

Świąd u pacjentów w medycynie paliatywnej

Pruritus in palliative medicine patients

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Świąd należy do objawów obronnych organizmu, ostrzegających o potencjalnie szkodliwym działaniu czynników zewnętrznych. Pomimo dotychczas przeprowadzonych badań oraz licznych teorii dotyczących patofizjologii uogólnionego świądu w przebiegu chorób przewlekłych jego leczenie nadal pozostaje ogromnym wyzwaniem terapeutycznym. U pacjentów korzystających z opieki paliatywnej świąd nie występuje tak często jak inne przykre objawy, takie jak ból czy duszność, jednak ze względu na swoją uciążliwość i ograniczone możliwości terapeutyczne może w istotny sposób pogorszyć jakość życia. Główną przyczyną trudności w postępowaniu z pacjentem zgłaszającym uporczywy świąd jest współwystępowanie wielu niezależnych od siebie czynników odpowiedzialnych za jego wywołanie (choroba nowotworowa, choroby przewlekłe, zaburzenia metaboliczne, niewłaściwa pielęgnacja skóry, stosowane leczenie, choroby skóry, czynniki zewnętrzne), co w każdym przypadku wymaga indywidualnego i wielokierunkowego działania.

Słowa kluczowe: świąd uogólniony, świąd nowotworowy, leczenie świądu.

Abstract

Pruritus is one of the organism's defensive reflexes, a warning of harmful action of external factors. Treatment of this disturbing symptom in the course of chronic diseases still remains a great therapeutic challenge, although much research have been carried out and many theories have been worked out on the field of pathophysiology of itch. In palliative patients pruritus is not as frequent as other unpleasant symptoms, such as pain or dyspnoea, nevertheless they can significantly worsen the quality of life because of their nuisance and limited therapeutic tools against them. Coincidence of many independent factors responsible for provoking the pruritus (cancer, chronic diseases, metabolic disorders, improper skin care, treatment applied, skin diseases, external factors) is the main reason for difficulties in overcoming persistent pruritus. Individual and multidirectional approach to the patient seems to be necessary in every single case of pruritus.

Key words: generalized pruritus, cancer pruritus, pruritus treatment.

Adres do korespondencji:

Anna Zasowska-Nowak, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

WSTĘP

Świąd jest definiowany jako nieprzyjemne uczucie zlokalizowane w obrębie skóry lub błon śluzowych, wywołujące potrzebę drapania się lub pocierania. Należy do objawów obronnych organizmu, ostrzegających o potencjalnie szkodliwym działaniu czynników zewnętrznych [1]. Świąd to objaw o złożonej i nie do końca poznanej etiopatogenezie, może być generowany przez wiele niezależnych i współistniejących czynników (choroby skóry, choroby nowo-

tworowe i przewlekłe, przyjmowane leki, zmiany związane ze starzeniem się organizmu, czynniki mechaniczne, chemiczne i biologiczne), co jest przyczyną trudności w jego efektywnym leczeniu, w związku z czym w każdym przypadku wymaga indywidualnego podejścia. U pacjentów korzystających z opieki paliatywnej świąd nie występuje tak często jak inne przykre objawy, takie jak ból czy duszność, jednak ze względu na swoją uciążliwość i ograniczone możliwości terapeutyczne może w istotny sposób pogorszyć jakość życia.

PATOGENEZA ŚWIĄDU

Uczucie świądu wywoływane przez egzogenne czynniki działające w obrębie skóry odbierane jest przez wolne zakończenia nerwowe rozciągające się na granicy skórno-naskórkowej, skąd sygnał przewodzony jest za pośrednictwem swoistych wolno przewodzących, bezmielinowych włókien C do rogów tylnych rdzenia kręgowego (I neuron), następnie drogą rdzeniowo-wzgórzową boczną do wzgórza (II neuron). Swoiste włókna przewodzące czucie świądu stanowią ok. 15–20% bezmielinowych włókien nerwowych obecnych w skórze [1]. Percepcja świądu w korze mózgu (III neuron) prowadzi na drodze odruchowej do wyzwolenia czynności drapania poprzez aktywację zmielinizowanych, szybko przewodzących włókien A-delta, co okresowo blokuje uczucie świądu [2]. Odruch drapania zaliczany jest do odruchów obronnych.

Pruritogeny – endogenne i egzogenne czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne odpowiedzialne za wywołanie świądu oraz jego mediatory, aktywują odpowiednie receptory i kanały jonowe zlokalizowane na wolnych zakończeniach skórnych włókien nerwowych. Receptory należące głównie do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G (*GPCR family*) ulegają pobudzeniu w odpowiedzi na histaminę (receptory H1, H4), interleukinę 31 (IL-31R), neuropeptydy (NK1) i proteazy (PAR2), natomiast kanały jonowe należące do rodziny receptorów chwilowego potencjału (*TRP family*), takie jak TRPV1, biorą udział w transmisji sygnału wzdłuż drogi aferentnej [3].

Induktorami świądu są m.in.: histamina, proteazy (tryptaza, katepsyna S, kalikreina, tripsyna, chymotrypsyna, papaina), prostaglandyny, neuropeptydy (substancja P), IL-31 i leukotrien LTB4 oraz alergeny kurzu domowego i karalucha [1, 2]. Również czynniki fizyczne, takie jak temperatura, ciśnienie, wyładowania elektrostatyczne o małej intensywności czy suchość naskórka, mogą być czynnikiem wyzwalającym lub potęgującym uczucie świądu. Mediatory świądu – substancja P, neurokinina A, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) oraz neuropeptyd Y, substancje odgrywające rolę neurotransmiterów sygnału wzdłuż drogi aferentnej, są odpowiedzialne również za uwalnianie innych mediatorów (takich jak interleukiny, prostaglandyny, bradykinina, serotonina, histamina) z komórek tucznych oraz leukocytów obecnych w okolicznych tkankach, prowadząc do powstania obszarów zwiększonej reaktywności oraz rozwoju stanu zapalnego w miejscu działania pruritogenu [1].

Patogeneza uogólnionego świądu indukowanego przez endogenne czynniki, związanego z chorobami metabolicznymi, niewydolnością narządów czy nowotworami złośliwymi, jest wciąż słabo poznana. Prawdopodobnie takie substancje, jak endogenne opioidy,

oddziałując poprzez receptory μ i κ , a także serotonina, aktywując receptory 5-hydroksytryptaminowe typu 2 i 3 (5-HT2 i 5-HT3), odgrywają w tych przypadkach istotną rolę. Uważa się, że zarówno centralny układ opioidowy, jak i serotoninowy stanowią ośrodkowe regulatory świądu [2].

RODZAJE ŚWIĄDU

W zależności od patomechanizmu wyróżnia się 4 rodzaje świądu: receptorowy, neuropatyczny, psychogeny i neurogeny [4]. Podział ten ma jedynie charakter umowny, w każdym przypadku należy pamiętać o tym, że u pacjenta z zaawansowanym procesem nowotworowym różne rodzaje świądu mogą występować jednocześnie.

1. **Świąd pruritoceptywny** jest wywołowany przez procesy patologiczne zlokalizowane w skórze, takie jak zapalenie, uszkodzenie skóry czy zmiany związane ze starzeniem się organizmu, prowadzące do miejscowego działania endogennych lub egzogennych pruritogenów (mediatory zapalenia, alergeny, czynniki mechaniczne i termiczne). Niektóre z nich działają bezpośrednio na wolne zakończenia nerwowe, inne – poprzez aktywację degranulacji komórek tucznych – prowadzą do uwolnienia histaminy [2]. Przykładem świądu pruritoceptywnego jest świąd w przebiegu chorób skóry – pokrzywki, kontaktowego zapalenia skóry, świerzbu, łuszczycy, a także świąd wywołany przez suchość skóry.

2. **Świąd neuropatyczny** jest związany z uszkodzeniem obwodowych lub ośrodkowych neuronów czuciowych stanowiących dowolny fragment drogi aferentnej, co prowadzi do generowania w nich spontanicznych (bez udziału czynników pruritogennych) wyładowań odbieranych w korze mózgu jako uczucie świądu. Świąd neuropatyczny często współistnieje z takimi objawami, jak parestezje, hiperestezje czy hipoestezje, a ponadto może towarzyszyć bólowi neuropatycznemu [3]. Typowym przykładem świądu neuropatycznego jest neuralgia popółpaścowa (uszkodzenie nerwów obwodowych), *notalgia paresthetica* (uszkodzenie gałęzi tylnych nerwów piersiowych Th2–Th6), świąd ramiennie-promieniowy (uszkodzenie gałęzi skórnych nerwu promieniowego) oraz świąd w stwardnieniu rozsianym. U pacjentów podlegających opiece paliatywnej ten rodzaj świądu jest wywołowany przez guzy mózgu oraz naciekanie lub ucisk nerwów obwodowych przez zmiany nowotworowe.

3. **Świąd neurogeny** jest uogólnionym świądem pochodzenia ośrodkowego, jednak w odróżnieniu od świądu neuropatycznego, charakteryzuje się brakiem patologii w układzie nerwowym. Pruritogeny generowane w związku z procesami patologicznymi zlokalizowanymi w innych niż skóra układach i narzą-

dach wywołują w ośrodkowym układzie nerwowym zmiany w neuroprzeobrażeniu opioidowym i serotonergicznym, prowadzące do wywołania uczucia świądu. Przykładem świądu neurogennego jest świąd mocznicowy obserwowany u pacjentów w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializ (dotyczy 42–75% chorych) [5], świąd cholestatyczny w przebiegu chorób wątroby i dróg żółciowych oraz związany z chorobami układu krwiotwórczego, zaburzeniami metabolicznymi i endokrynologicznymi, chorobami nowotworowymi. Do tej grupy można zaliczyć także świąd będący objawem niepożądanym stosowanych zewnątrzoponowo leków opioidowych.

4. **Świąd psychogeny** jest związany z zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, psychozy, halucynozja pasywna.

PRZYCZYNY ŚWIAĐU U PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWAŁĄ

Patofizjologia świądu towarzyszącego procesom nowotworowym jest różnorodna. Jako objaw paraneoplastyczny, występujący w przypadku guzów litych, może wyprzedzać rozpoznanie choroby o miesiące lub lata [2]. Świąd może powstawać w wyniku reakcji immunologicznej na antygeny nowotworu, jak również być spowodowany uciskiem lub naciekaniami struktur będących częścią drogi aferentnej świądu, guzami ośrodkowego układu nerwowego oraz naciekaniami skóry. Najczęściej towarzyszy on chorobom hematologicznym, takim jak chłoniaki (obserwowany u ok. 30% pacjentów z ziarnicą złośliwą oraz niemal u 100% pacjentów z zespołem Sezary'ego), czerwienica prawdziwa (u 30–50% pacjentów występuje świąd związany z kontaktem z wodą), mastocytoza uogólniona czy szpiczak mnogi [1, 2]. Niejednokrotnie przyczyną świądu jest choroba przewlekła współistniejąca z chorobą nowotworową, m.in. przewlekła niewydolność nerek z mocznicą (świąd dotyczy 42–75% chorych w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializ), zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca, choroby tarczycy i przytarczyc), metaboliczne (hiperkalcemia), choroby skóry oraz neurologiczne (udar mózgu, stwardnienie rozsiane, wędrownienie rdzenia w przebiegu objawowej kiły układu nerwowego) [1, 5]. W przebiegu chorób wątroby świąd najczęściej jest obserwowany w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), u ok. 70% pacjentów z pierwotną marskością żółciową (*primary biliary cirrhosis* – PBC) oraz 25% pacjentów z żółtaczką [6, 7]. Ponadto świąd cholestatyczny może być skutkiem naciekania lub ucisku na zewnątrzoponowe drogi żółciowe, np. w guzach trzustki

lub wnęki wątroby. Świąd odbytu jest charakterystyczny dla raka jelita grubego i odbytnicy, świąd moszny występuje w przebiegu raka gruczołu krokowego, natomiast świąd sromu może towarzyszyć rakowi szyjki macicy [2]. Warto pamiętać, że świąd może być objawem niepożądanym stosowanego leczenia, na przykład przyjmowanie leków opioidowych drogą zewnątrzoponową i podpajęczynówkową wywołuje uczucie uogólnionego świądu u 60–100% pacjentów [8, 9].

LECZENIE ŚWIAĐU

Leki stosowane miejscowo

Leczenie świądu towarzyszącego chorobom nowotworowym często nie przynosi choremu oczekiwanej ulgi, ze względu na trudności w jednoznacznym ustaleniu etiologii oraz nakładanie się wielu czynników odpowiedzialnych za jego wystąpienie. Jednym z nich jest niewłaściwa pielęgnacja skóry, wysuszenie naskórka oraz zmiany związane ze starzeniem się organizmu predysponujące do zaburzenia równowagi wodno-lipidowej skóry. Kąpiele w chłodnej wodzie, nawilżanie skóry za pomocą bezzapachowych emolientów, stosowanie luźnej odzieży wykonanej z naturalnych materiałów oraz zapewnienie skórze wilgotnego, chłodnego środowiska jest podstawową zasadą zarówno zapobiegania, jak i leczenia świądu [1, 2]. Kremy, żele czy lotiony zawierające substancje czynne, takie jak fenol, mentol, lignokaina, glikokortykosteroidy czy kapsaicyna, stosowane zewnętrznie na skórę są skuteczne zwłaszcza w przypadkach świądu zlokalizowanego. Mogą być stosowane w świądzie uogólnionym, na obszary zwiększonego nasilenia objawu. Stosowanie tego typu preparatów na całą powierzchnię ciała nie jest jednak zalecane.

Fenol w stężeniach 0,5–2% działa znieczulająco na wolne zakończenia nerwowe, natomiast 0,25–2-procentowy mentol oraz 1–3-procentowa kamfora działają korzystnie, wywołując miejscowe uczucie chłodu. Kapsaicyna, naturalnie występujący alkaloid roślin należących do rodziny psiankowatych (*Solanaceae* Juss.), wpływając na uwalnianie substancji P z zakończeń nerwowych, po wstępnej aktywacji polimodalnych włókien C zwiększa czucie bólu, a następnie hamuje przewodnictwo, redukując uczucie świądu [1, 10]. Wykazano skuteczność stosowanej zewnętrznie kapsaicyny w leczeniu świądu mocznicowego (w stężeniach 0,025%, 0,03% oraz 0,05%) oraz idiopatycznego świądu odbytu (0,006%) [10–13]. Preparaty zawierające glikokortykosteroidy o słabej lub umiarkowanej sile działania, takie jak hydrokortyzon w stężeniach 1,0–1,25% czy triamcynolon w stężeniach 0,05–0,1%, mogą być skuteczne w przypadku silnych zadrapań i ubytków naskórka z objawami miejscowe-

go stanu zapalnego, jednak z uwagi na ryzyko rozwoju działań niepożądanych (atrofia, zasinienie skóry, nadkażenia bakteryjne) powinny być stosowane nie dłużej niż przez 7–10 dni [1]. Ponadto badania wykazały skuteczność preparatów zawierających substancje miejscowo znieczulające – lidokainę oraz prylokainę, jak również doksepinę, amitryptylinę oraz difenhydraminę w stężeniu 5%, głównie ze względu na ich właściwości antyhistaminowe [1, 14]. Wykazano również skuteczność kremu zawierającego naltrekson w stężeniu 1% w przypadku opornego na leczenie świądu przewlekłego oraz 0,3-procentowy takrolimus w łagodzeniu świądu moczniczowego [15, 16]. W niektórych przypadkach można ponadto podjąć próbę leczenia preparatami złożonymi zawierającymi tlenek cynku, dziegcie węgłowe, glicerynę oraz salicylany [1].

Antagoniści receptorów H1

Leki będące antagonistami receptorów histaminowych H1 przez wiele lat stanowiły leczenie pierwszego rzutu w przypadku każdego rodzaju świądu, jednak przeprowadzone badania wykazały ich nieskuteczność w leczeniu świądu neuropatycznego i uogólnionego w przebiegu np. ziarnicy złośliwej, mocznicy i cholestazy [1, 2]. Z kolei korzystne działanie leków antyhistaminowych w leczeniu świądu, w którym udowodniono rolę histaminy (np. pokrzywka), pozostaje kwestią bezsporną. Klemastyna, hydroksyzyna, difenhydramina i cyproheptadyna należące do długo działających leków I generacji ze względu na niską masę cząsteczkową przenikają przez granicę krew–mózg, wykazując sedatywne działanie ośrodkowe, co jest korzystne w niektórych przypadkach świądu opornego na leczenie z towarzyszącą bezsennością lub nasilającego się w nocy [1].

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne o aktywności antyhistaminowej, takie jak dokseпина, amitryptylina czy imipramina, stanowią inną opcję terapeutyczną leczenia świądu o patogenezie związanej z działaniem histaminy [1]. Badania wykazały skuteczność doksepiny stosowanej doustnie w małych dawkach również w leczeniu świądu moczniczowego [17]. Z kolei korzystne działanie mirtazapiny, leku przeciwdepresyjnego wpływającego na neuroprzekaznictwo serotonergiczne i noradrenergiczne (NaSSA), obserwowano w profilaktyce świądu związanego z dokanałowym stosowaniem morfiny oraz leczeniu świądu paranowotworowego w przebiegu ziarnicy złośliwej, chłoniaków nieziarnicznych (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL, zespół Sezary’ego), guzów litych oraz rozsianego procesu nowotworowego z przerzutami do wątroby, jak również świądu związanego z mocznicą w schyłkowej niewydolności nerek [18–20].

Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

Skuteczność leków przeciwdepresyjnych należących do inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) w leczeniu uogólnionego świądu wynika z wpływu na neuroprzekaznictwo serotonergiczne leżące prawdopodobnie u jego podstawy. Najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy są sertralina, paroksetyna oraz fluwoksamina. Udowodniono ich skuteczność w leczeniu świądu niezwiązanego z chorobami skóry, w tym świądu paranowotworowego w przebiegu czerwienicy prawdziwej, chłoniaków i guzów litych, u pacjentów z cukrzycą, przewlekłymi chorobami wątroby oraz cholestazą i mocznicą. Leki te są skuteczne również w przypadkach nakładania się wielu czynników wywołujących świąd oraz w świądzie idiopatycznym [5, 21–26]. Dobrą tolerancję oraz skuteczność sertraliny wykazano w badaniu oceniającym efekty długotrwałej terapii, gdzie w ciągu 6 miesięcy stosowania leku odnotowano znaczną redukcję nasilenia świądu oraz wyeliminowanie zapotrzebowania na dodatkowe leki o działaniu przeciwświądowym u 86% pacjentów [24]. Paroksetyna i fluwoksamina mają podobną skuteczność, jednak w porównaniu z sertralina nieco częściej obserwuje się objawy niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a ponadto należy zachować ostrożność ze względu na liczne interakcje lekowe [26].

Antagoniści receptorów 5-hydroksytryptaminowych

Inną grupą leków mającą wpływ na neuroprzekaznictwo serotonergiczne stosowaną w leczeniu świądu są antagoniści receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT₃) zlokalizowanych w dnie komory IV oraz obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego – ondansetron, tropisetron i dolasetron. Ondansetron w dawce dobowej 24 mg (w 3 dawkach podzielonych) stosowany przewlekle jest skuteczny w świądzie cholestatycznym [27, 28]. Lek ten podany doraźnie w dawce 4–8 mg drogą dożylną działa ponadto korzystnie w profilaktyce świądu związanego z dokanałowym podaniem leków opioidowych [29, 30]. Efekt przeciwświądowy po zastosowaniu leku drogą dożylną w dawce 4 mg i 8 mg utrzymuje się odpowiednio przez 2 do 16 godzin [31, 32]. Podobne działanie wykazuje dolasetron stosowany dożylnie w dawce 12,5 mg [30]. Korzyści wynikające ze stosowania ondansetronu oceniano ponadto w leczeniu świądu towarzyszącego przewlekłej chorobie nerek, jednak uzyskano sprzeczne dane. Pomimo wcześniej opisywanych przypadków skuteczności ondansetronu w leczeniu świądu moczniczowego, w badaniach z randomizacją i zastosowaniem podwójnie

ślepej próby nie wykazano skuteczności ondansetronu ani tropisetronu [33–35].

Antagoniści receptorów opioidowych μ

Antagoniści receptorów opioidowych μ – nalokson, naltrekson i nalmeften, są skuteczni w leczeniu uogólnionego świądu [36, 37], jednak u pacjentów z chorobą nowotworową leki te stosowane są jedynie w wyjątkowych przypadkach z uwagi na możliwość zniesienia efektu analgetycznego opioidów. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność naltreksonu u pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy, schyłkowej niewydolności nerek leczonej hemodializoterapią (HD) oraz pierwotnych chłoniaków skóry [36, 38–41]. Z kolei Bergasa i wsp. u pacjentów z cholestazą w przebiegu pierwotnej marskości żółciowej oraz innych przewlekłych chorób wątroby wykazali istotną redukcję świądu oraz czynności drapania po podaniu dożylnych 24-godzinnych wlewów naloksonu w dawce 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [42, 43]. Pacjenci oddziałów pediatrycznych leczeni morfiną ogólnoustrojowo przy zastosowaniu metody analgezji kontrolowanej przez pacjenta (*patient-controlled analgesia* – PCA) mogą odnieść korzyści z dożylnych wlewów naloksonu w dawce 0,25–1,65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ w postaci istotnej redukcji, ale nie całkowitego ustąpienia objawów niepożądanych – świądu i nudności [44, 45]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu z randomizacją z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w grupie dorosłych pacjentów z bólem poopercyjnym leczonym morfiną przy użyciu pomp PCA, u których dołączenie do morfiny (1 mg/ml) naloksonu w stężeniu 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nie wywarło istotnego wpływu na skuteczność analgezji, natomiast redukowało nasilenie objawów niepożądanych, w tym świądu [46]. Z kolei Choi i wsp. wykazali skuteczność dodania naloksonu do morfiny z bupiwakainą podawanych w ciągłym wlewie zewnątrzoponowo w leczeniu bólu poopercyjnego w redukcji świądu oraz wymiotów [47].

Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwpadaczkowe, takie jak gabapentyna i pregabalina podnoszące próg nocycepcji, są kolejną opcją terapeutyczną w leczeniu uogólnionego świądu towarzyszącego chorobom przewlekłym. Solak i wsp. wykazali porównywalną skuteczność gabapentyny (w dobowej dawce 300 mg) i pregabaliny (75 mg) w leczeniu zarówno bólu, jak i świądu neuropatycznego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializ [48]. U pacjentów tych z uogólnionym świądem obserwowano korzystny efekt gabapentyny stosowanej po zabiegach hemodializ w dawce 100 mg trzy razy w tygodniu (Razeghi i wsp.) lub w dawce 400 mg dwa razy w tygodniu (Naini i wsp.) [49, 50]. W badaniu

z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano skuteczność gabapentyny w leczeniu świądu towarzyszącego chorobom wątroby, natomiast Demierre i wsp. obserwowali korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu leku w świądzie w przebiegu zespołu Sezary’ego [19, 51].

Inne leki

Leki, takie jak ryfampicyna, kwas ursodeoksycholowy, cholestyramina i kolesewelam, są najczęściej stosowane w leczeniu uogólnionego świądu związane go z cholestazą. Ryfampicyna indukuje enzymy mikrosomalne, zwiększając 6α -hydroksylację oraz 6α -glukuronidację toksycznych soli kwasów żółciowych [52]. Jej skuteczność potwierdzono w metaanalizie obejmującej 5 badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w której całkowite lub częściowe ustąpienie dolegliwości obserwowano u 77% uczestników, bez ryzyka hepatotoksyczności [53]. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo i efektywność leku w leczeniu świądu u dzieci stwierdzono jego większą skuteczność w przypadkach cholestazy zewnątrzwątrobowej w porównaniu z cholestazą wewnątrzwątrobową, a ponadto nie obserwowano klinicznych ani biochemicznych objawów toksyczności leku [54]. Price i wsp. obserwowali korzystny efekt ryfampicyny w leczeniu świądu w przebiegu rozsianej choroby nowotworowej z przerzutami do wątroby, a Podesta i wsp. wykazali skuteczność leku u osób z PBC [52, 55]. Z kolei Woolf i wsp. w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby stwierdzili brak skuteczności leku u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby bez cholestazy [56].

Cholestyramina i kolesewelam wykazują działanie miejscowe w przewodzie pokarmowym. Poprzez wiązanie kwasów żółciowych w jelitach hamują ich resorpcję zwrotną, przez co zmniejszają ich stężenie w organizmie, wpływając na nasilenie świądu. Leki te charakteryzują się jednak częstym występowaniem działań niepożądanych, niejednokrotnie prowadzących do odstawienia leku i przerwania leczenia [57]. U pacjentów z żółtaczką zastoinową cholestyramina stosowana doustnie wywiera istotny wpływ na nasilenie świądu, jednocześnie redukując stężenie kwasów żółciowych w osoczu krwi obwodowej [57, 58]. Z kolei u pacjentów stosujących kolesewelam nie obserwowano zmniejszenia nasilenia świądu pomimo istotnego zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w osoczu krwi [59].

Bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym m.in. w przypadkach cholestazy ciężarnych oraz u dzieci jest kwas ursodeoksycholowy, normalizujący nieprawidłową sekrecję wątrobową, chroniący hepatocyty przed cytotoksycznym działaniem kwasów żółciowych oraz indukowaną przez nie apoptozą [60–62]. Lek ten jest powszechnie stosowa-

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu uogólnionego świądu

Lek	Przyczyna świądu	Piśmiennictwo
doksepina 10 mg 2 razy dziennie p.o.	– mocznica	[17]
mirtazapina – 7,5–30 mg p.o. na noc – 30 mg p.o. 1 godz. przed podaniem opioidu dokanałowo	– świąd paranowotworowy w guzach litych, chłoniakach – przewlekła choroba wątroby – mocznica – opioidy dokanałowo	[18–20]
sertralina 25–200 mg/dobę p.o.	– mocznica – przewlekła choroba wątroby – cholestaza	[5, 23, 24]
paroksetyna 10–60 mg/dobę p.o.	– świąd paranowotworowy w guzach litych oraz chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego – marskość wątroby – cukrzyca – świąd idiopatyczny	[21, 25, 26]
fluwoksamina 25–150 mg/dobę p.o.	– świąd paranowotworowy w guzach litych oraz chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego – cukrzyca – świąd idiopatyczny	[26]
ondansetron – 8 mg 3 razy dziennie p.o. – 4 mg/8 mg i.v. doraźnie	– przewlekła choroba wątroby – cholestaza – opioidy dokanałowo	[27–32]
dolasetron 12,5 mg i.v.	– opioidy dokanałowo	[30]
naltrekson 50 mg/dobę p.o.	– cholestaza – przewlekła choroba wątroby – mocznica – schyłkowa niewydolność nerek leczona HD – pierwotne chłoniaki skóry	[37–40]
nalokson – 0,2 µg/kg/min i.v. – 0,25–1,65 µg/kg/godz. i.v. (dzieci) – 0,125–0,167 µg/kg/godz. zewnątrżoponowo	– cholestaza – przewlekła choroba wątroby – morfina ogólnoustrojowo (PCA) u dzieci i dorosłych – morfina zewnątrżoponowo	[42–46]
gabapentyna – 300–2400 mg/dobę p.o. – 100–400 mg p.o. po HD	– zespół Sezary'ego – przewlekła choroba wątroby – schyłkowa niewydolność nerek leczona HD	[19, 48–51]
pregabalina 75 mg/dobę p.o.	– schyłkowa niewydolność nerek leczona HD	[48]
ryfampicyna – 300–600 mg/dobę p.o. – 10 mg/kg/dobę p.o. (dzieci)	– cholestaza – rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do wątroby	[52–55]
cholestryamina 6–8 g/dobę p.o.	– cholestaza	[57, 58, 62]
kwask ursodeoksycholowy – 600–1000 mg/dobę p.o. – 15–20 mg/kg/dobę p.o. (dzieci)	– cholestaza	[60–63]
talidomid 200 mg/dobę p.o.	– schyłkowa niewydolność nerek leczona HD – cholestaza – świąd paranowotworowy w ziarnicy złośliwej	[66–68]
dronabinol* 5 mg na noc p.o.	– cholestaza	[69]

*lek niedostępny w Polsce

ny również w leczeniu PBC oraz związanych z nią dolegliwości, a ponadto obserwowano jego korzystny efekt w leczeniu cholestazy indukowanej lekami (amoksycylina z kwasem klawulanowym) [63, 64]. Nie wykazano natomiast jego skuteczności w łagodzeniu świądu związanego z PSC [65].

Doniesienia o skuteczności leków immunosupresyjnych, takich jak talidomid w leczeniu opornego na leczenie świądu, potwierdzają badania Silvy i wsp. oraz McCormick i wsp., co może mieć istotne znaczenie w chorobach nowotworowych, w których lek został zarejestrowany (szpiczak mnogi) [66–68]. Ponadto Neff i wsp. obserwowali korzystny efekt dronabinolu, syntetycznego δ -9-tetrahydrokannabinolu (δ -9-THC) w leczeniu świądu cholestatycznego [69]. Z kolei propofol skutecznie łagodzi świąd związany z zewnątrzoponowym zastosowaniem morfiny, choć może wywołać krótkotrwałą sedację [70].

Metody niefarmakologiczne

Jedną z niefarmakologicznych metod leczenia świądu jest fototerapia z wykorzystaniem ultrafioletu B (UVB), jednak dotychczas przeprowadzone badania oceniające jej skuteczność w leczeniu świądu niezwiązanego z chorobami skóry dostarczają sprzeczne wyniki. Seckin i wsp. dowiedli skuteczności wąskopasmowego ultrafioletu B (NB-UVB) stosowanego 3 razy w tygodniu w łagodzeniu świądu mocznikowego oraz idiopatycznego [71]. Z kolei Ko i wsp. w kontrolowanym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby nie wykazali jego istotnej skuteczności, nie stwierdzono ponadto poprawy jakości snu u stosujących go pacjentów [72]. Akupresura może być alternatywną metodą niefarmakologicznego leczenia świądu różnego pochodzenia [73]. Kiliç Akça i wsp. w kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializ obserwowali skuteczność akupresury wykonywanej metodą przezskórnej stymulacji nerwów (TENS) [74]. Istnieją również pojedyncze doniesienia o skuteczności toksyny botulinowej typu A podawanej śródskórnie lub podskórnie w leczeniu zlokalizowanego świądu neuropatycznego [75]. W ciężkich przypadkach świądu cholestatycznego i związanego z chorobami wątroby korzystny wpływ mogą mieć metody eksperymentalne, takie jak dializa albuminowa, drenaż nosowo-żółciowy oraz transplantacja wątroby, jak również protezowanie dróg żółciowych [76, 77].

PODSUMOWANIE

Pomimo dostępności wielu leków o udowodnionych właściwościach antyświądowych (tab. 1.) leczenie świądu towarzyszącego chorobom przewlekłym

nadal pozostaje ogromnym wyzwaniem terapeutycznym. Główną przyczyną trudności w postępowaniu z pacjentem zgłaszającym uporczywy świąd jest współwystępowanie wielu czynników odpowiedzialnych za jego wywołanie, co wymaga wielokierunkowego działania. Ponadto, pomimo prowadzonych badań oraz licznych teorii, dotychczas nie udało się jednoznacznie ustalić patomechanizmu powstawania tego uciążliwego objawu w przebiegu chorób przewlekłych. Należy również pamiętać, że dotychczas opublikowane badania oceniające skuteczność poszczególnych leków jedynie w niewielu przypadkach przeprowadzone zostały z wykorzystaniem metody randomizacji oraz z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, natomiast zalecenia postępowania w świądzie opierają się głównie na zaleceniach ekspertów. A zatem każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia, ze szczególnym uwzględnieniem współistniejących chorób ogólnoustrojowych oraz patologii dotyczących skóry, jak również tolerancji stosowanych leków w odpowiednio dostosowanych dawkach.

PIŚMIENNICTWO

- Pittelkow MR, Loprinzi CL. Pruritus and sweating in palliative medicine. W: *Oxford textbook of palliative medicine*. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (red.). Oxford University Press, Oxford 2010; 934-951.
- Seccareccia D, Gebara N. Pruritus in palliative care: getting up to scratch. *Can Fam Physician* 2011; 57: 1010-3.
- Garibyan L, Rheingold CG, Lerner EA. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2013; 26: 84-91.
- Twycross R, Greaves MW, Handwerker H i wsp. Itch: more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7-26.
- Chan KY, Li CW, Wong H i wsp. Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients. *J Palliat Med* 2013; 16: 966-970.
- Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1150-8.
- Dillon S, Tobias JD. Ondansetron to treat pruritus due to cholestatic jaundice. *J Peediatr Pharmacol Ther* 2013; 18: 241-246.
- Chinachoti T, Nilrat P, Samarnpiboonphol P. Nausea, vomiting and pruritus induced by intrathecal morphine. *J Med Assoc Thai* 2013; 96: 589-594.
- Tan T, Ojo R, Immani S i wsp. Reduction of severity of pruritus after elective caesarean section under spinal anaesthesia with subarachnoid morphine: a randomised comparison of prophylactic granisetron and ondansetron. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 56-60.
- Makhloogh A, Ala S, Haj-Heydari Z i wsp. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 137-140.
- Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y i wsp. Topical capsaicin-a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2003; 52: 1323-1326.
- Weishaar E, Dunker N, Gollnick H. Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett* 2003; 345: 192-194.

13. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996; 72: 617-622.
14. Bernstein JE, Whitney DH, Soltani K. Inhibition of histamine-induced pruritus by topical tricyclic antidepressants. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 582-585.
15. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G i wsp. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 979-988.
16. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM i wsp. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000; 20: 802-803.
17. Pour-Reza-Gholi F, Nasrollahi A, Firouzan A i wsp. Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1: 34-37.
18. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH i wsp. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2008; 101: 711-715.
19. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 543-544.
20. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D i wsp. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 288-291.
21. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105-12.
22. Xander C, Meerpohl JJ, Galandi D i wsp. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008320.
23. Mayo MJ, Handem I, Saldana S i wsp. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666-674.
24. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2736-2741.
25. Unotoro J, Nonaka E, Takita N, Suzuki Y. Paroxetine treatment of 3 cases of cholestatic pruritus due to gastrointestinal malignancy. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2010; 107: 257-262.
26. 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 Venereol* 2009; 89: 45-51.
27. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1196-1199.
28. Müller C, Pongratz S, Pidlich J 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.
29. O'Donohue JW, Pereira SP, Ashdown AC i wsp. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1041-1045.
30. Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD i wsp. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2005; 101: 1516-1520.
31. Schwörer 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.
32. Raderer M, Müller C, Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1540.
33. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG i wsp. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 827-831.
34. Murphy M, Reaich D, Pai P i wsp. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of ondansetron in renal itch. *Br J Dermatol* 2003; 148: 314-317.
35. Weisshaar E, Dunker N, Röhl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5-HT₃ receptor antagonists and an antihistamine in haemodialysis patients. *Exp Dermatol* 2004; 13: 298-304.
36. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL i wsp. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3 Pt 1): 431-434.
37. Peer G, Kivity S, Agami O i wsp. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552-1554.
38. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC i wsp. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1264-1269.
39. Terg R, Coronel E, Sordá J i wsp. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37: 717-722.
40. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H i wsp. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1125-1128.
41. Brune A, Metzger D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic therapy with the oral opioid receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients. *Hautarzt* 2004; 55: 1130-1136.
42. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW i wsp. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992; 102: 544-549.
43. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL 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.
44. Monitto CL, Kost-Byerly S, White E i wsp. The optimal dose of prophylactic intravenous naloxone in ameliorating opioid-induced side effects in children receiving intravenous patient-controlled analgesia morphine for moderate to severe pain: a dose finding study. *Anesth Analg* 2011; 113: 834-842.
45. Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S i wsp. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2005; 100: 953-958.
46. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, Carr DB. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41-46.
47. Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ. Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anaesth* 2000; 47: 33-37.
48. Solak Y, Biyik Z, Atalay H i wsp. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 710-717.
49. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR i wsp. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; 31: 85-90.
50. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S i wsp. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 378-381.
51. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006; 44: 1317-1323.
52. Price TJ, Patterson WK, Olver IN. Rifampicin as treatment for pruritus in malignant cholestasis. *Support Care Cancer* 1998; 6: 533-535.
53. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006; 26: 943-948.
54. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR i wsp. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 442-447.

55. Podesta A, Lopez P, Terg R i wsp. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 216-220.
56. Woolf GM, Reynolds TB. Failure of rifampin to relieve pruritus in chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 174-177.
57. Datta DV, Sherlock S. Treatment of pruritus of obstructive jaundice with cholestyramine. *Br Med J* 1963; 1: 216-219.
58. Keczkas K, Lyell A. Intractable pruritus due to hepatic cirrhosis relieved by cholestyramine. *Postgrad Med J* 1965; 41: 155-157.
59. Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U i wsp. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 1334-1340.
60. Narkewicz MR, Smith D, Gregory C i wsp. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 49-55.
61. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-1405.
62. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
63. Crippa G, Cagnoni C, Castelli A i wsp. Prolonged treatment with ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Clin Ter* 1995; 146: 367-372.
64. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P i wsp. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 365-368.
65. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901-910.
66. Silva SR, Viana PC, Lugon NV i wsp. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270-273.
67. McCormick PA, Scott F, Epstein O i wsp. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol* 1994; 21: 496-499.
68. Gonçalves F. Thalidomide for the control of severe paraneoplastic pruritus associated with Hodgkin's disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 486-487.
69. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR i wsp. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2117-2119.
70. Naganuma R, Tsuchida H, Okanuma M i wsp. The efficacy of low-dose propofol for intrathecal morphine-induced pruritus. *Masui* 1998; 47: 562-565.
71. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol* 2007; 46: 367-370.
72. Ko MJ, Yang JY, Wu HY i wsp. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 165: 633-639.
73. Fjellner B, Hägermark O. Transcutaneous nerve stimulation and itching. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 131-134.
74. Kiliç Akça N, Taşçı S, Karataş N. Effect of acupressure on patients in Turkey receiving hemodialysis treatment for uremic pruritus. *Altern Ther Health Med* 2013; 19: 12-18.
75. Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol* 2010; 163: 424-426.
76. Bolier AR, Peri S, Oude Elferink RP, Beuers U i wsp. The challenge of cholestatic pruritus. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 399-404.
77. Barkay O, Mosler P, Schmitt CM i wsp. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 526-531.