**JÓZEFIAK, Maciej, KANIA, Joanna, SOBKIEWICZ, Piotr, KANIA, Krzysztof, NIEKURZAK, Karolina and JĘDRAK, Maciej. Pruritus. Pathomechanism, management and novel treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2023;17(1):134-152. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.17.01.013>**

**<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45644>**

**<https://zenodo.org/record/8330091>**

**The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.**

**Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).**

**Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.**

**Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).**

**© The Authors 2023;**

**This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland**

**Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.**

**(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.**

**The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.**

**Received: 10.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 10.09.2023.**

**Pruritus. Pathomechanism, management and novel treatment**

Maciej Józefiak

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-3585-5031>

jozefiakmaciej19@gmail.com

Joanna Kania

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-6156-6192>

1joanna.kania1@gmail.com

Piotr Sobkiewicz

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6610-440X>

piotr1999.sob@gmail.com

Krzysztof Kania

Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-0708-7661>

krzysztof.kania.m@gmail.com

Karolina Niekurzak

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0009-5205-2236>

karolina.niekurzak71@gmail.com

Maciej Jędrak

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-4557-0099>

mjedrak2014@gmail.com

**ABSTRACT**

**Introduction**

Itching is an unpleasant sensation that is commonly experienced in the general population. It accompanies many diseases. This sensory experience is burdensome and significantly reduces the quality of life. The mechanism of itching is complex. It involves receptors, the histaminergic and non-histaminergic pathways, cytokines, neuropeptides, neurotransmitters, proteases, and enzymes. External factors such as temperature or capsaicin also influence itching.

**Aim of the study**

This review presents the current state of knowledge regarding therapy in the treatment of itching. Also aims to show that it is a complicated process. Pruritus is a very bothersome sensory sensation and is a common symptom.

**Material and methods**

This review was based on scientific books on human physiology and dermatology were used, which are listed in the bibliography and available data collected in the PubMed and Google Scholar database. Using key words: itch, management, pathogenesis, pathophysiology, pruritus, therapeutics, treatments.

**Conclusion**

The latest research on itching has led to a better understanding of this complex mechanism. As a result, there is a possibility of discovering new, innovative treatment methods that are targeted at specific elements of this process or work systemically. Understanding the broad etiology assists in identifying the cause and in implementing an appropriate therapeutic strategy. Further research will enable improvements in treatment and enhance patient comfort.

**Key words:** itch, management, pathogenesis, pathophysiology, pruritus, therapeutics, treatments.

**Epidemiologia**

Świąd skóry jest określany jako nie przyjemne uczucie wywołujące chęć drapania. Może objawiać się miejscowo lub w postaci uogólnionej. Jest to bardzo uporczywa dolegliwość dla pacjenta. Wyróżnia się dwa rodzaje, ostry i przewlekły. Ostry świąd jest to reakcja obronna na różne czynniki i jest to reakcja fizjologiczna. Świąd i drapanie chroni przed insektami, alergenami, substancjami drażniącymi, podrażnieniami mechanicznymi. [1] Świąd dzielimy z uwagi na czas trwania. Ostry trwa do 6 tygodni, a przewlekły powyżej 6 tygodni. Ten ostatni stanowi wyzwanie dla dermatologów i duży dyskomfort dla pacjentów. Świąd towarzyszy wielu chorobom skóry, ogólnoustrojowym, nowotworom i chorobom zakaźnym. Może mieć też podłoże neurologiczne lub psychogenne. Może stać się osobną jednostką chorobową. [2] Z badań wynika, że co piąta osoba w populacji ogólnej doświadczyła przewlekłego świądu, przynajmniej raz w życiu. Świąd jest powszechnym zjawiskiem w dziedzinie medycyny. Szacuje się, że w ciągu roku 7% populacji doświadcza przewlekłego świądu. W grupie osób, które są pacjentami chorującymi na różne dolegliwości, częstość świądu jest znacznie wyższa i zależy od przyczyny. W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie, występuje u około 25% z nich, podczas gdy w chorobach skóry, takich jak pokrzywka i atopowe zapalenie skóry (AZS), osiąga aż 100%. [3]

**Mechanizm świądu**

Patofizjologia jest kompleksowym procesem, który obejmuje wiele czynników pośredniczących oraz odpowiednie receptory. W mechanizmie świądu biorą udział: receptory, szlaki histaminergiczny i niehistaminergiczny, cytokiny, neuropeptydy i neuroprzekaźniki, proteazy i enymy. Wszystkie te czynniki wchodzą w proces, który działa w skomplikowanych szlakach sygnałowych, przekazujących informacje po przez włókna nerwowe typu C do wzgórza. Następnie sygnały rozprowadzane są do różnych obszarów kory mózgowej. [4] Świąd pochodzi z pobudzenia nocyceptorów na skórze, takich samych jak ból. Oba rodzaje czucia są do siebie antagonistyczne. Gdy czujemy swędzenie zaczynam drapać odpowiednie miejsce na skórze. Intensywne drapanie powoduje ból, który przerywa uczucie swędzenia. [5] Receptory i drogi odczuwania świądu są różne. Większość z nich są związane z białkiem G, który otwiera kanały jonowe, aby wywołać potencjał czynnościowy. Oddziałuje na receptory waniloidowy przejściowego potencjału 1(TRPV1), Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1(TRPA1) i bramkowane napięciem kanałów sodowych. [6] Czynniki zewnętrzne również mogą je aktywować, takie jak: temperatura, kapsaicyna, prostaglandyny, acetylocholinę, histaminę, cytokiny, interleukiny i inne. [7] Znamy dwa typy neuronów powodujących swędzenie: neurony histaminergiczne i niehistaminergiczne. [8] Szlak histaminowy jest głównie zaangażowany w ostry świąd, zaś niehistaminowy w świąd przewlekły. [9] Świąd podzielono na grupy według obrazu klinicznego: świąd dotyczący skóry niezmienionej chorobowo, dotyczący skóry zmienionej chorobowo, świąd z wtórnymi zmianami skórnymi powstającymi na skutek drapania. Na podstawie dodatkowych badań, patogenezy świądu kwalifikuje się do odpowiednich kategorii: świąd o nieznanej etiologii, neurogenny, systemowy, o mieszanej etiologii, dermatologiczny, psychogenny. [10]

|  |  |
| --- | --- |
| Grupa chorób | Przykłady  |
| Choroby endokrynologiczne i metaboliczne  | Cukrzyca, Nadczynność przytarczyc, Nadczynność i niedoczynność tarczycy, Przewlekła choroba nerek, Choroby wątroby.  |
| Choroby dermatologiczne  | Atopowe zapalenie skóry, pokrzywka, Łuszczyca, wyprysk, odczyn po ukąszeniu owadów, infekcje, Łojotokowe zapalenie skóry, Pemfigoid pęcherzowy, infekcje pasożytnicze.  |
| Choroby hematologiczne  | Białaczki, niedokrwistość z niedoboru żelaza, Hemochromatoza, szpiczak plazmatyczny, chłoniaki nieziarnicze, zespół mielodysplastyczny.  |
| Choroby zakaźne | Zakażenie pasożytamiHIV/AIDS |
| Choroby nowotworowe  | Guzy OUN, guzy lite. |
| Choroby psychiatryczne  | Zaburzenia obsesyjno – kompulsywne, depresyjne i lękowe.  |
| Choroby neurologiczne  | Neuropatie, świąd pooparzeniowy, stwardnienie rozsiane, neuralgia popółpaścowa. |

Tabela S1: Tabela przedstawiająca przykłady chorób, które przebiegają z współistniejącym świądem. Tabela wykonana na podstawie 61 i 62 pozycji w bibliografii.

**Leczenie**

Podczas leczenia najważniejsze jest wyeliminowanie przyczyny, o ile jest znana. Jeśli postępowanie przyczynowe nie jest wystarczające stosuje się leczenie objawowe*.* Są to terapie celowane i uogólnione oraz metody pomagające w pielęgnowaniu skóry. Należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące, nasilenie objawów i wiek pacjenta. Często istotne jest zajęcie się wtórymi zmianami spowodowanymi drapaniem, czyli przeczosami. [11] Poza stosowaniem emolientów, maści i leków, pomocniczą rolę odkrywają techniki relaksacyjne, trening osobowościowy, unikanie stresu i czynników drażniących oraz uczulających. Komponent psychologiczny nierzadko odgrywa ważną rolę w nasilaniu objawów. [12] Zanim zostaną wdrożone leki powinno się przestrzegać pewnych zasad, które mogą pomóc w zmniejszeniu objawów. Zaleca się unikanie suchości skóry, wysokich temperatur, stosowanie krótkich kąpieli z użyciem wody o temperaturze pokojowej. Ważne jest, aby pamiętać o używaniu mydeł z podobnym pH do skóry. Po kąpieli warto zastosować preparaty nawilżające skórę. Zaleca się noszenie odpowiedniej odzieży z naturalnych tkanin. Metodami doraźnego zmniejszania objawów świądu mogą być chłodne, wilgotne, oleiste opatrunki oraz środki zawierające mentol, kamforę, glicerol, mocznik. [13,14]



Rysunek S2: Klasyfikacja świądu. Kolorowe prostokąty są pierwszym krokiem do określenia etiologii świądu. Opisują świąd występujący ze skórą niezmienioną chorobowo, świąd ze skórą pierwotnie zmienioną chorobo i świąd z towarzyszącymi zamianami skórnymi, które postały w wyniku drapania. Szare prostokąty są to grupy chorób. Klasyfikujemy na podstawie patomechanizmu świądu, który oceniamy za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych, histopatologicznych. Jeśli kwalifikuje się do wielu grup wtedy jest to świąd o mieszanej etiologii, a jeśli nie jesteśmy przydzielić do żadnej mówimy o świądzie o nieznanej etiologii. Rycina wykonana na podstawie 10 pozycji w bibliografii.

**Leczenie miejscowe**

Emolienty są to emulsje składające się z wody i lipidów. Emolienty i kremy są trapią pierwszego rzutu. Mają za zadanie utworzyć warstwę okluzyjną, dzięki której zapewniają warstwę zapobiegającą nadmiernej utracie wody. Swoim składem powodują przyciąganie cząsteczek wody do warstwy rogowej naskórka z głębszych warstw skóry, dzięki czemu odbudowują warstwę hydrolipidową naskórka i chronią skórę przed czynnikami zewnętrznymi, takimi jak alergeny, mikroorganizmy i inne czynniki drażniące. Emolienty mogą zwierać w swoim składzie różne substancje, dodając im szersze działanie terapeutyczne. Na przykład związki działające przeciwświądowo, które celują w odpowiedni składnik mechanizmu swędzenia, aby go przerwać. [15] Skład i forma preparatu powinna być dopasowana do rodzaju skóry chorego, obecnych wykwitów, ich lokalizacji i choroby podstawowej.

Kapsaicyna to alkaloid, który jest agonistą receptora waniloidowego 1 (TRPV1). Hamuje głównie uwalnianie substancji P, która jest z czynnikiem biorącym udział w wywoływaniu świądu. Blokuje zakończenia nerwowe, dzięki czemu zapobiega rozpoczęciu impulsu nerwowego dostarczającego informacje o swędzeniu. Substancja ta ma również właściwości przeciwbólowe[16]. Aby środek działał należy aplikować go od 4 – 6 razy dziennie, co może być uciążliwe dla pacjentów, ponieważ muszą pamiętać o regularności i preparat jest cały czas na powierzchni skóry. Jest dostępny plaster, który można umieścić na skórze*.* Taka forma podania leku zapewnia powolne uwalnianie substancji, dlatego komfort przyjmującego jest wyższy, ponieważ nie musi pamiętać o częstych aplikacjach. [17] Przez pierwsze dni mogą pojawić się objawy niepożądane w postaci pieczenia. W takiej sytuacji należy przestrzegać zaleceń i użyć środka do znieczulania miejscowego na przykład lidokainę. [18]

Inhibitory kalcyneuryny działają przeciwzapalnie, immunomodulująco oraz przeciwświądowo. Regulują aktywację komórek T, blokują pobudzenie enzymu kalcyneuryny i hamują stymulację cytokin: IL-2, IL-5, TNF-α, INF-γ. [19] Używa się dwóch substancji Takrolimus w maści i Pimekrolimus w formie kremu [20] Leki te są skuteczne w leczeniu świądu, ale nie tylko. Można je zastosować w terapii chorób takich jak: przewlekłe podrażnienie zapalene skóry rąk, AZS, liszaj twardzinowy, trądzik różowaty, prurigo nodularis. Przeciw wskazaniem jest historia choroby pacjenta, która wykazuje nadwrażliwość na kalcyneurynę. Najczęstszymi objawami niepożądanymi jest bolesne pieczenie. Dolegliwości te zmniejszają się z kolejnymi aplikacjami preparatu. [21]

Steroidy są lekami, które łączą się z receptorami cytoplazmatycznymi, a następnie przenikają do jądra komórkowego, gdzie oddziałują na materiał genetyczny. Ich działanie wpływa na funkcję komórek głównie limfocytów T i B, mastocytów, makrofagów i komórek dendrytycznych. [22] Stan zapalny często wiąże się ze świądem, który jest dokuczliwy dla pacjentów. Ze względu na właściwości steroidów, które są przeciwzapalne, hamują namnażania się komórek, ograniczają rekcję układu odpornościowego, są stosowane w wielu chorobach skóry, które charakteryzują się stanem zapalnym z towarzyszącym świądem. Stosowanie tych związków w leczeniu dermatoz pozwala zmniejszyć stan zapalny i świąd skóry. [23] Jednak mogą powodować objawy niepożądane. Jedną z grup pacientów na którą należy zwrócić uwagę podczas terapii są to osoby starsze. Leki te mogą powodować ścieńczenie skóry. [24]

Inhibitory fosfodiestrazy 4(Krisaborol) biorą udział w metabolizmie cyklicznego monofosforanu adenozyny w komórkach tucznych. Lek ten można stosować podobanie jak inhibitory kalcyneuryny. Efektem jego działania jest hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych. Cząsteczka leku jest nie duża, dlatego łatwo przenika przez warstwy skóry. [25] W pierwszych dniach stosowania leku może pojawić się miejscowe pieczenie które ustępuję po paru dniach. [26]

Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo nie są powszechnie stosowane, ponieważ mają bardzo ograniczony wpływ i działanie. Wynika to z ich małej skuteczności. Preparaty te mają też wysokie ryzyko wystąpienia odczynu alergicznego w miejscu aplikacji. Stosuje się na przykład dimetynden w formie żelu, który jest przydatny w leczeniu zlokalizowanego świądu wywołanego ukąszeniem owada. [27]

Doksepina jest używana w postaci 5% kremu. Za jej pomocą leczy się świąd związany z atopowym zapaleniem skóry, kontaktowym zapaleniem i inne. Zmniejsza uczucie świądu ponieważ jest antagonistą receptorów histaminowych(H1 i H2). [28] Jednak użycie tego leku jest ograniczone ze względu na szereg objawów niepożądanych. Substancja ta może powodować podrażnienia skóry, alergię kontaktową, uczucie pieczenia. Jednak objawem na który należy zwrócić szczególną uwagę jest senność. Dlatego powinno się rozważyć jego użycie, zwłaszcza u dzieci. [29]

Inhibitory JAK są potencjalnymi lekami w terapii świądu. Tofacytynib może znacznie redukować świąd w chorobach takich jak AZS czy łuszczyca. [30] Trwają badania i prace nad różnymi inhibitorami, które będzie można zastosować. Jednym z nich jest maść JTE-052, która ma być pomocna i skuteczna w zwalczaniu świądu. Badani nad maścią Delgocitinib wykazują znaczną poprawę u chorych cierpiących na przewlekły świąd. Również korzystnie wpływa fakt, iż ma ona niski wpływ ogólnoustrojowy. Zmniejszenie świądu, które zostało zmierzone w skali NRS(numeryczna skala mierzenia świądu), jest związane z hamowaniem aktywacji sygnalizacji neuronów czuciowych przez JAK, w której pośredniczy cytokina typa 2. [31]

**Leczenie systemowe**

Leki przeciw histaminowe blokują receptory histaminowe, dzięki czemu redukują świąd. Histamina jest głównym mediatorem mechanizmu swędzenia, stanu zapalnego, powodując jego nasilenie. Szlak histaminergiczny procesu swędzenia zwykle powoduje ostry świąd. [32] Leki te blokują receptory H1 i H2, które znajdują się na powierzchni komórek tucznych, co zmniejsza stężenie histaminy, dzięki czemu redukuje świąd. Związki, które oddziałują na receptory H1 zwykle nie są skuteczne podczas leczenia przewlekłego świądu. Ale preparaty przeciwhistaminowe są często i powszechnie używane, pomimo ich ograniczonego działania. Wyjątek stanowi leczenie pokrzywki i świądu związanego z ukąszeniem owadów. Badania przeprowadzone na myszach pokazały, że antagonistyczne działanie na receptory H4, potencjalnie może być nowym celem terapeutycznym. [33] Hydroksyzyna jest często pierwszym wyborem podczas leczenia świądu. [34] Związek ten jest rekomendowany w leczeniu przewlekłego świądu o wieloczynnikowej lub nie do końca znanej etiologii, ze względu na jej działanie przeciw świądowe i uspakajające. [35] Leki te dzielimy na pierwszej generacji i drugiej generacji. Pierwsze z nich dobrze przenikają przez barierę krew – mózg, ponieważ są lipofilne, dlatego efektem ich działania jest między innymi działanie sedatywne na ośrodkowy układ nerwowy. Leki drugiej generacji działają wybiórczo na receptory histaminowe i prawie nie przenikają przez barierę krew – mózg, dlatego objawy uboczne są znacznie lżejsze. Najnowsze leki drugiej generacji takiej jak bilastyna, lewocetyryzyna, desloratadyna mają właściwości hydrofilne, co wiąże się z prawie całkowitym pozbawieniem efektu uspakajającego. [36]

Doustne steroidy oddziałują na ekspresję genów i za stężenie białek, które są zależna od nich. Leki te wiążą się z receptorami cytoplazmatycznymi. Odgrywają rolę w hamowaniu cytokiny IL – 31, która powoduje świąd, jednak nie działają wyłącznie przeciwświądowo. Dlatego długo trwałe ich stosowanie nie jest wskazane. Może wiązać się to z objawami niepożądanymi. Znajdują zastosowanie w leczeniu chorób pęcherzykowych, alergicznego wyprysku kontaktowego, atopowym zapaleniu skóry. Są stosowane w dermatozach które współistnieją ze świądem. [37,38]

Leki antagonistyczne receptorów opioidowych działają na receptory rdzeniowe typu µ, które odpowiadają za odczuwanie świądu. Dlatego do leczenia używa się naltreksonu i naloksonu. Zmniejszają świąd wtórny, czyli taki, który jest efektem współistniejącej choroby. Stosuje się w świądzie cholestatycznym, pierwotnie skórnym chłoniakiem z komórek T, czy w świądzie spowodowanym znieczuleniem zewnątrzoponowym. [39,40]

Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna. Jedną z jej działań jest hamowanie limfokin IL -2, dlatego działa przeciwświądowo. Długo trwałe jej stosowanie nie jest zalecane ze względu na szereg efektów niekorzystnych. Należy obserwować pacjenta podczas terapii tym lekiem. Należy zwrócić uwagę na parametry nerkowe i wartości ciśnienia tętniczego. Jest substancją skuteczną w leczeniu ciężkiej postaci AZS i łuszczycy oraz świądu o nieznanej etiologii. Może być zamiennikiem przy opornym leczeniu lekami przeciwhistaminowymi. [41] Leki immunosupresyjne są najskuteczniejsze, jeśli we krwi jest wysokie stężenie eozynofilii. [42]

Leki przeciwdrgawkowe na przykład gabapentyna i pregabalina działają na poziomie rdzenia. Ich struktura przypominają kwas γ – aminomasłowy (GABA) dlatego mają wpływ na analogiczny receptor. Kwas ten jest jednym z neurotransmiterów, który bierze udział w szlaku wywołującego swędzenie. Leki te wpływają na przewodnictwo neuronalne, dlatego stosowane są w leczeniu bólu neuropatycznego i przewlekłego świądu. [43] Jeżeli osoba przyjmująca gabapentyne wykazuje brak tolerancji na ten związek lub jest nie skuteczny, wskazane jest zalecenie przyjęcie pregabaliny. Może też wyniknąć analogiczna sytuacja. Pacjent nie wykazuje tolerancji na przyjętą pregabalinę lub jest nie skuteczna. Wtedy zaleca się przyjęcie gabapentyny. Pomimo przynależności tych dwóch leków do tej samej klasy, pacjenci mogą zareagować na gabapentyne lub pregabalinę, ale nie na alternatywę. [44] Porównując te dwa leki, to pregabalina działa szybciej. [45]

Leki przeciwdepresyjne są stosowane ze względu na ich działanie na receptory serotoninowe i histaminowe. Są wyborem, jeśli inne metody leczenia nie są skuteczne. [46] Leki trójpierścieniowe(TCA) wywierają swoje działanie na klika mechanizmów. Hamują wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny oraz są antagonistami w stosunku do receptorów postsynaptycznych H 1 , α 1 , muskarynowych i serotoninowych. [47] TCA działają na ośrodkowy układ nerwowy i mają szereg objawów ubocznych. Pacjenci przyjmujący amitryptylinę, nortryptylinę i doksepinę, odczuwały senność, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, nudności, nadmierne pocenie, zaburzenia rytmu serca i inne. Leki czteropierścieniowe takie jak mirtazapina są często używane w leczeniu nocnego świądu. Mirtazapina posiada właściwości uspakajające. Jest antagonistą receptorów α2 - autoreceptorów i -heteroreceptorów oraz blokuje receptory serotoninowe (5-HT 2 i 5-HT 3 ). [48]

Aprepitant został zgłoszony pierwszy raz w 2009r jako lek, który ma właściwości przeciw świądowe. Substancja P jest cząsteczką, która odgrywa istotną rolę w podtrzymywaniu świądu. Cząsteczka ta wiąże się z receptorem neurokininy 1 (NK-1R), co powoduje rozszerzenie naczyń, stymulację stanu zapalnego oraz trwanie świądu. Lek aprepitant jest antagonistą tego receptora. Środek ten stosuje się jako lek przeciw wymiotny, ale są przesłanki, że wykazuj właściwości przeciwświądowe. [49] Zostały przeprowadzone badania, które miały na celu sprawdzenie skuteczności w terapii świądu. Upatruje się, że jest w pomocy w zniesieniu świądu, który towarzyszy chorobom nowotworowym. [50, 51] Nie jest to lek powszechnie stosowany ze względu na małą ilość badań.

Apremilast jest to doustny inhibitor fosfodiestrazy 4. Gdy zostanie zahamowana fosfodiestraza ekspresja cytokin prozapalnych (IL – 17, IL – 23, TNF-α) zostaje zatrzymana. Lek stosuje się u pacjentów cierpiących na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy. Wpływa on na poprawę ich jakości życia. Objawami niepożądanymi, które mogą wystąpić podczas stosowania tego leku to biegunki, nudności i bóle głowy. [52]

 Cholestyramina (żywica jonowymienna) wiąże kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym i prowadzi do zwiększania wydalania ich w procesie defekacji. Działa przeciwświądowo w przypadku zastoju żółci w przebiegu chorób wątroby. Jest uznawany za bezpieczny lek, jednak może powodować zaparcia. Lek ten ma określone wytyczne, które trzeba przestrzegać podczas jego stosowania oraz ma nieprzyjemny smak. Dlatego rzadziej stosowany jest u dzieci. [53]

W ofercie leczenia świądu znajduje się leczenie farmakologiczne, ale nie tylko, są też metody bez użycia leków. Najczęściej są one wykorzystywane jako terapia uzupełniająca, która może mieć wpływ na zwiększenie skuteczności leczenia.

 Światłolecznictwo używa promieniowania UV. Stosowane jest promieniowanie UVB o długości fali od 290 do 320nm i UVA o długości fali od 320 – 400nm. Metoda ta zmniejsza stan zapalny oraz gęstość i czynnik wzrostu włókien nerwowych. [54,55]

 Akupunktura wywodzi się z tradycyjnej medycyny chińskiej. Polega na stymulacji poprzez igły wbite w odpowiednie punkty na ciele. Mechanizm tej metody nie został do końca poznany. Uważa się, że może mieć związek z zmniejszoną gęstością zakończeń włókien nerwowych w skórze. Dodatkowo akupunktura może zostać połączona z przepływem prądu elektrycznego, wtedy mówimy o elektroakupunkturze. Brak jednoznacznych badań o skuteczności tej metody jednak można jej użyć jako terapii uzupełniającej. [56]

Przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS). W tej metodzie używa się prądu o częstotliwości od 10 do 200 Hz i natężeniu od 25 do 30mA. TENS ma na celu spowodować presynaptyczne hamowanie włókien nerwowych typu C i Aσ. [57,58]

Psychoterapia może być istotnym elementem podczas leczenia świądu. Psychologiczny aspekt często wpływa na pozytywny przebieg leczenia. Stres i lęk są skorelowane z uczuciem świądu. Gdy drapanie jest destrukcyjne, dzięki psychoterapii można zastąpić ten mechanizm innym nawykiem. Należy uświadomić pacjenta o występowaniu tego odruchu i podjąć odpowiednie działania, aby nauczyć się go kontrolować. Dodatkową korzyścią pracy z psychologiem jest zwiększenie motywacji pacjenta do podjęcia i wytrwania w leczeniu. [59,60]

**Podsumowanie**

Wiedza na temat mechanizmu powodującego świąd cały czas się rozwija. Wraz z kolejnymi badaniami wiemy coraz więcej. Świąd jest procesem bardzo skomplikowanym, w którym bierze udział wiele struktur układu nerwowego oraz receptorów, szlaków histaminergicznych i niehistaminergicznych, cytokin, neuropeptydów i neuroprzekaźników, proteaz i enzymów. Świąd jest dolegliwością powszechną i bardzo uporczywą. Obecna wiedza już zaowocowała powstaniem innowacyjnych sposobów leczenia i uśmierzania swędzenia. Stałe zainteresowanie tą dziedziną może przyczynić się do odkrycia kolejnych metod terapeutycznych, otwierając nową erę strategii w walce z tym nieprzyjemnym uczuciem.

**Materiały dodatkowe**

Table S1: Groups and examples of diseases with accompanying itching. The first column presents disease groups. The second column contains examples of diseases that may coexist with itching. The table was created based on references 61 and 62 in the bibliography.

Figure S2: Itch Classification. The colored rectangles represent the first step in determining the etiology of itching. They describe itching occurring with unchanged skin, itching with initially diseased skin, and itching with accompanying skin changes resulting from scratching. The gray rectangles represent disease groups. We classify based on the pruritus pathomechanism, which is assessed using laboratory, imaging, and histopathological studies. If it qualifies for multiple groups, it is classified as itch of mixed etiology, and if we cannot assign it to any group, we refer to it as itch of unknown etiology. The illustration was created based on 10 references in the bibliography.

**Wkład autorski**

Konceptualizacja, MJ.(Maciej Józefiak) i JK.; metodologia, MJ.(Maciej Józefiak),JK.,PS.; oprogramowanie JK.,PS.; sprawdź, KN., MJ(Maciej Jędrak) i KK.; analiza formalna, MJ.(Maciej Józefiak), JK.,PS.,KN.,KK.,MJ(Maciej Jędrak); dochodzenie, MJ.(Maciej Jędrak); zasoby, PS.; przechowywanie danych, JK.; pismo - przygotowanie zgrubne, MJ.(Maciej Józefiak), JK.,PS.,KN.,KK.,MJ(Maciej Jędrak);pisanie - recenzja i redakcja, MJ.(Maciej Józefiak); wizualizacja, KK.; nadzór, MJ.(Maciej Józefiak); administracja projektami, NK. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

**Oświadczenie o finansowaniu**

Badanie to nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

**Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej**

Jest to przegląd dostępnej literatury oraz wcześniej opublikowanych badań medycznych, dlatego zrezygnowano z oceny etycznej i zatwierdzenia.

**Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Odstąpiono od zgody pacjenta, ponieważ badanie to jest systematycznym przeglądem wcześniej opublikowanych badań.

**Oświadczenie o dostępności danych**

Dane potwierdzające wyniki badania są dostępne u odpowiedniego autora na uzasadnione żądanie oraz są w spisie piśmiennictwa.

**Oświadczenie o konflikcie interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

**Spis piśmiennictwa**

1. Jacek Szepietowski, Wojciech Baran. Terapia w dermatologii. Wydanie I 2020 Warszaw, strona 176.
2. Zeidler C, Raap U, Witte F, Ständer S. Clinical aspects and management of chronic itch. J Allergy Clin Immunol. 2023 Jul;152(1):1-10. doi: 10.1016/j.jaci.2023.04.018. Epub 2023 May 11. PMID: 37178730.
3. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol. 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
4. Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Prurito crónico [Chronic pruritus]. Rev Alerg Mex. 2019 Jan-Mar;66(1):85-98. Spanish. doi: 10.29262/ram.v66i1.345. PMID: 31013410.
5. Dee Unglaub Silverthorn, Ph D. Bruce R. Johnson, Ph. D. Redakcja naukowa wydania polskiego prof. dr hab. n. med. Beata Ponikowska. Fizjologia człowieka zintegrowane podejście. Wydanie I Warszawa 2018. Strona 255.
6. Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. Allergol Int. 2017 Jan;66(1):22-30. doi: 10.1016/j.alit.2016.10.003. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28012781.
7. Tóth BI, Oláh A, Szöllősi AG, Bíró T. TRP channels in the skin. Br J Pharmacol. 2014 May;171(10):2568-81. doi: 10.1111/bph.12569. PMID: 24372189; PMCID: PMC4009000.
8. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci. 2006 Jul;7(7):535-47. doi: 10.1038/nrn1950. PMID: 16791143.
9. YOSIPOVITCH, Gil; BERNHARD, Jeffrey D. Chronic pruritus. New England Journal of Medicine, 2013, 368.17: 1625-1634.
10. STÄNDER, Sonja, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta dermato-venereologica, 2007, 87.4: 291-294.
11. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus--pathogenesis, clinical aspects and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Nov;24(11):1249-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03850.x. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20846147.
12. Bochenek, Sabina, Anna Partyka, and Anna Wesołowska. “Świąd W Schorzeniach Dermatologicznych – Patogeneza I Leczenie,” n.d.
13. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. Semin Cutan Med Surg. 2011 Jun;30(2):118-26. doi: 10.1016/j.sder.2011.04.008. PMID: 21767774; PMCID: PMC3139917.
14. R. Palkar, S. Ongun, E. Catich, et al.Cooling relief of acute and chronic itch requires TRPM8 channels and neurons J Invest Dermatol, 138 (6) (2018), pp. 1391-1399
15. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 771–788
16. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. Semin Cutan Med Surg 2011; 30: 118–126.
17. H.H. Andersen, L. Arendt-Nielsen, J. Elberling Topical capsaicin 8% for the treatment of neuropathic itch conditions Clin Exp Dermatol, 42 (5) (2017), pp. 596-598
18. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. Semin Cutan Med Surg 2011; 30: 118–126.
19. Tsuda K, Yamanaka K, Kitagawa H, Akeda T, Naka M, Niwa K, et al. Calcineurin inhibitors suppress cytokine produc-tion from memory T cells and differentiation of naive T cells into cytokine-producing mature T cells. PLoS One 2012; 7: e31465
20. S. Ständer, F. Schürmeyer-Horst, T.A. Luger, E. Weisshaar Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors Ther Clin Risk Manag, 2 (2) (2006), pp. 213-218, [10.2147/tcrm.2006.2.2.213](https://doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.2.213%22%20%5Ct%20%22_blank)
21. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. Br J Dermatol. 2010 Jul;163(1):70-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09757.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20302583.
22. WOJAS-PELC, Anna; SETKOWICZ, Małgorzata; BOGDASZEWSKA-CZABANOWSKA, Jadwiga. Kortykosteroidy w miejscowej terapii chorób skóry: korzyści i efekty uboczne. Przegląd Lekarski, 2002, 59.3.
23. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2019 Apr 1; 99(5): 469-506.
24. Shevchenko A, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Causes, pathophysiology, and treatment of pruritus in the mature patient. Clin Dermatol 2018; 36: 140–151
25. G. Yosipovitch, L.F. Gold, M.G. Lebwohl, J.I. Silverberg, A.M. Tallman, L.T. Zane Early relief of pruritus in atopic dermatitis with Crisaborole ointment, A non-steroidal phosphodiesterase 4 inhibitor Acta Derm Venereol, 98 (5) (2018), pp. 484-489, [10.2340/00015555-2893](https://doi.org/10.2340/00015555-2893%22%20%5Ct%20%22_blank)
26. A.S. Paller, W.L. Tom, M.G. Lebwohl, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults J Am Acad Dermatol, 75 (3) (2016), pp. 494-503.e6, [10.1016/j.jaad.2016.05.046](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.046%22%20%5Ct%20%22_blank)
27. P.J. Dunford, K.N. Williams, P.J. Desai, L. Karlsson, D. McQueen, R.L. Thurmond Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus J Allergy Clin Immunol, 119 (2007), pp. 176-183
28. L.A. Drake, J.D. Fallon, A. Sober Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The doxepin Study Group J Am Acad Dermatol, 31 (4) (1994), pp. 613-616, [10.1016/S0190-9622(94)70225-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622%2894%2970225-X%22%20%5Ct%20%22_blank)
29. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. Expert Opin Pharmacother. 2010 Jul; 11(10): 1673-82.
30. R. Bissonnette, K.A. Papp, Y. Poulin, M. Gooderham, M. Raman, L. Mallbris, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial Br J Dermatol, 175 (2016), pp. 902-911
31. H. Nakagawa, O. Nemoto, H. Yamada, T. Nagata, N. Ninomiya Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis J Dermatol, 45 (2018), pp. 701-709
32. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci. 2006 Jul;7(7):535-47. doi: 10.1038/nrn1950. PMID: 16791143.
33. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jan;119(1):176-83. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.034. Epub 2006 Oct 13. PMID: 17208599.
34. Nowak DA, Yeung J. Diagnosis and treatment of pruritus. Can Fam Physician. 2017; 63(12): 918-924.
35. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, et al. European guideline on chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012 Sep; 92(5): 563-81.
36. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2019 Dec;49(12):1615-1623. doi: 10.1111/cea.13500. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31519068.
37. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. Handb Exp Pharmacol. 2015;226:337-56. doi: 10.1007/978-3-662-44605-8\_18. PMID: 25861788.
38. Cedeno-Laurent F, Singer EM, Wysocka M, Benoit BM, Vittorio CC, Kim EJ, Yosipovitch G, Rook AH. Improved pruritus correlates with lower levels of IL-31 in CTCL patients under different therapeutic modalities. Clin Immunol. 2015 May;158(1):1-7. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.014. Epub 2015 Mar 8. PMID: 25762519; PMCID: PMC4420663.
39. Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2002 Dec;37(6):717-22. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00318-5. PMID: 12445410.
40. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, Toosi P, Jaberian M, Mohajer M, Mohammadi MR, Roodsari MR, Nasiri S. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Aug;23(8):948-50. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03129.x. Epub 2009 May 6. PMID: 19453814.
41. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, Ayala F, Balato N. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Mar;7(1):1-23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025775; PMCID: PMC5336433.
42. Roh YS, Khanna R, Patel SP, Gopinath S, Williams KA, Khanna R, Pritchard T, Sutaria N, Choi J, Alphonse MP, Kwatra MM, Kwatra SG. Circulating blood eosinophils as a biomarker for variable clinical presentation and therapeutic response in patients with chronic pruritus of unknown origin. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2513-2516.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.034. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548514.
43. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. Semin Cutan Med Surg. 2011 Jun; 30(2): 127-37.
44. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. Handb Exp Pharmacol. 2015;226:337-56. doi: 10.1007/978-3-662-44605-8\_18. PMID: 25861788.
45. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. 2010 Oct;49(10):661-9. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000. PMID: 20818832.
46. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol. 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
47. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol. 2007 Jul;151(6):737-48. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471183; PMCID: PMC2014120.
48. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drug Rev. 2001 Fall;7(3):249-64. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x. PMID: 11607047; PMCID: PMC6494141.
49. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1415-6. doi: 10.1056/NEJMc0906670. PMID: 19797294.
50. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Venditti O, Frezza AM, Berti P, Tonini G. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):1020-4. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70373-X. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22995650.
51. Vincenzi, B., Tonini, G., & Santini, D. (2010). Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. New England Journal of Medicine, 363(4), 397-398.
52. Apremilast w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Eugeniusz J. Kucharz, Marcin Stajszczyk, Bogdan Batko, Anna Kotulska, Piotr Leszczyński, Maria Majdan, Agnieszka Osmola-Mańkowska, Jacek Szepietowski, Piotr Wiland, Zygmunt Adamski, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Włodzimierz Samborski. Forum Reumatol 2016;2(3):97-105
53. GLIWICZ-MIEDZIŃSKA, Dorota; JANKOWSKA, Irena; PAWŁOWSKA, Joanna. Leczenie świądu w przebiegu chorób wątroby u dzieci.
54. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. Dermatol Ther. 2005 Jul-Aug;18(4):344-54. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00032.x. PMID: 16297008.
55. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. Coll Antropol. 2011 Sep;35 Suppl 2:147-51. PMID: 22220423.
56. TANG, Yi, et al. Acupuncture for the treatment of itch: peripheral and central mechanisms. Frontiers in Neuroscience, 2022, 15: 786892.
57. BADWY, Moustafa, et al. Electrical neurostimulation for the treatment of chronic pruritus: A systematic review. Experimental Dermatology, 2022, 31.3: 280-289.
58. W.Y. Tang, L.Y. Chan, K.K. Lo, T.W. Wong Evaluation on the antipruritic role of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of pruritic dermatoses Dermatology, 199 (3) (1999), pp. 237-241, [10.1159/000018254](https://doi.org/10.1159/000018254%22%20%5Ct%20%22_blank)
59. Ju, Teresa BS; Labib, Angelina BS; Vander Does, Ashley BA; Yosipovitch, Gil MD\*. Therapeutics in chronic pruritus of unknown origin. Itch 8(1):p e64, January-March 2023. | DOI: 10.1097/itx.0000000000000064
60. H. van Os-Medendorp, W.J.G. Ros, P.C.M. Eland-de Kok, et al. Effectiveness of the nursing programme “Coping with itch”: a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease Br J Dermatol, 156 (6) (2007), pp. 1235-1244, [10.1111/j.1365-2133.2007.07919.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07919.x%22%20%5Ct%20%22_blank)
61. [Andrzej Szczeklik](https://medbook.com.pl/pl/supplier/1118-andrzej-szczeklik) [Piotr Gajewski](https://medbook.com.pl/pl/supplier/16411-piotr-gajewski). Interna Szczeklika 2022-2023. Medycyna Praktyczna. Kraków. Rok wydania 2022.
62. Stefania Jabłońska, Sławomir Majewski. – Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wdanie I – 13 dodruk. Warszawa 2021r.