek inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny [48]. W tej chwili prowadzi się badania kliniczne w celu potwierdzenia tych ciekawych spostrzeżeń.

Kilka lat temu wiele uwagi poświęcono ondansetronowi w leczeniu świądu, zwłaszcza wywołanego przez cholestazę [49–51]. Niestety, kontrolowane badanie nie potwierdziło tego działania [52]. Ciekawe jest natomiast, że ondansetron pomaga kontrolować zespół zmęczenia towarzyszący cholestazie [53, 54]. Od czasu do czasu autorzy niniejszej pracy z bardzo dobrym skutkiem stosują podskórną tropisetron w celu zmniejszenia świądu u chorych, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie. Różnica między niewielką odpowiedzią na leczenie w badaniu klinicznym a opisywanymi przypadkami może wynikać z różnej biodostępności ondansetronu. Stosowanie antagonistów receptora 5-HT₃ skutecznie znosiło świąd jedynie w przypadku świądu wywołanego opioidami [55, 56].

Pośród innych leków działających na układ serotonergiczny warta szczególnej uwagi jest mirtazepina [57, 58].

Rifampicyna

Rifampicyna jest antybiotykiem, ale pobudza także enzymy wątrobowe. Mimo że nadal nie poznano

mechanizmu przeciwświądowego działania rifampicyny, wiele osób uważa, że pobudzenie metabolizmu wątroby pomaga metabolizować niepoznany(e) dotychczas czynnik(i) wywołujący(e) świąd [59]. W badaniu z podwójnie ślepą próbą rifampicyna wykazała skuteczne działanie przeciwświądowe w dawce 300–450 mg dziennie [60]. Mimo że lek ten w większości wytycznych poleca się do stosowania w leczeniu świądu, należy zaznaczyć, że jest on hepatotoksyczny i w czasie jego podawania powinno się kontrolować czynność wątroby. Początkowo zaleca się stosowanie małej dawki 75 mg, którą można stopniowo zwiększać. Z powodu toksyczności rifampicyna nie może być stosowana przez długi czas, a wielu chorych ze świądem wymaga takiego leczenia.

Leczenie neuropatycznego świądu

Neuropatyczny świąd może być leczony w ten sam sposób co neuropatyczny ból. W niektórych odmianach takiego świądu skuteczna jest gabapentyna [61–63]. Ponadto leczenie to jest skuteczne w przypadku świądu niezwiązanego z uszkodzeniem nerwów [64–67]. Można również stosować leki przeciwdepresyjne, w tym inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, ale nie ma jeszcze wystarczająco dużo dowodów popierających te spostrzeżenia. Można próbować stosować klonidynę zewnątrzoponowo, ponieważ leczenie to okazało się skuteczne u kilku chorych ze świądem spowodowanym półpaścem [68]. Yosipovitch i Samuel opisali niedawno zastosowanie również innych metod [69].

Świąd wywołany przez opioidy

Świąd wywołany przez opioidy występuje rzadko po podaniu doustnym lub parenteralnym. Jest to tak sporadyczna sytuacja, że może wskazywać na reakcję wobec innego składnika leku. Leki przeciwhistaminowe skutecznie znoszą świąd wywołany systemowym stosowaniem opioidów, co może wskazywać na reakcję alergiczną. Inaczej sytuacja wygląda w przypadku opioidów stosowanych do kanału kręgowego. Występowanie świądu u chorych, którym podano opioidy dokanałowo, jest bardzo częste [70]. Złuszczą u kobiet przed cięciem cesarskim opioidy podane dokanałowo zawsze powodują świąd. Dołączenie bupiwakainy do dokanałowych opioidów prawie zawsze zmniejsza świąd [71–73]. Co ciekawe, diklofenak i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne są w stanie skutecznie zmniejszyć świąd po dokanałowym zastosowaniu opioidów, co sugeruje

zaangażowanie w ten mechanizm prostaglandyn, ale nie histaminy [74, 75].

Podsumowanie

Nasilony świąd może być bardzo uciążliwy dla chorych na nowotwór. Mimo to nadal bada się bezpośredni wpływ wzrostu guza na świąd; chorzy na nowotwory najczęściej cierpią na świąd spowodowany cholestazą. Stan ten najlepiej leczyć, stosując drenaż dróg żółciowych, jednak z powodu zaawansowania choroby nie zawsze jest to możliwe. Inne metody, wśród nich stosowanie plastrów buprenorfiny, należy poddać dalszym badaniom. Także stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny wydaje się obiecującym sposobem postępowania. Podawanie antagonistów receptora 5-HT₃ jest tylko czasem skuteczne. Badania kontrolowane nie wykazały znaczącego efektu klinicznego poza świądem spowodowanym opioidami.

Piśmiennictwo

- Krajnik M., Zylicz Z. Pruritus accompanying solid tumors. W: Zylicz Z., Twycross R., Jones E.A. red. Pruritus in advanced disease. Wyd. 1. Oxford University Press, Oxford 2004; 97–106.
- Cormia F.E. Pruritus, an uncommon but important symptom of systemic carcinoma. *Arch. Dermatol.* 1965; 92: 36–39.
- Krajnik M., Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth. J. Med.* 2001; 58: 27–40.
- Zylicz Z., Stork N., Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in disseminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *J. Pain. Symptom. Manage* 2005; 29: 100–103.
- Bosonnet L. Pruritus: scratching the surface. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 2003; 12: 162–165.
- 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: 1179–182.
- Cohen A.D., Vander T., Medvendovsky E. i wsp. Neuropathic scrotal pruritus: anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 61–66.
- McMichael J. Localized itching as a harbinger of breast cancer? *J. Fam. Pract.* 2004; 53: 562.
- Welsh B., Howard A., Cook K. Vulval itch. *Aust. Fam. Phys.* 2004; 33: 505–510.
- Oaklander A.L., Bowsheer D., Galer B., Haanpaa M., Jensen M.P. Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J. Pain* 2003; 4: 338–343.
- Oaklander A.L. Mechanisms of pain and itch caused by herpes zoster (shingles). *J. Pain* 2008; 9: S10–S18.
- Hejna M., Valencak J., Raderer M. Anal pruritus after cancer chemotherapy with gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 655–656.
- Dunagin W.G. Clinical toxicity of chemotherapeutic agents: dermatologic toxicity. *Semin. Oncol.* 1982; 9: 14–22.
- Hood A.F. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med. Clin. North Am.* 1986; 70: 187–209.
- Hassey K.M. Skin care for patients receiving radiation therapy for rectal cancer. *J. Enterostomal Ther.* 1987; 14: 197–200.
- Krown S.E. Interferons and interferon inducers in cancer treatment. *Semin. Oncol.* 1986; 13: 207–217.
- Irwin M.M. Patients receiving biological response modifiers: overview of nursing care. *Oncol. Nurs. Forum* 1987; 14: 32–37.
- Sullivan K.M., Deeg H.J., Sanders J.E. i wsp. Late complications after marrow transplantation. *Semin. Hematol.* 1984; 21: 53–63.
- Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990; 11: 884–887.
- Kirby J., Heaton K.W., Burton J.L. Pruritic effect of bile salts. *Br. Med. J.* 1974; 4: 693–695.
- Varadi D.P. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch. Dermatol.* 1974; 109: 678–681.
- Lloyd-Thomas H.G., Sherlock S. Testosterone therapy for the pruritus of obstructive jaundice. *Br. Med. J.* 1952; 2: 1289–1291.
- Chanarin I., Szur L. Letter: relief of intractable pruritus in polycythaemia rubra vera with cholestyramine. *Br. J. Haematol.* 1975; 29: 669–670.
- Beuers U., Gerken G., Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 280–281.
- Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W. i wsp. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006; 43: 51–53.
- Koop I., Fellgiebel A., Koop H., Schafmayer A., Arnold R. Effect of cholestyramine on plasma cholecystokinin and pancreatic polypeptide levels, and exocrine pancreatic secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 1988; 18: 517–523.
- Wiertelak E.P., Maier S.F., Watkins L.R. Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. *Science* 1992; 256: 830–833.
- Bergasa N.V., Alling D.W., Vergalla J., Jones E.A. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception. *J. Hepatol.* 1994; 20: 85–90.
- Dehpour A.R., Akbarloo N., Ghafourifar P. Endogenous nitric oxide modulates naloxone-precipitated withdrawal signs in a mouse model with acute cholestasis. *Behav. Pharmacol.* 1998; 9: 77–80.
- Ghafourifar P., Dehpour A.R., Akbarloo N. Inhibition by LNA, a nitric oxide synthase inhibitor, of naloxone-precipitated withdrawal signs in a mouse model of cholestasis. *Life Sci.* 1997; 60: 265–270.
- Ko M.C., Lee H., Song M.S. i wsp. Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 305: 173–179.
- Kuraishi Y., Yamaguchi T., Miyamoto T. Itch-scratch responses induced by opioids through central mu opioid receptors in mice. *J. Biomed. Sci.* 2000; 7: 248–252.
- Jones E.A., Neuberger J., Bergasa N.V. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002; 95: 547–552.
- Bernstein J.E., Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch. Dermatol.* 1979; 115: 1366–1367.
- Thornton J.R., Losowsky M.S. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1988; 297: 1501–1504.

36. Bergasa N.V., Alling D.W., Talbot T.L. i wsp. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 161–167.
37. Carson K.L., Tran T.T., Cotton P., Sharara A.I., Hunt C.M. Pilot study of the use of naltrexone to treat the severe pruritus of cholestatic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1022–1023.
38. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
39. Reddy L., Krajnik M., Zylicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J. Pain Symptom Manage* 2007; 34: 455–456.
40. Jones E.A., Zylicz Z. Treatment of pruritus caused by cholestasis with opioid antagonists. *J. Palliat. Med.* 2005; 8: 1290–1294.
41. Krajnik M., Adamczyk A., Zylicz Z. Transdermal buprenorphine ameliorates pruritus complicating advanced hepatocellular cancer. *Adv. Palliative Medicine* 2007; 6: 83–86.
42. Zylicz Z., Smits C., Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 121–124.
43. Zylicz Z., Krajnik M., Sorge A.A., Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105–1112.
44. Mayo M.J., Handem I., Saldana S., Jacobe H., Getachew Y., Rush A.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674.
45. Diehn F., Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 619–621.
46. Tefferi A., Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627.
47. Chatila R., Bergasa N.V., Lagarde S., West A.B. Intractable cough and abnormal pulmonary function in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 2215–2219.
48. Zylicz Z., Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 180–184.
49. Schworer H., Ramadori G. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin. Investig.* 1993; 71: 659–662.
50. Raderer M., Muller C., Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1540.
51. Quigley C. 5HT3 receptor antagonists and pruritus due to cholestasis. *Palliat. Med.* 1996; 10: 54.
52. O'Donohue J.W., Pereira S.P., Ashdown A.C., Haigh C.G., Wilkinson J.R., Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1041–1045.
53. Jones E.A. Pruritus and fatigue associated with liver disease: is there a role for ondansetron? *Exp. Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 645–651.
54. Jones E.A., Bergasa N.V. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 623–631.
55. Pirat A., Tuncay S.F., Torgay A., Candan S., Arslan G. Ondansetron, orally disintegrating tablets versus intravenous injection for prevention of intrathecal morphine-induced nausea, vomiting, and pruritus in young males. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 1330–1336.
56. 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.
57. Davis M.P., Frandsen J.L., Walsh D., Andresen S., Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 288–291.
58. Van Gool A.R., Bannink M., Stronks D.L., Vos M.S. Re: mirtazapine in cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 7–8.
59. 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.
60. Ghent C.N., Carruthers S.G. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 488–493.
61. Bueller H.A., Bernhard J.D., Dubroff L.M. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999; 13: 227–228.
62. Stander S., Weisshaar E., Luger T.A. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 161–169.
63. Winhoven S.M., Coulson I.H., Bottomley W.W. Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 786–787.
64. Demierre M.F., Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 543–544.
65. Manenti L., Vaglio A. Gabapentin for uraemic pruritus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1278–1279.
66. Manenti L., Vaglio A., Borgatti P.P. Gabapentin as a therapeutic option in uremic pruritus. *Kidney Int.* 2008; 73: 512.
67. Yesudian P.D., Wilson N.J. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1507–1509.
68. Elkersh M.A., Simopoulos T.T., Malik A.B., Cho E.H., Bajwa Z.H. Epidural clonidine relieves intractable neuropathic itch associated with herpes zoster-related pain. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2003; 28: 344–346.
69. Yosipovitch G., Samuel L.S. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol. Ther.* 2008; 21: 32–41.
70. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H. i wsp. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7–26.
71. Dahl V., Hagen I., Koss K.S., Nordentoft J., Raeder J.C. Bupivacaine 2.5 mg/ml versus bupivacaine 0.625 mg/ml and sufentanil 1 microg/ml with or without epinephrine 1 microg/ml for epidural analgesia in labour. *Int. J. Obstet. Anesth.* 1999; 8: 155–160.
72. Eriksson S.L., Frykholm P., Stenlund P.M., Olofsson C. A comparison of three doses of sufentanil in combination with bupivacaine-adrenaline in continuous epidural analgesia during labour. *Acta Anaesthesiol. Scand* 2000; 44: 919–923.
73. Alhashemi J.A., Crosby E.T., Grodecki W., Duffy P.J., Hull K.A., Gallant C. Treatment of intrathecal morphine-induced pruritus following caesarean section. *Can. J. Anaesth.* 1997; 44: 1060–1065.
74. Sun H.L., Wu C.C., Lin M.S., Chang C.F. Effects of epidural morphine and intramuscular diclofenac combination in postcesarean analgesia: a dose-range study. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 284–288.
75. Cardoso M.M., Carvalho J.C., Amaro A.R., Prado A.A., Cappelli E.L. Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 538–541.