



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Franciszek Seneczko¹, Marlena Broncel², Dariusz Moczulski³

¹ Społeczna Akademia Nauk z Siedzibą w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Świąd u chorych dializowanych — etiopatogeneza, klinika i leczenie

Pruritus in dialysis patients — ethiopathogenesis, clinical aspects and treatment

ABSTRACT

Uraemic pruritus is a common complication in dialysis patients which reduces the quality of life and increases the mortality. The ethiopathogenesis of uremic pruritus has not been well explained. Several explanations for uremic pruritus have been proposed like keratosis, xerosis, dysfunction of immune system, dysfunction of endogenous opioid system, neuropeptide disturbances, water-electro-

lyte imbalance, dysfunction of divalent cations metabolism, iron-deficiency anaemia and skin surface pH changes. Because of complex pathomechanism there is no known causal treatment of uremic pruritus. The paper synthesizes the current data regarding ethiopathogenesis and treatment of uremic pruritus.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 4, 224–233

Key words: uremic pruritus, end-stage renal disease, hemodialysis, peritoneal dialysis

Problemy skórne dotyczą 94,1% chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek [1]. Do najbardziej uciążliwych dolegliwości dla chorego należy świąd (*pruritus*) [2]. Jest to dolegliwość objawowa i może występować na podłożu pierwotnych chorób skóry lub schorzeń układowych, takich jak mocznica (*uremia*). Wpływa destrukcyjnie na jakość życia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [3–5]; u chorych hemodializowanych wiąże się z podwyższonym, proporcjonalnie do nasilenia świądu [6], ryzykiem śmiertelności. Głównie mają na to wpływ zaburzenia snu i stany depresyjne [2, 7] oraz wykazujący dodatnią korelację z tymi zaburzeniami stan zapalny [8, 9] — wyrażony między innymi podwyższonym poziomem interleukiny 18 (IL-18) [10], a klinicznie możliwością powikłań sercowo-naczyniowych [11, 12].

Świąd występuje u 19–90% chorych poddawanych dializie otrzewnowej lub hemodiali-

zowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek [1, 2, 4, 13–15] oraz 25–33% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym [13]; częstość występowania świądu zależy od wielu czynników: przyczyny niewydolności nerek, rodzaju dializ, wieku chorych. Wymienione czynniki nie tłumaczą jednak różnic w częstości występowania świądu u chorych dializowanych pomiędzy krajami: począwszy od stwierdzonych w latach 2002–2003 36% we Francji do 50% w Wielkiej Brytanii [7]. Jednak w innych badaniach nie potwierdzono zależności występowania świądu od parametrów demograficznych ani medycznych, takich jak rodzaj choroby nerek oraz skuteczność dializy [2]. Świąd u osób dializowanych wykazuje znaczne zróżnicowanie indywidualne — może się przejawiać od ograniczonego i łagodnego do uogólnionego i ciężkiego, występującego w ciągu nocy, dnia lub ciągle,

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: 42 639 35 71
e-mail: dariusz.moczulski@umed.lodz.pl

o zróżnicowanym nasileniu w różnych temperaturach otoczenia [13, 14, 16]. Nie wykazuje natomiast różnic związanych z płcią, rodzajami pierwotnych chorób nerek lub czasem ich trwania. Występowanie świądu, a także zaburzenia snu wykazują istotną dodatnią korelację z czasem trwania okresu hemodializy [4, 16]. Istnieją indywidualne różnice w topograficznym rozmieszczeniu świądu: u 25–50% chorych jest to świąd uogólniony, u pozostałych występuje głównie na skórze twarzy, plecach i ramionach. U około 25% chorych świąd jest najbardziej nasilony podczas dializy lub bezpośrednio po niej [3, 17].

W odróżnieniu od osób dorosłych, świąd występuje tylko u 9,1% dializowanych dzieci, a jego nasilenie nie jest znaczne [18].

Całościowy mechanizm powstawania świądu u osób dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek jest złożony i nie został w pełni wyjaśniony [19]. Podkreśla się wielowymiarowy i skomplikowany charakter patogenezy świądu [20, 21] z udziałem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, miejscowych mediatorów chemicznych oraz stanu zapalnego [22]. Zaproponowano kilka hipotez dotyczących patogenezy świądu mocznicowego. Do najważniejszych należą:

- nadmierna suchość oraz rogowacenie skóry (*xerosis*) — należy do głównych objawów u chorych dializowanych [14, 17, 23, 24]; objaw dotyczy 23% pacjentów [1]. Obniżona hydratacja warstwy rogowej naskórka koreluje z występowaniem świądu u osób poddawanych hemodializie i dializie otrzewnowej [25]. *Xerosis* występuje również u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym, jednak znacznie rzadziej i z mniejszym nasileniem. Objaw ustępuje po przeszczepie nerek [4, 24]. U chorych dializowanych nadmierne rogowacenie skóry występuje w różnym nasileniu: jako łagodne (30–40% pacjentów), umiarkowane (35–50%) i ciężkie (15–30%) [4].

Nadmierną suchość oraz rogowacenie skóry uznaje się za istotny czynnik wpływający na występowanie świądu u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek [4, 2]; ten parametr koreluje dodatnio z intensywnością świądu [4, 25], co wydaje się związane z obniżeniem progu świądowego [2].

Przyczyna nadmiernego rogowacenia skóry u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek nie jest jasna. Wśród powodów wymienia się zmniejszone

wydzielanie łoju i potu oraz odwodnienie. Wykazano również, że w trakcie hemodializy dochodzi do osłabienia ukrwienia skóry, bardziej nasilonego u osób z chorobą zarostową tętnic obwodowych [26];

- hiperwitaminoza A — objaw często wymieniany, jednak o nie w pełni wyjaśnionym znaczeniu [14, 27, 28];
- nieprawidłowości osoczowego stężenia i składu niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) [29], jednakże u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek niedobory NNKT mogą być wtórne i wynikać z anoreksji [30];
- proliferacja mastocytów [28, 31, 32] i wzrost stężenia histaminy [27]; uważa się, że histamina jest bezpośrednim czynnikiem wywołującym świąd [33]; wyniki nie są jednoznaczne [13, 14, 17], uważa się bowiem również, że podwyższone stężenie histaminy nie ma wpływu na intensywność świądu mocznicowego [28];
- zaburzenia immunologiczne [3, 20]; zgodnie z tą teorią świąd mocznicowy jest chorobą układową, wynikającą z dezorganizacji układu immunologicznego z przewagą czynników prozapalnych [3]. Uważa się, że u podłoża dolegliwości leży stan zapalny wynikający z zaburzenia różnicowania komórek T pomocniczych (Th) w kierunku dominacji Th1 i wydzielania prozapalnej interleukiny 2 (IL-2) [4, 34, 35] oraz czynnika martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor*) [21, 27]. Obserwowano związek pomiędzy nasileniem świądu u chorych poddawanych hemodializie z zapaleniem wątroby typu C, natomiast brak związku ze stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy tych chorych [36]. Niezależnie jednak od nasilenia świądu podwyższone stężenie CRP pogarsza rokowanie co do przeżycia [37];
- wzrost stężenia we krwi wapnia, magnezu, fosforu, parathormonu (PTH) i wtórna nadczynność przytarczyc [13, 14, 21, 27, 28, 35]. W następstwie wtórnej nadczynności przytarczyc dochodzi do proliferacji komórek tucznych oraz tworzenia w skórze złogów fosforanu wapnia, co może nasilać świąd. Z kolei wysokie stężenie wapnia i magnezu w skórze powoduje degranulację komórek tucznych z uwolnieniem histaminy i serotoniny [17], uznawanych za czynniki odpowiedzialne za świąd [33]. Uważa się jednak również, że rola wtórnej nadczynno-

▶▶Całościowy mechanizm powstawania świądu u osób dializowanych jest złożony i nie został w pełni wyjaśniony◀◀

►►Do objawów klinicznych u chorych dializowanych ze świądem należą suchość skóry i nadmierne rogowacenie◄◄

- ści przytarczyc, jakkolwiek częsta u chorych dializowanych, jest kontrowersyjna — stężenie parathormonu w surowicy nie koreluje bowiem z intensywnością świądu [38];
- zaburzenia równowagi elektrolitów, mocznika, mleczanów [28, 35, 39], wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi [40]; występowanie i natężenie świądu nie koreluje jednak ze stężeniem mocznika we krwi, a u niektórych chorych świąd występuje w trakcie dializ lub po nich [14, 24];
 - niedokrwistość z niedoboru żelaza [13, 14, 28]
 - obserwowano istotny wiążek między natężeniem świądu i stężeniem ferrytyny w surowicy [41];
 - zanik komórek tłuszczowych [28];
 - zmiany pH skóry [28];
 - zaburzenia systemu przemian endogennych opioidów [42] — pobudzenie centralnego mechanizmu świądu przez nagromadzone endogenne opioidy, które nie są usuwane podczas dializy [14];
 - proteazy [27] — w surowicy chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek stwierdzono podwyższone stężenie markera aktywacji komórki tłuszcznej — tryptazy — oraz korelację stężenia tego enzymu z nasileniem świądu [43]; do uwolnienia z komórki tłuszcznej proteaz obojętnych — tryptazy może dochodzić pod wpływem zwiększenia wewnątrzkomórkowej zawartości wapnia [44]. Uwolniona z komórek tłuszcznych tryptaza oddziałuje na receptory aktywowane przez proteazę (PAR, *protease-activated receptors*) na neuronach czuciowych, co prowadzi do pobudzenia neuronów i uwolnienia substancji P [45, 46];
 - zaburzenia stężenia porfiryn [14] — nieprawidłowości przemiany porfiryn leżą u podłoża porfirii;
 - wysokie stężenie kwasów żółciowych [28];
 - neuropeptydy — istotną rolę w patogenezie świądu odgrywiają: substancja P (SP), peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), czynniki wzrostu nerwów β (β -NGF, β *nerve growth factor*), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) oraz bradykinina, wszystkie wywołują degranulację komórek tłuszcznych i uwalniają histaminę [13, 27, 35, 38, 47].

Do głównych mediatorów świądu mocznicowego zalicza się substancję P, uważaną za neuroprzekaznik bodźców świądowych [38]. Jednak w grupie 54 chorych poddawanych dializie otrzewnowej oraz 143 chorych poddawa-

nych hemodializie w Uniwersytecie Medycznym w Zabrzu nie stwierdzono podwyższonego stężenia substancji P ani korelacji neuropeptydu z intensywnością świądu [35];

- zaangażowanie obwodowego układu nerwowego [48]; w wypadku wzrostu liczby śródnaskórkowych nerwów [14], neuropatii [28], zaburzeń neurologicznych wyniki nie są jednoznaczne [13, 14, 17, 27].

Uczucie świądu jest przekazywane specyficznymi ścieżkami neuronalnymi. W badaniach mikroneurograficznych w obszarze skóry dotkniętej świądem wykazano aktywność aferentnych beźmielinowych włókien C („włókna świądu”), odrębnych od prowadzących bodźce bólowe. Uznano, że są one odpowiedzialne za przekazywanie świądu do odpowiednich obszarów kory [49], w regulacji transmisji uczestniczą endogenne opioidy. Natomiast w procesie odczuwania bodźców świądowych istotną rolę odgrywają interakcje między zakończeniami tych włókien i komórkami tucznyymi skóry [21].

Do objawów klinicznych u chorych dializowanych ze świądem należą suchość skóry i nadmierne rogowacenie [16, 35]. Wymienione objawy są najbardziej powszechne, obserwowano je u 78,3% [41] do 79% [15] chorych. Z suchą skórą wiążą się takie objawy, jak obniżenie napięcia i elastyczności oraz zanik gruczołów łojowych i potowych, co wzmagą odwodnienie skóry na całej jej grubości [50].

W następstwie świądu na podłożu suchej skóry może dochodzić do przeczosów (*excoriation*) i zliszajowacenia (*impetiginisatio*). Zmiany są zlokalizowane głównie w obrębie kończyn górnych i dolnych, klatki piersiowej i pleców [24]. Do rzadszych następstw należy świerzbiączka guzkowa (*prurigo nodularis*) jako niespecyficzna reakcja na drapanie; wykwyty mają charakter umiarkowanie licznych, spoistych guzków zlokalizowanych najczęściej na dystalnych częściach kończyn i pośladkach, rzadziej na tułowiu [14]. Również do rzadziej występujących u osób dializowanych należy choroba Kyrlego (*Kyrle's disease*), czyli perforująca choroba dializowanych (*perforating disorder of dialysis*); schorzenie to występuje zwłaszcza u chorych z nefropatią cukrzycową, a objawia się hiperkeratotycznymi grudkami i blaszkami, niekiedy pokrytymi strupami lub centralnymi czopami [3, 14]; chorobę obserwowano u 21% chorych dializowanych [15].

Świąd skóry u chorych dializowanych wymaga diagnostyki różnicowej z kontaktowym zapaleniem skóry na lateks, środki zmiękczają-

ce, tlenek etylenowy, formaldehyd i gazy sterylizacyjne. Należy również wykluczyć uczulenie na leki, na przykład heparynę [14].

W związku z tym, że w etiopatogenezie świądu mocznicowego u chorych dializowanych rozważa się wiele czynników i chociaż przyczyna tego świądu nie jest nadal ostatecznie poznana, podejmowano wielorakie próby leczenia z różnymi efektami. W postępowaniu leczniczym zwraca się przede wszystkim uwagę na zapewnienie należytej pielęgnacji skóry, polegające głównie na jej odpowiednim nawilżaniu, co znacznie poprawia jakość życia chorych [24]. Pomocne są również miejscowe stosowanie środków zmiękczających, a także dieta niskobiałkowa [17, 27]. Zmiękczenie skóry za pomocą żelu zawierającego 80% wody przynosi zachęcającą poprawę u chorych ze świądem umiarkowanym [51]. Podejmowano wiele prób leczenia ogólnego i miejscowego.

LECZENIE OGÓLNE

Leki przeciwhistaminowe — według jednych autorów w leczeniu świądu mocznicowego wykazują znaczenie marginalne [17, 52], według innych redukują nasilenie świądu poprzez blokowanie receptorów histaminowych [33]. Oceniano wpływ na poziom świądu kromoglikanu sodowego (*sodium cromoglicate*, *cromolyn sodium*) — leku o działaniu przeciwalergicznym i przeciwhistaminowym w mechanizmie polegającym na zapobieganiu degranulacji mastocytów i uwalniania z nich mediatorów reakcji alergicznych, szczególnie histaminy i leukotrienów [53]. Lek aplikowany doustnie w dawce 135 mg 3 × dziennie przez 8 tygodni znacząco zmniejszał odczucie świądu, bez wpływu na stężenie tryptazy w surowicy [54]. Podobne złagodzenie świądu u chorych dializowanych po doustnym leczeniu kromoglikanem sodowym obserwował Rosner [22]. Autor podaje, że po przerwaniu leczenia świąd powrócił, ale został złagodzony po ponownym podaniu leku.

Efekt przeciwświądowy u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek obserwowano również po zastosowaniu innego stabilizatora komórek tucznych, leku przeciwhistaminowego, antagonisty receptora H_1 — ketotifenu, mimo braku wpływu leku na stężenie histaminy w surowicy oraz w wycinkach skóry [55], oraz antagonisty receptora H_1 — desloratadyny [56].

Stymulacja erytropoezy [13, 14]. W grupie 20 chorych z mocnicą — 10 cierpiących na

świąd znacznie nasilony i 10 osób bez świądu — przez 5 tygodni podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę w dawce 36 j./kg/mc., 3 razy w tygodniu. W efekcie uzyskano obniżenie stężenia histaminy w surowicy oraz obniżenie nasilenia świądu. Efekt jednak nie był trwały [33]. Przytoczonych wyników nie potwierdzono w innych badaniach [57].

Opisano korzystny efekt leczenia świądu u chorych dializowanych po zastosowaniu **agonisty receptora kappa-opioidowego — nal-furafiny** (*nalfurafine*). Dożylnie podawanie nal-furafiny po zabiegach hemodializy skutkowało — w porównaniu z *placebo* — statystycznie istotnym zmniejszeniem intensywności świądu i zaburzeń snu, co wpłynęło na zmniejszenie przeczosów. Obserwowano jednocześnie, że narkotyczne działania niepożądane były porównywalne do występujących u osób otrzymujących *placebo* [5].

Antagoniści opioidów: naltrekson (*naltrexone*) — blokuje receptory opioidów zlokalizowane w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, co powoduje zniesienie typowych dla opioidów objawów. Lek stosowano u chorych opornych na inne metody leczenia, podawano doustnie w dawce 50 mg dziennie w dwu etapach 7-dniowych przedzielonych 7-dniową przerwą. W odniesieniu do świądu uzyskano poprawę krótkoterminową. Zaobserwowano równocześnie, że stężenie beta-endorfin w surowicy pozostawało prawidłowe zarówno przed leczeniem, jak i po nim, natomiast po leczeniu obniżeniu uległo wysokie u badanych osób stężenie histaminy [42]. Jednakże w obserwacji większej grupy osób ze świądem mocznicowym, leczonej przez 4 tygodnie, tych wyników nie potwierdzono [58].

Nikotynamid (*nicotinamide*) — amid kwasu nikotynowego, amid kwasu pirydino-3-karboksyłowego (witamina PP, czyli czynnik przeciwpełagryczny) — jest związkami wchodzącym w skład witaminy B kompleks [39]. Nikotynamid jest inhibitorem poli (ADP-rybozy) 1 polimerazy (PARP-1), kodowanego przez PARP 1 genu jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B, *nucleor factor kappa B*). Jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B jest białkiem konstytutywnym. Wiążąc się z promotorem wymienionego genu jest niezbędny do transkrypcji łańcucha lekkiego kappa immunoglobulin [59]. Jako białko z rodziny NF- κ B występuje w wielu komórkach ludzkich. Jest zintegrowany ze szlakami sygnalizacji wewnątrzkomórkowej uczestniczącymi w syntezie wielu białek o istotnym znaczeniu w procesach zapalnych i obronnych [38, 60];

►►W postępowaniu leczniczym zwraca się przede wszystkim uwagę na zapewnienie należytej pielęgnacji skóry, polegające głównie na jej odpowiednim nawilżaniu◀◀

kontroluje ekspresję wielu cytokin zapalnych, chemokin, receptorów odpornościowych, molekuł adhezyjnych i procesu apoptozy [38, 61, 62]. Należy do głównych czynników transkrypcyjnych odgrywających istotną rolę w odporności wrodzonej i adaptacyjnej [63] oraz naprawie DNA, co przemawia za jego przydatnością w chorobach zapalnych skóry i w ochronie przeciwslonecznej [38].

Nikotynamidowi przypisuje się trzy mechanizmy działania przeciwsłonecznego: 1) hamowanie ekspresji głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II (MHC II) oraz — poprzez interakcję z białkiem CD38 — produkcję interleukiny 12 i 1 (IL-12, IL-1) oraz TNF- α , co daje łagodną przewagę profilowi wydzielniczemu Th2; 2) inhibicję fosfodiesterazy (regulacja transdukcji sygnału), a w następstwie hamowanie chemotaksji neutrofilii i uwalniania histaminy z komórek tłuszczowych; 3) stymulowanie wzrostu syntezy lipidów (ceramidów) przez keratynocyty warstwy rogowej naskórka, co przyczynia się do zmniejszenia rogowacenia skóry [23, 62].

W obserwacji grupy 50 chorych dializowanych, u których świąd leczono doustnie nikotynamidem w dawce 2 \times dziennie 500 mg, po czterech tygodniach leczenia nie stwierdzono zmniejszenia objawów w porównaniu z osobami z placebo. Jednak na podstawie obserwowanej zależności liniowej natężenia świądu i czasu leczenia autorzy wnioskują, że 4-tygodniowy okres leczenia jest zbyt krótki [64].

Dużą skutecznością charakteryzuje się **talidomid**. Jest to jednak lek teratogeny, dodatkowo może wywołać polineuropatię [14, 65].

Gabapentyna — lek o działaniu przeciwdrgawkowym, strukturalnie podobny do cząsteczki neuroprzekaźnika — kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Mimo to nie wchodzi w interakcje z receptorami GABA-ergicznymi. Gabapentyna nie jest metabolizowana w organizmie, działanie jest więc związane z samym lekiem. Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Początkowo była stosowana do kontroli napadów padaczkowych. Okazało się, że przynosi również korzystne efekty w leczeniu zespołów przewlekłego bólu neuropatycznego [66], zwłaszcza w neuropatii cukrzycowej [67].

Gabapentyna jest wydalana przez nerki, a także jest usuwana z organizmu w trakcie hemodializy. Jednak u chorych dializowanych, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, ma dłuższy okres półtrwania, co

wskazuje na potrzebę obniżenia dawki leku. Zalecana więc dawka wynosi 200–300 mg po każdym zabiegu hemodializy [66].

Obserwowano korzystne efekty terapeutyczne po stosowaniu preparatu po każdej sesji hemodializy w dawce 300 mg 3 \times w tygodniu [14, 17, 67] lub 100 mg 3 \times w tygodniu [68]. Do najczęstszych działań niepożądanych leczenia gabapentyną należały migreny, zawroty głowy, zmęczenie i senność. Objawy te na ogół ustępowały w ciągu pierwszego tygodnia leczenia; żaden chory nie przerwał leczenia gabapentyną z ich powodu [67].

Leki przeciwdepresyjne — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Leki tej grupy stosowano — z różnym skutkiem — w wielu przebiegających ze świądem chorobach niedermatologicznych: paroksetynę (*paroxetine*) i fluwoksaminę (*fluvoxamine*) u chorych z atopowym zapaleniem skóry, chłoniakami układowymi i guzami litymi [69], paroksetynę u chorych z guzami litymi, nowotworami hematologicznymi oraz chorobami niezłośliwymi lub idiopatycznymi, takimi jak świąd cholestatyczny i świąd polekowy [70], paroksetynę i fluoksetynę (*fluoxetine*) u osób ze świądem w przebiegu czerwienicy prawdziwej (*polycythemia vera*) [71], sertralinę (*sertraline*) u chorych ze świądem cholestatycznym [72].

U chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek stosowano sertralinę doustnie, w dawce 50 mg/dobę przez 4 tygodnie. Skutkiem leczenia było znamienne obniżenie nasilenia świądu [73]. Uzyskany wynik terapeutyczny jest jednak otwarty i wymaga potwierdzenia.

Cyklosporyna — za podstawę leczenia świądu mocznicowego przyjęto spostrzeżenie, że u chorych po przeszczepie nerki tak długo, jak długo jest stosowane leczenie immunosupresyjne za pomocą cyklosporyny, świąd jest objawem sporadycznym [3]. Cyklosporyna poprawia profil limfokin; zmniejsza wytwarzanie i wydzielanie między innymi prozapalnej IL-2 [74]. Uważa się, że cyklosporyna podawana w niskich dawkach (2,5–3,0 mg/kg/d.) jest skuteczna, dobrze tolerowana i bezpieczna [75].

Opisano przypadek kobiety w wieku 78 lat od 2 lat dializowanej, z dramatycznie nasilonym świądem niereagującym na żadne metody leczenia. Włączono leczenie immunosupresyjne z użyciem cyklosporyny, w początkowej dawce 200 mg/dobę i utrzymywaniem dawkowania zapewniającym stężenie leku w krwi wynoszące 130–160 ng/ml. Po miesią-

cu leczenia uzyskano znaczącą poprawę. Po kolejnych 3 miesiącach dawkowanie cyklosporyny stopniowo zmniejszono i odstawiono zupełnie. Świąd powrócił w pełnym nasileniu. W związku z tym ponownie włączono leczenie cyklosporyną, jednak przerwano je w powodu żółtaczkę cholestatycznej (problem ten został rozwiązany w wyniku operacji endoskopowej). Ponownie włączono leczenie cyklosporyną, tym razem w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym (*ursodeoxycholic acid*) w dawce 300 mg/dobę. Leczenie było dobrze tolerowane i uzyskano trwały efekt [74].

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe — u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek, cierpiących na świąd, zastosowano doustną suplementację niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 (n-6); 2 g na dobę przez 6 tygodni — w jednej grupie chorych NNKT zawierały się w oleju wiesiołka (EPO, *evening primrose oil*), w którego skład wchodzi kwas gamma-linolenowy (GLA, *gamma-linolenic acid*), w drugiej grupie — w kwasie linolowym (LA, *linoleic acid*). Oceniano stężenie NNKT w osoczu, suchość skóry oraz świąd. W surowicy chorych, którzy otrzymywali EPO, stwierdzono statystycznie znamienne wzrost stężenia kwasu dihomo-gamma-linolenowego (DGLA, *dihomo-gamma-linolenic acid*), będącego prekursorem przeciwzapalnej prostaglandyny E1 (PGE1), natomiast nie stwierdzono zmian stężenia kwasu arachidonowego (AA, *arachidonic acid*), który jest prekursorem czynników prozapalnych, takich jak prostaglandyna E2 (PGE2) i leukotrien B4 (LTB4). Z kolei w surowicy u osób otrzymujących LA obserwowano znamienne wzrost stężenia kwasu linolowego, bez zmian stężenia innych NNKT i przy statystycznie znamienym obniżeniu stężenia kwasu dokozaheksaenowego (DHA, *docosahexaenoic acid*). Jednocześnie chorzy, których dieta była suplementowana EPO, w porównaniu z chorymi z dietą suplementowaną LA, uzyskali znacząco większą poprawę stanu klinicznego skóry zarówno w odniesieniu do nadmiernej suchości i rogowacenia, jak i w odniesieniu do zmniejszenia świądu [29]. Wydaje się to wynikać z wpływu zawartego w oleju wiesiołka kwasu gamma-linolenowego na wzrost parametrów obrony immunologicznej.

Korzystny wpływ w leczeniu świądu mocznicowego przypisuje się zawartym w oleju z ryb NNKT omega-3, co wynika z mechanizmu ich działania: wspomaganie układu immuno-

logicznego, wpływ na wolne rodniki oraz na normalizację wykładników stanu zapalnego: LTB4 [76] i CRP [77]. Autorzy [76] dokonali oceny wpływu trwającej 16 tygodni codziennej suplementacji 6 g etylowego estru oleju rybiego (FO, *fish oil*) (jedna grupa badanych) oraz olejem z krokosza barwierskiego (*Carthamus tinctorius*; SO, *safflower oil*) (druga grupa) na profil kwasów tłuszczowych w krwinkach czerwonych, produkcję LTB4 przez granulocyty obojętnochłonne oraz świąd. Oceniono, że skuteczniejszy jest olej rybi; poprawia profil NNKT omega-3, zmniejsza produkcję LTB4. Łagodzi także objawy świądu, jednak nie znosi ich trwale.

Ponadto olej z ryb obniża stężenie cholesterolu, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, obniża ciśnienie tętnicze krwi oraz występujący u chorych poddawanych hemodializie stres oksydacyjny [78]. W innych badaniach nie potwierdzono wyników dotyczących zachowania cholesterolu, triglicerydów i ciśnienia tętniczego po stosowaniu oleju rybiego (3 g dziennie przez 20 dni), obserwowano natomiast korzystny wpływ na obniżenie intensywności świądu [30].

Inne — podejmowano próby stosowania: węgla aktywowanego [14, 17], granisetronu (antagonista receptora 5-hydroksytryptaminowego, lek przeciwwymiotny) [79], montelukastu (selektywny antagonist receptorów leukotrienowych, lek przeciwalergiczny i przeciwastmatyczny) [80], siarczanu cynku [81], kurkumy (*curcuma*) [82], ergokalcyferolu [83] — wyniki nie są niejednoznaczne.

Wyrównywanie wtórnej nadczynności przytarczyc [13, 14] — farmakologiczne (maksakalcytol) [84] lub na drodze chirurgicznej [85, 86].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Fototerapia [27] — stosunkowo dobre efekty przynoszą naświetlania wąskim pasmem UVB, co wynika z modulującego wpływu promieniowania na limfocyty Th1 i Th2, profil wydzielanych cytokin [3] oraz zmniejszenie liczby komórek tucznych [33]. U chorych po transplantacji, poddawanych immunosupresji, fototerapia wiąże się jednak ze wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów skóry. Zwraca się również uwagę, że efekt leczniczy po zastosowaniu UVB terapii jest ograniczony czasowo [87].

U pacjentów niewrażliwych na ciepło alternatywą może być **terapia UVA** (20–25 J/cm² na cykl leczenia) [17]. Obserwowano korzystny, modulujący wpływ promieniowania UV na

▶▶ Stosunkowo dobre efekty przynoszą naświetlania wąskim pasmem UVB ◀◀

▶▶ Do radykalnego zmniejszenia świądu dochodzi po przeszczepie nerki ◀◀

podwyższone stężenie witaminy A w surowicy, który jest rozpatrywany jako jeden z możliwych elementów patogenetycznych świądu u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek [88].

Rozważana jest **akupunktura** [27, 89] oraz **akupresura** [90]. Nie ma jednak dostatecznych dowodów na skuteczność akupunktury [91].

Optymalizacja dializ [13, 14, 21] — przypisuje się znaczenie do optymalnych parametrów dializy [17]; parametry adekwatne mierzone wskaźnikiem dializy Kt/V [92] (optymalny próg wskaźnika do 1,5) oraz stosowanie dializatora wysoko przepływowego mogą wpływać na zmniejszenie intensywności świądu [93]. Kolejnym elementem mogącym wpłynąć na zmniejszenie intensywności świądu są błony dializacyjne, które jako ciała obce mogą wywoływać działania niepożądane, między innymi świąd. W celu niwelowania działań niepożądanych należy stosować błony dializacyjne biogodne (biokompatybilne). Wykazano, że chorzy dializowani z użyciem membran polisulfonowych odczuwali świąd znacząco bardziej niż dializowani z użyciem membran hemofanowych lub kuprofanowych [4]. Uważa się, że na zmniejszenie świądu może wpływać uzyskanie optymalnego stężenia fosforanów w surowicy w wyniku dializ [94].

Do radykalnego zmniejszenia świądu u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek dochodzi po **przeszczepie nerki** [21, 27].

LECZENIE MIEJSCOWE

Z leków miejscowych stosowano kapsaicynę [14, 17] — główny aktywny składnik papryki chili, usuwający z obwodowych neuronów substancję P [38, 43], a także kortykosteroidy [27]. Krótkoterminową poprawę obserwowano po zastosowaniu inhibitora kalcyneuryny (takrolimus) [40, 58], ale brak skuteczności po użyciu 1-procentowej maści pimekrolimus [95]. Chen i wsp. [96] donoszą o łagodzeniu uczucia świądu po 2-tygodniowej aplikacji miejscowej kremu z 2,2-procentową zawartością kwasu gamma-linolenowego, Aramvit i wsp. [97] zaś — po zastosowaniu kremu serycynowego (klej jedwabny to białko otrzymywane z produktów ubocznych w procesie produkcji jedwabiu), a Feily i wsp. [98] — po miejscowym leczeniu 4-procentowym kromolinem sodu (*cromolyn sodium*). W badaniach Lin i wsp. [99] wykazano, że skuteczność porównywalną do kremów uzyskuje się po zewnętrznej aplikacji oliwki dziecięcej (*baby oil*).

Wyniki leczenia zarówno ogólnego, jak i miejscowego są jednak indywidualnie zmienne.

STRESZCZENIE

Świąd mocznicowy jest powszechnym powikłaniem u chorych poddawanych dializie. Dolegliwość obniża jakość życia chorych, może również pogarszać rokowanie związane z przeżyciem. Mechanizmy patofizjologiczne świądu u chorych dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek pozostają nieznane. Rozważa się rogowacenie i nadmierną suchość skóry, zaburzenia immunologiczne, zaburzenia systemu endogennych opioidów, neuropeptydów, równowagi elektrolitów, jonów dwu-

wartościowych, wtórną nadczynność przytarczyc, niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz zmiany pH skóry. W związku z różnorodnością możliwych przyczyn brak również metod leczenia przyczynowego. W pracy dokonano przeglądu dyskutowanych czynników patogenetycznych świądu mocznicowego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz podejmowanych prób terapeutycznych.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 4, 224–233

Słowa kluczowe: świąd mocznicowy, schyłkowa przewlekła choroba nerek, hemodializa, dializa otrzewnowa

Piśmiennictwo

1. Hajheydari Z., Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestation in patients on maintenance hemodialysis: a study of 101 patients in Sari, Iran. *J. Kidney Dis.* 2008; 2: 86–90.
2. Zucker I., Yosipovitch G., David M., Gafter U., Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 842–846.
3. Mettang T., Pauli-Magnus C., Alschner D.M. Uraemic pruritus — new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1558–1563.
4. Szepietowski J.C., Sikora M., Kusztal M. i wsp. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J. Dermatol.* 2002; 29: 621–627.
5. Wikström B., Gellert R., Ladefoged S.D. i wsp. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3742–3747.
6. Biro T., Ko M.C., Bromm B. i wsp. How best to fight that nasty itch — from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and nefight urophysiological bases of the therapeutic approaches. *Exp. Dermatol.* 2005; 14: 225–240.

7. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. i wsp. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3495–3505.
8. Chen H.Y., Chiang C.K., Wang H.H. i wsp. Cognitive-behavioral for sleep disturbance in patients undergoing peritoneal dialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 314–323.
9. Chiu Y.L., Chuang Y.F., Fang K.C. i wsp. Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 247–251.
10. Yang J.Y., Huang J.W., Chiang C.K. i wsp. Higher plasma interleukin-18 levels associated with poor quality of sleep in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3606–3609.
11. Wanner C., Zimmermann J., Schwedler S., Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61 (supl. 80): 99–102.
12. Yeun J.Y., Levine R.A., Mantadilok V., Kaysen G.A. C-reactive protein all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 469–476.
13. Narita I., Iguchi S., Omori K., Gejvo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2008; 21: 161–165.
14. Ständer S., Metzger D. *Świąd i świerzbiączka*. W: Braun-Falco O., Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.). *Dermatologia*. Wyd. II. Czelej, Lublin 2010: 455–456.
15. Udayakumar P., Balasubramanian S., Ramalingam K.S. i wsp. Cutaneous manifestation patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006; 72: 119–125.
16. Szepletowski J.C., Schwartz R.A. Uremic pruritus. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 247–253.
17. Nordal E.J., Os I. Uremic pruritus — pathogenesis and treatment. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2007; 127: 1201–1203.
18. Schwab M., Mikus G., Mettang T., Pauli-Magnus C., Kuhlmann U. Urämischer Pruritus im Kindes- und jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1999; 147: 232.
19. Ponticelli C., Bencini P.L. Pruritus in dialysis patients: a neglected problem. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 2174.
20. Greaves M.W. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 236–242.
21. Lugon J.R. Uremic pruritus: a review. *Hemodial. Int.* 2005; 9: 180–188.
22. Rosner M.H. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial. Int.* 2006; 10: 189–192.
23. Namazi M.R., Fallahzadeh M.K., Roozbeh J. Nicotinamide as a potential novel addition to the anti-uremic pruritus aetiology. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20: 291–292.
24. Szepletowski J.C., Reich A., Schwartz R.A. Uraemic xerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2709–2712.
25. Morton C.A., Lafferty M., Hau C. i wsp. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2031–2036.
26. Weiss T., Windthorst C., Weiss C. i wsp. Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2317–2321.
27. Corić-Martinović V., Basić-Jukić N. Uremic pruritus. *Acta Med. Croatica* 2008; 62 (supl. 1): 32–36.
28. Mettang T., Fritz P., Weber J. i wsp. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin. Nephrol.* 1990; 34: 136–141.
29. Yoshimoto-Furuie K., Yoshimoto K., Tanaka T. i wsp. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron.* 1999; 81: 151–159.
30. Ghanei E., Zeinali J., Borghei M., Homayouni M. Efficacy of omega-3 fatty acids supplementation in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients; a double-blind randomized controlled trial. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2012; 14: 515–522.
31. Dimković N., Djukanović L., Radmolić A., Bojić P., Juloski T. Uremic pruritus and skin mast cell. *Nephron* 1992; 61: 5–9.
32. Szepletowski J.C., Balaskas E., Taube K.M., Taberly A., Dupuy P. Uraemic Xerosis Working Group. Quality of life in patients with uraemic xerosis and pruritus. *Acta. Dermatol. Venerol.* 2011; 91: 313–317.
33. De Marchi S., Cecchin E., Villalta D. i wsp. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 969–974.
34. Fallahzadeh M.K., Roozbeh J., Geramizadeh B., Namazi M.R. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3338–3344.
35. Śnit M., Gawlik R., Łącka-Gaździk B. i wsp. Substance P and intensity of pruritus in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 723–732.
36. Chiu Y.L., Chen H.Y., Chuang Y.F. i wsp. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3685–3689.
37. Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P. i wsp. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; 103: 837–846.
38. Cho Y.L., Liu H.N., Huang T.P., Tarn D.C. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36: 538–543.
39. Narita I., Alchi B., Omori K. i wsp. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 1626–1632.
40. Pauli-Magnus C., Klumpp S., Alscher D., Kuhlmann U., Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit. Dia. Int.* 2000; 6: 802–803.
41. Tajbakhsh R., Dehghan M., Azarhoosh R. i wsp. Mucocutaneous manifestation and nail changes in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24: 36–40.
42. Peer G., Kivity S., Agami O. i wsp. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552–1554.
43. Garbe C., Wolf G. *Leczenie miejscowe*. W: Braun-Falco O., Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.). *Dermatologia*. Wyd. II. Czelej, Lublin 2010: 1598.
44. Siemiątkowski A., Kuściuczuk U. Rola tryptazy w diagnostyce reakcji alergicznych na środki zwiotczające. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2010; 42: 31–36.
45. Berger A. PAR2 antagonists — the next generation of anti-inflammatories? *BMJ* 2000; 320: 334.
46. Payne V., Kam P.C. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004; 59: 695–703.
47. Teresiak-Mikołajczyk E., Czarnecka-Operacz M., Silny W. Updated knowledge on aetiology and therapy of pruritus in chronic inflammatory dermatoses. *Post. Dermatol.* 2009; 26: 56–64.

48. Zakrzewska-Pniewska B., Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol. Clin.* 2001; 31: 181–193.
49. Schmelz M., Hilliges M., Schmidt R. i wsp. Active „itch fibres” in chronic pruritus. *Neurology* 2003; 61: 564–566.
50. Tsukahara K., Takema Y., Moriwaki S., Fujimura T., Imokawa G. Dermal fluid translocation is an important determinant of the diurnal variation in human skin thickness. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145: 590–596.
51. Okada K., Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8: 419–422.
52. Dugas-Breit S., Schöpf P., Dugas M. i wsp. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2005; 3: 343–347.
53. Soter N.A., Austen K.F., Wasserman S.I. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 465–469.
54. Vessal G., Sagheb M.M., Shilian S., Jafari P., Samani S.M. Effect of oral cromolun sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1541–1547.
55. Francos G.C., Kauh Y.C., Gittlen S.D. i wsp. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int. J. Dermatol.* 1991; 30: 884–889.
56. Marquez D., Ramonda C., Lauxmann J.E. i wsp. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J. Bras. Nefrol.* 2012; 34: 148–152.
57. Balaskas E.V., Uldall R.P. Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit. Dial. Int.* 1992; 12: 330–331.
58. Pauli-Magnus C., Mikus G., Alscher D.M. i wsp. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 514–519.
59. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46: 705–716.
60. Skórka K., Giannopoulos K. Budowa i funkcje jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B) oraz jego znaczenie w przewlekłej białaczkę limfocytowej. *Acta Haematologica Polonica* 2012; 43: 54–62.
61. Li X., Stark G.R. NF kappaB-dependent signaling pathways. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 285–296.
62. Namazi M.R. Nicotinamide: a potential addition to the anti-psoriatic weaponry. *FASEB J.* 2003; 17: 1377–1379.
63. Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2004; 82: 434–448.
64. Omidian M., Khazanee A., Yaghoobi R. i wsp. Therapeutic effect of oral nicotinamide on refractory uremic pruritus: a randomized, double-blind study. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24: 995–999.
65. Silva S.R.B., Viana P.C.F., Lugon N.V. i wsp. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270–273.
66. Rose M.A., Kam P.C. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451–462.
67. Gunal A.I., Ozalp G., Yoldas T.K. i wsp. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3137–3139.
68. Razeghi E., Eskandari D., Ganji M.R. i wsp. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2009; 31: 85–90.
69. Ständer S., Böckenholt B., Schürmeyer-Horst F. i wsp. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm. Venerol.* 2009; 89: 45–51.
70. 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.
71. Tefferi A., Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627.
72. Mayo M.J., Handem I., Saldana S. i wsp. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674.
73. Shakiba M., Sanadgol H., Azmoude H.R., Mashhadi M.A., Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *Int. J. Nephrol.* 2012; 2012: 363901.
74. Fusaro M., Munaretto G., Spinello M., Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1338–1339.
75. Berth-Jones J., Graham-Brown R.A., Marks R. i wsp. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 76–81.
76. Begum R., Belury M.A., Burgess J.R., Peck L.W. Supplementation with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: effects on lipoxygenase activity and clinical symptoms of pruritus in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2004; 14: 233–241.
77. Alpigliani M.G., Ravera G., Buzzanca C. i wsp. The use of n-3 fatty acids in chronic juvenile arthritis. *Pediatr. Med. Chir.* 1996; 18: 387–390.
78. Friedman A., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 182–192.
79. Layegh P., Mojahedi M.J., Malekshah P.E. i wsp. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2007; 73: 231–234.
80. Nasrollahi A.R., Miladipour A., Ghanei E., Yavari P., Hagverdi F. Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran. J. Kidney. Dis.* 2007; 1: 73–77.
81. Mapar M.A., Pazyar N., Siahpoosh A. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of zinc sulfate vs. placebo in the treatment of pruritus of hemodialytic patients: a pilot randomized, triple-blind study. *G. Ital. Dermatol. Venerol.* 2014 [Epub ahead of print].
82. Pakfetrat M., Basiri F., Molekmakan L., Roozbeh J. Effects of turmeric on uremic pruritus in end stage renal disease patients: a double-blind randomized clinical trial. *J. Nephrol.* 2014; 27: 203–207.
83. Shirazian S., Schanler M., Shastry S. i wsp. The effect of ergocalciferol on uremic pruritus severity: a randomized controlled trial. *J. Ren. Nutr.* 2013; 23: 308–314.
84. Akizawa T., Suzuki M., Akiba T., Nishizawa Y., Kurokawa K. Clinical effects of maxacalcitol on secondary hiperparathyroidism of uremic patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 2001; 38 (supl. 1): 147–151.

85. Chou F.F., Ho J.C., Huang S.C., Sheen-Chen S.M. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Coll. Surg.* 2000; 190: 65–70.
86. Rashed A., Fahmi M., ElSayed M., Aboud O., Asim M. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 1815–1817.
87. Ada S., Seckin D., Budakoglu I., Ozdemir F.N. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 149–151.
88. Berne B., Vahlquist A., Fischer T., Danielson B.G., Berne C. UV treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur. J. Clin. Invest.* 1984; 14: 203–206.
89. Gao H., Zhang W., Wang Y. Acupuncture treatment for 34 cases of uremic cutaneous pruritus. *J. Tradit. Chin. Med.* 2002; 22: 29–30.
90. Kilic Akca N., Tasci S., Karatas N. Effect of acupressure on patients in Turkey receiving hemodialysis treatment for uremic pruritus. *Altern. Ther. Health Med.* 2013; 19: 12–18.
91. Kim K.H., Lee M.S., Choi S.M. Acupuncture for treating uremic pruritus in patients with end-stage renal disease: a systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* 2010; 40: 117–125.
92. Grajek Z.W., Matulewicz-Gilewicz J., Matyszko J.S., Matyszko J. Ocena adekwatności dializ mierzonej wskaźnikiem Kt/V u chorych dializowanych z wykorzystaniem dostępu naczyniowego w postaci przetoki tętniczo-żylnego typu teleskopowego. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2009; 13: 143–147.
93. Ko M.J., Wu H.Y., Chen H.Y. i wsp. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: a prospective 5-year cohort study. *PLoS One* 2013; 6: e71404.
94. Gatmiri S.M., Mahdavi-Mazdeh M., Lessan-Pezeshki M., Abbasi M. Uremic pruritus and serum phosphorus level. *Acta Med. Iran.* 2013; 51: 477–481.
95. Ghorbani A.R., Feily A., Khalili A., Dormanesh B. Lack of efficacy of topical calcineurin inhibitor pimecrolimus 1% on pruritus of severely uremic patients: a randomized double-blind study in 60 patients. *Dermatitis* 2011; 22: 167–168.
96. Chen Y.C., Chiu W.T., Wu M.S. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 69–76.
97. Aramwit P, Keongamaroon O., Siritientong T., Bang N., Supasyndh O. Sericin cream reduced pruritus in hemodialysis patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled experimental study. *BMC Nephrol.* 2012; 24: 119.
98. Feily A., Dormanesh B., Ghorbani A.R. i wsp. Efficacy of topical cromolyn sodium 4% on pruritus in uremic nephrogenic patients: a randomized double-blind study in 60 patients. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 50: 510–513.
99. Lin T.C., Lai Y.H., Guo S.E. i wsp. Baby oil therapy for uremic pruritus in haemodialysis patients. *J. Clin. Nurs.* 2012; 21: 139–148.