

# УРЕМИЧЕСКИЙ ЗУД: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ В 2019

**ВАЛЕРИЙ ШИЛО, МОСКВА**

СЕТЬ КЛИНИК Б. БРАУН АВИТУМ В РФ

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ МГМСУ ИМ. ЕВДОКИМОВА;

МОСКВА



# Разделы презентации

**Масштаб проблемы**

**Патофизиология зуда**

**Методы оценки**

**Алгоритмы терапии диализного зуда**

**Новые методы лечения**

**Заключение**

## Диализный зуд

- Около 50 % диализных пациентов страдает от зуда
- Распространенность примерно одинакова для ГД и ПД
- Распространенность зуда нарастает с увеличением длительности диализной программы
- Чаще выражен в ночь перед диализом, после 2-х дневного перерыва
- Однако может начинаться во время диализа и сразу после него (25%), или усиливаться после ГД (еще 40%)

# DOPPS I, 1996–2001

зуд:

- снижение КЖ, ухудшение сна, ↑ частоты депрессий, чувство «вымотанности»

>200 ГД-центров, 6137 пациентов, 7 стран

4 вопроса, по 5 баллов

- в какой мере беспокоил зуд (4 недели)
- проблемы с пробуждением ночью
- проблемы с бодрствованием днем
- изменение потребности в сне

# Распространенность зуда на диализе



## DOPPS I

- по центрам – 5 - 75%
- по странам – 38 - 55%
- предикторы:
  - мужчины +10%
  - <3 мес ГД - 20%
  - Ca > 2,55 ммоль/л
  - P > 1,78 ммоль/л
  - Ca\*P > 5,5 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>



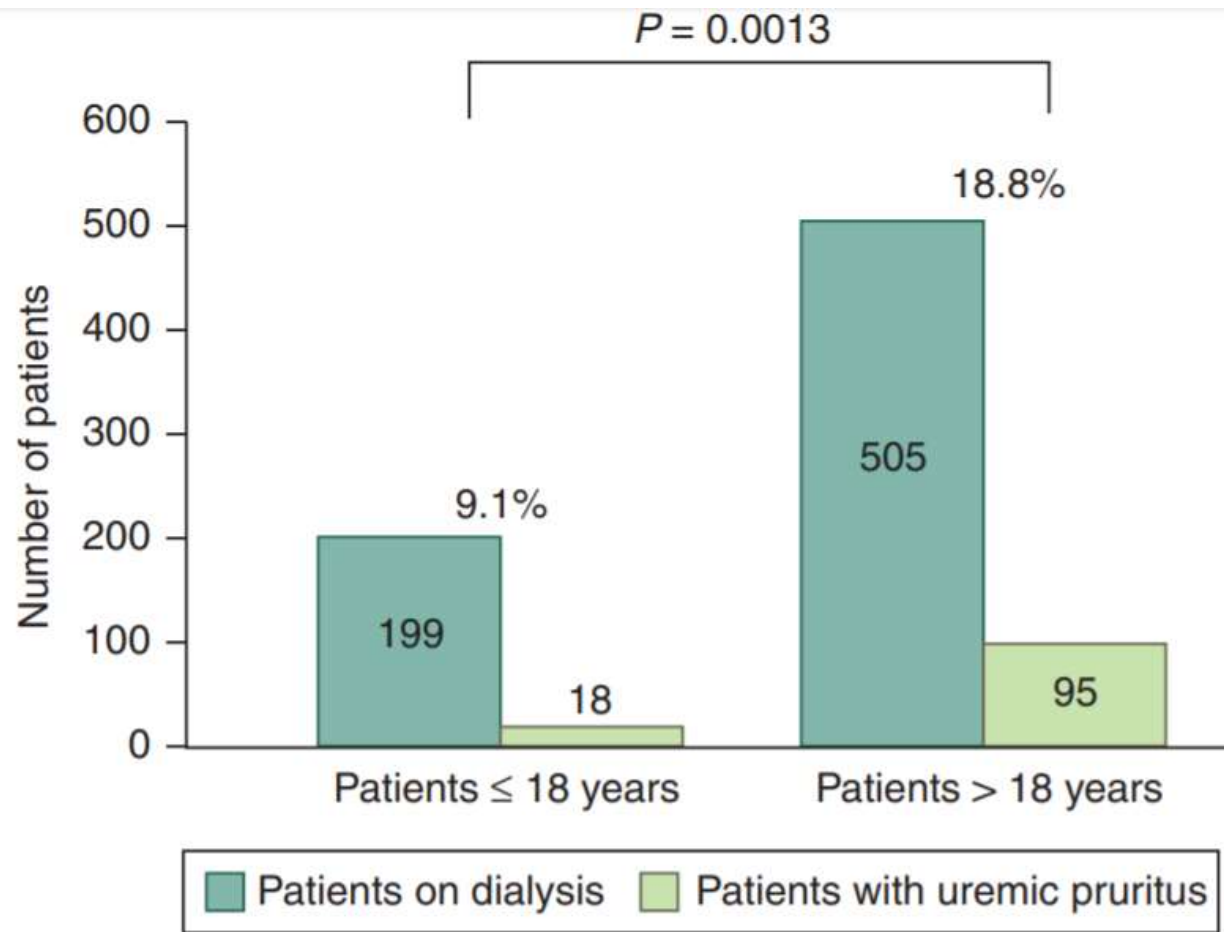
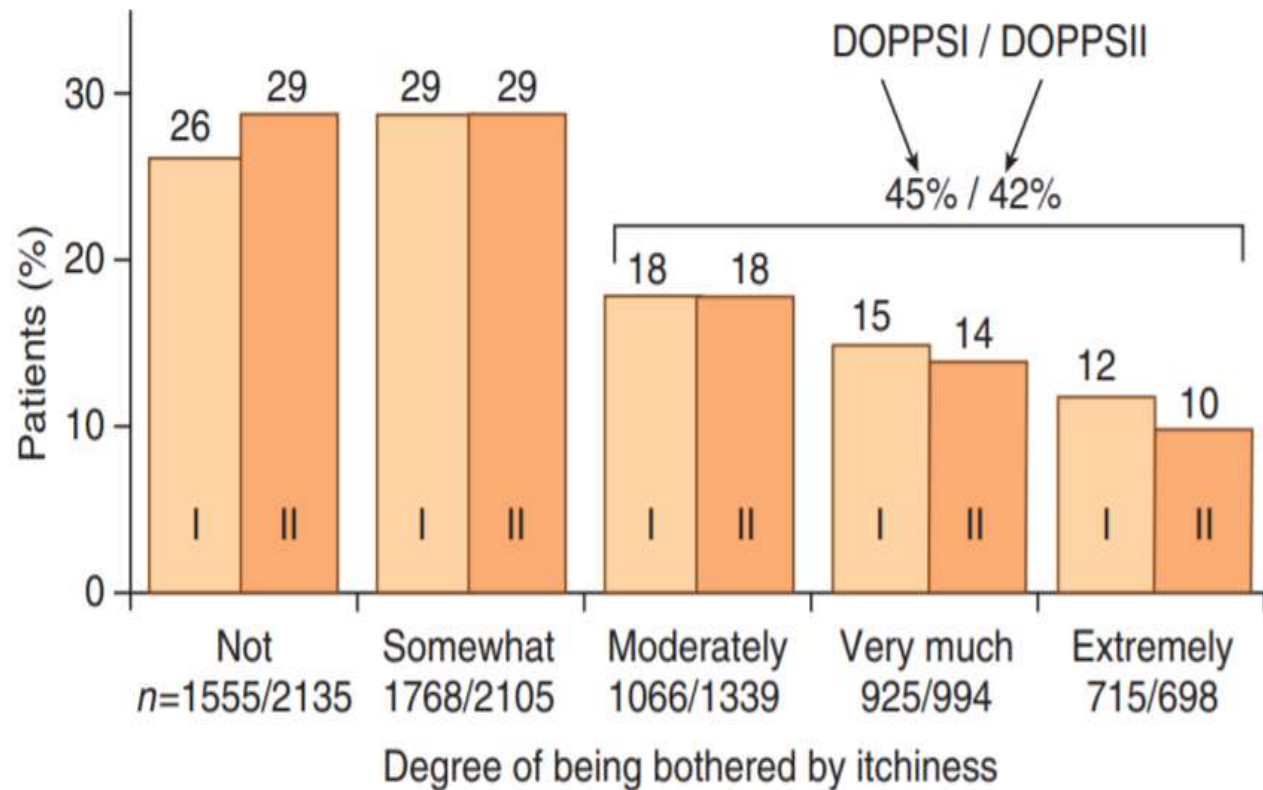


## Влияние наличия выраженного зуда на показатели качества жизни

- пациенты с крайней выраженностью зуда:
  - PCS – на 4,3 меньше, чем без зуда
  - MCS – на 3,3 меньше, чем без зуда
- пациенты с зудом не ниже умеренного:
  - в 2,3-5,2 раза чаще чувствовали себя изнуренными
  - в 1,3-1,7 раза чаще страдали от депрессии
  - в 1,5-4,1 раза чаще страдали от нарушений сна

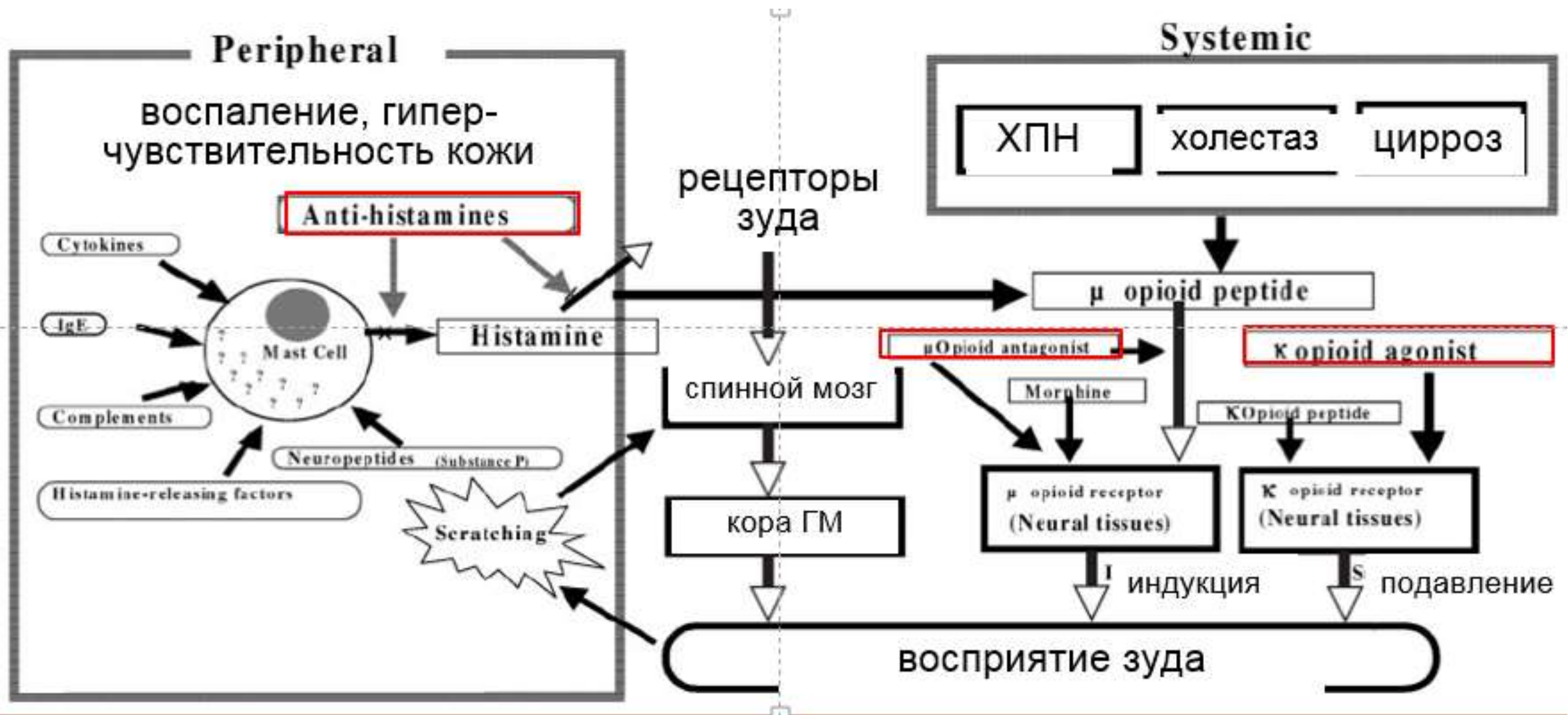


# Распространенность зуда на гемодиализе

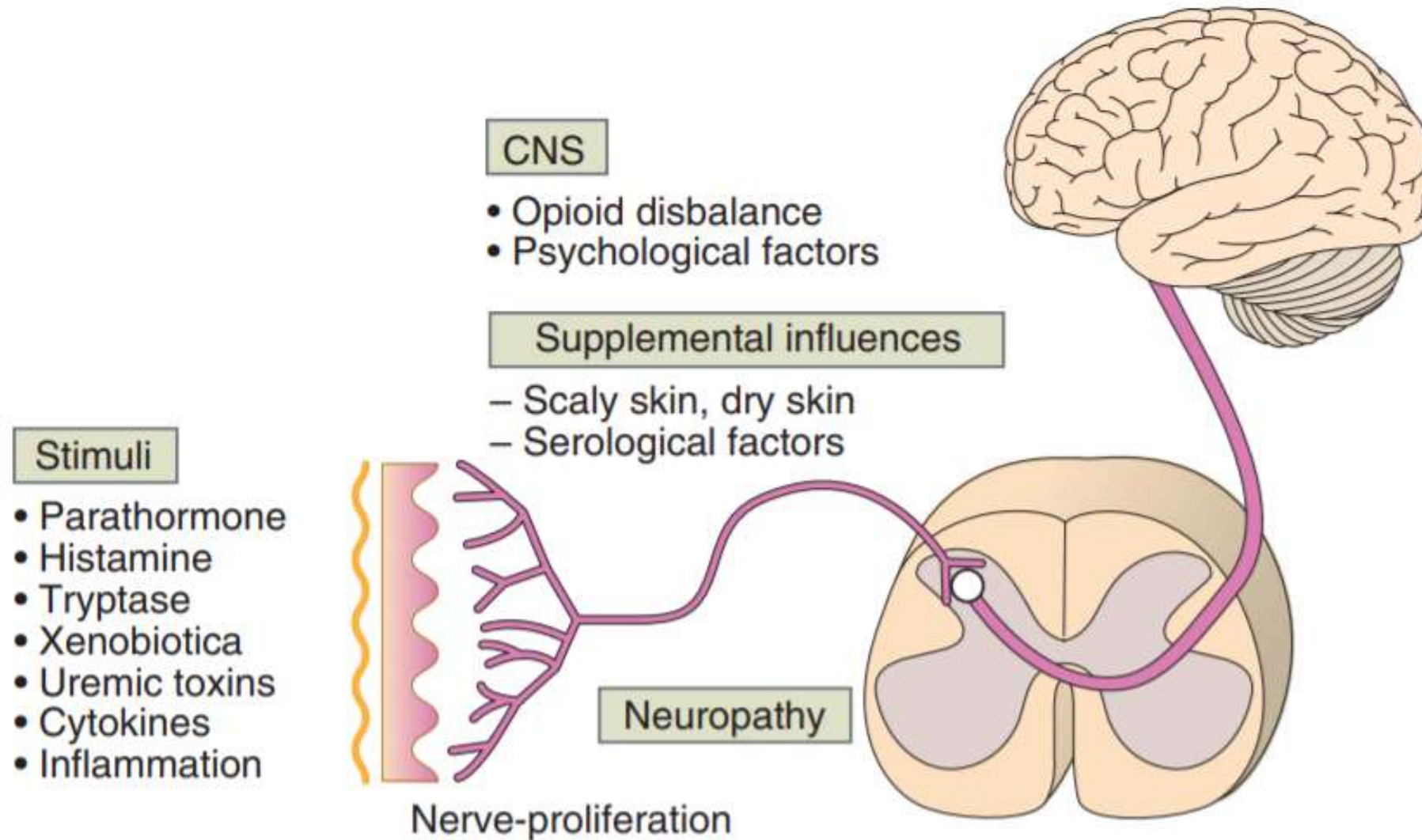




# Диализный зуд: патогенез



# Триггеры и патофизиология зуда при ХБП



# Клинический осмотр



1. Расчесы
2. Гиперкератоз с расчесанными узелками (prurigo nodularis)
3. Шрамы, и гиперкератотинные узелки



## Диагностика зуда. Инструменты оценки

**Visual analogue scale**

No itch
Worst imaginable itch

**Verbal rating scale**

0= no itch   
  1= low   
  2= moderate   
  3= severe itch

**Numerical rating scale**

No itch
Worst imaginable itch

Assessment scales: visual analogue scale (VAS), numerical rating scale (NRS) and verbal rating scale (VRS).

**Визуальная аналоговая шкала (VAS), рейтинговая цифровая шкала (NRS) и вербальная рейтинговая шкала (VRS)**

## Диагностика зуда. Инструменты оценки

During the past WEEK, how often have you been bothered by:

1. Your itching
2. The persistence/recurrence of your itching
3. The appearance of your skin from scratching
4. Frustration about your itching
5. Being annoyed about your itching
6. Feeling depressed about your itching
7. Feeling embarrassed about your itching
8. The effects of your itching on your interactions with others (for example: interactions with family, friends, close relationships, etc.)
9. The effects of your itching on your desire to be with people
10. The effect of your itching making it hard to work or do what you enjoy

**Шкала Skindex-10.** Пациенты заполняют один из семи кружков («0 [никогда не беспокоил], 1, 2, 3, 4, 5 и 6 [всегда беспокоил]») для каждого вопроса. Общая оценка была числовой суммой. Значение каждого ответа на вопрос. Доменные оценки были суммами из следующих: область болезни (вопросы с 1 по 3), настроение / область эмоционального стресса (вопросы с 4 по 6) и область социального функционирования (вопросы с 7 по 10).

## Диагностика зуда. Инструменты оценки

Mark the box beside the number that describes how, during the **PAST 24 HOURS**, itching has interfered with your:

Mood

Normal Work (includes both work outside the home and housework)

Relations with other people

Sleep

Enjoyment of Life

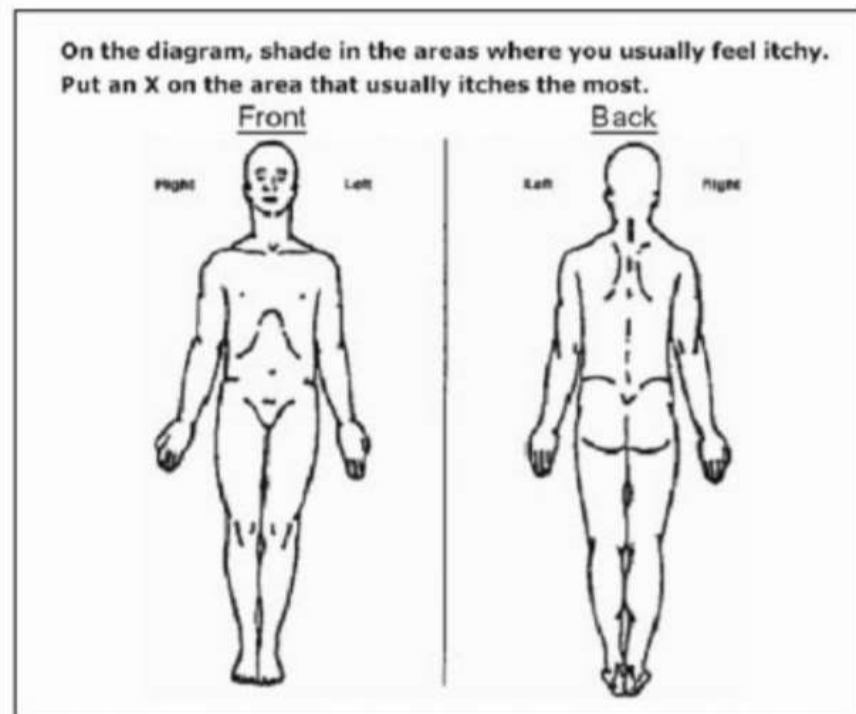
Настроение

Нормальная работа (дома и вне дома)

Отношения с людьми

Сон

Удовольствие от жизни



**Краткая характеристика зуда (Шкала VII).**  
Пациенты заполняют 1 из 11 кружков («0 [зуд не мешает] 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 [зуд полностью мешает]») для каждого из вопросов выше. Общая оценка была суммой числового значения каждого ответа вопрос. Диаграмма тела количественно не определялась.

# Диагностика зуда. Инструменты оценки. Оценка сна (MOS). Самооценка (категоризация интенсивности)

1. How long did it usually take for you to fall asleep during the past week (Circle One)

- 0-15 minutes . . . . .1
- 16-30 minutes . . . . .2
- 31-45 minutes . . . . .3
- 46-60 minutes . . . . .4
- More than 60 minutes . . . .5

2. On the average, how many hours did you sleep each night during the past week?

Write in the number of hours per night

How often during the past week did you . . .

Circle One Number on Each Line

- 3. feel that your sleep was not quiet due to itchiness or scratching?
- 4. get enough sleep to feel rested upon waking in the morning?
- 5. awoken because of itchiness?
- 6. feel drowsy or sleepy during the day?
- 7. have trouble falling asleep because of itchiness?
- 8. awoken during your sleep time and have trouble falling asleep again because of itching?
- 9. have trouble staying awake during the day?
- 10. have itchiness or scratching that interfered with your sleep?
- 11. take naps (5 minutes or longer)?
- 12. get the amount of sleep you needed?

Which of these patients are you most like? (Mark One)

**Patient A:**

I do not generally have scratch marks on my skin.  
I do not generally have a problem sleeping because of itching.  
My itching does not generally make me feel agitated or sad

**Patient B:**

I sometimes have scratch marks on my skin.  
I sometimes have problems sleeping because of itching.  
My itching can sometimes make me feel agitated or sad.

**Patient C:**

I often have scratch marks on my skin that may or may not bleed or get infected.  
I often have a problem sleeping because of itching.  
My itching often makes me feel agitated or sad.

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

Volume 326

APRIL 9, 1992

Number 15

### RELIEF OF PRURITUS AND DECREASES IN PLASMA HISTAMINE CONCENTRATIONS DURING ERYTHROPOIETIN THERAPY IN PATIENTS WITH UREMIA

SERGIO DE MARCHI, M.D., EMANUELA CECCHIN, M.D., DANILO VILLALTA, M.D., GRAZIA SEPIACCI, M.D.,  
GIANFRANCO SANTINI, M.D., AND ETTORE BARTOLI, M.D.

**Abstract Background.** The pathophysiologic aspects of pruritus in patients with chronic renal insufficiency are poorly understood, and there is no universally effective treatment. The improvement of pruritus in several patients receiving erythropoietin therapy raised the possibility that erythropoietin affects uremic pruritus directly.

**Methods.** We undertook a 10-week placebo-controlled, double-blind, crossover study in a group of patients receiving hemodialysis who had severe pruritus, to investigate the effects of recombinant human erythropoietin on their pruritus and plasma histamine levels. Twenty patients with uremia, of whom 10 had severe pruritus and 10 did not, received erythropoietin (36 units per kilogram of body weight three times weekly) and placebo in random order, each for five weeks. The severity of pruritus was scored weekly, and plasma histamine levels were measured at the beginning and end of each five-week period.

**Results.** Eight of the 10 patients with pruritus had marked reductions in their pruritus scores during erythropoietin therapy. The mean ( $\pm$ SE) pruritus score de-

creased from  $25 \pm 3$  to  $6 \pm 1$  in these patients. The pruritus returned within one week after the discontinuation of therapy. The improvement was not related to the change in hemoglobin level. These eight patients were successfully treated again with low doses of erythropoietin (18 units per kilogram three times weekly), and the effect has persisted for six months. The patients with pruritus had elevated plasma histamine concentrations ( $20.7 \pm 2.7$  nmol per liter), as compared with the patients without pruritus ( $4.2 \pm 0.6$  nmol per liter;  $P < 0.001$ ) and normal subjects ( $2.1 \pm 0.2$  nmol per liter;  $P < 0.001$ ). Therapy with erythropoietin induced a decrease in plasma histamine concentrations in both groups of patients with uremia, and recurrences of pruritus after the discontinuation of erythropoietin were accompanied by increases in plasma histamine concentrations.

**Conclusions.** Erythropoietin therapy lowers plasma histamine concentrations in patients with uremia and can result in marked improvement of pruritus. (N Engl J Med 1992;326:969-74.)





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АЛТАЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УДК 616.1./ .4:616.15-78

П. А. ВОРОБЬЕВ

ПРЕРЫВИСТЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ  
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

(14.00.05 - внутренние болезни)

Автореферат  
диссертации на соискание  
ученой степени доктора  
медицинских наук

Непосредственным показанием к началу терапии плазмаферезом являлись мучительный зуд и полиневропатия у 109 больных, нарастающая анемия у 54 больных, артериальная гипертензия у 62 больных, наличие инфекции (сепсис, тяжелая пневмония) у 28 пациентов,

Объем удаленной плазмы составлял 600-800 мл за процедуру. Процедуры плазмафереза проводили с частотой 2 раза в неделю, выполняли 4-5 процедур. Основной плазмозамещающей средой был 0,9% раствор натрия хлорида, объем удаленной плазмы замещался в соотношении 1:1.

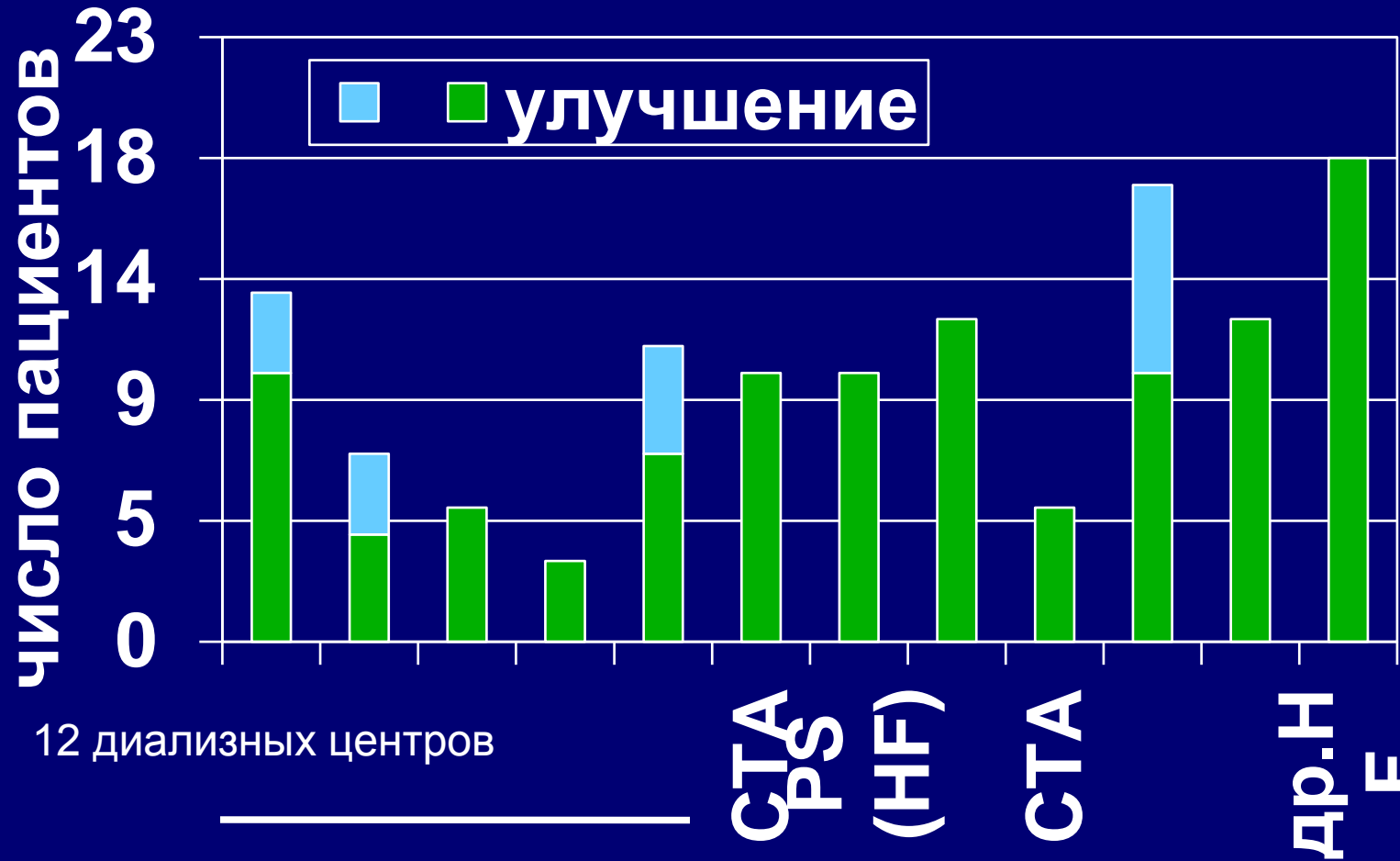
За 15 лет в отделении гемодиализа ГКБ N 7 г.Москвы прошло лечение более 500 пациентов с хронической почечной недостаточностью. В первые два года мы диагностировали тяжелую полиневропатию с развитием периферических параличей у 3 больных, мучительный кожный зуд, доводящий пациентов до суицидальных мыслей и попыток - у 7 человек. В дальнейшем, с широким применением в отделении плазмафереза полиневропатия быстро купировалась проведением 3-5 сеансов. Практически у всех пациентов удавалось добиться либо устранения кожного зуда, либо уменьшения его интенсивности. Выраженность кожного зуда (ВКЗ) уменьшилась в целом по группе с  $2,8 \pm 0,43$  балла до  $1,4 \pm 0,31$  балла ( $p < 0,05$ ).

Плазмаферез использовался в комплексном лечении инфекционных осложнений у больных с ХПН в 28 случаях: у 24 пациентов с сепсисом и 4 - туберкулезом с поражением различных органов (лимфоузлы, легкие) и выраженной интоксикацией. Среди пациентов с сепсисом в 4 случаях

# Лечение зуда (традиционный подход)

- Адекватный диализ
- Подавление ПТГ
- Паратиреоидэктомия при гиперпаратиреозидизме
- УФО кожи (механизм неясен)
- Препараты увлажняющие кожу
- Капсацин(Zostrix) в виде 10% мази

# Уменьшение зуда в результате перевода на абсорбирующую белок мембрану

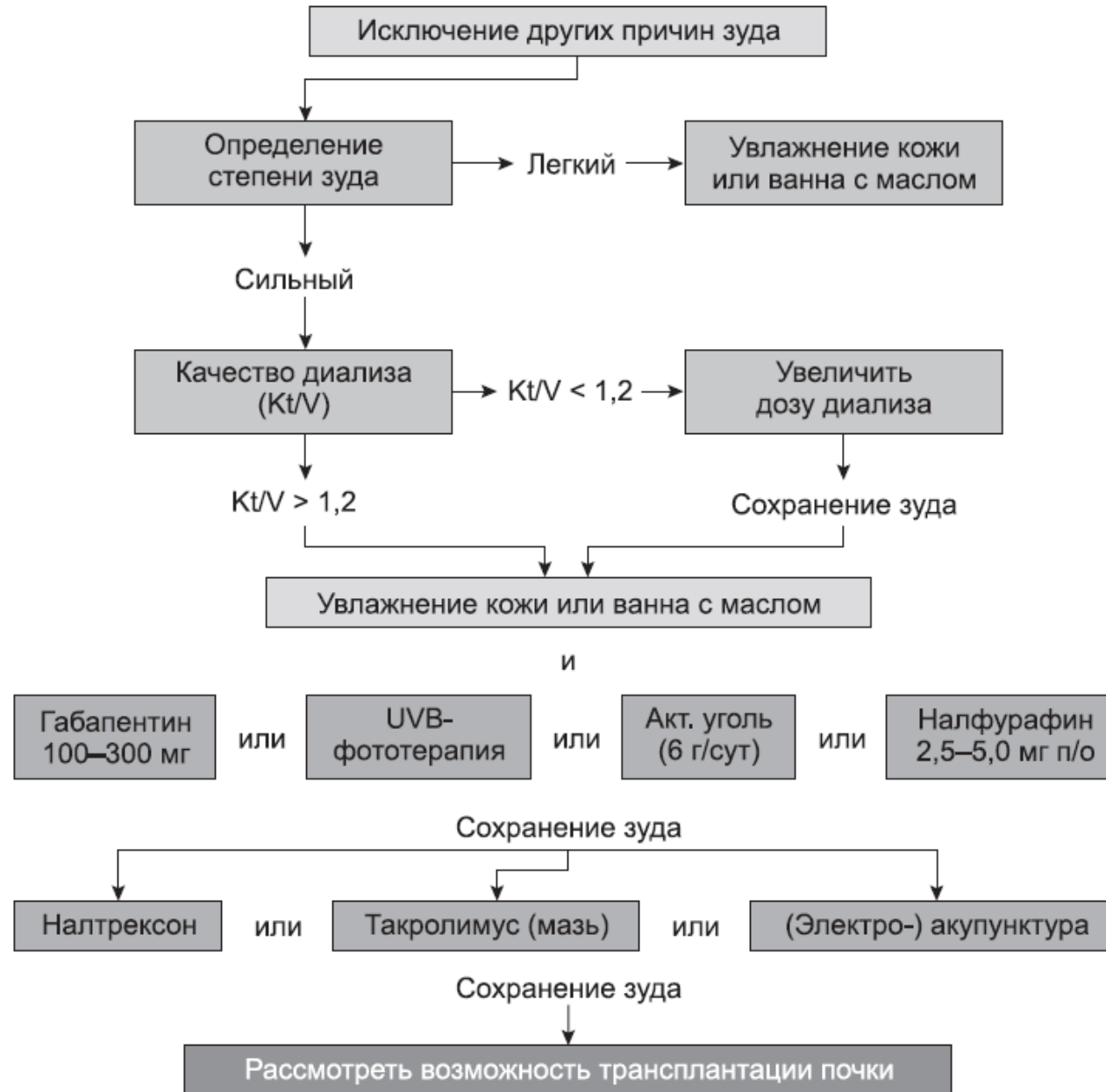


12 диализных центров

Япония



# Алгоритм лечения уремического зуда



# Лечение зуда

- Пероральные антигистаминные препараты (без рецепта) 20 (19,4%)
- Пероральные антигистаминные препараты (назначено) 13 (12,3%)
- В/в антигистаминные препараты 8 (7,8%)
- Местные антигистаминные препараты 0 (0%)
- Габапентин 14 (13,6%)
- Местные кортикостероиды 3 (2,9%)
- В/в или пероральные кортикостероиды 4 (3,9%)
- Налтрексон 1 (1%)
- Мазь такролимус 0
- UV - лечение 0
- Антидепрессанты 29 (8,1%)
- Антианксиолитики / седативные средства 24 (23,8%)
- Опиоды и опиоидные комбинации 38 (36,9%)
- Безрецептурные снотворные 2 (1,9%)

# Лечение диализного зуда: систематический обзор

**Results:** 44 RCTs examining 39 different treatments were included in the review. These treatments included gabapentin, pregabalin, mast cell stabilizers, phototherapy, hemodialysis modifications, and multiple other systemic and topical treatments. The largest body of evidence was found for the effectiveness of gabapentin. Due to the limited number of trials for the other treatments included, we are unable to comment on their efficacy. Risk of bias in most studies was high.

**Limitations:** Heterogeneity in design, treatments, and outcome measures rendered comparisons difficult and precluded meta-analysis.

**Conclusions:** Despite the acknowledged importance of uremic pruritus to patients, with the exception of gabapentin, the current evidence for treatments is weak. Large, simple, rigorous, multiarm RCTs of promising therapies are urgently needed.

**Результаты:** 44 РКИ, в которых изучалось 39 различных методов лечения, были включены в обзор. Эти интервенции включали габапентин, прегабалин, стабилизаторы мембран тучных клеток, фототерапия, модификации гемодиализа и многие другие процедуры. Наибольшее количество доказательств было найдено в отношении эффективности габапентина. Из-за ограниченного количества исследований для других включенных методов лечения, мы не можем прокомментировать их эффективность. Риск предвзятости в большинстве исследований был высоким.

**Ограничения:** неоднородность в дизайне, методах обработки и результатах затрудняла сравнение и исключала возможность мета-анализа.

**Выводы:** несмотря на общепризнанную важность уремического зуда для пациентов на ГД, доказательства для обоснования лечения являются слабыми, за исключением Габапентина. Срочно необходимы большие, строгие, многоцентровые РКИ



# Наиболее важные КРИ по лечению диализного зуда

**Table 1 | Selection of most important randomized, placebo-controlled trials in patients with CKD-aP**

Author	Intervention/medication	Design	Number of patients treated	Duration of treatment	Results
Gunal <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Gabapentin 300 mg p.o. three times a week	RCT crossover	25	4 Weeks	Highly significant effect
Razeghi <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Gabapentin 100 mg p.o. three times a week	RCT crossover	34	4 Weeks	Highly significant effect
Wikström <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Nalfurafine 5 µg i.v. three times a week	Meta-analysis of two RCTs	144	2-4 Weeks	Significant effect
Kumagai <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Nalfurafine 2.5 vs. 5 µg p.o. daily	RCT	337	2 Weeks	Significant effect
Peer <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Naltrexone 50 mg p.o. daily	RCT crossover	15	7 Days	Highly significant effect
Pauli-Magnus <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Naltrexone 50 mg p.o. daily	RCT crossover	23	28 Days	No effect (no difference between placebo and verum)
Silva <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Thalidomide 100 mg p.o. daily	RCT	29	7 Days	Moderate but significant effect ( $P < 0.05$ )
Duo <sup>41</sup>	Electro-acupuncture 3× weekly	Controlled (sham acupuncture)	6	2 Weeks	Significant effect
Che-Yi <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Acupuncture 3× weekly	Controlled (sham acupuncture)	40	1 Month	Significant effect
Ko <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Photo therapy (UVB-narrow band)	Single blinded	21	6 Weeks	No significant effect
Duque <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Tacrolimus 0.01%-ointment daily 2× daily	Vehicle controlled	22	4 Weeks	No significant difference between vehicle and verum
Chen <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2.2% Gamma linolenic acid-containing ointment 3× daily	RCT crossover	17	2 Weeks	Significant effect ( $P < 0.0001$ )

Abbreviations: CKD-aP, chronic kidney disease-associated pruritus; i.v., intravenous; RCT, randomized controlled trial; UVB, ultraviolet light B.

# Новое в лечение зуда: селективный агонист каппа-опиоидных рецепторов Дифиликефалин

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

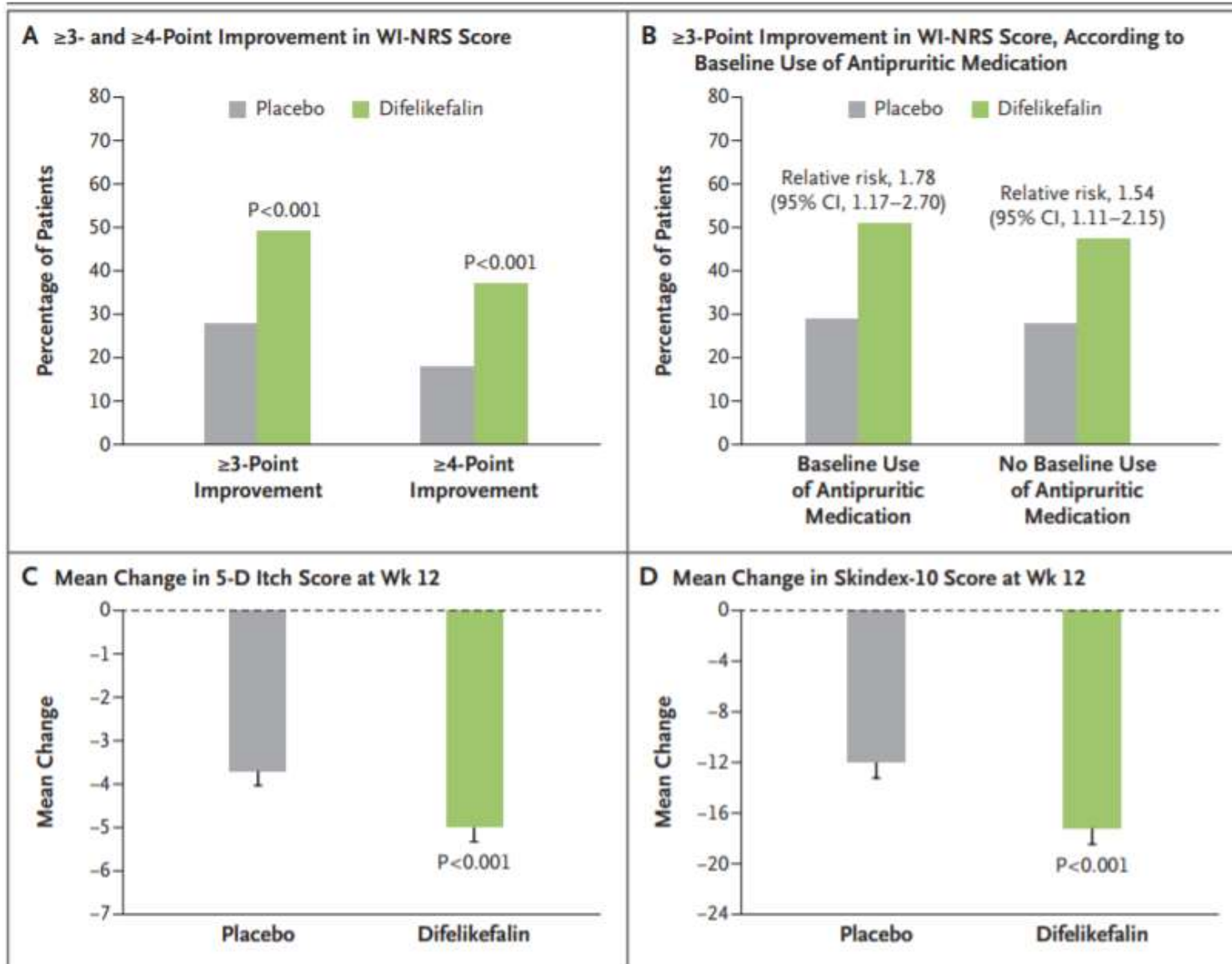
ORIGINAL ARTICLE

## A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus

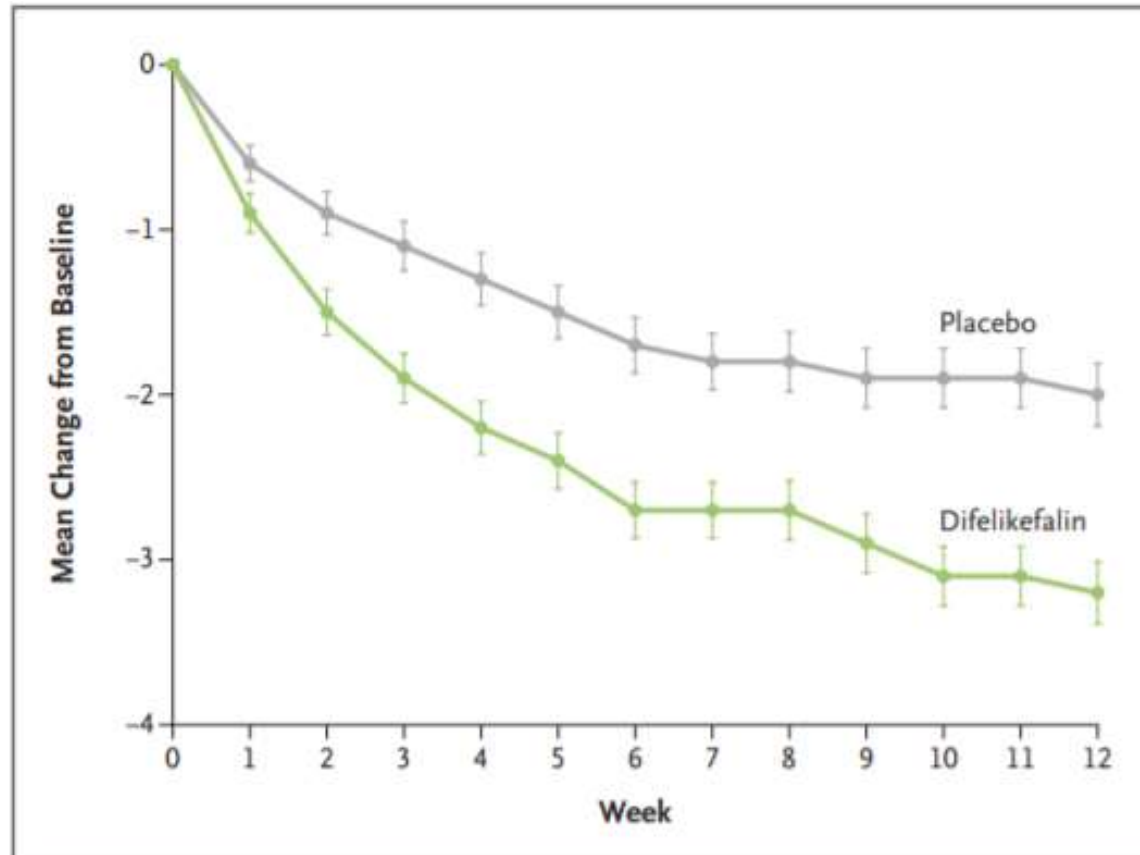
Steven Fishbane, M.D., Aamir Jamal, M.D., Catherine Munera, Ph.D.,  
Warren Wen, Ph.D., and Frédérique Menzaghi, Ph.D.,  
for the KALM-1 Trial Investigators\*

# Эффективность терапии за 12 недель

intravenous difelikefalin (at a dose of 0.5  $\mu\text{g}$  per kilogram of body weight)



# Эффективность терапии за 12 недель



**Figure 2.** Mean Change in Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) Score.

Shown is the least-squares mean change from baseline (point estimates) in the weekly mean WI-NRS score, as analyzed with the use of a mixed-effects model with repeated measures. Scores range from 0 to 10, with higher scores indicating greater intensity. The I bars indicate the standard error. Missing data were imputed with the use of multiple imputation under a missing-at-random assumption. There were 189 patients in each trial group.

# Безопасность

<b>Table 3. Adverse Events.*</b>		
<b>Event</b>	<b>Placebo</b>	<b>Difelikefalin</b>
<b>12-Wk double-blind intervention period</b>		
No. of patients with data	188†	189
Any adverse event — no. (%)	117 (62.2)	130 (68.8)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen — no. (%)	9 (4.8)	15 (7.9)
Most frequent adverse events — no. (%)‡		
Diarrhea	7 (3.7)	18 (9.5)
Dizziness	2 (1.1)	13 (6.9)
Vomiting	6 (3.2)	10 (5.3)
Nasopharyngitis	10 (5.3)	6 (3.2)
Serious adverse event — no. (%)	41 (21.8)	49 (25.9)
Death — no. (%)	2 (1.1)	2 (1.1)
<b>2-Wk discontinuation period</b>		
No. of patients with data	179	176
Any adverse event — no. (%)	44 (24.6)	35 (19.9)
Most frequent adverse events — no. (%)§		
Abdominal pain	0	3 (1.7)
Fall	4 (2.2)	3 (1.7)
Diarrhea	3 (1.7)	2 (1.1)
Muscle spasm	3 (1.7)	0
Nasopharyngitis	4 (2.2)	0
Serious adverse event — no. (%)	14 (7.8)	5 (2.8)
Death — no. (%)	1 (0.6)	0

# Идущее плацебо - контролируемое исследование

STUDY PROTOCOL

Open Access

## Safety and efficacy of PG102P for the control of pruritus in patients undergoing hemodialysis (SNUG trial): study protocol for a randomized controlled trial



Yong Chul Kim<sup>1</sup>, Jae Yoon Park<sup>2</sup>, Sohee Oh<sup>3</sup>, Jang-Hee Cho<sup>4,5</sup>, Jae Hyun Chang<sup>6</sup>, Dae Eun Choi<sup>7</sup>, Jung Tak Park<sup>8</sup>, Jung Pyo Lee<sup>9,10</sup>, Sejoong Kim<sup>11</sup>, Dong Ki Kim<sup>1,10</sup>, Dong-Ryeol Ryu<sup>12,13</sup> and Chun Soo Lim<sup>9,10\*</sup> 

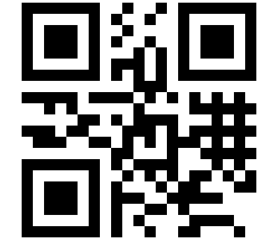
### Abstract

**Background:** Pruritus in patients undergoing hemodialysis is a highly prevalent complication that affects quality of life. Several medications are currently used for the treatment of uremic pruritus, but these are not satisfactory. PG102P, which is prepared from *Actinidia arguta*, has an immune-modulating effect on pruritus. This trial is designed to assess the antipruritic effect of PG102P compared with placebo.

**Methods:** This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial will include 80 patients undergoing hemodialysis. The patients will be randomized in a 1:1 ratio to a treatment group (PG102P 1.5 g/day) or a control group (placebo). The treatment will last for 8 weeks, followed by a 2-week observational period. During the observational period, all of the patients will maintain the antipruritic treatment previously used. The primary endpoint will be measured as the difference in visual analog scale between the groups before and after treatment. Secondary outcomes include serum levels of total immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, potassium, calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone, and blood eosinophil count between weeks 0 and 8. Kidney Disease and Quality of Life and Beck's Depression Inventory questionnaires will be conducted. Safety assessments and any adverse events that occur will also be evaluated.

Противовоспалительный иммуномодулятор, выделенный из фрукта киви...

Let's share expertise  
and learn more at



Давайте делиться опытом  
и узнавать больше на ресурсе

[www.bbraun.com](http://www.bbraun.com)

СПАСИБО  
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ