

Pruritus – komplexní terapie

MUDr. Eva Jašková¹, MUDr. Petr Taraba²

¹Kožní oddělení Slezská nemocnice, Opava

²Psychiatrická léčebna, Opava

Pruritus, jeden z nejčastějších nepříjemně vnímaných pocitů na kůži, původně vznikl jako obranný mechanismus. Dermatologové se s ním setkávají u svých pacientů v každodenní praxi a k jeho terapii musí být vybaveni dobrými znalostmi diferenciální diagnostiky kožních chorob doprovázených svěděním, stejně jako znalostí interních a psychiatrických chorob, které mají pruritus ve svém klinickém obraze. Terapeutická paleta pruritu je široká dle etiologie a ne vždy dostatečně účinná ke spokojenosti naší i našich pacientů. To je výzvou k dalšímu výzkumu neurofyzologie pruritu a hledání dalších farmakologických i nefarmakologických možností k jeho zvládnutí.

Klíčová slova: pruritus, neurofyzologie pruritu, klinický obraz, terapie lokální, terapie celková, psychotherapie.

Pruritus – complete therapy

Pruritus, one of the most often unpleasant sensation on the skin, was originally formed as a defensive mechanism. Dermatologists meet it in every day practice and for its therapy they need to have the knowledge of differential diagnosis skin diseases connected with itching as well as the knowledge of internal and psychiatric diseases with pruritus. The therapeutic palette of pruritus is wide according to etiology and not always efficient enough for us and for our patients. It is the challenge for the further research of neurophysiology of pruritus and for searching other pharmacologic and non-pharmacologic possibilities for its control.

Key words: pruritus, neurophysiology of pruritus, clinical picture, local therapy, general therapy, psychotherapy.

Dermatol. prax, 2009, 3(4): 151–155

Neurofyzologie pruritu

Svěděním je definováno, jako nepříjemný kožní pocit budící touhu poškrábat se. Slouží jako **fyzilogický sebeobraný mechanismus** stejně jako další kožní pocity – bolest, dotek, vibrace, chlad a teplo – a pomáhá bránit kůži proti škodlivým zevním vlivům, včetně parazitů a rostlin. Pruritus je hlavním symptomem kožních nemocí a různých systémových chorob. Chronické tření, škrábání, či štípání vede k sekundárním kožním lézím, jako jsou eroze, exkoriace, krusty, hyperpigmentace či hypopigmentace, lichenifikace, prurigo a jizvy, a způsobuje uvolňování zánětlivých mediátorů, které potencionálně indukují nebo zhoršují pruritické pocity.

Pruritus může být vyvolán přímo v kůži **chemickými mediátory** a fyzikálními i termálními stimuly. Nadto může vzniknout v nemocném periferním nervu nebo dokonce v CNS.

Kůže je vybavena hustou sítí vysoce specializovaných aferentních sensorických a eferentních autonomních nervových větví, které lze najít ve všech kožních vrstvách. Informace o palčivé bolesti, teple a svěděním se přenášejí pomalu vedoucími **nemyelinizovanými C-vláknky**. Volná nervová zakončení kožních sensorických C-vláken slouží jako **pruriceptory** lokalizované v papilární dermis a v epidermis.

Starší teorie svědění byla založena na myšlence, že pruritus představuje podhраниční verzi bolesti. Nejnovější studie však jasně dokázaly, že existují rozdílné neuronové dráhy pro svědění,

kteří jsou funkčně oddělené od drah pro bolest. U lidí byla objevena primární aferentní nervová vlákna, která kódují svědění vyvolané histaminem, a nejnověji byly identifikovány spinální neurony, jež specificky reagují na histaminové podněty. **Pocit svědění** je tak založen jak na zvýšené aktivitě dráhy svědění, tak i na nízké úrovni aktivity dráhy bolesti. Relativní aktivace těchto dvou drah v konečné fázi určuje vnímaný druh pocitu a může vysvětlovat různé klinické typy pruritu a bolesti.

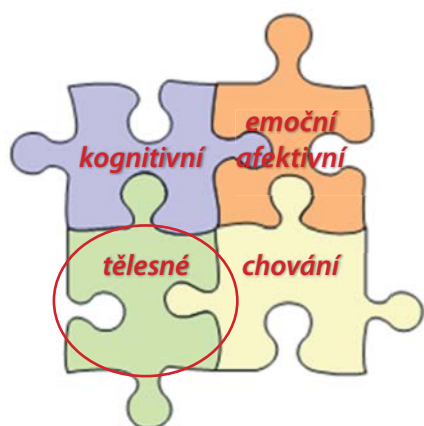
U pacientů s **chronickým pruritem** byla pozorována zvýšená hustota intradermálních nervových vláken a koncentrace neurotropinů, což může přispívat k senzibilizaci nociceptorů. Mechanizmy, kterými u pacientů s chronickým svěděním a chronickou bolestí, periferní nociceptory proliferují a jsou senzibilizovány, tak mohou být podobné.

U pacientů s chronickým svěděním tak může být centrální zpracování pruritu pozměněno tak, že za normálních okolností bolestivé stimuly vyvolávají svědění. To má významné důsledky pro praxi, protože za těchto podmínek nelze omezit antipruritickou léčbu jen na potlačení pruritogenů, ale bude nutno působit i proti faktorům vyvolávajícím bolest. Zdá se tedy, že nejslibnějším léčebným přístupem je **kombinace centrálně působících protisvědivých léků a lokálně působících léků s protizánětlivým účinkem**. **V oblasti zpracování pruritu na vědomé úrovni pak může pomoci psychotherapie.**

Klinický obraz pruritu

Pruritus lokální či generalizovaný patří k typickým symptomům primárně **zánětlivých kožních chorob**. **Kopřivka** – s typickými pomphly z přímého účinku histaminu, **ekzémová onemocnění** – zde vznik pruritu přes T buněčné infiltráty a cytokiny. U **atopické dermatitidy** nacházíme zvýšenou expresi chymotryptázy v keratinocytech, která vede ke svědění. Další svědivá kožní onemocnění (**dermatitis herpetiformis, psoriáza, lichen, seborrhoická dermatida, bulózní autoimunitní onemocnění typu pemfigoidu, lékový exantém**) mají v klinickém obraze exkoriace a musíme mezi nimi hledat typické eflorescence (papulovesikuly, lichenoidní papuly, makulopapuly). Pacient v anamnéze udává nejprve vznik eflorescencí a svědění až následně. K dalším zánětlivým kožním chorobám s pruritem patří morbus Grover, mucinózy, miliaria rubra. Musíme ale myslet na to, že existují případy kožních chorob s tzv. minimálními kožními projevy – xerosis senilis, minimální forma atopické dermatitidy a tzv. scabies čistotných. Dále v iniciálních stádiích kožních chorob nemusí být kožní eflorescence ještě vyvinuty, ale svědění se již objevuje (dermatitis herpetiformis, bulosní pemfigoid, mastocytosa, herpes zoster).

Pruritus je typický u mnoha **interních chorob**. Diferenciálně diagnosticky musíme myslet na onemocnění ledvin, cholestatická jaterní onemocnění, hematologické a lymfoproliferativní choroby, metabolické a endokrinologické

Obrázek 1. Prolínání vlivů na vznik pruritu

poruchy (hypothyreóza, hyperthyreóza, diabetes, hyperparathyroidismus), solidní nádory, karcinoidní syndrom, **neurologická** (notalgia paresthetica, sclerosis multiplex, mozkový infarkt, mozkové tumory) a **infekční onemocnění** (scabies, pedikulóza, mykózy, bakteriální a virové infekce, hepatitida C, HIV, *Helicobacter pylori*). Nesmíme zapomínat také na možnost **vlivu medikamentů** (tabulka 1) a **psychických poruch** (deprese, úzkostné poruchy, anorexia nervosa, taktilní halucinóza). Také **těhotensví** bývá často doprovázeno svěděním (těhotenská cholestáza, těhotenské dermatózy).

Pruritus u jednotlivých interních onemocnění

Svědění je nejčastějším symptomem terminální **chronické renální insuficience**. Paradoxně se procento zvýšilo se zavedením dialýzy, kdy 85–90 % pacientů udává lokalizované či generalizované svědění. Jako příčina se zde uplatňuje kromě suchosti kůže také hyperkalcemie a hyperfosfatemie ze sekundárního hyperparathyroidizmu. Uplatňovat se může i kožní proliferace mastocytů a z toho důvodu je úspěšná UVB fototerapie, která vede k depleci mastocytů.

Neurogenní svědění v rámci uremické polyneuropathie může také hrát roli, stejně jako proliferace nervových zakončení.

Cholestatická onemocnění

Až 60 % pacientů s primární biliární cirhózou má pruritus jako úvodní symptom. V průběhu pak až 80 %. Hepatitida C má tento příznak asi ve 20 %, odpovídá dobře na opiátové antagony.

Polycytemia vera

Třetí nejčastější onemocnění doprovázené pruritem, typický je zde aquagenní pruritus po koupeli nebo i po změně teploty. Roli zde hraje zvýšení histaminu v séru i v moči.

Tabulka 1. Možnosti celkové terapie u obtížně zvládaného pruritu

Skupina léků	Příklady	Užití u kterých diagnóz
Opioidní antagonisté	Butorphanol 2 mg intranasálně co 4–6 hodin	těžký opioidy indukovaný pruritus, neztížitelný pruritus u zánětlivých chorob kůže a systémových chorob
Opioidní antagonisté	Naltrexon 50 mg denně	cholestatický pruritus, neztížitelný pruritus zánětlivých kožních chorob a systémových onemocnění
Antidepresiva SSRI	Paroxetin 20 mg denně Sertralin 75–100 mg denně Fluoxetin 10 mg denně	malignity, polycytemia vera pruritus u tumorů, hematologických malignit, léky indukovaný pruritus, cholestatický pruritus
Antidepresiva noradrenergní a serotoninergní	Mirtazapin 15–45 mg denně	zánětlivá kožní onemocnění s těžkým nočním pruritem cholestáza, renální selhání a malignity
Antikonvulziva	Gabapentin 300–1 800 mg 3x denně	brachioradiální pruritus, pruritus u sclerosis multiplex, uremický pruritus, cholestatický pruritus

Morbus Hodgkin

Až 35 % pacientů zde udává svědění v klinickém průběhu a u jedné šestiny je pruritus důvodem ke stanovení diagnózy. Typické je pruridické generalizované svědění.

Anémie

Častou příčinou pruritu je i anémie. Svědění mizí po podání železa. Bývá zde i lokalizované svědění, např. u žen s projevy lichen simplex vulvae.

Léky

Řada léků které mohou vyvolat pruritus je velká (tabulka 2). Z dermatologických léků jsou to pak retinoidy, chlorochin a 8-methoxypsoralen.

Infekční onemocnění

U pacientů přicházejících z tropických oblastí musíme myslet na intestinální parazity, u lokálního svědění pak na larvu migrans. U HIV pacientů je svědění časté. Důvodem je xerosis cutis, seborrhoický ekzém, nebo folikulitida, ale též idiopaticky. Není ještě zcela jisté zda i *Helicobacter pylori* může být uváděn jako příčina pruritu.

Poruchy látkové výměny

U diabetiků spíše bývá lokalizovaný pruritus než generalizovaný, nejčastěji pak v genitální oblasti. U hypertyreózy není pruritus tak častý, jen asi u 4–7 %, hypotyreóza pak má jako příčinu svědění suchou kůži.

Psychogenní pruritus

Psychogenní a psychosociální faktory hrají důležitou roli v etiologii pruritu. V roce 1967 Musaph ustanovil termín „psychogenní pruritus“, předpokládá, že psychogenní svědění má vztah k emocionálním konfliktům, nebo spočívá v neschopnosti zvládat agresivní tendence. Zvláště

anxieta, přehnaná čistotnost a strach z nemoci bývají doprovázeny psychogenním pruritem. Pokud je lokální, pak bývá často lokalizován na hlavě a v okolí konečníku a genitálu.

Pruritus pak bývá často spojen přímo s psychiatrickou komorbiditou. Zde se již neobejdeme bez spolupráce s psychiatrem, psychoterapeutem a psychologem. Obsedantně kompulzivní poruchu spojenou s nutkavým škrábáním řešíme kognitivně behaviorálními přístupy (nácik představ o chlazení kůže, stisky místo škrábání, autogenní trénink). Bludné poruchy (acarofobie) léčíme menšími dávkami antipsychotik MARTA typu, kdy využíváme i jejich působení na afektivitu a sedaci. Depresi řešíme antidepresivy spíše klasického typu, často Prothiaden. Při komorbiditě úzkosti volíme nová antidepresiva. Anxiolytika zde jen krátkodobě (1–2 týdny) pro možnost vzniku závislosti. Stejně postupujeme i při abuzu alkoholu spojeném se svěděním.

Vyšetření u pruritu

V **anamnéze** pátráme po:

- atopické diatéze
- nemocech ledvin
- diabetu
- infekční hepatitidě, ev. jiných chorobách jater
- gastrointestinálních symptomech
- snížení výkonnosti
- váhovém úbytku
- teplotách, pocení
- dechových potížích
- léčích a transfúzích
- svědění po kontaktu s vodou
- svědění ve dne či v noci
- zda mají svědění i ostatní členové rodiny
- zjišťujeme stresové události

Tabulka 2. Léky, které mohou indukovat udržovat pruritus

Skupina léků	Generikum
ACE inhibitory	Captopril, Enalapril, Lisinopril
Antiarytmika	Amiodaron, Disopyramid,
Antidepresiva	Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Fluvoxamin, Imipramin, Lithium, Maprotilin, Mirtazapin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin
Antidiabetika	Glimepirid, Metformin, Tolbutamid
Antihypertensiva	Clonidin, Doxazocin, Hydralazin, Metyldopa, Minoxidil, Prazocin, Reserpin
Antikonvulziva	Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramar, Kyselina valproová
Antiflogistika	Kyselina acetylosalicylová, Celecosib, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam
AT II Antagonisté	Irbesartan, Telmisartan, Valsartan
Betablokátory	Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Pindolol, Propranolol
Bronchodilatátory Broncholytika	Aminophyllin, Doxapram, Ipratropiumbromid, Salmeterol, Terbutalin
Antagonisté kalcia	Amlodipin, Diltiazem, Isradipin, Nefedipin, Nimodipin, Nisoldipin
Diuretika	Amilorid, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spirolakton, Triamteren
Hormony	Clomefen, Danazol. Orální kontraceptiva, Estrogeny, Progesteron, Steroidy, Testosteron, Tamoxifen
Imunosupresiva	Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, Thalidomid
Léky snižující lipidy	Clofibrat, Fenofibrat, Fluvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Neuroleptika	Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon
Opioidy a antagonisté	Codein, Fentanyl, Levomethadon, Morphin a deriváty, Naloxon, Pentazocin, sutedanil, tramadol
Plasmaexpandéry a rheologika	Hydroxaethylcelulóza, Pentoxifyllin
Trankvilizéry	Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam
Urikostatika	Colchicin, Probenecid, Tiopronin
Urikosurika	Milurit

Objektivní vyšetření kůže

Musíme odlišovat sekundární eflorescence a nasedající ekzematizaci od primárních eflorescencí (papul, vesikul, bul). Všimáme si xerózy a event. zvětšení lymfatických uzlin, pigmentace kůže.

Laboratorní vyšetření

V laboratorním vyšetření nás zajímá **v první**

řadě:

- Sedimentace
- KO + diff, Fe v séru, transferin, ferritin, k. li-stová, vitamin B₁₂
- Urea, kreatinin
- ALT, AST, alkalická fosfatáza, glykémie
- Hepatální serologie, TSH, T3,
- Calcium, Phosphor, Zn
- Vyšetření moče, stolice na parazity a na OK
- Kožní biopsie (ev. imunofluorescence)
- Rtg plic, sono břicha a sono uzlin
- Bakteriologické a mykologické stěry
- Vyšetření alergie na léky

V další fázi objasňování etiologie připadá v úvahu endoskopické GIT vyšetření, vyšetření

kostní dřeně, ELFO, paraprotein, Na, K, parathormon, porfyriny, HIV serologie, vyšetření moče na histamin, vyšetření na *Helicobacter pylori*, alergologická diagnostika (celkové IgE, Prick testy, epikutánní testy). Pokud stále neodhalíme příčinu přichází na řadu CT břicha k odhalení zvětšených paraaortálních uzlin, ev. MR.

Psychiatrické vyšetření

Psychiatrické vyšetření, případně vyšetření lékařem zaměřeným na psychosomatiku bývá řazeno až na závěr, jsou-li všechna somatická vyšetření negativní. Pokud však z anamnézy získáme podezření na možnou psychickou příčinu, ev. psychiatrickou komorbiditu, neměla by se tato vyšetření nechávat až na závěr. Můžeme si řadu vyšetření ušetřit.

Ze zásady však každý perzistující pruritus bez zjištěné příčiny by měl být po 6 měsících znovu přešetřen!

Terapie pruritu

Nejlépeším řešením je odhalit příčinu pruritu, jinak terapie zůstává jen symptomatickou.

Všeobecná opatření

- odstranění dráždivých látek (umělé textilie, černě obarvené látky, skelná vata)
- úprava jídelníčku (vynechat jahody, ryby, ostrá a dráždivá jídla a alkohol)
- zkrácení nehtů na minimum
- omezit teplé koupele, chladnější spíše pomáhají (pozor na přesušení)
- koupele a sprchování co do četnosti spíše omezujeme, vhodné přidání olejových přísad
- snaha o omezení stresových situací

Lokální léčba

Základem jsou promazávací emulze, lipo či hydrolotia s obsahem urey, pantenolu, kyseliny linolové.

Mentol a kafr 0,5–3% jsou často používány i v kombinaci. Kafr jako lehké iritans moduluje svědění. Menthol-spiritus chladí, ale může taky vysušovat, lze napsat i do gelu či ambidermanu.

Polidokanol – původní sklerotizační látka má i lokální anestetické a antipruriginosní účinky přes reversibilní blokádu nociceptorů. U nás dosažitelný v přípravcích Balneum Hermal.

Praxoxin – lokální anestetikum užívané v USA má rovněž antipruritinozní účinek.

Antiskabitiotikum **Crotamiton** má proti svědivé účinky – není v ČR.

Lokální antihistaminika – stejně jako systémové preparáty brzdí svědění přímým účinkem na uvolňování histaminu. Pro nás je dosažitelný Fenistil gel. Topická anestetika (Xylocain, Emla) vykazují taky protisvědivý účinek. Je však třeba myslet na možnost kontaktní přecitlivělosti lokálních antihistaminik.

Lokální antidepresiva jako Doxepin a Amitriptylin, stejně jako u systémového podání, vykazují při lokální aplikaci protisvědivý účinek. V USA je k dispozici 5% krém obsahující Doxepin. Rovněž zde musíme myslet na možnost kontaktní přecitlivělosti. Nově se na našem trhu objevil přípravek Bedan (v krému a lotiu) obsahující extrakt z třezalky – hypericin, který je znám jako rostlinné antidepresivum.

Capsaicin – účinek capsaicinu spočívá v počátečním pálení následovaném hypestézií, a dobrý protisvědivý efekt po capsaicinu přetrvává několik hodin. Topický capsaicin má své místo v léčbě postherpetických neuralgií a u notalgia parestetica. Stejně jako u fyzikálních kopřivek a vulvodynií.

Inhibitory calcineurinu – v lokální terapii atopické dermatitidy se osvědčuje dobrý protisvědivý efekt u Tacrolimu i Pimecrolimu.

Lokální kortikoidy mohou mírnit svědění krátkodobě, jejich dlouhodobé užití je však omezeno možnými nežádoucími účinky.

Kyselina salicylová – v experimentálním užití vede ke zmírnění svědění ovlivněním syntézy prostaglandinů. Lokálně zatím není využíváno, můžeme o tomto účinku uvažovat při perorálním podání kyseliny salicylové.

UV záření – UVA i UVB záření je s dobrým úspěchem užíváno v terapii pruritu nejlépe je dokumentováno u uremického pruritu, ale může mít efekt i u cholestatického pruritu a polycytemia vera. S úspěchem využíváme i u atopické dermatitidy a psoriázy, někdy u chronické urtiky.

Transkutánní elektrická stimulace nervů – nebo-li stimulace kožního pole elektrickými impulsy může u lokalizované pruritu přinášet dočasné zlepšení, týkalo by se asi spíše neurologických onemocnění.

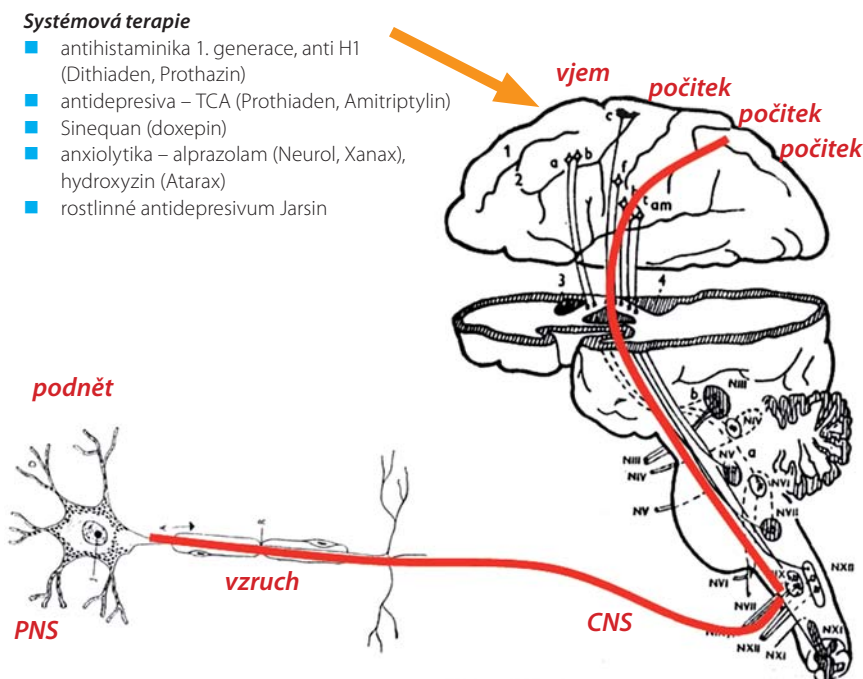
Plazmaferéza – jedna z pomocných metod k ovlivnění intenzity pruritu je vysokoobjemová nebo výměnná léčebná plazmaferéza. Ovlivnění pruritu se děje na úrovni změn funkční imunologické aktivity leukocytů a trombocytů. Dalším ovlivňujícím faktem je separace plazmy s frakcí autoprotilátek, cirkulujících imunokomplexů, lymfokinů a bílkovinných složek humorální zánnělivé aktivity. Tuto metodu je ev. možno uplatnit při spolupráci s transfuzními lékaři. Účinek byl ověřen u pacientů s prurigo nodularis.

Systémová terapie

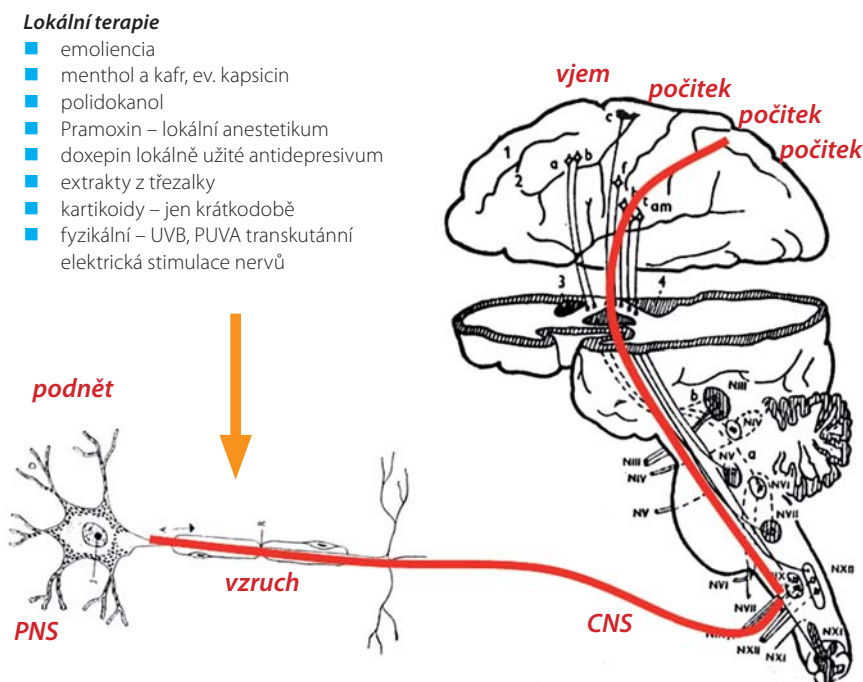
Antihistaminika hrají centrální roli hlavně u histaminem indukovaného svědění blokádou histaminoreceptorů, hlavní roli hraje blokáda H1 receptorů, H2 receptory nemají v případě svědění žádnou roli. Antihistaminika první generace blokují H1 receptory nejenom na periférii v kůži, působí ale i přes centrální nervový systém blokováním aktivity serotoninu, acetylcholinu a dopaminu. Centrálně tlumivý účinek však vede k sedaci. Antihistaminika 2. generace vedou rovněž k blokádě H1 receptorů a zabraňují i degranulaci mastocytů. H2 blokátory mají účinek pro dermatologické použití nevýznamný, zkouší se kombinace H1 + H2 u chronické urtiky. U plastického dermatografismu bývá v 80 % úspěšná kombinace cimetidin + hydroxyzin. V poslední době se doporučuje Desloratadin s postupným zvyšováním až 2-0-2 u chronických kopřivek. Úspěšná je někdy u chronických urtikálií kombinace Ketotifenu s jiným antihistaminikem.

Antidepresiva. Tricyklická antidepresiva mají dokumentován antipruriginozní účinek, vyplývá to z jejich antihistaminového účinku.

Obrázek 6. Schéma účinku systémové terapie



Obrázek 7. Schéma účinku lokální terapie



Z nám dostupných případů v úvahu nejspíše Prothiaden a Amitriptylin. Nejvýraznější protisvědčivý efekt má doxepin, který je však u nás nedostupný. Lze použít i antidepresivum rostlinného původu Jarsin.

Psychoterapie

HLubinně orientovaná psychoterapie nebo psychoanalýza jsou efektivní u pacientů s generalizovaným či lokalizovaným pruritem i u obseďantně-kompulsivních syndromů. Neměli bychom zapomínat na tuto možnost hlavně u mladších pacientů. Behaviorální terapeutické

strategie se zaměřují na zpětnou vazbu k ovlivnění škrábání. Terapeutický koncept je založen na posilování tendence ovládat nutkání ke škrábání a upřednostňuje se odměna před trestem (vede ke zmenšení tenze). Ke změně vnímání svědění existují i další přístupy. Hypnóza, imaginační trénink (představy ochlazení). Svůj efekt přináší i systematický rodinný přístup v terapii dětí s pruritem. Začarovaný kruh svědění vzniká v organismu s frustracemi a atakami strachu a dále v organismu, který má deficit ve svém chování (deficit v rozpoznávání, připouštění si a sdílení svých emocí). Tito pacienti

