

© М.М.Волков, В.А.Добронравов, 2006  
УДК 616.63-008.6-08.357-06:616-009.613.7

*М.М. Волков, В.А. Добронравов*

## УРЕМИЧЕСКИЙ ЗУД У БОЛЬНЫХ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

*M.M. Volkov, V.A. Dobronravov*

## UREMIC PRURITUS IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** уремический зуд, гемодиализ, лечение.

**Key words:** uremic pruritus, hemodialysis, treatment.

Зуд является одним из самых мучительных симптомов уремии. Он отмечается весьма часто в додиализном периоде и во время диализного лечения. Зуд может вызывать бессонницу, депрессию, невротизацию, снижать качество жизни и даже приводить к суициду. Постоянное расчесывание приводит к вторичным кожным изменениям и инфекционным осложнениям. Продолжается поиск причинного фактора уремического зуда. Создано много концепций его возникновения, не получивших подтверждения. Это можно объяснить сложным, многофакторным генезом уремического зуда. Попытки найти единственную причину зуда не привели к успеху. Практически все получившие подтверждение причинные факторы в дальнейшем были поставлены под сомнение или отвергнуты. Патогенетическая терапия дает неопределенные результаты и эффективна только у части больных.

Кожный зуд можно определить как неприятное ощущение, при котором возникает желание почесаться. Физиологически расчесывание является защитной реакцией только когда помогает удалить с кожи раздражающие стимулы, например, паразитов. В остальных ситуациях зуд создает значительный дискомфорт.

Зуд является симптомом при многих заболеваниях кожи (аллергический контакт, атопический дерматит, буллезный пемфигоид, кожная Т-клеточная лимфома, герпетический дерматит, фолликулит, плоский лишай, педикулез, псориаз, чесотка, ксеротическая экзема и другие [1]. При кожных заболеваниях характерные высыпания обычно предшествуют появлению зуда, который часто имеет локальный характер.

При системных заболеваниях зуд обычно генерализованный и не сопровождается сыпью, но

интенсивное расчесывание вызывает вторичные кожные изменения (эксориации, лихенификацию, сухость кожи, ее экзематизацию и инфекцию). Зуд наблюдается при холестазах, уремии, лимфогрануломатозе, ВИЧ-инфекции, тиреотоксикозе, истинной полицитемии, железодефицитной анемии, злокачественном карциноиде, миеломной болезни, нейродермите, паразитарных инфекциях, полинейропатии, склеродермии, крапивнице, быстрой потере массы тела [1].

### **Клинические аспекты уремического зуда**

У больных на гемодиализе (ГД) имеется множество причин возникновения зуда. Накопление в крови уремических токсинов, контакт с синтетическими материалами во время процедуры ГД, использование значительного количества медикаментов, кожные изменения, склонность к инфекциям, частые психические нарушения создают фон для появления уремического зуда.

Уремический зуд наблюдается у 50–90% больных на ГД и перитонеальном диализе [2]. У 25–33% зуд появляется до начала диализного лечения, у остальных – на ГД, обычно через 6 месяцев от его начала [2]. Большинство исследователей не отмечали нарастания частоты и усиления зуда при длительном лечении ГД, однако есть данные о влиянии длительности лечения [3,4]. У больных на перитонеальном диализе зуд встречается несколько реже.

Уремический зуд может быть периодическим и постоянным, локальным и генерализованным. Интенсивность его варьирует от периодического дискомфорта до вызывающего беспокойство в течение всего дня и ночи. 25–50% больных жалуются на генерализованный зуд, остальные – на зуд преимущественно в области спины, предплечий

(больше фистульной руки) [5]. Выявлена определенная цикличность изменений интенсивности зуда с максимумом во время сеанса ГД, уменьшением на следующий день и усилением при двухдневном перерыве между сеансами ГД [6]. Выделение прuritогенных субстанций во время сеанса ГД и накопление их в организме при длительном междуализном перерыве может объяснять периодические изменения интенсивности зуда.

У части больных (25%) зуд отмечается только во время или сразу после сеанса ГД, а еще у 42% больных зуд достигает максимальной интенсивности в это время [5]. Усиливать интенсивность зуда могут состояние покоя, жара, сухость кожи, потливость, уменьшать – активность, сон, горячий или холодный душ, холод [7].

Уремический зуд очень редко (9,1%) наблюдается у детей, и его интенсивность не бывает значительной [8]. У взрослых пациентов некоторые авторы не выявили связи между наличием и интенсивностью зуда и возрастом [9,7], но есть данные о большей распространенности зуда в старшей возрастной группе [10]. Предрасполагать к зуду у пожилых пациентов может сухость кожи и возрастные особенности иммунной системы. У этих пациентов Т-хелперы с большей вероятностью дифференцируются в Th1, секретирующие интерлейкин-2 – наиболее вероятный виновник зуда.

Данные о влиянии пола пациентов на выраженность зуда противоречивы. Некоторые исследователи не находили такого влияния [9], но также есть данные о преобладании зуда у женщин [3,11].

Было замечено, что сильный зуд у больных с выраженным гиперпаратиреозом после успешной паратиреоидэктомии часто исчезал или значительно уменьшался [12,13]. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был существенно выше у больных с зудом по сравнению с пациентами без него [4]. Зуд при гиперпаратиреозе связывали с фосфорно-кальциевым дисбалансом и отложением в коже кристаллов фосфата кальция, так как внутрикожные инъекции ПТГ не вызывали зуд. Однако ряд исследований не подтвердил эту теорию, так как не было выявлено связи между уровнем ПТГ и интенсивностью зуда [14,15]. Также не была подтверждена концепция об отложении кристаллов фосфата кальция в условиях повышенного уровня кальция и фосфора крови.

Долгое время считалось, что гиперкальциемия и гиперфосфатемия вызывают зуд. Определялась прямая связь между интенсивностью зуда и уровнем кальция крови [14,16], отложением депозитов кальция в коже [17]. Химический анализ кожных биоптатов больных с зудом показывал более вы-

сокое содержание кальция [18,16] и фосфора [18]. Обнаружена связь величины произведения  $Ca \times P$  и интенсивности зуда у пациентов [19,12]. Лечение вторичного гиперпаратиреоза фосфат-связывающими препаратами и витамином  $D_3$  давало позитивный эффект. Однако эта теория не нашла подтверждения [19,21], не было обнаружено корреляции между уровнями кальция, фосфора и интенсивностью зуда. Не получило подтверждения и влияние гипермагниемии. Таким образом, данные о связи уровня дивалентных ионов с уреимическим зудом противоречивы. Возможно, это объясняется разной выраженностью изменений кальциево-фосфорного обмена у обследованных больных. У пациентов с выраженным гиперпаратиреозом эти изменения играли существенную роль в генезе зуда, при его меньшей выраженности – отступали на задний план.

Совершенствование диализной техники и повышение интенсивности ГД за последние 30 лет привело к заметному уменьшению частоты зуда. Считалось, что накопление уреимических токсических веществ при неадекватном ГД вызывает зуд [20,22], а повышение интенсивности диализной терапии приводит к его уменьшению [17]. У больных с зудом были выше значения азота мочевины и  $\beta_2$ -микроглобулина плазмы, более низкий КТ/V. Повышение эффективности ГД уменьшало частоту и выраженность зуда у больных. M.Stahle-Backdahl и соавт. [6] отмечали снижение интенсивности зуда после сеанса ГД и нарастание его к следующему сеансу, что также может отражать связь зуда с уровнем азотемии. Вместе с тем есть данные об отсутствии связи между интенсивностью зуда и адекватностью ГД [23, 21].

Проницаемость диализных мембран влияет на удаление ряда субстанций, способных вызывать зуд. От биосовместимости диализных мембран зависит выраженность аллергических реакций, которые могут проявляться зудом. Больные, диализируемые с использованием менее проницаемых и биосовместимых мембран (из купрофана и гемофана), чаще отмечали зуд по сравнению с пациентами, у которых использовались более проницаемые мембраны из полисульфона [3, 24]. Дерматологические исследования показали, что внутрикожные инъекции продуктов, активирующих комплемент или цитокины, вызывали локальный зуд и что активация комплемента и высвобождение цитокина зависят от контакта мембраны с кровью. В другом исследовании [25] не было выявлено контактной аллергии на мембраны диализаторов, что ставило под сомнение влияние мембран в возникновении зуда.

Сухость кожи часто отмечается у больных на

ГД и может способствовать появлению зуда [3,10]. Причинами сухости кожи являются атрофия потовых желез, гипервитаминоз А. Кроме того кожа у больных уремией имеет повышенный рН, что предрасполагает к грибковым заболеваниям и, как следствие, к зуду. Кремы с увлажняющим и смягчающим эффектом могут несколько уменьшать зуд. Однако не все исследователи подтверждают связь уремического зуда с сухостью кожи [26].

Зуд может быть связан с дефицитом железа у больных уремией, а лечение препаратами железа дает позитивный эффект [24]. Кроме того, у больных на ГД уменьшение зуда наблюдается при назначении эритропоэтина, причем этот эффект не связан с коррекцией анемии и может быть обусловлен снижением концентрации гистамина [27]. Однако данные о влиянии назначения эритропоэтина на выраженность зуда не были подтверждены.

В генезе уремического зуда также могут играть роль следующие факторы: алюминий [19], витамин А, желчные кислоты, периферическая нейропатия [28,29], парестезии [30,17], наличие вирусного гепатита [31], остаточный диурез [17], дефицит цинка [32], применение гепарина во время сеанса ГД.

#### **Патофизиология зуда и гипотезы его развития**

По происхождению зуд бывает кожным (при дерматитах), нейропатическим (множественный склероз), нейрогенным (холестаза), смешанного генеза (уремия) и психогенным. С-волокна, передающие ощущение зуда, анатомически идентичны волокнам, передающим боль, но различаются функционально. Они составляют только 5% от количества С-волокон [33], чувствительны к гистамину, ацетилхолину и другим пруритогенам, но не реагируют на механические воздействия. После стимуляции пруритогеном импульсы передаются по поверхностно расположенным в коже специализированным С-волоконкам в задние рога спинного мозга и далее через спиноталамический тракт в таламус и соматосенсорную область коры мозга. Почесывание – моторный ответ на зуд – является спинальным рефлексом, который модулируется в кортикоталамическом центре. После почесывания зуд может уменьшаться на 15–25 минут, но может и усилиться, создавая характерный цикл зуд-почесывание-зуд. Зуд усиливается при воспалении, чрезмерной сухости или влажности окружающей среды, вазодилатации кожи, психологическом стрессе.

Нельзя объяснить все случаи зуда единым механизмом [1]. Доказана решающая роль гистамина в возникновении зуда при кожных заболева-

ниях. Значение гистамина в генезе уремического зуда также считалось важнейшим [27,14,24]. Аллергены, связанные с диализом, вызывают выделение гистамина из тучных клеток, которые усиленно пролиферируют в коже больных уремией. Однако гистамин не является единственным медиатором уремического зуда. Поэтому антигистаминные препараты не всегда эффективны. Имеются данные, не подтверждающие гистаминовую теорию [34]. Так не было обнаружено связи между уровнем гистамина, количеством тучных клеток и зудом, не наблюдалось снижения уровня гистамина от антигистаминных препаратов [35]. При аллергических заболеваниях гистамин, выделяемый тучными клетками, играет основную роль в генезе зуда. При ряде состояний, включая уремию, главным медиатором зуда является не гистамин, а серотонин, что подтверждается лечебным эффектом ингибиторов серотонина (ципрогептадина, ондансетрона). Важную роль в генезе зуда играют опиаты. Их применение для спинномозговой анестезии часто вызывало зуд, а использование антагонистов опиатов его уменьшало. Изменения периферической нервной системы (полинейропатия) тоже имеют значение в возникновении зуда [1].

Ряд других химических субстанций участвует в генезе зуда. Нейропептиды действуют путем освобождения гистамина из тучных клеток и зуд, вызванный ими, уменьшается антигистаминами препаратами. Другие вещества действуют как независимые пруритогены, что объясняет неэффективность антигистаминами препаратов в ряде случаев зуда. Простагландины не вызывают зуда, но потенцируют его возникновение от гистамина. Опиаты обладают центральным пруритогенным эффектом и также действуют на периферии, усиливая зуд, вызванный гистамином. Протеазы способствуют выделению гистамина и появлению зуда.

Стимуляция тучных клеток приводит к выделению триптазы, которая активирует рецептор окончания волокна нейрона С, передающего ощущение зуда в ЦНС. Активация рецептора приводит к местному высвобождению субстанции Р, которая стимулирует тучные клетки кожи, что приводит к повышенному высвобождению фактора некроза опухоли (TNF), что в свою очередь, сенсибилизирует терминальные рецепторы ноцицептивного нерва и повышает их реактивность. Субстанция Р является нейротрансмиттером афферентных чувствительных нервов и передает ощущение боли и зуда от периферии в ЦНС. Она считается ответственной за возникновение зуда.

Противоречивость причин развития зуда позволила выдвинуть новые гипотезы [8].

### Иммуногипотеза

Увеличивается число доказательств, что уре-мический зуд является системной патологией, причем изменения в иммунной системе носят воспалительный характер. Эта гипотеза подтверждается следующими данными. В A Gilchrist и соавт. [36] показали, что пигментация кожи под действием ультрафиолетовых лучей приводит к уменьшению зуда у значительного количества больных. Этот эффект наблюдается даже в случае облучения только половины тела. Это позволило предположить, что ультрафиолетовые лучи В (УФВ) оказывают системный эффект.

Уменьшение частоты зуда за последние десятилетия объясняется обеспечением адекватной дозы ГД, использованием диализных мембран из синтетических волокон с улучшенной биосовместимостью (полисульфон, полиакрилонитрил). Эти новые синтетические материалы в меньшей степени активируют комплемент и лейкоциты, чем обычные мембраны из купрофана, уменьшают генерацию воспалительных цитокинов. Показано, что у больных с зудом уровни трансферрина и альбумина были существенно ниже, а ферритина, С-реактивного протеина и интерлейкин-6 – выше.

Замечено, что после трансплантации почки на фоне иммуносупрессивной терапии, включающей циклоспорин, пациенты почти никогда не жаловались на зуд даже в случае резкого снижения функции трансплантата. Талидомид и такролимус (в виде мази) в определенной степени эффективны в лечении зуда [37]. Эти препараты, которые сейчас используются для лечения реакций отторжения трансплантата, приводят к преимущественной дифференцировке Th2 лимфоцитов и подавлению Th1, продуцирующих интерлейкин-2, вызывающий иммунологические реакции. Значимость интерлейкина-2 подтверждается фактом, что при его назначении у больных часто наблюдается мучительный зуд. Также показано, что внутрикожное введение интерлейкина-2 вызывает быстрый, хотя и слабый пруритогенный эффект. Кроме того, у пожилых пациентов, у которых зуд встречается чаще, Т-хелперы с большей вероятностью дифференцируются в Th1. Предварительные данные многоцентрового исследования показывают, что у больных с зудом больше дифференцировка Th1 по сравнению с больными без зуда. Эти результаты могут подтвердить воспалительную гипотезу генеза зуда.

### Опиоидная гипотеза

Связь изменений в опиоидергической системе и зуда подтверждалась тем, что несколько стимуляторов  $\mu$ -опиатных рецепторов вызывают зуд,

особенно при их системном применении. В исследованиях на животных показано, что при холеста-зе повышен тонус опиоидергической системы, а назначение антагонистов опиатов давало эффект в лечении зуда. В 1985 году описан первый случай успешного лечения уре-мического зуда опиатным антагонистом налоксоном. Терапевтическое применение опиатных антагонистов основано на предположении, что эндогенные опиатные пептиды участвуют в патогенезе уре-мического зуда. Последующее плацебо-контролируемое исследование [38] показало, что назначение перорального антагониста  $\mu$ -рецепторов налтрексона приводило к значительному уменьшению зуда. Однако больных было мало и период лечения был коротким. Попытка подтвердить эти данные [39] на большем числе больных (23 пациентов с умеренным или выраженным зудом) при более длительном лечении (4 недели) оказалась безуспешной. Противоречивые данные эффективности опиатов требуют уточнения роли опиоидергической системы в патофизиологии зуда.

На основании литературных данных можно сделать вывод, что зуд у больных уре-мией имеет многофакторный генез. Поэтому необходим комплексный подход к лечению с одновременной коррекцией всех факторов.

### Лечение

Лечение уре-мического зуда представляет сложную задачу. Недостаточная изученность патогенеза зуда и наличие большого количества возможных причин его предполагает эмпирический подбор терапии, эффективность которой часто недостаточная. Многофакторность зуда обуславливает противоречивые данные применения различных препаратов. Часто эффект отмечается только у части пациентов. Поэтому следует соотносить риск побочных явлений препаратов и ожидаемый результат.

С учетом предполагаемых причинных факторов зуда и изученных механизмов патогенеза лечение должно включать тщательную коррекцию фосфорно-кальциевого баланса, в том числе достижение оптимальных значений паратгормона. Сильный зуд у пациентов с гиперпаратиреозом при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии является показанием к паратиреоидэктомии. После паратиреоидэктомии зуд часто уменьшается через 24–48 часов.

Адекватность ГД включает не только достаточное удаление низко- и среднемолекулярных субстанций, но использование высокопроницаемых и биосовместимых диализаторов. Уровень КТ/V желательнее поддерживать выше 2,1.



Сухость кожи может способствовать усилению зуда. Увлажняющие (смягчающие) кремы и гели с высоким содержанием воды (80%) могут уменьшать сухость кожи и зуд [40]. Применение их целесообразно у больных с сухостью кожи даже при отсутствии зуда [40]. При наличии кожных инфекций, в том числе грибковых, следует проводить соответствующую терапию.

Антигистаминные препараты часто уменьшают уремический зуд [24], хотя позитивный результат достигается не всегда. Показана также эффективность стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена [41]. Неседативные антигистаминные и местные стероиды обычно неэффективны. Лечение лоратадином оказалось неэффективным [42].

Эффективность ультрафиолетового облучения (УФО) в лечении зуда отмечают многие исследователи [43,44,18,14,45,46]. Так, например, из 14 больных, закончивших двухмесячный курс лечения ультрафиолетовыми лучами, 8 имели объективное улучшение в виде 30% уменьшения интенсивности зуда [14]. Фототерапия ультрафиолетом В (УФВ) (с длиной волн 280–315 нм) может уменьшить зуд на несколько месяцев после курса 6–8 облучений УФВ (2 раза в неделю на протяжении 4 недель). Мета-анализ УФВ также показал его значительный эффект [47]. Ремиссии после курса УФО составляли в среднем 3 месяца [48], но бывали рецидивы.

Механизмы действия УФО не вполне ясны и включают инактивацию пруритогенных субстанций в коже, снижение концентрации витамина А в эпидермисе и количества тучных клеток. УФО оказывает системный эффект на организм [48]. Было показано, что УФВ является сильным модулятором дифференцировки лимфоцитов Th2 и уменьшает экспрессию Th1, что приводит к снижению уровня интерлейкина-2, уменьшению воспаления. Обнаружено снижение количества тучных клеток в коже после облучения [14], снижение уровня фосфора кожи до нормы [18]. Другой возможный механизм действия – фотоинактивация неизвестного вещества [45]. Побочные эффекты включают пигментацию кожи и потенциально канцерогенное действие.

Эффект эритропоэтина в лечении зуда обычно проявляется через неделю, но может потребоваться 4 недели. После отмены препарата зуд возобновляется через 7 дней. Механизм уменьшения зуда неясен и не связан с коррекцией анемии. Предполагается, что эритропоэтин может воздействовать на клеточный и гуморальный компоненты иммунной системы. Было показано, что эритропоэтин уменьшает зуд вместе со снижением уровня гистамина плазмы [27]. Не все исследователи под-

тверждают эффективность препарата [3]. Зуд может быть связан и с дефицитом железа, который следует корректировать.

В случае резистентного зуда целесообразна попытка применения активированного угля в дозе 6 г в день, разделенного на 4–6 приемов в течение 8 недель. Активированный уголь может адсорбировать пруритогенные субстанции в ЖКТ и уменьшать зуд, хотя точный механизм его действия неизвестен. Клинические исследования немногочисленны. По данным S. Giovannetti и соавт. [49], у 23 больных на ГД с сильным зудом терапия активированным углем в дозе 6 г в день привела к полному его исчезновению у 10 больных и уменьшению у 10 других. Благоприятные результаты сохранялись несколько недель после завершения лечения. Только у 3 больных не было эффекта. Эффективность активированного угля подтверждают и данные мета-анализа [47]. Лечение активированным углем безопасное и дешевое, однако длительное его назначение может уменьшить абсорбцию других лекарств и питательных веществ.

Данные об эффективности антагонистов опиоидных рецепторов неоднозначны. Опиоидные рецепторы находятся на поверхности клеток. Известно о 3 типах рецепторов:  $\mu$  (мю),  $\delta$  (дельта) и  $\kappa$  (каппа). Опиоидный антагонист  $\mu$ -рецепторов налтрексон оказался эффективным в уменьшении зуда в коротком (1 неделя), хорошо контролируемом исследовании [38]. А. Мухин [50] также показал эффективность налтрексона. Однако не было выявлено эффекта в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, в котором активная терапия назначалась на 4 недели [39]. Значительное число больных испытывали желудочно-кишечные проблемы во время приема налтрексона. Можно сделать вывод, что налтрексон эффективен только у части больных. Из-за частых побочных явлений его следует рассматривать как препарат 2-й линии лечения [42]. Есть данные об эффективности нового агониста  $\kappa$ -опиоидных рецепторов налфурафина в уменьшении сильного зуда у диализных больных [51]. Проходит заключительное клиническое испытание перед использованием в Японии TRK-820 – новый препарат для лечения зуда, резистентного к обычным препаратам.

Антагонист серотонина ондансетрон широко используется для лечения тошноты и рвоты при противораковой химиотерапии. Недавние исследования дали противоречивые результаты в лечении ондансетроном уремического зуда. В малой группе больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе получен хороший ответ на терапию [9]. Показана также эффективность дру-

гого антагониста серотонина – гранисетрона [52]. Однако в других исследованиях получен негативный результат [53]. E.Weisshaar и соавт.[35] не выявили изменения уровня серотонина у больных при лечении ондансетроном, что позволило сделать вывод, что серотонин не является важным медиатором уремического зуда у гемодиализных больных.

Капсаицин является натуральным алкалоидом, выделенным из перца чили, и применяется местно в виде 0,025% крема. Считается, что он ингибирует субстанцию P (нейропептид из терминалов чувствительных нервных волокон локального типа C) и уменьшает ее реаккумуляцию. Уменьшение субстанции P приводит к снижению передачи негативных стимулов от кожи в спинной мозг. Отмечена эффективность препарата в лечении зуда [15], хотя клинический эффект весьма умеренный. Наиболее частые побочные эффекты этой терапии – жжение и покалывание кожи. Имеются также данные об отсутствии эффекта капсаицина на зуд, вызванный серотонином [54].

Местное применение мази с такролимусом у больных с атопическим дерматитом давало позитивный эффект. Полагают, что такролимус и талидомид подавляют продукцию интерлейкина-2 и достаточно эффективны для лечения зуда у больных на ГД [37]. Однако имеются данные и об отсутствии эффекта от 0,1% мази с такролимусом для лечения зуда на ГД в условиях рандомизированного двойного-слепого контролируемого исследования [55]. Учитывая возможность серьезных побочных эффектов, попытка применения этих средств целесообразна только при сильном зуде и отсутствии эффекта от других средств.

Холестирамин был использован для лечения зуда, который связывали с накоплением желчных кислот. Эффект уменьшения зуда незначительный. Отмечались частые жалобы больных со стороны ЖКТ, возможно уменьшение всасывания в ЖКТ других лекарств.

Предварительные доказательства свидетельствуют, что пероральный прием масла примулы (первоцвета) по 2 г в день в течение 6 недель может уменьшать уремический зуд по данным рандомизированного исследования [56]. Необходимы дальнейшие исследования. Есть данные об эффективности ароматерапии [57].

Габапентин – сильный препарат с противосудорожным эффектом и неясным механизмом действия. Назначение габапентина для лечения боли при диабетической нейропатии привело к уменьшению уремического зуда [58]. Для оценки эффективности препарата необходимо двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование.

Ницерголин является агонистом допаминовых рецепторов и частичным альфа-адренергическим антагонистом. Получены хорошие результаты в малом клиническом исследовании, что подтверждено данными мета-анализа [47]. Необходимо подтверждение дополнительными исследованиями.

Из нефармакологических средств следует отметить игольную электростимуляцию, которая дает обнадеживающие результаты у больных уреимией [59], акупунктуру [60]. Могут дать эффект сауна, ванны с толокном (овсяной мукой), содой, солью, ношение одежды из 100% хлопка.

### Рекомендации по лечению уремического зуда

В первую очередь необходимо исключить неуремические причины зуда (кожные заболевания, аллергические реакции, патологию печени и др.) Далее следует по возможности определить причину зуда у больного. Возникновение или усиление зуда во время сеансов гемодиализа может предполагать реакцию на диализатор (его мембрану, способ ее стерилизации, остатки дезинфицирующего вещества при повторном использовании диализаторов), состав диализирующего раствора, используемые на диализе препараты. Обычно такой зуд уменьшается на следующий день после гемодиализа. Можно попробовать использовать диализатор с более биосовместимой мембраной, обработанной паром или гамма-лучами, низкомолекулярный гепарин, отменить часть препаратов. У некоторых больных усиление зуда отмечается перед проведением очередного сеанса, особенно после двухдневного перерыва. После сеанса ГД зуд уменьшается. Такой вариант циклических изменений интенсивности зуда позволяет связать его с накоплением уремических токсинов и предполагает усиление интенсивности диализного лечения. Следует обратить внимание на показатели адекватности ГД у больных с зудом и повысить интенсивность ГД до максимально переносимой. У больных с высоким уровнем паратгормона, фосфорно-кальциевым дисбалансом зуд может быть связан с гиперпаратиреозом, который надо корригировать вплоть до паратиреоидэктомии. Необходимо ликвидировать дефицит железа и лечить анемию эритропоэтином. При выраженной сухости кожи целесообразно частое применения увлажняющих кремов. Обычно подобные целенаправленные поиски дают позитивный эффект. При всех случаях зуда временный эффект могут дать антигистаминные препараты и УФО.

Схема лечения уремического зуда ступенчатая: при неэффективности лечения – следующая ступень

назначение более дорогостоящих препаратов, с большим количеством побочных эффектов.

Обеспечить интенсивный адекватный ГД с КТ/У > 1,4, оптимально выше 2,1.

Использовать диализаторы с высокопроницаемыми биосовместимыми мембранами (полисульфон, полиакрилонитрил). Если зуд отмечается только во время сеансов ГД, следует попытаться перейти на низкомолекулярный гепарин. При однократном использовании диализаторов и наличии аллергии на стерилизующее вещество (этиленоксид) – использовать диализаторы, стерилизованные гамма-лучами или паром.

Нормализовать показатели фосфорно-кальциевого обмена. Кальций не должен превышать 2,55 ммоль/л, (оптимально 2,10–2,37 ммоль/л), фосфор должен быть в пределах 1,13–1,78 ммоль/л, паратгормон 150–300 пг/мл. Больным следует соблюдать диету с ограничением фосфора, принимать фосфат-связывающие препараты, витамин Д<sub>3</sub>, кальциймиметики (цинакальцет). При необходимости – выполнить паратиреоидэктомию.

Назначить терапию эритропоэтином и подобрать дозы в соответствии с уровнем гематокрита, назначить препараты железа (с учетом уровня ферритина).

При наличии сухости кожи использовать местные увлажняющие препараты и местные стероиды. Можно рекомендовать такие препараты, как Aveeno moisturizer, Aveeno Oil, Eucerin creme, Lac-Hydrin, Lubriderm Sensitive, Moisturel. При наличии даже частичного эффекта – назначить смягчающие кремы с противозудным действием: Aveeno anti-itch, Zonalon с любым смягчающим кремом.

Назначить с целью определения эффективности на 2–3 недели назначить пероральные антигистаминные препараты: hydroxyzine (атаракс) 25-50 мг 2–4 раза в день, diphenhydramine (димедрол, беннадрил) 25-50 мг 2–3 раза в день, ciproheptadine (перитол, периактин) 2–4 мг 2–3 раза в день, clemastine fumarate (тавегил, тавист) 1,34–2,68 мг 2–3 раза в день, Vistaril 25–50 мг 2–4 раза в день, Hismanal (астемизол) 10 мг 1 раз в день.

При отсутствии эффекта антигистаминных препаратов показан трехнедельный курс фототерапии ультрафиолетовыми лучами 3 раза в неделю. Ремиссии в среднем продолжаются 3 месяца.

Может дать эффект активированный уголь 6 г в сутки, разделенный на 4–6 доз в течение 8 недель. Не рекомендуется назначать во время еды и приема лекарств.

Холестирамин 4 г назначают 2 раза в день. Необходимо контролировать уровень хлора. Побоч-

ные эффекты – запор, тошнота и рвота, судороги мышц.

При отсутствии эффекта возможна комбинация УФО с холестирамином или активированным углем.

Если нет эффекта от фототерапии, следует испытать налтрексон 50 мг.

При отсутствии эффекта от налтрексона – крем с капсаицином 0,025% 2–4 раза в день.

Если капсаициновый крем неэффективен, следует попробовать ондансетрон 4 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев, кетотифен 2 мг 2 раза в день.

Если сильный зуд все еще сохраняется, можно вводить внутривенно лидокаин 100 мг во время ГД.

Талидомид 100 мг на ночь доказал свою эффективность в рандомизированных исследованиях. Нельзя назначать беременным.

При персистировании зуда – испытать акупунктуру.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moses S. Pruritus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1135-1142, 1145-1146
2. Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2159-2170
3. Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M et al. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
4. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 145: 1-38
5. Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982; 118(3): 154-156
6. Stahle-Backdahl M, Wahlgren CF, Hagermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(5): 410-414
7. Zucker I, Yosipovitch G, David M et al. 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(5): 842-846
8. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558-1563
9. Balaskas EV, Bamihis GI, Karamouzis M et al. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78(4): 395-402
10. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP et al. Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; [13 Suppl 2]: S527-532
11. Adams J. Uremic pruritus related to duration, haemodialysis type in renal failure. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
12. Chou FF, H. J., Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000; 190(1): 65-70
13. Rashed A, Fahmi M, El Sayed M et al. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar. *Transplant Proc* 2004; 36(6): 1815-1817
14. Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci* 1992; 303(6): 360-365
15. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-543



16. Momose A, Kudo S, Sato M et al. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 2061-2066
17. Mesic E, Tabakovic M, Habul V et al. Clinical characteristics of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Acta Med Croatica* 2004; 58(5): 377-380
18. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A et al. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 1985; 5(5): 237-241
19. Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75(1): 48-53
20. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 413-419
21. Subach RA, Marx MA. Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail* 2002; 24(5): 609-614
22. Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron* 1992; 62:257-261
23. Jakic M. Does uremic pruritus in hemodialyzed patients disappear only with replacement therapy? *Lijec Vjesn* 1999; 121(4-5): 118-122
24. Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A et al. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61(1): 5-9
25. Rollino C, G. M., Piccoli G, Puiatti P et al. What is the role of sensitization in uremic pruritus? An allergologic study. *Nephron* 1991; 57(3): 319-322
26. Stahle-Backdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1988; 68(6): 531-534
27. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D et al. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326: 969-974
28. Akhyani M, Ganji M-R, Samadi N et al. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatology* 2005; 5: 7
29. Jedras M, Zakrzewska-Pniewska B, Wardyn K et al. Uremic neuropathy—II. Is pruritus in dialyzed patients related to neuropathy? *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99(6): 462-469
30. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001; 31(3): 181-193.
31. Hung KY, Shyu RS, Tsai TJ et al. Viral hepatitis infection should be considered for evaluating uremic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16(3): 147-153
32. 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 Kyo* 1987; 33(12): 1955-1960
33. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H et al. Itch: scratching more than the surface. *Q J Med* 2003; 96: 7-26
34. Mettang T, Fritz P, Weber J et al. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34(3): 136-141
35. Weisshaar E, Dunker N, Domrose U et al. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT<sub>3</sub> receptor blocker and antihistaminic therapy. *Clinical Nephrology* 2003; 59(2): 124-129
36. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS et al. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91(1): 17-21
37. Silva SR, Viana PC, Lugon NV et al. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67(3): 270-273
38. Peer G. Naltrexone for Uremic Pruritus. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552
39. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 514-519
40. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 2004; 8(5): 419-422
41. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991; 30(12): 884-889
42. Legroux-Crespel E, Cledes J, Misery L. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology* 2004; 208(4): 326-330
43. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS et al. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 1977 21; 297(3): 136-138
44. Lubach D, Kock BW. Treatment of severe pruritus in dialysis patients with selective UV-phototherapy (SUP). *Fortschr Med* 1983; 101(46): 2125-2128
45. Schultz BC, Roenigk HH. Uremic pruritus treated with ultraviolet light. *JAMA* 1980; 243(18): 1836-1837
46. Ada S, Seckin D, Budakoglu I et al. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): 149-151
47. Tan JK, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatment for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 811-818
48. Gilchrest BA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1979; 18(9): 741-748
49. Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A et al. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70(2): 193-196
50. Мухин А. Исследование действия налтрексона у больных с уремическим зудом. *PMЖ* 1997; 5(16)
51. Sorbera, LA, Castaner J, Leeson PA. Nalfurafine hydrochloride. *Drugs Fut* 2003; 28(3): 237
52. Tokgoz B, Ata A, Spanolu M et al. Effects of oral granisetron treatment on uremic pruritus. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 93-97
53. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG et al. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 827-831
54. Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Lack of efficacy of topical capsaicin in serotonin-induced itch. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2000; 13(1): 1-8
55. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB et al. 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(3 Pt 1): 519-521
56. Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T et al. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for 6 weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 81(2): 151-159
57. Ha HC. Effect of aromatherapy on skin xerosis and pruritus in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Korean Acad Nurs* 1999; 29(6): 1284-1293
58. Manenti L, Vaglio A, Costantino E et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: An index case and a pilot evaluation. *J Nephrol* 2005; 18(1): 86-91
59. Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron* 1987; 47(3): 179-183
60. Stockard H. Successful treatment of uremic pruritus: the acupuncture approach revisited. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 324: 257-265

Поступила в редакцию 14.04.2006 г.