

Received: 06.12.2016
Accepted: 22.05.2107
Published: 28.12.2017

Powiązania suchości skóry i świądu u chorych na przewlekłą chorobę nerek

Relationship between xerosis and pruritus in patients with chronic kidney disease

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska¹, Elżbieta Wojtowicz-Prus², Jacek Szepietowski³

¹Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Suchość skóry i świąd należą do najczęstszych zmian skórnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek. Zmiany skórne są częstsze i o większym nasileniu w grupie dializowanych, niezależnie od rodzaju dializy, w porównaniu do leczonych zachowawczo, ale mogą występować już we wcześniejszych stadiach przewlekłej choroby nerek i być bardzo dokuczliwe dla chorych. W pracy przedstawiono problem suchości skóry u chorych na przewlekłą chorobę nerek, jej charakter, przyczyny i powiązania ze świądem. Omówiono aktualne poglądy na temat patogenezы świądu u tych chorych, w przeszłości określanego mianem świądu mocznicowego, a obecnie świądu związanego z przewlekłą chorobą nerek. Opisano zasady postępowania w świądzie skóry, dostępne leczenie miejscowe i ogólne. Autorzy zwracają uwagę na konieczność leczenia zmian skórnych w celu zapobiegania ich progresji i poprawy jakości życia pacjentów.

Słowa kluczowe:

suchość skóry • świąd skóry • przewlekła choroba nerek • leczenie nerkozastępcze

Summary

Xerosis and pruritus are the most common skin disorders in patients with chronic kidney diseases (CKD). The prevalence and intensity of those skin changes are higher in patients undergoing dialysis, independent of its type, compared to patients treated conservatively. However, they can occur even in the early stages of CKD and be very bothersome for the sufferers. The problem of dry skin in CKD patients, its characteristics, reasons and relationship between xerosis and pruritus have been described. The current views on the pathogenesis of chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-P), formerly known as uremic pruritus, have been discussed. This article summarizes the available treatment options for CKD-P, including both topical and systemic therapies. The authors direct attention to the need for skin lesions treatment in order to prevent their progression and to improve the quality of patients' life.

Keywords:

xerosis • pruritus • chronic kidney disease • renal replacement therapy

GICID: 01.3001.0010.7614
DOI: 10.5604/01.3001.0010.7614
Word count: 6344
Tables: –
Figures: 1
References: 90

Adres autorki: prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-566 Wrocław; e-mail: katarzyna.kilis-pstrusinska@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **HD** – hemodializa; **IL** – interleukina; **PChN** - przewlekła choroba nerek; **PG** – prostaglandyna; **PTH** – parathormon.

Przewlekłej chorobie nerek (PChN), bez względu na jej przyczynę, mogą towarzyszyć różnorodne zmiany skórne. Należą do nich: suchość i świąd skóry, hiperpigmentacja, zmiany plamicze, nabyta dermatoza perforująca, zmiany paznokciowe, kalcynoza skóry, pseudoporfiria skórna późna, wyprysk skóry okolicy przetoki tętniczo-żylniej oraz zakażenia skóry [3,6,22,26,75,76].

Poniżej omówiono problem suchości skóry i świądu, będących najczęstszymi rodzajami zmian skórnych u chorych na PChN.

SUCHOŚĆ SKÓRY

Suchość skóry często występuje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Anderson i wsp. oszacowali, że dotyczy 50-70% przewlekle dializowanych dorosłych [3]. Natomiast w badaniach Thomasa i wsp. częstość występowania suchości skóry u dorosłych pacjentów z PChN w różnych stadiach zaawansowania choroby wynosiła 66,7%, przy czym najczęściej dotyczyła chorych hemodializowanych [75]. W badaniach Kolla i wsp., obejmujących 100 hemodializowanych w wieku 49±12,3 lat, suchość skóry była najczęstszą zmianą skórą, odnotowaną u 78,3% chorych [36]. Suchą skórę stwierdzono także u 54,2% dzieci z PChN, znamienne częściej wśród dializowanych (67,6%) niż leczonych zachowawczo (42,1%) [83].

Suchość skóry może dotyczyć wszystkich jej obszarów. Morton i wsp. opisali suchość skóry u dorosłych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo w każdej z badanych lokalizacji, ale w ocenie klinicznej największe nasilenie suchej skóry odnotowali na plecach [44]. Według innych obserwacji skóra u chorych hemodializowanych jest najbardziej sucha na podudziach [32,76]. Dzieci z PChN częściej zgłaszały występowanie suchej skóry na przedramieniu i podudziu niż w innych miejscach, co potwierdzono kliniczną oceną suchości skóry [83]. Takie umiejscowienie suchości skóry jest charakterystyczne zarówno dla osób zdrowych, jak i w różnych stanach chorobowych. U dzieci z PChN w porównaniu ze zdrowymi odnotowano natomiast istotnie częstsze występowanie suchej skóry na brzuchu [83].

Badania histopatologiczne skóry chorych na PChN wykazują mikroangiopatię, atrofię naskórka, gruczołów łojowych, zanik części wydzielniczych i przewodów wydzielniczych gruczołów ekrynowych, hiperkeratozę i fragmentację włókien elastyny [22,71]. Zmniejszona sekrecja potu zmniejsza uwodnienie skóry oraz może upośledzać eliminację elektrolitów, mocznika, amino-

kwasów, białek i lipidów [85,86]. Na uwagę zasługuje również zmniejszenie w skórze zawartości glicerolu, jednego z endogennych humektantów, istotnego składnika naturalnego czynnika nawilżającego [87].

Na suchość skóry u pacjentów z PChN, oprócz choroby nerek i stopnia jej zaawansowania, może wpływać wiele czynników, wśród nich: wiek, rasa, warunki środowiskowe, współwystępujące schorzenia i niektóre leki, nieprawidłowa pielęgnacja skóry. Wszystkie powinny być uwzględnione w ocenie charakteru i przyczyn suchości skóry. Należy zwrócić uwagę także na zastosowane metody badawcze. W przeszłości określenie suchości skóry opierało się głównie na wywiadzie i badaniu klinicznym. Obecnie istnieją narzędzia do oceny stopnia nawilżenia naskórka, wśród nich korneometr, jak i przenaskórkowej utraty wody, np. za pomocą tewametry [50,83], umożliwiając obiektywizację informacji uzyskanych od badanych.

Uważa się, że sucha skóra może się przyczyniać do powstania świądu [32,34,44,48,50,72,73,74,75,76,88]. W badaniach Szepietowskiego i wsp. wykazano, iż znacząco więcej chorych z PChN i bardzo suchą skórą odczuwa świąd w porównaniu do pacjentów z nieznacznie nasiloną suchością [70]. Również Ponticelli i wsp. zaobserwowali występowanie stałego świądu u pacjentów z nasiloną suchością skóry, a emolienty okazały się skuteczne w redukcji świądu [55]. Ponadto udokumentowano, iż nasilenie świądu jest wprost proporcjonalne do nasilenia suchości skóry [49]. Suchość skóry u pacjentów z PChN ze względu na to, iż po rozpoczęciu dializ występowała zdecydowanie częściej, cechowała się większym nasileniem, zajmowała większe obszary skóry w porównaniu z typową suchością, a w naskórku obserwowano swoiste, odmienne niż w populacji zdrowych osób w wieku podeszłym, zaburzenia lipidów naskórkowych, określane jest terminem *uraemic xerosis*. Ponadto w wielu badaniach *uraemic xerosis* jest wskazywana jako istotny czynnik mający wpływ na tzw. świąd mocznicowy [71,88,90]. Problem suchości skóry dotyczy również osób zdrowych. Szacuje się, iż występuje u 15-20% ogólnej populacji [82]. Jednak w odróżnieniu od „fizjologicznej” suchości skóry, *uraemic xerosis* zazwyczaj jest związana ze zmianami w głębszych warstwach naskórka (m.in. zanik gruczołów potowych i gruczołów łojowych, zaburzenia ich funkcji wydzielania zewnętrznego), które mogą zmniejszyć stopień nawilżenia skóry [71]. Inną przyczyną suchości skóry u pacjentów przewlekle dializowanych może być zaburzenie pH w warstwie rogowej [71]. Stwierdzono, iż w tej grupie chorych pH warstwy rogowej jest podwyższone, co może zaburzać aktywa-

cję proteaz i spowodować nieprawidłowe złuszczenie warstwy rogowej, a przez to prowadzić do uszkodzenia bariery skórnej u pacjentów [87,88].

Suchość skóry może spowodować upośledzenie jej funkcji ochronnych. Niektórzy autorzy, jak podano wyżej, sugerują jej związek ze świądem, co może usposabiać do drapania i uszkodzeń skóry z jej wszystkimi konsekwencjami somatycznymi, jak również być powodem odczucia dyskomfortu [39,61,71,79]. Wymienione czynniki uzasadniają leczenie zmniejszające suchość skóry. Zalecane są przede wszystkim emolienty, których celem jest utrzymanie odpowiedniego poziomu nawodnienia skóry. Wykazują działanie zmiękczające naskórek oraz zwiększają nawodnienie warstwy rogowej wraz z ograniczeniem przeskórkowej utraty wody.

ŚWIĄD U CHORYCH NA PChN

Świąd występujący u osób z upośledzeniem czynności nerek w przeszłości określano mianem świądu mocznikowego (*uremic pruritus*), niezależnie od stopnia dysfunkcji nerek. Zgodnie z powszechnie stosowaną definicją i klasyfikacją PChN [31], opracowaną w 2002 r. przez grupę roboczą Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI), działającą w USA w ramach National Kidney Foundation, mocznica (uremia) bądź schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease) jest najbardziej zaawansowanym stadiem PChN, wymagającym leczenia nerkozastępczego. Zmiany skórne, podobnie jak inne zmiany narządowe, występują również we wcześniejszych stadiach PChN, stąd świąd u pacjentów dotkniętych tym schorzeniem określany jest obecnie mianem świądu związanego z PChN (chronic kidney disease-associated pruritus) [41,54]. We wcześniej opublikowanych pracach określenie świądu mocznikowego było stosowane do opisu świądu zarówno u pacjentów dializowanych, jak i u chorych we wcześniejszych stadiach PChN, niewymagających leczenia nerkozastępczego [34,38,42,51]. Niektórzy autorzy dalej używają tej terminologii [45,61].

Świąd jest jednym z najbardziej charakterystycznych i uciążliwych objawów PChN niezależnie od jej przyczyny [40,41,61,68,79]. Nie stwierdza się go w ostrym uszkodzeniu nerek [64]. Świąd mocznikowy opisywany jest u chorych z PChN obu płci we wszystkich grupach wiekowych bez względu na rasę, ale jego nasilenie i lokalizacja są zróżnicowane [3,6,9,30,63,84]. Jest bardziej nasilony u kobiet po 45 r.ż. w porównaniu do mężczyzn w podobnym wieku i kobiet poniżej 45 r.ż. [30].

W przeszłości opisywano świąd aż u 86% pacjentów dorosłych w końcowym stadium PChN, wymagających leczenia nerkozastępczego [23,89]. Obecnie szacuje się go w granicach 20-50% [9,21,40], chociaż niektóre prace wykazują obecność świądu u 42-75% dorosłych z PChN [17,20,27,42,54]. Uzyskane dane są niejednokrotnie trudne do porównania z powodu stosowania różnych metod badawczych. W ocenie nasilenia świądu mogą być przydatne: wizualna skala analogowa (Visual Analo-

gue Scale, VAS), tzw. skala numeryczna (Numeric Rating Scale, NRS) [53,57,59] i Kwestionariusz Oceny Świądu. Kwestionariusz opracowano w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu [58]. Składa się z czterech komponentów oceniających różne aspekty świądu: rozległość, nasilenie, częstość występowania i zaburzenia snu nim spowodowane. Wykazuje istotną zależność z wizualną skalą analogową, jakością życia (DLQI), objawami depresyjnymi i poziomem stresu odczuwanego przez pacjenta (skala samooceny nasilenia stresu).

Pojedyncze prace dotyczą występowania świądu u dzieci z PChN [6,63,84]. W badaniach Wojtowicz-Prus i wsp. stwierdzono świąd u 20,8% chorych dzieci, w tym u 18,4% leczonych zachowawczo i u 23,5% dializowanych [84]. W innej pracy odnotowano świąd u 22,2% dzieci dializowanych otrzewnowo [63].

Świąd może się pojawić przed rozpoczęciem dializ, ale wówczas jego występowanie jest prawie dwa razy rzadsze [41,51]. Nie stwierdzono różnic częstości świądu w grupach chorych wyróżnionych ze względu na rodzaj dializoterapii, tj. u pacjentów dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych [8,41,72]. Większość badań nad świądem dotyczy chorych z PChN poddawanych przewlekłej hemodializie (HD). Odsetek chorych hemodializowanych, u których występuje świąd, waha się 40-70% [13,23,28,77,78,89]. Dane dotyczące zależności między zabiegiem HD, jego efektywnością a nasileniem i umiejscowieniem świądu u pacjentów dorosłych są zróżnicowane. W badaniach Dyachenko i wsp. [20] oraz Subach i wsp. [67] 70% pacjentów zgłaszało świąd w czasie i/lub między sesjami hemodializ. Intensywność świądu wahała się od łagodnej do ciężkiej. Czterdzieści pięć procent pacjentów odczuwało świąd w trzech lub więcej obszarach, a najczęstszą jego lokalizacją były plecy i kończyny dolne. Nie stwierdzono istotnych różnic wyników badań laboratoryjnych między osobami hemodializowanymi ze świądem i bez świądu. W innych badaniach wykazano, iż u znacznego odsetka chorych świąd pojawiał się w trakcie trwania dializ oraz w nocy [14,22,30]. Związek między nasileniem świądu a efektywnością dializy pozostaje przedmiotem dyskusji [14,17,28,90].

Charakterystyka świądu mocznikowego jest zatem złożona, może być ciągły bądź przerywany, uogólniony lub zlokalizowany [20,44,51]. Świąd uogólniony stwierdza się u 38,3-54,3% chorych [65,74]. Świąd zlokalizowany dotyczy skóry pleców, brzucha, ramion, przy czym umiejscowieniem najczęściej podawanym przez różnych autorów są plecy [9,45,51]. Zależnie od czasu trwania i intensywności świąd może w różny sposób wpływać na sen i nastrój pacjentów, a tym samym na jakość ich życia [12,39,61,81,90]. Uważa się, że świąd jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów hemodializowanych, co ma najprawdopodobniej związek z zaburzeniami snu u tych chorych [12]. Warto również podkreślić, iż świąd jest jednym z sześciu najczęstszych

objawów zgłaszanych przez dorosłych dializowanych (oprócz: zmęczenia, skurczy mięśni, duszności, bólów głowy, bólów stawów) [20].

Świąd bardzo rzadko dotyczy biorców przeszczepów nerek. Zaobserwowano powolne ustępowanie świądu po przeszczepie nerek, natomiast dializoterapia, będąca również metodą leczenia nerkozastępczego, nie powodowała trwałego ustąpienia świądu [9,69]. Podobnie Gilchrest i wsp. opisali ustąpienie objawów skórnych po udanym przeszczepie nerki [22]. Natomiast utrata przeszczepu powodowała nawrót świądu [30].

W każdym przypadku występowania świądu u pacjentów z PChN należy wykluczyć inne, poza mocznicowymi, potencjalne przyczyny świądu. Może być spowodowany stosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych (m.in. kaptopryl, nifedypina, prazosyna), jak również H2-blokerów (ranitydyna) [26,30,61,72]. Choroby skórne (m.in. świerzb), zaburzenia endokrynne, neurologiczne, hematologiczne, chłoniaki, schorzenia wątroby i dróg żółciowych oraz ciąża mogą być również przyczyną świądu [40,41,61,72,79]. Świąd u pacjentów hemodializowanych z pierwszorazowym użyciem dializatora może być wywołany reakcją alergiczną na błony dializatora [60]. Zatem diagnostyka świądu związanego z PChN wciąż pozostaje wyzwaniem. Wielu chorych, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach PChN (IV-V) cierpi z powodu schorzeń współistniejących, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, schorzenia wątroby, przyjmując wiele leków, co musi być uwzględnione w postępowaniu diagnostycznym. W niektórych przypadkach lokalizacja i kliniczna charakterystyka świądu mocznicowego mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej.

PATOGENEZA ŚWIĄDU ZWIĄZANEGO Z PChN

Przyczyna świądu u pacjentów z PChN nie została do tej pory jednoznacznie określona. W ciągu ostatnich 20-30 lat wysunięto wiele hipotez. Wskazywano zwłaszcza na: zmiany związane z suchością skóry, zatrucie mocznicowe, zaburzenia równowagi jonów dwuwartościowych, proliferację komórek tucznych z jednoczesnym wzrostem stężenia histaminy, obniżone stężenie witaminy D, zaburzenia lipidowe w skórze, nadczynność przytarczyc, zaburzenia aktywności tryptazy i chymazy, zaburzenia neurogenne oraz zaburzenia ekspresji receptorów opioidowych [9,10,16,20,72].

Ważną rolę w powstawaniu świądu odgrywa suchość skóry, obserwowana u osób z PChN. Dowodzą tego badania, w których stwierdzono, iż świąd skóry jest silniejszy w okolicach, gdzie skóra jest sucha. Szacuje się, że średnio lub mocno nasiloną suchość skóry powoduje wzrost nasilenia świądu mocznicowego do 50-100%. W badaniach Mortona i wsp. [44] świąd odnotowano u 16% pacjentów bez cech suchości skóry i u 29% osób ze średnio lub bardzo nasiloną suchością skóry, podobne obserwacje przedstawił Szepietowski i wsp. [70]. Również w badaniu Balaskasa i wsp. świąd był rzadszy w gru-

pie chorych bez nadmiernej suchości skóry niż w grupie pacjentów ze średnio lub bardzo nasiloną suchością skóry [8]. Wydaje się, że suchość skóry nie jest jedynym zjawiskiem odpowiedzialnym za świąd u pacjentów z PChN, lecz być może obniża próg czucia świądu, zwiększając tym samym jego częstość i nasilenie [41,61,72].

Serotonina i histamina są uważane za mediatory świądu mocznicowego [7,41,48]. Histamina jest uwalniana z komórek tucznych. Pełni główną rolę mediatora świądu w takich schorzeniach, jak mastocytoza i pokrzywka. Dominujące znaczenie w odczuwaniu świądu mają receptory H1, ale pewna rola przypisywana jest także receptorom H2, H3 i H4. Stwierdzono, że antagoniści receptora H1 znacząco obniżają odczucie świądu [52,65]. Wykazano, że w przypadku świądu histaminozależnego największe zastosowanie mają leki antyhistaminowe drugiej generacji i nowsze. Ich skuteczność jest podobna do leków antyhistaminowych pierwszej generacji, natomiast działania niepożądane są rzadsze. W przypadkach, w których histamina nie jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie świądu, lepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się stosując leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji ze względu na ich sedatywne działanie. Za tym, że histamina pełni istotną rolę mediatora świądu mocznicowego, przemawia zwiększone jej stężenie we krwi u osób z PChN [13]. Jednak nie koreluje ono z nasileniem świądu mocznicowego [48]. Ponadto terapia lekami antyhistaminowymi przynosi tylko minimalną poprawę lub w ogóle nie jest skuteczna w redukcji świądu u niektórych chorych z PChN [41,51].

Innym możliwym mediatorem świądu mocznicowego jest serotonina, jej zwiększone stężenie odnotowano we krwi chorych dializowanych [33,55], jednak przeprowadzone do tej pory badania nie pozwalają jednoznacznie określić jej roli w patogenezie świądu mocznicowego [72,73]. Działanie serotoniny może być zarówno obwodowe, jak i ośrodkowe, może bezpośrednio pobudzać zakończenia nerwowe w skórze i doprowadzać do powstania świądu. Działanie obwodowe również jest związane z aktywacją mastocytów i uwolnieniem histaminy [35,38]. W ośrodkowym układzie nerwowym serotonina działa przez układ opioidowy [62]. U pacjentów leczonych ondansetronem (silnie działającym antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₃) obserwuje się istotne zmniejszenie nasilenia świądu. Wykazano również obniżenie stężeń histaminy i serotoniny w osoczu podczas leczenia ondansetronem, co może sugerować, że substancje te odgrywają istotną rolę w etiologii świądu mocznicowego [7,66]. Jednak w badaniu Weisshaar i wsp. zastosowanie leków selektywnie blokujących receptory 5-HT₃ okazało się nieskuteczne w redukcji świądu mocznicowego [79].

Matsumoto i wsp. stwierdzili znacznie większą liczbę komórek tucznych w skórze pacjentów hemodializowanych niż w grupie kontrolnej i zasugerowali, że one, i w ich następstwie zwiększone uwalnianie histaminy, są odpowiedzialne za świąd mocznicowy u hemodializowa-

nych [35,38]. W patogenezie świądu w omawianej grupie chorych może uczestniczyć tryptaza, uwalniana również z komórek tucznych. U 90,3% pacjentów dializowanych wykazano jej podwyższone stężenie we krwi, korelujące z intensywnością świądu [18]. Inne wyniki opisali Klein i wsp. [35], którzy nie stwierdzili znaczących różnic w liczbie komórek tucznych w skórze u pacjentów hemodializowanych ze świądem i bez świądu. Kinurenina i jej metabolity, podobnie jak serotonina, były również brane pod uwagę w patogenezie świądu mocznicowego. Myśliwiec i wsp. [46] badali stężenie kinureniny i wybranych metabolitów u pacjentów hemodializowanych zgłaszających świąd i bez świądu. Wykazano istotnie wyższe stężenie kinureniny w osoczu pacjentów hemodializowanych zgłaszających świąd o znacznym nasileniu w porównaniu do chorych ze świądem o nasileniu umiarkowanym i łagodnym.

Na powstawanie świądu mocznicowego mogą wpływać: parathormon (PTH), jony wapnia, magnezu i fosforany. W większości dotychczas przeprowadzonych badań wykazano znamiennej korelację między świądem a podwyższonym stężeniem PTH, wapnia i fosforu w surowicy [11,16,43,73,89]. W przypadku chorych z objawami wtórnej nadczynności przytarczyc znaczne złagodzenie świądu zaobserwowano po paratyroidektomii [16]. Tapia [74] zasugerował, że świąd w PChN może wynikać z zaburzenia procesów metabolicznych i/lub gospodarki hormonalnej. Podwyższone stężenie jonów wapnia może mieć wpływ na powstawanie świądu mocznicowego także z powodu degranulacji mastocytów, których zwiększoną liczbę wykazano w skórze osób dializowanych. Jednak obserwowany przez niektórych autorów brak korelacji między stężeniem hormonu przytarczyc, wapnia, fosforu, a nasileniem świądu mocznicowego może sugerować istnienie innych ważnych czynników w patogenezie świądu mocznicowego [51,56].

Niejednorodnie obserwowane dotyczą także magnezu; podwyższone stężenie jonów magnezu w surowicy stwierdzono u pacjentów dializowanych, a jego obniżenie powodowało ustąpienie świądu [24]. Jednak Carmichael i wsp. [11] nie zaobserwowali zmniejszenia świądu u pacjentów hemodializowanych przy obniżonym stężeniu magnezu. Odnotowano ponadto, że w przypadku jonów dwuwartościowych (wapnia, magnezu, fosforanów) jedynie ich bardzo duże stężenia miały związek z występowaniem świądu mocznicowego [13,73].

Inni autorzy obserwowali obniżone stężenie cynku u pacjentów mocznicowych [41,61]. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cynk ma m.in. hamujący wpływ na uwalnianie histaminy z komórek tucznych. U pacjentów ze świądem wykazano we krwi niższe stężenie cynku oraz zwiększone stężenie histaminy [60]. Po doustnej suplementacji cynkiem zauważono zmniejszenie nasilenia świądu z towarzyszącym wzrostem stężenia cynku i zmniejszeniem stężenia histaminy, co może sugerować udział niedoboru cynku w patogenezie świądu mocznicowego. Świąd mocznicowy może być związany również

z zaburzonym klirensiem białek średnio cząsteczkowych, których kumulacja może doprowadzić do neuropatii obwodowej, występującej u osób dializowanych [62,72].

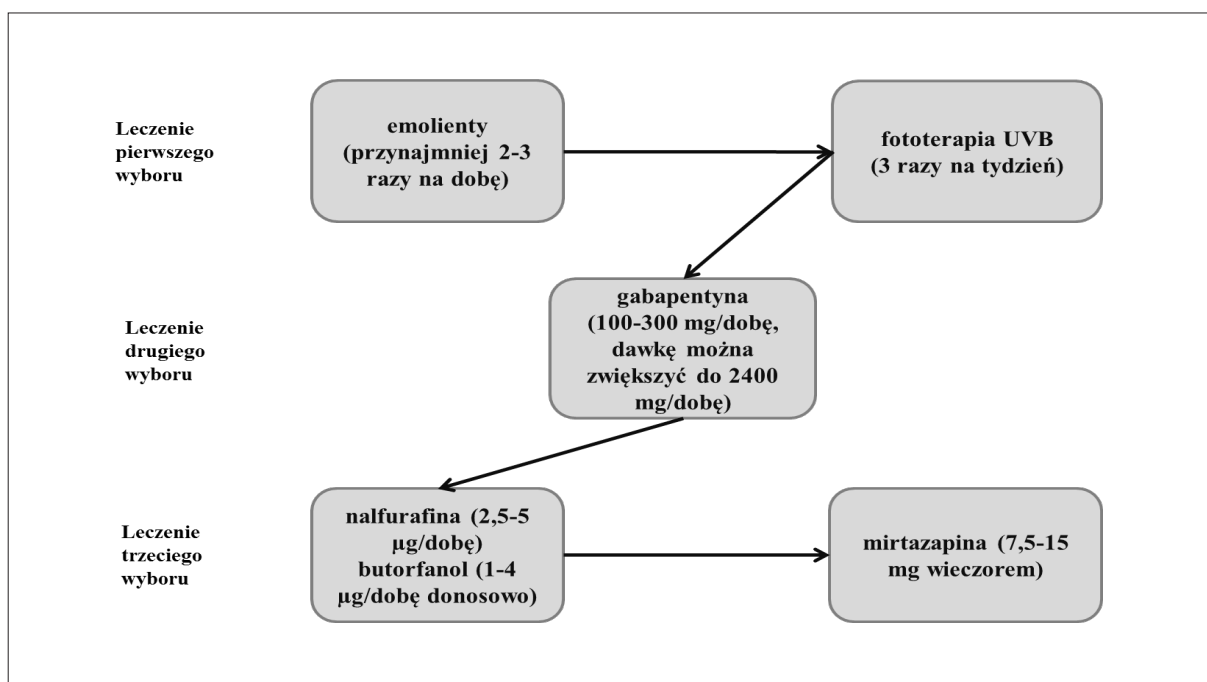
W patogenezie świądu mocznicowego znaczącą rolę odgrywają opioidy. Peptydy opioidowe uczestniczą w mediowaniu świądu głównie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [62]. Pobudzenie receptorów μ -opioidowych powoduje powstanie świądu, natomiast aktywacja receptorów κ -opioidowych znosi jego odczucie [41,62]. Dowodem na to jest znaczna redukcja świądu mocznicowego po zastosowaniu agonisty receptorów κ -opioidowych (nalfurafina), natomiast jego nasilenie po użyciu agonisty receptorów opioidowych μ (morfina) [37,80]. Opioidy mogą modulować uczucie świądu oddziałując bezpośrednio na zakończenia nerwowe w skórze. Stwierdzono, że fotochemioterapia przywraca prawidłową proporcję receptorów opioidowych wraz ze zmniejszeniem świądu. Opioidy jednak tylko pośredniczą w przekazywaniu impulsu świądowego do mózgu. Nie są pierwotnymi mediatorami świądu mocznicowego, gdyż nie wykazano, aby stężenie β -endorfiny w osoczu chorych korelowało z nasileniem tego objawu. Występowanie świądu u dializowanych może być związane z nieprawidłowym unerwieniem skóry, w której stwierdzono zmniejszenie całkowitej liczby zakończeń nerwowych [75]. Do innych sugerowanych mediatorów świądu należy acetylocholina. Stymuluje w skórze wrażliwe i niewrażliwe na histaminę włókna C. Śródskórna iniekcja acetylocholiny u ludzi zdrowych wywołuje odczucie bólu [22], natomiast u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry generuje świąd [72].

Neuropeptydy mogą indukować tzw. neurogenny stan zapalny skóry [16,62,65]. Są istotnym elementem w patogenezie wielu chorób skóry. Syntetyzowane w zwojach grzbietowych korzeni tylnych rdzenia kręgowego są antydromowo transportowane do zakończeń nerwowych w skórze. W zdrowej skórze większość włókien nerwowych zawierających neuropeptydy jest umiejscowiona wokół naczyń krwionośnych, przydatków skórnych oraz w warstwie brodawkowej skóry właściwej. Najczęściej zawierają substancję P, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP; calcitonin gene-related peptide), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP; vasoactive intestinal peptide), neuropeptyd Y, galaninę, somatostatynę bradykininę, neurokininę A, neurotensynę oraz GRPR (gastrin releasing peptide receptor). Gwałtowne uwolnienie substancji P z zakończeń nerwowych powoduje miejscowo powstanie obrzęku, rumienia oraz świądu. Podobne działanie występuje po śródskórnym podaniu substancji P. Jest to związane z pobudzeniem komórek tucznych do uwolnienia histaminy oraz czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α ; tumor necrosis factor α). Koncepcja patofizjologiczna świądu wywołana przez neuropeptydy oparta jest na nierównowadze ich ekspresji w skórze [62].

W powstawaniu świądu mocznicowego mogą uczestniczyć także bradykinina, interleukiny, proteazy, prosta-

noidy, leukotrieny, endotelina czy endokannabinoidy. Bradykinina oddziałuje z receptorami bradykininowymi B1 i B2 [10,40,48,65]. Uczula także zakończenia nerwowe na działanie innych bodźców świądotwórczych. Może nasilać neurogenny stan zapalny skóry przez degranulację komórek tucznych [77]. W indukcji świądu podkreśla się rolę interleukin, zwłaszcza IL-2, która podawana śródskórnio wywołuje silny świąd [41]. Zastosowanie miejscowo takrolimusu hamuje różnicowanie limfocytów Th1, powodując zmniejszenie wydzielania IL-2 [19]. Bradykinina potęguje działanie świądotwórcze IL-2. Pewną rolę w wywoływaniu świądu mogą pełnić także IL-6 i IL-31. W powstawaniu świądu mogą pośredniczyć proteazy. Powodują degranulację wielu mediatorów świądu oraz mogą indukować świąd i stan zapalny w skórze przez aktywację swoistych receptorów, tzw. PAR. Uwalniania z mastocytów tryptaza i proteazy bakterii mogą spowodować świąd przez wywoływanie neurogennego stanu zapalnego, będącego wynikiem pobudzenia receptorów PAR2 [18,38]. Ze względu na to, iż receptory PAR2 są obecne w zakończeniach nerwowych, uważa się, że proteazy mogą również bezpośrednio powodować świąd aktywując swoiste nerwy czuciowe. W chwili pobudzenia receptor PAR2 zostaje nieodwracalnie zmieniony. Wydaje się, że mechanizm ten dobrze wyjaśnia powstawanie świądu przewlekłego. Obecność receptorów PAR2 wykazano także w ośrodkowym układzie nerwowym, co sprawia że proteazy mogą również uczestniczyć w przesyłaniu bodźca świądowego do kory mózgowej. Funkcją modulującą odczuwanie świądu pełnią prostaglandyny [15]. Prostaglandyna E1 (PGE1) obniża próg świądowy histaminy i nasila jej świądowe działanie, natomiast

PGE2 powoduje, zależne od dawki, rozszerzenie naczyń oraz niewielki świąd i ból. Prostaglandyna D2 (PGD2) wykazuje działanie przeciwświądowe. Tromboksan A2 również pełni istotną rolę w generowaniu świądu. Syntetyzowany przez komórki naskórka pobudza receptory czuciowe w skórze, indukując świąd aktywuje powiązane z białkiem G receptory prostanoidowe (TP; termed prostanoid receptor). Znaczenie leukotrienów w świądzie nie jest w pełni poznane, prawdopodobnie również uczestniczą w generowaniu świądu. Endokannabinoidy wykazują działanie przeciwświądowe. Agoniści receptorów kannabinoidowych hamują świąd i rozszerzenie naczyń wywołane histaminą. Endotelina powoduje natomiast powstanie świądu przez bezpośrednie pobudzenie zakończeń nerwowych w skórze mających receptory endoteliny. Endowanioloidy (agoniści receptora TRPV-1; transistent receptor potential vanilloid-1) są grupą różnych związków, których cechą wspólną jest pobudzenie receptora waniloidowego TRPV-1, należącego do rodziny receptorów będących kanałami wapniowymi reagującymi na różne bodźce. W wyniku pobudzenia TRPV-1 dochodzi do gwałtownego zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, co początkowo pobudza zakończenia nerwowe i wywołuje świąd lub ból. Długotrwałe pobudzenie TRPV-1 powoduje jednak desensytyzację aferentnych zakończeń nerwowych i przez to działa przeciwświądowo. Wczesne pobudzenie TRPV-1 na komórkach nieneuronalnych uwalnia wiele mediatorów świądotwórczych, natomiast długotrwała stymulacja TRPV-1 prowadzi do desensytyzacji komórek nieneuronalnych i działa przeciwświądowo. Lekiem pobudzającym receptory TRPV-1 jest kapsaicyna [72].



Ryc. 1. Algorytm leczenia świądu u chorych na PChN [71]

LECZENIE ŚWIAĐU ZWIĄZANEGO Z PChN

Postępowanie terapeutyczne jest niezwykle trudne ze względu na nie w pełni poznaną patogenezę świądu mocznicowego oraz liczne potencjalne przyczyny. W leczeniu świądu związanego z PChN stosuje się różnorodne preparaty miejscowe oraz leki ogólne. Ponadto każdy pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności noszenia lekkiej przewiewnej odzieży, unikania gorących kąpeli, alkoholu oraz ostrych potraw. Zalecane jest nawilżanie pomieszczeń oraz unikanie kontaktu z wełną i sierścią zwierząt. Algorytmy leczenia świądu w PChN zmieniały się w ostatnich latach. Obecnie zalecany algorytm przedstawiono na ryc. 1 [71].

W pierwszej kolejności powinny być stosowane emolienty, zwłaszcza u pacjentów z cechami suchości skóry. Dostępnych jest wiele preparatów o działaniu nawilżającym i natłuszczającym skórę. Wśród nich najczęściej są stosowane preparaty zawierające 5 lub 10% mocznik oraz umożliwiające regenerację lipidów naskórkowych [40,41,71,72,82]. W celu dobrania preparatu odpowiedniego dla pacjenta, zaleca się wypróbowanie kilku z nich. Pomocne w zmniejszeniu suchości skóry mogą być również kąpiele olejowe (w naturalnych lub mineralnych olejach).

W razie nieskuteczności emolientów lub jedynie częściowej redukcji świądu, zaleca się fototerapię za pomocą światła UVB [72]. Metoda okazuje się skuteczna u znacznej grupy pacjentów [41]. Z obserwacji wynika, iż naświetlania szerokim spektrum UVB wydają się bardziej skuteczne niż w przypadku naświetlań wąskim spektrum UVB [29]. W badaniu z zastosowaniem wąskiego spektrum UVB u pacjentów ze świądem mocznicowym zaobserwowano co prawda zmniejszenie nasilenia świądu, ale także dość szybkie nawroty dolegliwości [1]. Jeśli powyższe postępowanie jest nieskuteczne, należy rozważyć podanie gabapentyny lub pregabaliny [5,25,44,47,56]. Zalecana początkowa dawka doustna gabapentyny to 100 mg/dobę, która może być stopniowo zwiększana zazwyczaj do 300-900 mg/dobę [72]; dawka pregabaliny: 50-75 mg/dobę, zwiększana do 300 mg/dobę. W badaniach Raynera i wsp. przeprowadzonych u chorych dializowanych stwierdzono, że w przypadkach nieskuteczności leczenia gabapentyną lub nietolerancji leku, korzystne efekty występują po zmianie leku na pregabalinę [56]. Gdy leczenie świądu mocznicowego nadal jest nieskuteczne, należy rozważyć podanie agonistów receptorów opioidowych: nalfurafina [80] (selektywny agonista receptora κ -opiodowego) w dawce doustnej 2,5-5 μ g/dobę lub butorfanol (agonista receptorów κ -opiodowego i σ -opiodowego) w dawce 1-4 mg/dobę donosowo [72]. Jeśli żadne z tych postępowania nie przyniesie rezultatu, do leczenia można włączyć mirtazapinę – lek przeciwdepresyjny o działaniu nora-

adrenergicznym i swoście serotonergicznym, mający także pewne działanie przeciwhistaminowe [72]. Proponowaną dawką leku jest 7,5-15 mg wieczorem. Nie wykazano jednak skuteczności tego leku w badaniach porównawczych, co sprawia, że powinien być zastosowany dopiero w przypadku braku skuteczności innych metod terapii świądu mocznicowego [72]. Należy podkreślić, że ocenę skuteczności zastosowania określonego preparatu można przeprowadzić po minimum 2-tygodniowym regularnym stosowaniu go przez pacjenta.

Dane literaturowe sugerują przydatność również innych preparatów w leczeniu świądu u chorych z PChN. Chen i wsp. [15] w badaniach randomizowanych udokumentowali skuteczność kremu z 2,2% kwasem α -linolenowym. Korzystny efekt terapeutyczny ma być związany z powstawaniem prostaglandyn o działaniu przeciwzapalnym. Zmniejszenie świądu mocznicowego wykazano również po miejscowym stosowaniu preparatów zawierających endokannabinoidy [72]. Dawniej w terapii świądu mocznicowego zalecano kapsaicynę. Mimo iż zmniejszała nasilenie świądu, stosowanie jej było ograniczone do pewnych okolic ciała, natomiast świąd mocznicowy często jest uogólniony. W początkowym etapie stosowania wywoływała uczucie pieczenia w miejscu aplikacji. Zalecano również stosowanie miejscowo takrolimusu oraz systemowo ondasetronu [19,65]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwości stosowania sertraliny, leku przeciwdepresyjnego, inhibitora zwrotnego wychwytu serotoniny, w leczeniu ciężkiego świądu u chorych dializowanych [41,64]. Wymagane są jednak dodatkowe, kontrolowane badania w celu potwierdzenia skuteczności tych preparatów w leczeniu świądu mocznicowego [41,72].

PODSUMOWANIE

Suchość i świąd skóry są istotnymi problemami chorych na PChN. Wydaje się, że są niedoceniane przez nefrologów. Zmiany skórne są częstsze i o większym nasileniu w grupie dializowanych, niezależnie od rodzaju dializy, w porównaniu do leczonych zachowawczo. Tym niemniej mogą występować już we wcześniejszych aniżeli wymagających leczenia nerkozastępczego stadiach zaawansowania PChN i być bardzo dokuczliwe dla chorych. Już wówczas powinny być uwzględniane jako element postępowania terapeutycznego w celu zapobiegania progresji zmian i poprawy jakości życia pacjentów. Leczenie świądu związanego z PChN jest trudne. Przyczyna świądu w tej grupie pacjentów nie została do tej pory określona. Wiele czynników i mechanizmów patogenetycznych branych jest pod uwagę, co utrudnia opracowanie skutecznego postępowania terapeutycznego. Obecnie zalecane jest w leczeniu podejście etapowe. W każdym przypadku niezbędna jest indywidualizacja terapii.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ada S., Seçkin D., Budakoğlu 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
- [2] Akiyama T., Carstens M.I., Carstens E.: Enhanced scratching evoked by PAR-2 agonist and 5-HT but not histamine in a mouse model of chronic dry skin itch. *Pain*, 2010; 151: 378-383
- [3] Amatya B., Agrawal S., Dhali T., Sharma S., Pandey S.S.: Pattern of skin and nail changes in chronic renal failure in Nepal: a hospital-based study. *J. Dermatol.*, 2008; 35: 140-145
- [4] Anderson C.K.: Asteatotic eczema. *E. Med. J.*, 2002; 538
- [5] Aperis G., Paliouras C., Zervos A., Arvanitis A., Alivannis P.: The use of pregabalin in the treatment of uremic pruritus in haemodialysis patients. *J. Ren. Care*, 2010; 36: 180-185
- [6] Attia E.A., Hassan S.I., Youssef N.M.: Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case-controlled study. *Int. J. Dermatol.*, 2010; 49: 1024-1030
- [7] Balaskas E.V., Bamihis G., Karamouzis M., Voyiatzis G., Tourkantonis A.: Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron*, 1998; 78: 395-402
- [8] Balaskas E., Chu M., Uldall R.P., Gupta A., Oreopoulos D.G.: Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 1993; 13 (Suppl. 2): S527-S532
- [9] Berger T.G., Steinhoff M.: Pruritus and renal failure. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2011; 30: 99-100
- [10] Biró T., Ko M.C., Bromm B., Wei E.T., Bigliardi P., Siebenhaar F., Hashizume H., Misery L., Bergasa N.V., Kamei C., Schouenborg J., Rostermann D., Szabó T., Maurer M., Bigliardi-Qi M. i wsp.: How best to fight that nasty itch – from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp. Dermatol.*, 2005; 14: 225-240
- [11] Carmichael A.J., Dickinson F., McHugh M.I., Martin A.M., Farrow M.: Magnesium free dialysis for uraemic pruritus. *BMJ*, 1988; 297: 1584-1585
- [12] Carmichael A.J., McHugh M.I., Martin A.M.: Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet*, 1991; 337: 1225-1226
- [13] Carmichael A.J., McHugh M.I., Martin A.M.: Itch unrelated to adequacy of haemodialysis. *Br. J. Dermatol.*, 1992; 126: 95
- [14] Carmichael A.J., McHugh M.M., Martin A.M., Farrow M.: Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br. Med. J.*, 1988; 296: 1575
- [15] 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
- [16] 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
- [17] Dar N.R., Akhter A.: Clinical characteristics of uremic pruritus in patients undergoing haemodialysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2006; 16: 94-96
- [18] Dugas-Breit S., Schöpf P., Dugas M., Schiffel H., Ruëff F., Przybilla B.: 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
- [19] Duque M.I., Yosipovitch G., Fleischer A.B. Jr., Willard J., Freedman B.I.: Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 52: 519-521
- [20] Dyachenko P., Shustak A., Rozenman D.: Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int. J. Dermatol.*, 2006; 45: 664-667
- [21] Feramisco J.D., Berger T.G., Steinhoff M.: Innovative management of pruritus. *Dermatol. Clin.*, 2010; 28: 467-478
- [22] Gilchrist B.A., Rowe J.W., Mihm M.C. Jr.: Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet*, 1980; 2: 1271-1275
- [23] Goicoechea M., de Sequera P., Ochando A., Andrea C., Caramelo C.: Uremic pruritus: an unresolved problem in hemodialysis patients. *Nephron*, 1999; 82: 73-74
- [24] Graf H., Kovarik J., Stummvoll H.K., Wolf A.: Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br. Med. J.*, 1979; 2: 1478-1479
- [25] Gunal A.I., Ozalp G., Yoldas T.K., Gunal S.Y., Kirciman E., Celiker H.: Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 3137-3139
- [26] Gupta A.K., Gupta M.A., Cardella C.J., Haberman H.F.: Cutaneous associations of chronic renal failure and dialysis. *Int. J. Dermatol.*, 1986; 25: 498-504
- [27] Heisig M., Reich A., Szepletowski J.C.: Is uremic pruritus still an important clinical problem in maintenance hemodialysis patients? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016; 30: e198-e199
- [28] Hiroshige K., Kabashima N., Takasugi M., Kuroiwa A.: Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 25: 413-419
- [29] Hsu M.M., Yang C.C.: Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br. J. Derm.*, 2003; 149: 888-889
- [30] Jamal A., Subramanian P.T.: Pruritus among end-stage renal failure patients on hemodialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2000; 11: 181-185
- [31] K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39 (Suppl. 1): S1-S266
- [32] Kato A., Hamada M., Maruyama T., Maruyama Y., Hishida A.: Pruritus and hydration state of stratum corneum in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2000; 20: 437-442
- [33] Kerr P.G., Argiles A., Mion C.: Whole blood serotonin levels are markedly elevated in patients on dialytic therapy. *Am. J. Nephrol.*, 1992; 12: 14-18
- [34] Khanna D., Singal A., Kalra O.P.: Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. *Postgrad. Med. J.*, 2010; 86: 641-647
- [35] Klein L.R., Klein J.B., Hanno R., Callen J.P.: Cutaneous mast cell quantity in pruritic and nonpruritic hemodialysis patients. *Int. J. Dermatol.*, 1988; 27: 557-559
- [36] Kolla P.K., Desai M., Pathapati R.M., Mastan Valli B., Pentylala S., Madhusudhan Reddy G., Vijaya Mohan Rao A.: Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *ISRN Dermatol.*, 2012; 2012: 679619
- [37] Kumagai H., Ebata T., Takamori K., Muramatsu T., Nakamoto H., Suzuki H.: Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 1251-1257
- [38] Matsumoto M., Ichimaru K., Horie A.: Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin. Nephrol.*, 1985; 23: 285-288
- [39] Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W., de Haan R.J., Boeschoten

- E.W., Krediet R.T.: Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 1163-1170
- [40] Mettang M., Weisshaar E.: Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett.*, 2010; 15: 1-5
- [41] Mettang T., Kremer A.E.: Uremic pruritus. *Kidney Int.*, 2015; 87: 685-691
- [42] Mistik S., Utas S., Ferahbas A., Tokgoz B., Unsal G., Sahan H., Ozturk A., Utas C.: An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006; 20: 672-678
- [43] Momose A., Kudo S., Sato M., Saito H., Nagai K., Katabira Y., Funyu T.: Calcium ions are abnormally distributed in the skin of hemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 2061-2066
- [44] Morton C.A., Lafferty M., Hau C., Henderson I., Jones M., Lowe J.G.: Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 2031-2036
- [45] Myśliwiec H., Flisiak I., Myśliwiec P., Myśliwiec P., Myśliwiec M., Chodyncka B.: Obraz kliniczny świądu mocznicowego u chorych dializowanych. *Dermatol. Klin.*, 2007; 9: 213-216
- [46] Myśliwiec H., Pawlak D.A., Flisiak I., Myśliwiec P., Myśliwiec M., Chodyncka B.: Wybrane metabolity kinurenyliny a świąd mocznicowy. *Przegl. Dermatol.*, 2008; 95: 33-36
- [47] Naini A.E., Harandi A.A., Khanbabapour S., Shahidi S., Seirafiyah S., Mohseni M.: Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2007; 18: 378-381
- [48] Narita I., Alchi B., Omori K., Sato F., Ajiro J., Saga D., Kondo D., Skatsume M., Maruyama S., Kazama J.J., Akazawa K., Gejyo F.: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2006; 69: 1626-1632
- [49] Onelmis H., Sener S., Sasmaz S., Ozer A.: Cutaneous changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 2012; 31: 286-291
- [50] Ostlere L.S., Taylor C., Baillod R., Wright S.: Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994; 9: 1302-1304
- [51] Patel T.S., Freedman B.I., Yosipovitch G.: An update on pruritus associated with CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007; 50: 11-20
- [52] Paus R., Schmelz M., Biró T., Steinhoff M.: Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1174-1186
- [53] Phan N.Q., Blome C., Fritz F., Gerss J., Reich A., Ebata T., Augustin M., Szepietowski J.C., Ständer S.: Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm. Venereol.*, 2012; 92: 502-507
- [54] Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J., Akizawa T., Asano Y., Keen M.L., Saran R., Mendelssohn D.C., Young E.W., Port F.K.: Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 3495-3505
- [55] Ponticelli C., Bencini P.L.: Uremic pruritus: a review. *Nephron*, 1992; 60: 1-5
- [56] Rayner H., Baharani J., Smith S., Suresh V., Dasgupta I.: Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin. Pract.*, 2012; 122: 75-79
- [57] Reich A., Heisig M., Phan N.Q., Taneda K., Takamori K., Takeuchi S., Furue M., Blome C., Augustin M., Ständer S., Szepietowski J.C.: Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm. Venereol.*, 2012; 92: 497-501
- [58] Reich A., Mędrek K., Szepietowski J.C.: Four-item itch questionnaire – validation of questionnaire. *Przegl. Dermatol.*, 2012; 99: 600-604
- [59] Reich A., Szepietowski J.C.: Diagnostic procedures of itch. *Curr. Probl. Dermatol.*, 2016; 50: 24-28
- [60] Sanada S., Kuze M., Yoshida O.: Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels. *Hinyokika Kiyo*, 1987; 33: 1955-1960
- [61] Scherer J.S., Combs S.A., Brennan F.: Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2017; 69: 117-128
- [62] Scholzen T., Armstrong C.A., Bunnett N.W., Luger T.A., Olerud J.E., Ansel J.C.: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp. Dermatol.*, 1998; 7: 81-96
- [63] Senturk N., Ozkaya O., Aytekin S., Bek K., Açikgöz Y., Aydin F., Bek Y., Turanlı A.Y.: Characteristics of pruritus in children on peritoneal dialysis. *Nephron Clin. Pract.*, 2008; 109: c168-c172
- [64] 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
- [65] Stahle-Bäckdahl M.: Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm. Venereol. Suppl.*, 1989; 145: 1-38
- [66] Ständer S., Böckenholt B., Schürmeyer-Horst F., Weishaupt C., Heuft G., Luger T.A., Schneider G.: 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
- [67] Subach R.A., Marx M.A.: Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren. Fail.*, 2002; 24: 609-614
- [68] Suseł J., Batorycka-Baran A., Reich A., Szepietowski J.C.: Uraemic pruritus markedly affects the quality of life and depressive symptoms in haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Acta Derm. Venereol.*, 2014; 94: 276-281
- [69] Suthanthiran M., Strom T.B.: Renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 365-376
- [70] Szepietowski J.: Selected elements of the pathogenesis of pruritus in haemodialysis patients. *Med. Sci. Monit.*, 1996; 2: HY343-HY347
- [71] Szepietowski J., Reich A.: Świąd. Patomechanizm, klinika, leczenie. *Termedia Wydawnictwa Medyczne*, Poznań, 2010
- [72] Szepietowski J.C., Reich A., Schwartz R.: Uraemic xerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19: 2709-2712
- [73] Szepietowski J., Sikora M., Kusztal M., Salomon J., Magott M., Szepietowski T.: Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J. Dermatol.*, 2002; 29: 621-627
- [74] Tapia L.: Pruritus on hemodialysis. *Int. J. Dermatol.*, 1979; 18: 217-218
- [75] Thomas E.A., Pawar B., Thomas A.: A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.*, 2012; 22: 116-120
- [76] Udayakumar P., Balasubramanian S., Ramalingam K.S., Lakshmi C., Srinivas C.R., Mathew A.C.: Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2006; 72: 119-125
- [77] Virga G., Visentin I., La Milia V., Bonadonna A.: Inflammation and pruritus in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2164-2169
- [78] Weiss M., Mettang T., Tschulena U., Passlick-Deetjen J., Weisshaar E.: Prevalence of chronic itch and associated factors in haemo-

dialysis patients: a representative cross-sectional study. *Acta Derm. Venereol.*, 2015; 95: 816-821

[79] Weisshaar E., Dalgard F.: Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm. Venereol.*, 2009; 89: 339-350

[80] Wikström B.: Itchy skin - a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22 (Suppl. 5): v3-v7

[81] Wikström B., Gellert R., Ladefoged S.D., Danda Y., Akai M., Ide K., Ogasawara M., Kawashima Y., Ueno K., Mori A., Ueno Y.: κ -opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 3742-3747

[82] Wojnowska D., Chodorowska G., Juszkiewicz-Borowiec M.: Suchość skóry - patogenezę, klinika i leczenie. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2003; 20: 98-105

[83] Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A., Zachwieja K., Miklaszewska M., Szczepańska M., Szepietowski J.C.: Disturbed skin barrier in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, 2015; 30: 333-338

[84] Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A., Zachwieja K., Miklaszewska M., Szczepańska M., Szepietowski J.C.: Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta. Derm. Venereol.*, 2016; 96: 938-942

[85] Yosipovitch G.: Dry skin and impairment of barrier function associated with itch - new insights. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2004; 26: 1-7

[86] Yosipovitch G., Duque M.I., Patel T.S., Ishiui Y., Guzman-Sanchez D.A., Dawn A.G., Freedman B.I., Chan Y.H., Crumrine D., Elias P.M.: Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 3268-3272

[87] Yosipovitch G., Reis J., Tur E., Sprecher E., Yarnitsky D., Boner G.: Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br. J. Dermatol.*, 1995; 133: 561-564

[88] Yosipovitch G., Tur E., Morduchowicz G., Boner G.: Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; 8: 1129-1132

[89] Young A.W.Jr., Sweeney E.W., David D.S., Cheigh J., Hochgelerenl E.L., Sakai S., Stenzel K.H., Rubin A.L.: Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N.Y. State J. Med.*, 1973; 73: 2670-2674

[90] 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

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.