

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Bubalo

Etiopatogeneza i liječenje svrbeža

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za dermatovenerologiju, Klinike za dermatologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Definicija svrbeža.....	1
1.2. Epidemiologija svrbeža	1
1.3. Etiologija svrbeža.....	1
1.4. Klasifikacija	2
1.5. Fiziologija svrbeža	2
2. KLINIČKA SLIKA.....	3
3. DIJAGNOZA	7
3.1. Anamneza	7
3.2. Dijagnostički postupnik i dijagnoza.....	9
4. LIJEČENJE	12
4.1. Liječenje općenito	12
4.2. Uzročna terapija	13
4.3. Simptomatska terapija	14
4.4. Sistemska terapija.....	17
5. ZAKLJUČAK	23
6. ZAHVALE	24
7. POPIS LITERATURE	25
8. ŽIVOTOPIS	34

POPIS KRATICA

KS - kronični svrbež

CP – *eng.* chronic pruritus

AD – atopijski dermatitis

DKS – diferencijalna krvna slika

UV – ultravioletno (ultraljubičasto) zračenje

KBB – kronična bubrežna bolest

PN – prurigo nodularis

IFSI - International Forum on the Study of Itch

NKR-1 – neurokininskom-1-receptor

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

PV – policitemija vera

HCV – hepatitis C infekcija

HIV - virus humane imunodeficijencije

VAS – vizualno-analogna skala

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

TNF- α – faktor tumorske nekroze- α

PTH – paratireoidni hormon

EPP –eritrocitna fluorescencija

TRPV – *eng.* transient receptor potential vanilloid

SAŽETAK

PETRA BUBALO

ETIOPATOGENEZA I LIJEČENJE SVRBEŽA

Kronični svrbež (KS) je vodeći simptom u mnogim dermatološkim i sistemskim bolestima i prisutan je u oko 8,4-22,6% opće populacije. Kronični svrbež, jednako kao i kronična bol, umanjuje kvalitetu života, ometa pacijenta u svakodnevnim aktivnostima i utječe na opće stanje pacijenta. Patofiziološki mehanizmi kroničnog svrbeža nisu još uvijek u potpunosti razjašnjeni.

U oko 10-50% odraslih, svrbež može biti važan simptom mnogih sistemskih bolesti, poput bubrežne insuficijencije, kolestaze, hematoloških poremećaja, endokrinoloških ili malignih bolesti.

Pacijentima s KS potreban je individualan pristup i liječenje koje odgovara stanju kože (praćeno upalom kože ili bez nje), mogućoj sistemskoj bolesti koja se nalazi u podlozi ovog simptoma te postojećoj primjeni lijekova.

Terapija svrbeža može biti lokalna ili sistemska. Antihistaminici su prvi izbor kod KS, dok se fototerapija preporuča za generalizirani svrbež, antikonvulzivi te analgetici kod neuropatskog svrbeža, a antidepresivi kod KS koji je rezistentan na terapiju. Sistemski glukokortikosteroidi se ne preporučuju kao terapija svrbeža, osim u iznimnim i teškim oblicima.

SUMMARY

PETRA BUBALO

ETHIOPATHOGENESIS AND TRETMENT OF PRURITUS

Chronic pruritus (CP) is a major symptom in numerous dermatological and systemic diseases affecting 8,4-22,6% of population. CP can have a dramatic impact on the quality of life, similar to chronic pain, and it can worsen the general condition of the patient. The pathophysiological mechanisms are still insufficiently understood.

In 10–50% of adults with persistent pruritus, it can be an important dermatologic clue for the presence of a significant underlying systemic disease such as renal insufficiency, cholestasis, hematologic disorder, endocrine disorder or malignancy.

Patients with chronic pruritus require an individually therapy based on the condition of the skin (inflamed or non-inflamed), possible underlying causes and existing co-medication.

Treatment for pruritus can be local or systemic. Antihistamines are fist-choice therapy in CP, while phototherapy is recommended for generalized pruritus, anticonvulsants and analgetics in neuropathic pruritus, and antidepressants in forms of CP not responding to other therapies. Systemic glucocorticosteroides are not recommended for treatment of CP except for severe cases.

1. UVOD

1.1. Definicija svrbeža

Svrbež je neugodan podražaj koji izaziva potrebu za grebanjem (1).

Vrlo je čest simptom kožnih i sistemskih bolesti. Može uzrokovati značajnu „nelagodu“ te je stoga jedan od čestih simptoma zbog kojeg se pacijenti obraćaju specijalistima dermatovenerologije. Izaziva potrebu za češanjem, koja može uzrokovati upalu, oštećenje kože te potom sekundarnu infekciju. Koža može postati lihenificirana, suha, ljuskava, uz linearne ekzorijacije (2).

Latinski izraz za svrbež je pruritus.

1.2. Epidemiologija svrbeža

Podatci o prevalenciji kroničnog svrbeža su vrlo ograničeni. No, prema dostupnim podacima kronični svrbež (KS) zahvaća 8,4 – 22,6% populacije (3-5).

Čini se kako prevalencija svrbeža raste s dobi (6). Procjenjuje se kako svrbež zahvaća oko 60% populacije iznad 65 godina (7).

U nekim dermatološkim bolestima, poput psorijaze, kliničke studije su pokazale kako do 87% pacijenata ima prisutan svrbež u sklopu kliničke slike bolesti (3). Kod pacijenata oboljelih od atopijskog dermatitisa, kao i urtikarije, simptom svrbeža javlja se uvijek (3).

U internističkim bolestima, svrbež se najčešće javlja u sklopu uremičnih bolesti, gdje prevalencija svrbeža iznosi 10% - 70%, dok je kod bolesti jetre kronični svrbež opisan u 15 % - 100% slučajeva (3).

1.3. Etiologija svrbeža

Uzroci svrbeža kože su različiti i variraju ovisno o osobi i situaciji. Svrbež može biti simptom primarne bolesti kože ili sistemske bolesti, no češće se javlja u sklopu primarne bolesti kože.

Svrbež se kao simptom primarnih kožnih bolesti može pojaviti u sklopu bolesti poput: atopijskog dermatitisa, kontaktnog dermatitisa, dermatomikoza, kroničnog lihen simpleksa, pedikuloze, psorijaze, svraba, urtikarije te kseroze.

Svrbež kao simptom sistemskih bolesti može biti dio alergijskih reakcija, karcinoma, Hodgkinovog limfoma, kolestaze, dijabetesa, sideropenične anemije, multiple skleroze, bubrežnih bolesti, bolesti štitnjače, psihijatrijskih bolesti, a može se javiti uslijed djelovanja lijekova ili drugih tvari (2).

1.4. Podjela svrbeža

Postoji nekoliko podjela svrbeža; ovisno o trajanju svrbeža, kliničkoj slici ili etiologiji (1, 8).

1. podjela svrbeža **prema duljini trajanja simptoma**
 - a. akutni oblik
 - b. kronični oblik - svrbež u trajanju od 6 tjedana i dulje
2. podjela svrbeža **prema kliničkoj slici**
 - a. primarno oštećena, upaljena koža sa svrbežom
 - b. neoštećena, zdrava koža sa svrbežom
 - c. kronične sekundarne lezije sa svrbežom
3. podjela svrbeža **prema etiologiji**
 - dermatološki svrbež
 - sistemski svrbež
 - neurološki svrbež
 - psihosomatski (somatoformni) svrbež
 - svrbež kombinirane etiologije
 - ostali svrbeži

1.5. Fiziologija svrbeža

Danas se zna da postoje vrlo osjetljivi mehanoreceptivni slobodni završetci koji se brzo prilagođuju, a uzrokuju samo osjet škakljanja i svrbež. Oni se nalaze gotovo isključivo u površinskim slojevima kože. Ti se osjeti prenose vrlo tankim, nemijeliziranim vlaknima vrste C, koja su slična onima kojima se prenosi bol (9).

Pretpostavlja se da je uloga svrbeža da nam usmjeri pozornost na diskretne podražaje i time potakne refleks češanja ili druge pokrete kojima možemo otkloniti uzrok podražaja. Nakon češanja svrbež prestaje, ukoliko se ukloni izvor podražaja ili ukoliko je češanje toliko snažno da izazove bol (9).

2. KLINIČKA SLIKA

Svrbež je nespecifični simptom mnogih bolesti, od primarnih bolesti kože pa do sistemskih bolesti. Sukladno tome, sama klinička slika ovisna je o tome koja bolest dovodi do svrbeža.

S obzirom na etiologiju svrbeža, različite bolesti u svojoj simptomatologiji imaju svrbež kao jedan od nespecifičnih simptoma.

Prema *International Forum on the Study of Itch* (IFSI) podjeli, razlikujemo:

1. primarno oštećenu, upaljenu kožu sa svrbežom
2. neoštećenu, zdravu kožu sa svrbežom
3. kronične sekundarne kožne lezije sa svrbežom (8)

Kronični svrbež se može pojaviti kao simptom kod pacijenata s različitim dermatozama, s primarnim kožnim lezijama ili u sklopu sistemskih bolesti bez primarne kožne lezije. U sklopu sistemskih bolesti (Tablica 1), dio kože koji izaziva svrbež može biti urednog statusa, a mogu biti prisutne sekundarne kožne lezije izazvane grebanjem.

Tablica 1. Svrbež u sistemskim bolestima

Metaboličke i endokrinološke bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • kronična renalna insuficijencija • bolesti jetre • hiperparatireoidizam • hipertireoza/hipotireoza • manjak željeza
Infektivne bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • HIV, AIDS • parazitoze
Hematološke bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • policitemija vera, mijelodisplastični sindrom • limfom, Hodgkinov limfom
Neurološke bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • multipla skleroza • tumori mozga • brahioradijalni svrbež • postzosterična neuralgija
Psihijatrijske ili psihosomatske bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • depresija • poremećaji ponašanja • halucinacije • opsesivno kompulzivni poremećaj • shizofrenija • poremećaji prehrane

modificirano prema Stander S, i sur., Anawalt B, i sur. (1, 2)

1. Svrbež u sklopu bubrežnih bolesti

Od svih sistemskih bolesti povezanih sa svrbežom, najčešći je svrbež u sklopu bubrežnih bolesti. Unutar ove skupine, do 90% pacijenta se žali na svrbež (10). Patofiziologija povezanosti svrbeža s bubrežnim bolestima za sada nije poznata, no smatra se kako suha koža, disfunkcija perifernih ili centralnih živaca te uključenost opioidnih receptora (μ i κ receptori), kao i povišene koncentracije divalentnih iona (poput kalcija i magnezija), te povišene koncentracije paratireoidnog hormona

(PTH), histamina i triptaza mogu biti poveznica bubrežnih bolesti sa simptomom svrbeža (11).

Svrbež se u 2/3 bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti javlja u generaliziranom obliku, dok kod preostale trećine obično zahvaća leđa, lice te područje arteriovenske fistule na ruci (12). Može biti konstantno izražen ili povremen, ali je obično izraženiji noću (12).

2. Svrbež u bolestima jetre

Kronični svrbež je učestali simptom pacijenata s kolestazom. Svrbež nastaje kao posljedica mehaničke opstrukcije, metaboličkog disbalansa ili upalne bolesti (13).

Svrbež se javlja nešto rjeđe u pacijenata s infektivnim jetrenim bolestima (npr. hepatitis B ili C) ili toksičnim bolestima jetre (npr. hepatitis uzrokovan alkoholom). Kolestatični svrbež obično zahvaća dlanove i tabane, kao i područja na kojima odjeća stvara trenje na koži, no može se javiti i u generaliziranom obliku. U tom slučaju, bolesnici svrbež najčešće opisuju kao osjećaj "ležanja na kaktusu", "igle i trnaca" te kao osjećaj „mravinjanja“ po koži, a intenzitet svrbeža vezan je uz cirkadijalni ritam (14,15).

3. Svrbež u metaboličkim i endokrinološkim bolestima

Manje od 10% bolesnika s endokrinološkim poremećajima poput hipertireoze i šećerne bolesti ima svrbež (16, 17).

Ako se svrbež javi kao simptom u sklopu hipotireoze, najčešće mu prethodi suhoća kože (18). Patofiziologija svrbeža kod primarne hiperparatireoze nije razjašnjena. Bolesnici obično imaju manjak vitamina D i minerala (primjerice cinka), za koji se pretpostavlja da uzrokuje kronični svrbež. Nedostatak željeza, kao i prekomjerna količina željeza u organizmu, primjerice u hemokromatozi, može dovesti do svrbeža, iako sam mehanizam njegovog nastanka nije u potpunosti jasan (19-21).

4. Svrbež u sklopu malignih bolesti

Tumori, bolesti koštane srži i limfoproliferativni poremećaji, kao maligni poremećaji organizma, mogu biti praćeni svrbežom (Tablica 1)

Više od 50% pacijenata s policitemijom verom (PV) ima svrbež (22, 23).

Svrbež u Hodgkinovoj bolesti često počinje na nogama i najizraženiji je noću, ali se vrlo brzo nakon toga javlja i generalizirani svrbež (24). Nekoliko čimbenika, poput sekrecije leukopeptida i bradikinina, otpuštanja histamina te visoke razine kožnih IgE depozita mogu doprinijeti razvoju svrbeža u limfomima (24). Kod

bolesnika s karcinoidnim sindromom uz svrbež se može javiti i crvenilo, proljev te srčani simptomi (25).

5. Svrbež u infektivnim bolestima

Svrbežom su praćene neke infekcije (npr. gljivične infekcije kože), a svrbež je jedan od početnih simptoma HIV infekcije te je stoga važan za rano prepoznavanje dijagnoze (26). Također, svrbež se javlja u oko 15% bolesnika s kroničnom HCV infekcijom (27).

6. Svrbež u neurološkim bolestima

Multipla skleroza, moždani infarkt i tumori mozga mogu, iako rijetko, biti praćeni svrbežom (28, 29). Lokalizirani svrbež upućuje na neurološko porijeklo, kojemu etiologija može biti u kompresiji perifernih ili središnjih živaca. Primjerice, nakon infekcije virusom herpes zostera, u sklopu kronične senzorne neuropatije te kao brahioradijalni svrbež, gdje svrbež nastaje kao posljedica oštećenja spinalnih živaca (30-33).

7. Kronični svrbež izazvan lijekovima

Nuspojava svakog lijeka može biti svrbež koji nastaje različitim patofiziološkim mehanizmima.

Neki lijekovi mogu uzrokovati urtikariju ili osip praćen akutnim svrbežom (34).

8. Akvageni svrbež

Obilježen je karakterističnom senzacijom u obliku osjećaja „štipanja“, no ne javlja se nužno uvijek. Jedna od pretpostavki je da visoke razine histamina oslobođene od strane bazofilnih granulocita mogu izazvati svrbež (35).

Karakteristike svrbeža prema dobnim skupinama:

1. Svrbež u starijih

Mali broj studija je istražio svrbež u starijoj dobi. Jedna opisuje svrbež kao najučestaliji simptom starije populacije, s udjelom od čak 29% (36).

Prema daljnjim studijama, svrbež se pokazao kao najčešći simptom sa 11,5% (37). Žene češće imaju svrbež (12,0%) nego muškarci (11,2%) (37). Svrbež najčešće nastaje u osoba starijih od 85 godina (19,5%), a češće je prisutan u zimskim mjesecima (12,8%) (37).

Svrbež se pokazao kao najčešći problem kože (41%) među starijim osobama, dok je kseroza identificirana kao najčešća bolest (38,9%) (38).

Točan mehanizam nastanka kroničnog svrbeža u starijih osoba je nepoznat, no patofiziološke promjene do kojih dolazi zbog starenja kože, smanjene funkcije *stratum corneum*, suhoća kože, prateće bolesti i polipragmazija mogu doprinijeti pojavi svrbeža (39).

2. Kronični svrbež u trudnoći

Ne postoje epidemiološke studije koje su procjenjivale prevalenciju kroničnog svrbeža u trudnoći, no svrbež je vodeći dermatološki simptom u trudnoći (40). Procjenjuje se da se javlja u oko 18% trudnoća (40).

3. Kronični svrbež kod djece

Za sada, ne postoje epidemiološke studije koje su procjenjivale prevalenciju KS u djece. Diferencijalna dijagnoza KS u djece je raznolika, ali najčešći je svrbež u sklopu atopijskog dermatitisa (AD) (40). Prevalencija atopijskog dermatitisa je 5-22% u razvijenim zemljama (41). Svrbež može biti povezan s psihičkim poremećajima, spolom, sociodemografskim čimbenicima, astmom, rinokonjuktivitisom i ekcemom (42). Iako rijetko, svrbež blagog do umjerenog intenziteta može se javiti i kod bolesnika s aknama (43, 44).

Sistemske uzroci kroničnog svrbeža u djece uglavnom su prisutni kod genetskih ili sistemskih bolesti, poput primjerice bilijarne atrezije ili hipoplazije, sindroma obiteljske hiperbilirubinemije te bolesti policističnih bubrega (3).

3. DIJAGNOZA

3.1. Anamneza

Dijagnozu svrbeža započinjemo temeljito uzetom anamnezom. Prilikom razgovora s bolesnikom, nastojimo saznati što više podataka koji će nam objasniti vrijeme pojave svrbeža, trajanje simptoma, postoje li određeni čimbenici koji provociraju svrbež ili povećavaju njegov intenzitet; je li svrbež lokaliziran ili generaliziran, te na kojem dijelu tijela je svrbež najintenzivniji, a također obraćamo pažnju i na to što pacijent misli o eventualnom uzroku njegovog nastanka.

Važno je uočiti eventualno postojanje sekundarnih lezija na koži, kao što su papule, papulokruste i linearne ekzorijacije.

Od anamnestičkih podataka, osobito su nam važni i podatci iz osobne anamneze, u kojoj treba obratiti pažnju na postojanje alergija, atopijskog dermatitisa, ostalih bolesti te primjenu lokalnih i sistemskih lijekova.

U obiteljskoj anamnezi potrebno je saznati javlja li se svrbež samo kod pacijenta ili se javlja i kod ostalih članova obitelji, budući da nam taj podatak može ukazivati na neke parazitarne infekcije, poput svraba (skabijesa).

Pojava svrbeža tijekom fizičke aktivnosti upućuje nas na kolinergički svrbež (kolinergičku urtikariju). Noćni generalizirani svrbež, ukoliko je povezan sa zimicom, umorom i gubitkom težine, povišenom tjelesnom temperaturom i noćnim znojenjem, može ukazivati na mogućnost limfoma kože. Sezonski svrbež često se javlja zimi, osobito kod starijih osoba, zbog suhoće kože i nastanka ekcema. Intenzivni svrbež može dovesti do značajnog psihološkog poremećaja. Kronični svrbež utječe na poremećaje ponašanja ili poremećaje prilagodbe, rezultirajući povlačenjem iz društvenog i poslovnog života (45).

Pregled bolesnika s KS uključuje temeljit pregled cijele kože, kao i pregled sluznica, kože, kose, noktiju i anogenitalnog područja. Raspodjelu primarnih i sekundarnih lezija kože treba zabilježiti zajedno sa sistemskim znakovima bolesti.

Opći fizikalni pregled treba uključiti palpaciju jetre, bubrega, slezene i limfnih čvorova. Ne postoji standardizirana metoda dokumentiranja svrbeža. Osjećaj svrbeža podliježe mnogim varijacijama zbog umora, tjeskobe istresa. Upitnici mogu pokazati informacije o kroničnom pruritusu. Do sada ne postoji strukturirani upitnik, ali primjena upitnika treba uzeti u obzir percepciju pacijenata o samom svrbežu, liječničku percepciju, kao i potrebu za različitim kliničkim ispitivanjima. Izrađeno je nekoliko različitih upitnika za različite bolesti popraćene svrbežom, ali su potrebne dodatne „stavke“ u upitnicima kako bi se dobili što bolji i korisniji podatci o samom svrbežu (46). Intenzitet svrbeža obično se procjenjuje bodovnim sustavom, kao što su vizualne analogne skale (VAS) ili numeričke ljestvice (47, 48). Međutim, ove metode često ne uzimaju u obzir učestalost pojave svrbeža tokom dana. U bolesnika s intenzivnim svrbežom, može biti korisno voditi dnevnik.

3.2. Dijagnostički postupnik i dijagnoza

Laboratorijska obrada i klinički pristup bolesniku s kroničnim svrbežom prikazani su u Tablici 2 i 3. Dodatne laboratorijske i kliničke pretrage potrebne su ukoliko se radi o svrbežu u sklopu sistemskih bolesti.

Dijagnostičko-terapijski postupnik prikazan je u Tablici 4.

Tablica 2. Laboratorijska obrada pacijenta s kroničnim svrbežom

Kronični svrbež: Laboratorijski probir	<ul style="list-style-type: none">• Diferencijalna krvna slika• Urea, kreatinin• Alkalna fosfataza, jetreni enzimi• Bilirubin• T3, T4, TSH• Glukoza• Željezo u serumu, feritin• Dob > 40 godina: okultno krvarenje u stolici
Kronični svrbež: Laboratorijska obrada	<ul style="list-style-type: none">• Imunoelektroforeza• Serološke pretrage za hepatitis• Kolesterol, trigliceridi• Paratireoidni hormon• Eritrocitna fluorescencija• Biopsija kože uz PHD analizu (mastocitoza)• biopsija kože s direktnom imunofluorescencijom (pemfigoid)• Bris sluznica i kože (mikološki, bakteriološki, parazitološki)• Urin

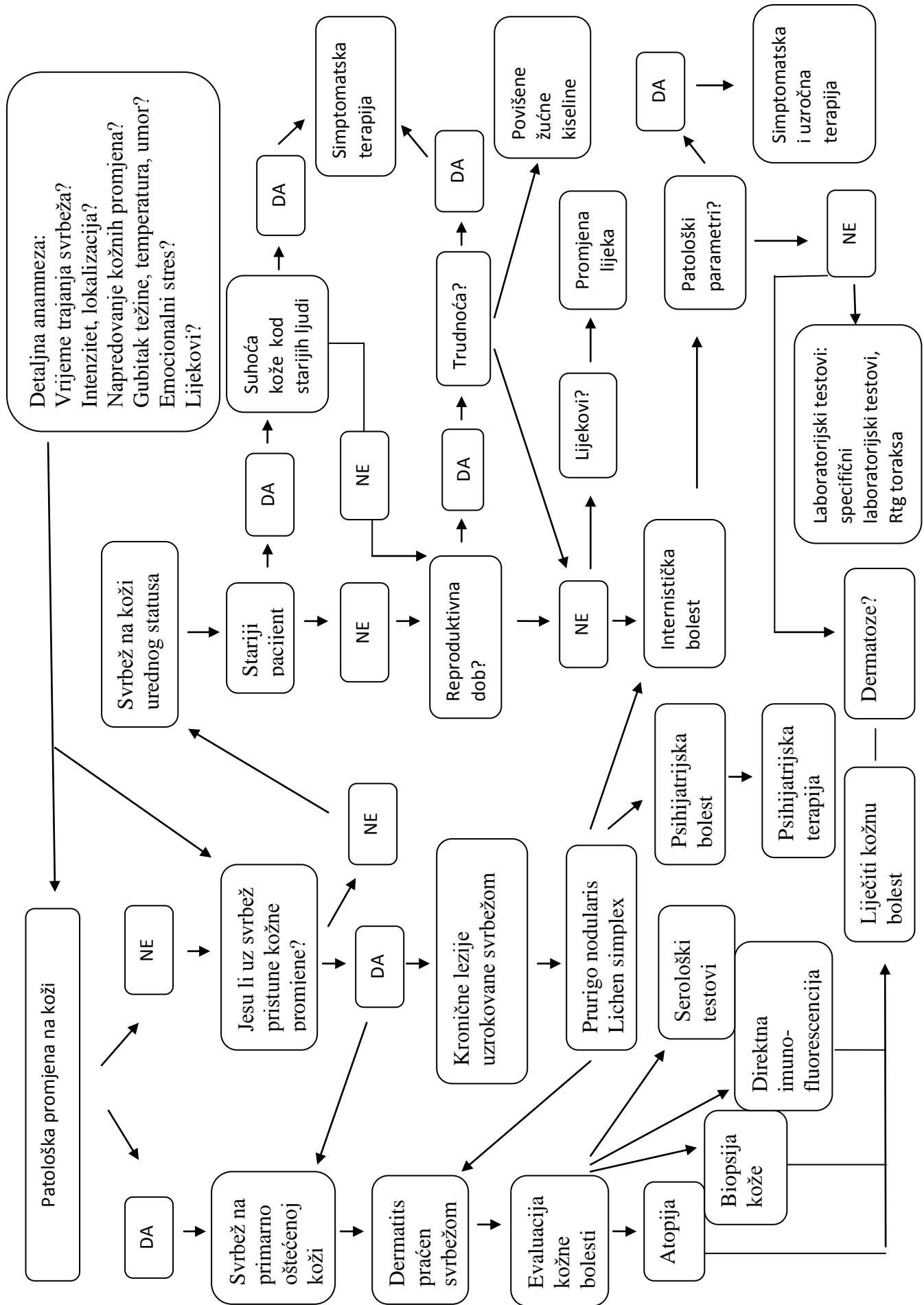
modificirano prema Weisshaar E, i sur. (118)

Tablica 3. Klinički pristup pacijentu sa svrbežom

<p>Kronični svrbež: pristup 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Detaljna anamneza: prethodne promjene na koži • Gubitak težine, povišena temperatura, umor • Emocionalni stres • Lijekovi • Primarni poremećaji kože: suhoća kože, svrab (skabijes) • Fizikalni pregled • Naručiti pacijenta na kontrolni pregled za 2 tjedna
<p>Kronični svrbež: pristup 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Detaljna anamneza • Laboratorijska obrada • Detaljni fizikalni pregled • Pregled stolice na parazite • Rtg toraksa • Biopsija kože • Internistička obrada • Naručiti pacijenta na kontrolni pregled

modificirano prema Weisshaar E, i sur. (118)

Tablica 4: Dijagnostičko-terapijski postupnik



modificirano prema Weisshaar E, i sur. (118)

4. LIJEČENJE

4.1. Liječenje

Kod bolesnika s KS važno je odrediti individualnu terapiju sukladnu dobi pacijenta, postojećim bolestima, lijekovima i intenzitetu svrbeža. Posebno je potrebno obratiti pažnju na starije bolesnike, trudnice i djecu. O dijagnostičkim postupcima i liječenju potrebno je razgovarati s pacijentom kako bi se postigli najbolji mogući rezultati i usklađenost. Bolesnik bi trebao biti informiran o općim mjerama liječenja (Tablica 5). Prije daljnje simptomatske terapije, pacijent bi trebao učiniti odgovarajuću dijagnostičku obradu i započeti liječenje prikladnom terapijom. Ako svrbež i dalje perzistira, nerijetko je potrebno i kombinirano liječenje (Tablica 6).

Tablica 5. Opće mjere u liječenju svrbeža (41, 49-50)

Izbjegavati	Čimbenici koji potiču isušivanje kože, npr. suha klima, toplina, alkoholni oblozi, hladnoća, često pranje i kupanje
	Kontakt s nadražujućim tvarima (npr. oblozi s rivanolom, kamilicom)
	Vruća i začinjena hrana, puno toplih napitaka i alkohola
	Stres
	Izbjegavanje aerogenih alergena koji mogu pogoršati svrbež (npr. kućna prašina, grinje...)
Savjeti	Korištenje blagih sapuna, vlažnih i hranjivih preparata za kupanje; ulja za tuširanje; neagresivno brisanje kože ručnikom nakon kupanja
	Korištenje mlake vode; vrijeme kupanja ne bi trebalo prelaziti 20 min
	Mekana, prozirna odjeća (npr. pamuk)
Lokalni pripravci	Krema za kožu na dnevnoj bazi, posebno nakon tuširanja i kupanja
	Lokalna primjena: kreme/losioni/sprejevi s dodatkom uree; preparati s kamforom, mentolom, taninom, polidokanolom
	Mokri, vlažni, hladni oblozi, oblozi od crnog čaja
Tehnike opuštanja i edukacija	Autogeni trening, terapija relaksacije, edukacija

modificirano prema Weisshaar E, i sur. (118)

Tablica 6. Liječenje svrbeža

	Liječenje
1. korak:	<ul style="list-style-type: none"> • Opće terapijske mjere (Tablica 4), posebice aplikacija hidrantnih preparata • Početna simptomatska terapija: sistemski H1 antihistaminici, lokalni kortikosteroidi
2. korak:	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatska uzročna terapija (ukoliko je etiologija poznata)
3. korak	<ul style="list-style-type: none"> • Kod svrbeža nepoznatog uzroka: simptomatska lokalna i/ili sustavna terapija (npr. kapsaicin, agonisti kanabinoida, naltrekson, gabapentin, fototerapija, imunosupresivi)
Popratna terapija	<ul style="list-style-type: none"> • Dijagnostika i liječenje osnovne bolesti • Osnovne terapijske mjere (Tablica 4) • Kod poremećaja spavanja: sedativni H1-antihistaminici, lijekovi za smirenje, triciklički antidepressivi ili neuroleptici • Psihosomatska skrb: bihevioralna terapija • Kod erozivnih lezija uslijed svrbeža: dezinfekcijske mjere, lokalno kortikosteroidi

modificirano prema Weisshaar E, i sur. (118)

4.2. Uzročna terapija

Problem kroničnog svrbeža se može riješiti obradom i prikladnim terapijskim mjerama za osnovnu bolest, koje uključuju liječenje kožnih bolesti, izbjegavanje kontakta s alergenima, prekid lijekova koji su doveli do svrbeža. Liječenje internističkih, neuroloških i psihijatrijskih stanja te kirurško liječenje tumora mogu riješiti problem svrbeža.

Uz odgovarajuće liječenje osnovne bolesti, svrbež se smiruje kako se osnovna bolest poboljšava. Prilikom odlučivanja o izboru liječenja, treba uzeti u obzir anamnestičke i dijagnostičke podatke o bolesniku, kao i dob pacijenta te eventualne nuspojave liječenja.

4.3. Simptomatska terapija

4.3.1. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici djeluju preko različitih skupina kožnih receptora. Oni se mogu koristiti za ublažavanje svrbeža. Benzokain, lidokain, pramoksin i smjesa prilokaina i lidokaina se učestalo koriste u lokalnoj primjeni, ali imaju kratkotrajan učinak. Prema eksperimentalnim studijama, antiprurični učinak lokalnih anestetika na oboljeloj koži je ograničen (51). Kod liječenja veće površine kože, može se upotrijebiti 2-10% polidokanol u različitim podlogama, često u kombinaciji s 3% uree. Nema kontroliranih kliničkih ispitivanja o antipruričnom učinku lokalnih anestetika.

Kao dodatna terapija preporučuje se kratkotrajna primjena lokalnih anestetika. Rizik nastanka alergije na lokalne anestetike je mali.

4.3.2. Glukokortikosteroidi

Svrbež eksperimentalno izazvan histaminom značajno je suprimiran korištenjem lokalne primjene hidrokortizona u usporedbi s placebom (52). Kliničko iskustvo pokazuje kako lokalna primjena glukokortikosteroida može biti učinkovita ako je svrbež posljedica upalnih dermatozama (53, 54). Korištenje lokalnih glukokortikosteroida za liječenje simptoma svrbeža ne preporuča se ukoliko se ne radi o upalnim dermatozama. Preferiraju se lokalni glukokortikosteroidi, poput flutikazonpropionata, metilprednizolon-aceponata ili mometazonfuorata (53, 54). U nekim slučajevima protuupalni učinak glukokortikosteroidima je koristan, ali nije dovoljan da svrbež u potpunosti regradira (55).

Kod KS povezanog s upalnim dermatozama može se preporučiti kratkotrajna primjena lokalnih glukokortikosteroida, ali se ne preporučuje njihova dugotrajna primjena.

4.3.3. Kapsaicin

Kapsaicin je sastojak čili papričica i koristi se kao analgetik. Lokalna primjena kapsaicina aktivira osjetilna C-vlakna za oslobađanje neurotransmitera koji izazivaju eritem, ovisno o dozi i jakosti. Nakon ponovljenih primjena kapsaicina, intenzitet eritema blijedi zbog tahifilaksije i retrakcije epidermalnih živčanih vlakana (56). Međutim, svrbež se ponovno javi nakon nekoliko tjedana po prekidu terapije što nam ukazuje na činjenicu da nema trajne degeneracije živčanih vlakana (57). Što je veća početna doza kapsaicina te češća aplikacija, prije će nestati svrbež. Intenzivan, početan

subjektivan osjećaj pečenja može biti nuspojava lokalne primjene kapsaicina. Hlađenje kože može smanjiti učinak pečenja po aplikaciji kapsaicina. Nuspojave kapsaicina mogu biti kašalj ili kihanje, zbog udisanja, te utjecaja na senzorska živčana vlakana u sluznicama (56). Koncentracija kapsaicina varira u različitim istraživanjima, no većina pacijenata može dobro tolerirati 0,025% kapsaicina (58). Koncentracija 0,006% kapsaicina se preporučuje za intertriginozna područja kože, primjerice za svrbež anusa (58).

Kapsaicin može biti učinkovit u lokaliziranim oblicima KS, ali suradljivost pacijenta zbog nuspojave kapsaicina može ograničiti njegovo korištenje.

4.3.4. Agonisti kanabinoidnih receptora

Lokalni agonisti kanabinoidnih receptora imaju antiprurična i analgetska svojstva. Eksperimentalno izazvana bol, svrbež i crvenilo može se smanjiti primjenom lokalnog kanabinoidniog agonista (59, 60).

Agonisti kanabinoidnih receptora mogu biti učinkoviti u liječenju lokaliziranog svrbeža.

4.3.5. Takrolimus i pimekrolimus

Učinci takrolimusa i pimekrolimusa na svrbež posredovani su njihovim imunološkim i neurološkim svojstvima (61). Oni mogu izazvati prolazan svrbež i pečenje na početku liječenja. Takrolimus je učinkovitiji u smanjivanju svrbeža u usporedbi s pimekrolimusom (62). Klinička ispitivanja su pokazala korist pimekrolimusa i takrolimusa u primjeni kod atopijskog dermatitisa, seboroičnog dermatitisa, genitalnog sklerotičnog lihena, intertriginozne psorijaze, kožnog eritemskog lupusa te u rezistentnom idiopatskom svrbežu anusa (63-69).

Takrolimus i pimekrolimus su učinkoviti u lokaliziranim oblicima KS.

4.3.6. Acetilsalicilna kiselina

Lokalna primjena acetilsalicilne kiseline (acetilsalicilna kiselina/diklormetanska otopina) ima antipruritični učinak u pacijenata s povremenim lihen simpleksom (70). Međutim, taj učinak se ne može potvrditi pokusima kod svrbeža uzrokovanog histaminom (71).

Zbog nedostatka studija, acetilsalicilna kiselina trenutno se ne može preporučiti za liječenje KS.

4.3.7. Doksepin

Triciklički antidepresiv doksepin pokazao je antiprurične učinke kada se primjenjuje kao 5% krema u dvostruko slijepim ispitivanjima za liječenje AD (72), lihen simpleksa, numularnog dermatitisa i kontaktnog dermatitisa (73). Lokalna primjena doksepina nije licencirana i još se ne koristi.

Zbog povećanog rizika od kontaktne alergije, posebno kada liječenje traje duže od osam dana, doksepin se ne može preporučiti.

4.3.8. Cink, mentol i kamfor

Cinkov oksid se koristi u dermatologiji više od 100 godina, zbog svojih antiupalnih, antiseptičkih i antipruritičnih svojstava. Upotrebljava se u koncentracijama 10-50% u obliku krema, losiona, masti i paste koje se mogu upotrijebiti u liječenju svrbeža, posebno za lokalizirane oblike svrbeža (74).

Mentol je alkohol dobiven od metvice ulja ili pripravljen sintetski. Nanosi se na kožu i sluznicu, te uzrokuje osjećaj hladnoće, a nakon toga analgetski učinak. Mentol se koristi u obliku posipa, losiona i masti u koncentracijama 1-10% (74). Kratkotrajna primjena takvih lijekova kod KS u kombinaciji s drugom lokalnom ili sistemskom terapijom može se preporučiti.

Kamfor je eterično ulje koje sadrži terpene, a topiv je u alkoholu (74). Apliciran na kožu uzrokuje osjećaj topline nakon čega slijedi blagi učinak anestezije. Kamfor je korišten u dermatologiji desetljećima, u obliku losiona i masti u koncentracijama od 2-20%. Kamfor aktivira kapsaicin receptor, TRPV1 (*eng. transient receptor potential vanilloid 1*), a mentol aktivira receptor kamfora, TRPV3 (*eng. transient receptor potential vanilloid 3*) (74).

Kratkotrajna primjena kamfora, mentola i cinka se preporučuje u liječenju KS, u kombinaciji s drugom lokalnom ili sistemskom terapijom.

4.3.9. Inhibitori mastocita

Svrbež u AD reagira na lokalnu primjenu natrijevog kromoglikata (75), što je dokazano placebo-kontroliranom studijom (76). Primjena 3% hidrogelne formulacije tiakrilata nije pokazala značajno poboljšanje svrbeža u AD (77).

Ograničeni su dokazi za korištenje inhibitora mastocita kod KS.

4.4. Sistemska terapija

4.4.1. Antihistaminici

Antihistaminici su najčešće korišteni sistemski antipruritični lijekovi. Većina antihistaminika koji se koriste u liječenju svrbeža ubraja se u H1 antihistaminike. Prva generacija antihistaminika, poput primjerice klorfeniramina, klemastina, ciproheptadina, difenhidramina, hidroksizina, prometazina vežu se ne samo za H1-receptore, već i za muskarinske, alfa-adrenergičke receptore, dopaminske ili serotoninske receptore te imaju središnji sedativni učinak. Zbog nuspojava, primjena sedativnih antihistaminika danas je ograničena. Druga generacija antihistaminika poput cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, feksofenadina i rupafina ima malo djelovanje na ne-histaminske receptore, mali sedativni učinak, te dulje trajanje djelovanja u odnosu na one iz prve generacije. Nesedativni antagonisti H1-receptora pružaju učinkovitu redukciju svrbeža kod bolesti povezanih s povećanom degranulacijom mastocita poput urtikarije ili mastocitoze (78). Međutim, doze koje su potrebne kako bi ublažili svrbež kod urtikarije često iznose i do četiri puta od uobičajne doze (79).

Sistemski H1-antihistaminici se često koriste za liječenje svrbeža kod AD bolesnika (80).

Antihistaminici se primjenjuju kao prva linija terapije za liječenje KS povezanog s različitim sistemskim bolestima poput kroničnog zatajenja bubrega, kolestaze, hematopoetske bolesti i poremećaja štitnjače (81). Međutim, uobičajene doze antihistaminika u liječenju svrbeža kod unutarnjih bolesti nisu dokazane kao učinkovite (78). Iako se nalazi u ljudskoj koži, H2-receptor ima malu ulogu u svrbežu, a antagonisti H2-receptora nemaju antipruritični učinak (80).

Antihistaminici su učinkoviti u liječenju KS kod akutne, kronične spontane i inducirane urtikarije. Antihistaminici su pokazali ograničenu učinkovitost u ublažavanju svrbeža u sklopu AD te KS različite etiologije (81).

4.4.2. Inhibitori mastocita

Ketotifenom, stabilizator mastocita, pokazao je antipruritične učinke kod pojedinih pacijenata s kroničnim bubrežnim bolestima povezanim sa svrbežom (82).

Preporučuje se sistemska primjena inhibitora mastocita za liječenje KS.

4.4.3. Glukokortikosteroidi

Prema kliničkom iskustvu, svrbež prestane za oko 30 minuta nakon intravenske primjene glukokortikosteroida za liječenje urtikarije ili egzantema uzrokovanog lijekovima (83). Također, u AD, alergijskom kontaktnom dermatitisu, dishidrozi i buloznom pemfigusu, opaža se brzo smanjenje svrbeža, što se može objasniti visokom protuupalnom ulogom glukokortikosteroida. Sistemske glukokortikosteroidi nisu terapija izbora za liječenje svrbeža, stoga se preporučuje kratkotrajna primjena u slučajevima intenzivnog svrbeža (83).

Savjetuje se kratkotrajno uvođenje prednizona, kojega je potrebno postepeno snižavati (83). Prije prestanka sistemske terapije može se prijeći na lokalnu terapiju kortikosteroidima (83). Kortikosteroide treba koristiti s oprezom u djece i starijih osoba, kao i kod bolesnika s metaboličkim poremećajima, kao što je dijabetes.

Sistemske glukokortikosteroidi mogu se koristiti kao kratkotrajno liječenje kod bolesnika s intenzivnim KS, ali se ne smiju koristiti dulje od 2 tjedna.

4.4.4. Opioidni agonisti i antagonisti

Eksperimentalna i klinička istraživanja su pokazala da svrbež može biti izazvan endogenim ili egzogenim μ -opioidima (84). Ta se pojava može objasniti aktivacijom uglavnom μ -opioidnih receptora. Antagonisti μ -opioidnih receptora dovode do inhibicije svrbeža. Obrnuto vrijedi za κ -opioide. Njihovo vezivanje za κ -opioidne receptore dovodi do inhibicije svrbeža (85). U dvostruko slijepom pokusu, antagonisti μ -opioidnih receptora, kao što su nalmefin, nalokson i naltrekson pokazali su značajan antipruritični učinak (86).

Antagonisti opioidnih receptora mogu biti učinkoviti u liječenju kolestatskog svrbeža i svrbeža kod AD bolesnika.

4.4.5. Gabapentin i pregabalin

Gabapentin je antiepileptični lijek. Mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti jasan. Koristi se u postherpetičnoj neuralgiji (87), a posebno onoj udruženoj s paroksizmalnom boli ili svrbežom. Gabapentin je siguran i učinkovit za liječenje svrbeža povezanog s kroničnim bubrežnim bolestima (KBB) (88,89). Pregabalin ima sličan mehanizam djelovanja kao gabapentin. Njegova upotreba se savjetuje kod svrbeža nastalog uzimanjem cetuksimaba, akvagenog svrbeža i kod pacijenata s KBB

koji ne podnose gabapentin (90, 91). Kontrolirana studija pokazala je značajan antipruritični učinak pregabalina kod bolesnika na dijalizi tijekom mjesec dana (92).

Gabapentin i pregabalin se mogu preporučiti za liječenje kroničnih bubrežnih bolesti povezanih sa svrbežom i za liječenje neuropatskog KS.

4.4.6. Antidepresivi

Promjene u psihoemocionalnom statusu imaju djelovanje na intenzitet svrbeža. Pod određenim okolnostima, one mogu izazvati ili pojačati KS (93). Kroničan svrbež može dovesti do psiholoških poremećaja, te su depresivni poremećaji prisutni u oko 10% bolesnika s KS (94). Kod tih bolesnika liječe se simptomi depresije, a neki antidepresivi također djeluju na svrbež preko njihovog farmakološkog djelovanja na serotonin i histamin. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), kao što je paroksetin, mogu imati antipruritični učinak kod bolesnika s policitemijom verom, psihogenim ili paraneoplastičnim svrbežom te kod drugih bolesnika s kroničnim svrbežom nepoznatog uzroka (95). Prije početka liječenja preporučuje se psihijatrijski pregled.

SSRI se može preporučiti za liječenje somatoformnog svrbeža, paraneoplastičnog KS, svrbeža nepoznatog podrijetla i kolestatskog svrbeža. Mirtazapin se može preporučiti kod svrbeža u AD bolesnika.

4.4.7. Antagonisti serotonina

Zbog patofiziološke važnosti serotonina u različitim bolestima, kao što su bolesti bubrega i bolesti jetre, antagonisti receptora serotonina se mogu koristiti za liječenje svrbeža. U djelomično kontroliranim studijama u kojima je ondansetron primijenjen za liječenje kolestatskog svrbeža, rezultati liječenja svrbeža nisu se pokazali uspješnim. (96, 97).

Zbog nedostatka dokaza, antagonisti receptora serotonina ne mogu se preporučiti u liječenju KS.

4.4.8. Talidomid

Točan patofiziološki mehanizam djelovanja talidomida kao antipruritičnog sredstva nije još do kraja razjašnjen. Najbolji rezultati s talidomidom kod KS postignuti su za liječenje prurigo nodularisa (PN). Nekoliko je istraživanja pokazalo brzu regresiju svrbeža djelovanjem talidomida (98, 99). Isto tako, dobri rezultati opisani su u HIV-

pozitivnih bolesnika s PN (100). Talidomid je teratogen i postoji rizik neuropatije povezane s dozom, posebno u visokim dnevnim dozama (> 100 mg/dan) (101).

Iako postoje dokazi za antipruritični učinak, talidomid se ne preporučuje za liječenje KS zbog svojih nuspojava.

4.4.9. Antagonist leukotriena, TNF-alfa antagonist

Antagonisti leukotrienskih receptora (npr. montelukast) i TNF-alfa koriste se u kombinaciji s antihistaminicima kao antipruritična terapija (102). Montelukast se koristi u nekoliko oblika urtikarije, u kombinaciji s antihistaminicima.

Zbog nedostatka dokaza, antagonisti leukotrienskih receptora i TNF-alfa antagonisti se ne mogu preporučiti u liječenju KS.

4.4.10. Ciklosporin A

Liječenje ciklosporinom A smanjuje svrbež u bolesnika s AD (103, 104). Svrbež, kao i regresija kožnih promjena nastaje obično već nakon dva tjedna liječenja (105). Ciklosporin A djeluje na svrbež kroz imunološki učinak. Također su mogući izravni učinci na živčanim završecima, što upućuje na uspješnu primjenu u neimunološkim bolestima (106).

Ciklosporin A može se preporučiti za liječenje KS u bolesnika s AD ili PN.

4.4.11. Aprepitant

Tvar P ima dominantnu ulogu u indukciji svrbeža na koži. Putem vezanja na neurokininski 1 receptor (NKR1) na keratinocitima, krvnim žilama i mastocitima, tvar P potiče upalu i degranulaciju mastocita. Tvar P se oslobađa iz senzornih neurona te u AD i PN dolazi do povišenih razina tvari P. Sukladno tome, inhibicija pruritogenih učinaka tvari P, blokiranjem odgovarajućih receptora, može imati antipruritične učinke. Studija s 20 bolesnika pokazala je dobre antipruritične učinke kod svrbeža različitog porijekla s jednotjednom monoterapijom aprepitantom (107). Najveći postotak regresije uočen je u bolesnika s atopijskom dijatezom i PN.

NKR1 antagonisti, posebno aprepitant, obećavaju u terapiji KS. Aprepitant se može koristiti kao druga linija terapije refraktorih slučajeva, kao npr. bolesnika s AD i PN.

4.4.12. Fototerapija

Liječenje ultraljubičastim (UV) svjetlom pokazalo se vrlo dobrim za liječenje svrbeža, a koristi se UVB (290-320 nm) i UVA (320-400 nm). Izvori svjetlosti su širokopojasni UVB (BB-UVB; *eng.broad band-UVB*; 290-320 nm, vrhna 313 nm), uskopojasni UVB (NB-UVB, *eng.narrow band-UVB*, 311nm), širokopojasni UVA (320-400 nm, vrh na 355 nm) i UVA1 (340-400 nm, vrh na 365 nm) (108). Upalne dermatoze povezane sa svrbežom dobro reagiraju na različito liječenje UV svjetlom. U AD, čini se da fototerapija djeluje lokalno, a ne sistemski (109). U jednoj studiji, kad je jedna polovica tijela bila liječena s UVB svjetlom, a druga polovica nije, samo liječena strana je pokazala poboljšanje (109). Za liječenje pruriga, u randomiziranom kontroliranom pokusu, PUVA i UVA1 pokazali su se učinkovitiji od NB-UVB (110). Za mnoge druge kožne bolesti, brojne studije su pokazale učinkovitost liječenja UV svjetlom, npr. za psorijazu, lihen planus, limfom T-stanica. Utjecajem UV svjetla, svrbež kod upalnih dermatoza će se smanjiti inhibicijom upalnih medijatora i indukcijom protuupalnih i imunosupresivnih čimbenika. UVB uglavnom utječe na epidermalne keratinocite i Langerhansove stanice, zbog svog ograničenog prodiranja u kožu. UVA1, nasuprot tome, prodire u dermis i stoga može utjecati na T limfocite, mastocite i dermatološke dendritičke stanice, npr. inducira apoptozu tih stanica (108). BB-UVB se pokazala učinkovitom u liječenju KBB povezane sa svrbežom. Rezultati su pokazali da unatoč placebo kontrolnoj grupi (samo jedna polovica tijela je liječena) do poboljšanje svrbeža došlo je po cijelom tijelu (111), što ukazuje na sustavni antipruritični učinak kod bolesnika s KBB.

Liječenje UV svjetlom također se pokazalo učinkovitim u velikom broju slučajeva metaboličkog svrbeža. Akvageni svrbež može regresirati primjenom PUVA kupki ili sistemskom PUVA terapijom (112).

Liječenje UV svjetlom može se primijeniti kod KS. Izbor fototerapije ovisi o etiologiji bolesti. Fototerapija se može koristiti u kombinaciji s lokalnim i/ili sistemskim liječenjem.

4.4.13. Psihosomatska terapija

Osim uzročne i simptomatske terapije, trebala bi se razmotriti i bihevioralna terapija kako bi se izbjeglo grebanje, npr. svjesnim potiskivanjem refleksa intenzivnom koncentracijom (113). Takvi programi uključuju strategije za razbijanje začaranog kruga svrbeža i grebanja, opuštanje i tehnike upravljanja stresom kao i strategije za

rješavanje recidiva (114). Unutar nekih bolnica postoji mogućnost liječenja bolesnika sa dermatozama popraćenim svrbežom, koristeći bihevioralnu terapiju u integriranom psihosomatskom liječenju (115, 116). U bolesnika s istovremenom depresijom, psihoterapija u kombinaciji s psihotropnim lijekovima može biti korisna i za liječenje svrbeža različite etiologije (117).

Tehnike opuštanja i edukativni programi za bolesnike s KS mogu se koristiti kao dodatna terapija za svrbež.

5. ZAKLJUČAK

Kronični svrbež je vodeći simptom u mnogim dermatološkim i sistemskim bolestima. Prevalencija svrbeža raste s dobi i jedan je od najčešćih simptoma osoba starijih od 65 godina.

Svrbež može biti posljedica egzogenih ili endogenih čimbenika koji mogu djelovati izravno na živčane završetke i receptore za dodir ili nastaje zbog lučenja različitih posrednika upale.

Svrbež se najčešće javlja u sklopu uremičnih bolesti, potom u bolestima jetre, endokrinološkim bolestima, a vrlo često nastaje kao nuspojava brojnih lijekova koje bolesnici uzimaju. Razlikujemo svrbež na primarno oštećenoj, upaljenoj koži, na neoštećenoj, zdravoj koži te na kroničnim sekundarnim lezijama kože. Prema etiologiji svrbež dijelimo na dermatološki svrbež, sistemski svrbež, neurološki svrbež, psihosomatski (somatoformni) svrbež te svrbež kombinirane etiologije.

Potrebno je utvrditi osnovnu bolest i liječiti ju ciljano. Dijagnoza svrbeža se temelji na anamnezi, dermatološkom pregledu i nalazu laboratorijskih pretraga.

Terapija svrbeža može biti lokalna ili sistemska. U liječenju svrbeža koristimo antihistaminike, fototerapiju, koja se osobito preporučuje za generalizirani svrbež, antikonvulzive, analgetike te antidepressive ukoliko je KS rezistentan na terapiju. Sustavni glukokortikosteroidi mogu se koristiti samo iznimno i ne dulje od 2 tjedna, dok se talidomid ne preporučuju kao terapija svrbeža.

Kronični svrbež utječe na poremećaje ponašanja, odnosno poremećaje prilagodbe, što rezultira povlačenjem iz društvenog i poslovnog života, stoga je potrebno pravovremeno prepoznati simptom, učiniti odgovarajuću dijagnostičku obradu i započeti liječenje.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na stručnom vodstvu i savjetima, korisnim kritikama te podršci i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se i mojoj obitelji, dragim prijateljima i kolegama, a od svih njih posebice hvala onima koji su bili uz mene kad mi je bilo najpotrebnije.

A najveće hvala mojim roditeljima na svakoj pohvali, kao i kritici te beskrajnoj brizi, ljubavi, ohrabrenjima, razumijevanju i bezuvjetnoj potpori.

Dragi moji mama i tata, hvala Vam od srca!

7. POPIS LITERATURE

1. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, i sur. (2007). Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 87:291-294.
2. Anawalt B, Ansari P, Barad D, i sur. (2010) MSD priručnik, Split, Placebo d.o.o.
3. Weisshaar, Dalgard E, Dalgard F. (2009) Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol* 89:339-350.
4. Metterne U, Strassner T, Apfelbacher CJ, i sur. (2009) Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studied. *Acta Derm Venereol* 89:250-256.
5. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, i sur. (2013) Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 93:532-537.
6. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. (1976) Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 30:107-114.
7. Zylicz, Z., R. Twycross and E. A. Jones (2004) *Pruritus in advanced disease*. Oxford, Oxford University Press
8. Misery L, Alexandre S, Dutray S, i sur. (2007) Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French psychodermatology group. *Acta Derm Venereol* 87:341-344.
9. Guyton CA, Hall EJ. (2006) *Medicinska fiziologija*, Zagreb, Medicinska naklada
10. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. (2007) An update on pruritus associated with CKD, *AJKD*, 50:11-20.
11. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, i sur. (1985) Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 5:237-241.
12. Pisoni RL, Wikstr B, Elder SJ, i sur. (2006) Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *NDT*. 21:3495-34505.
13. Bergasa NV. (2005) The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 43:1078-1088.
14. Bergasa NV. (2003.) Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 7:879-900.

15. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, i sur. (2012) Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease, *J Gastroenterol Hepatol*, 27:1150-1158.
16. Neilly JB, Martin A, Simpson N, i sur. (1986) Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 9: 273-275.
17. Jabbour SA. (2003) Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 4:315-331.
18. Caravati CM, Richardson DR, Wood BT, i sur. (1969) Cutaneous manifestations of hyperthyroidism. *South Med J* 62:1127-1130.
19. Adams S. (1989) Iron deficiency, serum ferritin, generalized pruritus and systemic disease: a case control study. *Br J Dermatol* 121:15.
20. Nestler JE. (1983) Hemochromatosis and pruritus. *Ann Intern Med* 98:1026.
21. Hamilton DV, Gould DJ. (1985) Generalized pruritus as a presentation of idiopathic haemochromatosis. *Br J Dermatol* 112:629.
22. Egli F, Wiczorek A, Niemoller M, i sur. (1988) Polycythemia vera: clinical aspects and course in 86 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 118:1969-1975.
23. Diehn F, Tefferi A. (2001) Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 115:619-621.
24. Krajnik M, Zylicz Z. (2001) Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med* 58:27-40.
25. Brunner W. (1995) Pruritus-also a challenge in internal medicine. *Schweiz Med Wochenschr* 125:2244-2250.
26. Serling SLC, Leslie K, Maurer T. (2011) Approach to pruritus in the adult HIV-positive patient, *Semin Cutan Med Surg*, 30:101-106
27. Maticic M, Poljak M, Lunder T, i sur. (2008) Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22:779-788.
28. Adreev VC, Petkov I. (1975) Skin manifestations associated with tumours of the brain. *Br J Dermatol* 92:675-678.
29. Canavero S, Bonicalzi V, Massa-Micon B. (1997) Central neurogenic pruritus: a literature review. *Acta Neurol Belg* 97:244-247.
30. Savk E, Savk O, Bolukbasi N, i sur. (2000) Notalgia paresthetica: a study on pathogenesis. *Int J Dermatol* 39:754-759.

31. Goodkin R, Wingard E, Bernhard JD (2003) Brachioradial pruritus: cervical spine disease and neurogenic/neuropathic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 48: 521-524.
32. Savk O, Savk E. (2005) Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 52:1085-1087.
33. Marziniak M, Phan NQ, Raap U, i sur. (2011). Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol* 65:756-762.
34. Metze D, Reimann S, Szepefalusi Z, i sur. (1997). Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol* 136:553-559.
35. Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. (1966) A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood* 28:795-806
36. Beauregard S, Gilchrist BA. (1987) A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 123:1638-1643.
37. Yalcin B, Tamer E, Toy GG, i sur. (2006) The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 45:672-676.
38. Thaipisuttikul Y. (1998) Pruritic skin diseases in the elderly. *J Dermatol* 25:153-157.
39. Sommer F, Hensen P, Bockenholt B, i sur. (2007) Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol* 87:510-516.
40. Weisshaar E, Diepgen TL, Luger TA, i sur. (2005). Pruritus in pregnancy and childhood-do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol* 15:320-331.
41. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, i sur. (2006) Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 332:933-938.
42. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, i sur. (2009). Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents. *Acta Derm Venereol* 89:3944.
43. Lim YL, Chan YH, Yosipovitch G, i sur. (2008) Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:1332-1336.
44. Reich A, Trybucka K, Tracinska A, i sur. (2008) Acne itch: do acne patients suffer from itching? *Acta Derm Venereol* 88:38-42.

45. Schneider G, Driesch G, Heuft G, i sur. (2006) Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol* 31: 762-767.
46. Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J, i sur. (2012) Questionnaires to Assess Chronic Itch: A Consensus Paper of the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol* 92:493-496.
47. Phan NQ, Blome C, Fritz F, i sur. (2011) Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 92:502-507.
48. Reich A, Heisig M, Phan NQ, i sur. (2011) Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol* 92:497-501.
49. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, i sur. (2008) Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol* 88:234-239.
50. Bathe A, Mattered U, Dewald M, i sur. (2009). Educational multidisciplinary training programme for patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 89:498-501.
51. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, i sur. (1996) Antipruritic effect of antihistaminic and local anesthetic topical agents after iontophoretic histamine stimulation. *Hautarzt* 47:355-360.
52. Zhai H, Frisch S, Pelosi A, i sur. (2000) Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 13:352-357.
53. Al-Ghnaniem R, Short K, Pullen A, i sur. (2007) 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis* 22:1463-1467.
54. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC (2008) Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 19:614-618.
55. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, i sur. (2003) Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a

- 1 week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 148:1212-1221.
56. Szolcsanyi J. (2004) Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38:377-384.
 57. Wallengren J, Hakanson R. (1992) Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E2 in the human skin. *Br J Dermatol* 126:111-117.
 58. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, i sur. (2003) Topical capsaicin-a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut* 52:1323-1326.
 59. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, i sur. (2003) Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 52: 238-245.
 60. Rukwied R, Watkinson A, McGlone F, i sur. (2003) Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain* 102:283-288.
 61. Stander S, Luger TA. (2003) Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt* 54:413-417.
 62. Fleischer AB, Boguniewicz Jr, Boguniewicz M. (2010) An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol* 9:488-498.
 63. Simpson D, Noble S. (2005) Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. *Drugs* 65:827-858.
 64. Wollina U, Hansel G, Koch A, i sur. (2006) Topical pimecrolimus for skin disease other than atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother* 7:1967-1975.
 65. Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, i sur. (2009) Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Exp Dermatol* 34:776-780.
 66. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, i sur. (2011) A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 64: 99-104.
 67. Kuhn A, Gensch K, Haust M, i sur. (2011) Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, doubleblind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 65:54-64

68. Papp KA, Papp A, Dahmer B, i sur. (2011) Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol* 67:11-15.
69. Ang-Tiu CU, Meghrajani CF, Maano CC. (2012) Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 5: 91-97.
70. Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, i sur. (2001). The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol* 45: 910-913.
71. Thomsen JS, Benfeldt E, Jensen SB, i sur. (2002) Topically applied aspirin decreases histamine-induced wheal and flare reactions in normal and SLS-inflamed skin, but does not decrease itch. A randomized, double-blind and placebo-controlled human study. *Acta Derm Venereol* 82:30-35.
72. Drake LA, Fallon JD, Sober A. (1994) Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 31:613-616.
73. Drake LA, Millikan LE. (1995) The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol* 131: 1403-1408.
74. Welsh AL. (1955) *Dermatologist's handbook*. Springfield, Illinois, Charles C Thomas.
75. Haider SA (1977) Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J* 1:1570-1572.
76. Stainer R, Matthews S, Arshad SH, i sur. (2005) Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglycate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 152:334-341.
77. Czarnetzki BM, Brechtel B, Braun-Falco O, i sur. (1993) Topical tiacrilast, a potent mast cell degranulation inhibitor, does not improve adult atopic eczema. *Dermatology* 187:112-114.
78. O'Donoghue M, Tharp MD (2005) Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther* 18:333-340.

79. Asero R. (2007) Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 32:34-38.
80. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. (2000) Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 4:1-191.
81. Rhoades RB, Leifer KN, Cohan R, i sur. (1975) Suppression of histamine-induced pruritus by three antihistaminic drugs. *J Allergy Clin Immunol* 55:180-185.
82. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, i sur. (1991) Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 30:884-889.
83. Streit M, Von Felbert V, Braathen LR. (2002) Pruritus sine marteria. Pathophysiology, diagnostic assessment and therapy. *Hautarzt* 53:830-849.
84. Fjellner B, Hagermark O. (1982) Potentiation of histamine-induced itch and flare responses in human skin by the enkephalin analogue FK-33-824, beta-endorphin and morphine. *Arch Dermatol Res* 274:29-37.
85. Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, i sur. (2010) Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:88-91.
86. Banerji D, Fox R, Seleznick M, i sur. (1988) Controlled antipruritic trial of nalmefene in chronic urticaria and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 81:252.
87. Argoff CE, Katz N, Backonja M. (2004) Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage* 28: 396-411.
88. Vila T, Gommer J, Scates AC. (2008) Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. *Ann Pharmacother* 42:1080-1084.
89. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, i sur. (2009) Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 31:85-90.
90. Porzio G, Aielli F, Verna L, i sur. (2006) Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 32: 397-398.
91. Rayner H, Baharani J, Smith S, i sur. (2012) Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract* 122:75-79.
92. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, i sur. (2010) The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care* 36: 180-185.
93. Paus R, Schmelz M, Biro T, i sur. (2006) Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 116:1174-1186.

94. Schneider G, Driesch G, Heuft G, i sur. (2006) Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol* 31:762-767.
95. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, i sur. (2003) Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 26:1105-1112.
96. Schworer H, Hartmann H, Ramadori G. (1995) Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain* 61:33-37.
97. O'Donohue J W, Haigh C, Williams R. (1997) Ondansetron in the treatment of cholestasis: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 112:1349.
98. Winkelmann RK, Connolly SM, Doyle JA, i sur. (1984) Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 64:412-417.
99. Johnke H, Zachariae H. (1993) Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugeskr Laeger* 155:3028-3030.
100. Maurer T, Poncelet A, Berger T. (2004) Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. *Arch Dermatol* 140:845-849.
101. Gaspari A. (2002) Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: the next "STEP". *J Invest Dermatol* 119:987-988.
102. Daly BM, Shuster S. (2000) Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol* 80: 24-25.
103. van Joost T, Stolz E, Heule F. (1987) Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol* 123:166-167.
104. Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. (1990) Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 70:323-329.
105. Siepmann D, Luger TA, Stander S. (2008) Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:941-946.
106. Teofoli P, De Pita O, Frezzolini A, i sur. (1998) Antipruritic effect of oral cyclosporin A in essential senile pruritus. *Acta Derm Venereol* 78:232.
107. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, i sur. (2010) Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One* 5:10968.

108. Rivard J, Lim HW. (2005) Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther* 18:344-354.
109. Jekler J, Larko O. (1991) UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol* 125:569-572.
110. Gambichler T, Hyun J, Sommer A, i sur. (2006) A randomised controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol* 31:348-353.
111. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, i sur. (1979) Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 91:17-21.
112. Jahn S, von Kobyletzki G, Behrens S, i sur. (1997) Erfolgreiche Behandlung des aquagenen Pruritus mit PUVA-Bad-Photochemotherapie. *Z Hautkr* 72: 821-824.
113. Rosenbaum MS, Ayllon T. (1981) The behavioral treatment of neurodermatitis through habit-reversal. *Behav Res Ther* 19:313-318.
114. Bathe, A, Mattered U, Dewald M, i sur. (2009) Educational multidisciplinary training programme for patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 89:498-501.
115. Hoegl L, Fichter M, Plewig G. (1998) Inpatient behavioral medicine in chronic skin diseases. *Hautarzt* 49:270-275.
116. Lange S, Zschocke I, Langhardt S, i sur. (1999) Effects of combined dermatological and behavioural medicine therapy in hospitalized patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Hautarzt* 50:791-797.
117. Gupta MA. (1995) Evaluation and treatment of "psychogenic" pruritus and self-excoriation. *J Am Acad Dermatol* 32:532-533.
118. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, i sur. (2012) European Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 92:563-81

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30.05.1990. godine u Zagrebu.

Uz osnovnu školu, završila sam i osnovnu glazbenu školu „Ivan Zajc“ u Zagrebu, sa stečenim znanjem sviranja klasične gitare.

2008. godine, završila sam gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu. Jedna sam od autorica knjige „Naše priče“ izdane 2006. godine u sklopu Centra za kulturu i obrazovanje Susedgrad.

Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, 2008. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivna sam članica Mješovitog pjevačkog zbora Lege artis Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, od njegovoga osnutka 2010. godine sve do završetka svog fakultetskog obrazovanja, 2016. godine.

Dobitnica sam Posebne Rektorove nagrade 2012./2013. godine u sklopu aktivnosti i humanitarnih koncerata u zboru Lege artis.

Za vrijeme svog fakultetskog obrazovanja, bila sam članica Kardio sekcije kao i redovita sudionica izvannastavnih kliničkih predavanja. Od kongresa na kojima sam aktivno sudjelovala, izdvojila bih međunarodne kongrese Zagreb International Medical Summit (2014) te Croatian Student Summit, XII Congress, Zagreb, Croatia (2016).

U budućnosti mi je želja baviti se onime što najviše volim, a to je radom u kliničkoj medicini, kao i znanosti.