

بررسی تأثیر پماد کاپسایسین [کپسایان ۰/۳ درصد] در درمان خارش بیماران همودیالیزی

عطیه مخلوق^۱ شهرام علا^۲ زهره حاج حیدری^۳ زهرا کاشی^۴ علیرضا باری^۵ زهره باری^۵

چکیده

سابقه و هدف: خارش از مشکلات شایع بیماران تحت همودیالیز، در مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESRD) است و حدود ۶۰ درصد بیماران از آن رنج می‌برند. از آنجایی که علل متعددی دربروز آن دخیل است لذا درمان‌های متفاوتی توصیه شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر کپسایان در مقایسه با دارو نما در درمان خارش اورمیک بیماران همودیالیزی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در سال ۱۳۸۶ به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور متقاطع، روی ۳۴ بیمار همودیالیزی مبتلا به خارش اورمیک، انجام شد. بیماران به طور تصادفی و با ورود تدریجی در دو گروه مساوی به مطالعه وارد شدند و داروی کپسایان ۰/۳ درصد یا دارونما را به مدت ۴ هفته دریافت نمودند، قبل از شروع درمان و با فواصل یک هفته‌ای از آغاز درمان از نظر شدت خارش، توزیع نواحی خارش دار و اختلال خواب نمره‌دهی شدند. بعد از ۴ هفته از شروع درمان، دارو به مدت ۲ هفته قطع شد و گروهی که دارو دریافت نموده بودند، دارونما و گروهی که دارو نما دریافت کرده بودند تحت درمان با دارو قرار گرفته و مجدداً بررسی شدند.

یافته‌ها: در این بررسی اختلاف میانگین نمره عددی خارش قبل از دریافت کپسایان و هفته‌های اول تا چهارم درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/0001$). اختلاف میانگین نمره عددی خارش قبل از دریافت دارو نما، قبل از شروع درمان و در هفته‌های متوالی نیز معنی‌دار بود ($P=0/0001$). قبل از شروع درمان، اختلاف آماری معنی‌داری بین دارو و دارونما وجود نداشت اما در هفته اول تا چهارم این اختلاف معنی‌دار بود ($P=0/0001$). نتایج حاصل از آنالیز آماری اندازه‌گیری مکرر نشان داد که با گذشت زمان، میزان کاهش شدت خارش، در گروهی که دارو مصرف می‌کردند، در مقایسه با دارونما بیشتر بوده است ($P=0/0001$).
استنتاج: علیرغم تأثیر مناسب کپسایان در کاهش خارش بیماران با توجه به تأثیر مناسب دارونما در کاهش خارش اورمیک و عدم بروز عارضه به دنبال مصرف آن در مقایسه با دارو و با توجه به اینکه دارونمای ما دارای خواص مرطوب‌کنندگی پوستی بود، لذا توصیه می‌شود بیماران از مرطوب‌کننده‌های معمول موضعی به عنوان یکی از راهکارهای درمان خارش اورمیک استفاده نمایند.

واژه‌های کلیدی: مرحله نهایی نارسایی کلیوی، همودیالیز، خارش، کاپسایسین

مقدمه

احساس خارش پوست، یکی از بزرگترین معضلاتی است که بیماران همودیالیزی از آن رنج می‌برند. میزان بروز

E-mail: sh204ala@yahoo.com

مؤلف مسئول: دکتر شهرام علا - ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم دانشکده داروسازی

۴. فوق تخصص غدد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. فوق تخصص نفرولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. متخصص داخلی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. دکترای داروسازی بالینی استادیار و عضو مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. متخصص پوست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۷/۸/۲۲

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۶/۱۲

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۲

و خارش است، شده و باعث توقف حس سوزش، درد و خارش، طی چند روز پس از شروع درمان می شود (۱۵-۱۳). اخیراً فرم موضعی این دارو با نام تجاری کاپسپان در داخل کشور تولید می شود که تاکنون نه تنها هیچ مطالعه ای روی اثرات این محصول دارویی بر خارش بیماران تحت همودیالیز انجام نگرفته، بلکه این دارو در هیچ یک از مراکز دیالیزی به طور معمول استفاده نمی شود. در نتیجه بر آن شدیم تا با استفاده از پماد کاپسپان به این سؤال که خواص احتمالی مشاهده شده ناشی از ماده مؤثره فرآورده دارویی است، پاسخ دهیم. بر همین اساس این مطالعه روی بیماران تحت همودیالیز، در مراکز درمانی امام خمینی ساری، فاطمه الزهرا (س) ساری و ولیعصر قائمشهر در سال ۱۳۸۶، با هدف تعیین اثر کاپسپان در مقایسه با پلاسبو بر خارش اورمیک، انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور متقاطع (Randomised double blind cross over clinical trial) روی ۳۴ نفر از بیماران همودیالیزی مراکز درمانی امام خمینی ساری، فاطمه الزهرا (س) ساری و ولیعصر قائمشهر از مرداد تا بهمن ماه سال ۱۳۸۶ که به صورت تدریجی وارد مطالعه شدند، انجام شده است. قابل ذکر است تعداد نمونه ها با توجه به مطالعات قبلی ($d=4$) و $\alpha=0/05$ و $\beta=0/05$ تخمین زده شده است (۱۰). معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران همودیالیزی خارش داری بودند که حداقل سه ماه تحت همودیالیز با $kt/v > 1/2$ بودند و به درمان های رایج ضد خارش پاسخ مناسب نداده بودند. کلیه بیماران با سابقه درمان اختصاصی ضد خارش به صورت سیستمیک و موضعی به ترتیب به مدت یک ماه و دو هفته قبل، از مطالعه خارج شدند این درمان ها شامل دریافت داروهای ایمونوساپرسیو، کلسیترامین، کاپسایسین، آگونسیت ها و آنتاگونسیت های

کلی مرحله نهایی بیماری کلیوی (End Stage Renal Disease) نیازمند به همودیالیز، ۲۶۰ در یک میلیون نفر در سال است و سالانه تقریباً ۶ درصد به این مقدار افزوده می شود (۱). متأسفانه حدود ۳۷-۹۰ درصد بیماران مرحله نهایی بیماری کلیوی از خارش رنج می برند و این خارش علیرغم همودیالیز، تداوم یافته و یا حتی تشدید می شود (۳-۱). علل متعدد و متفاوتی شامل خشکی پوست، نوروپاتی محیطی، تجمع یون های چند ظرفیتی کلسیم و منیزیم و فسفر در پوست، هورمون پاراتیروئید، هیستامین، سرتونین، اپیوئیدها، ماست سل ها، ویتامین A، توکسین های اورمیک، واکنش آلرژیک مرتبط با دیالیز و اختلال در سیستم ایمنولوژیک بدن برای توجیه علت خارش مطرح شده است (۸-۴). خارش اورمیک می تواند سبب مشکلات فراوانی در بیماران همودیالیزی از جمله عوارض پوستی، ناراحتی های جسمی و روحی، اختلال خواب و تغییر کیفیت زندگی شود (۹).

باتوجه به علل مختلف خارش در بیماران همودیالیزی، تاکنون درمان های متعددی شامل استفاده از گاباپنتین، تالیدومید، اوندانسترون، اریتروپویتین، نالتروکسان، مرطوب کننده های پوستی، تاکرولیموس موضعی، کاپسایسین موضعی، و اشعه ماوراء بنفش B مورد استفاده و بررسی قرار گرفته است (۲،۳،۱۰) اما تاکنون هیچ یک از شیوه های درمانی به عنوان روش قطعی درمان این عارضه ارائه نشده است (۱۰). از آنجا که بیماران همودیالیزی به خاطر بیماری زمینه ای، از داروهای خوراکی متعددی استفاده می کنند، به نظر می رسد استفاده از درمان های موضعی مطلوب تر باشد. از جمله درمان های موثر، کاپسایسین موضعی است که اثرات چشمگیری در درمان خارش این بیماران در مقایسه با پلاسبو داشته است (۱۱،۱۲).

کاپسایسین یک مشتق گیاهی از نوعی فلفل قرمز (Hot chilli یا Cyanne pepper)، از جنس Frutescens و تیره Solonaceae است که با تحریک فیبرهای عصبی C سبب تخلیه آنها از ماده P، که یک رابط عصبی درد

اپیویدی، آنتی سرتونین، گلوکوکورتیکوئید، تالیدومید، داروهای خواب آور، استفاده از UVB و طب سوزنی بود همچنین افراد مبتلا به بیماری های کبدی، صفراوی، بدخیمی، هیپرپاراتیروئیدی نیازمند درمان (مقادیر PTH به میزان ۲-۱/۵ برابر طبیعی مطلوب در نظر گرفته شد)، درماتیت و اگزمای پوستی و مبتلایان به شپش و گال از مطالعه خارج شدند. تمامی افراد از نظر مقادیر آلکالین فسفاتاز سرم و پاراتورمون در یک آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر آلکالین فسفاتاز بیماران توسط دستگاه هیتاچی ۷۱۷ ساخت ژاپن با کیت های Biosystem ساخت اسپانیا بررسی شد. مقادیر پاراتورمون نیز توسط دستگاه Chemiluminiscence (clia) liazon ساخت اسپانیا با کیت های liazon ساخت اسپانیا مورد بررسی قرار گرفت. بیماران جهت رد مسائل درماتولوژیک توسط متخصص پوست مشاور در مطالعه معاینه شدند. کلیه بیماران به طور آگاهانه و با اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند و ایمنی پماد کاپسایسین ۰/۰۳ درصد نیز توسط کمیته اخلاق در پژوهش تأیید شد.

پماد کاپسایسین ۰/۰۳ درصد از شرکت دارویی گل دارو تهیه شد. جهت ساخت دارونما تیوب های خالی دارو با نام کاپسایسین ۰/۰۳ درصد و شکلی یکسان با داروی کاپسایسین با همکاری شرکت گل دارو و زیر نظر متخصص فارماکولوژی مشاور در طرح، در دانشکده داروسازی ساری تهیه شد.

۳۴ بیمار مطالعه، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. و یک گروه داروی پماد کاپسایسین ۰/۰۳ درصد و گروه دیگر دارونما دریافت نمودند. به بیماران به گونه ای آموزش داده شد که دارو را ۴ بار در روز در مناطق خارش دار بدن استفاده نمایند به نحوی که دارو روی پوست خشک نشود. این کار در ابتدا در یکی از نواحی خارش دار بدن انجام شد و طی هفته اول درمان به تدریج تمامی نواحی خارش دار تحت پوشش دارو

قرار گرفت. همچنین به بیماران هشدارهای لازم در مورد عدم استفاده از دارو در مناطق زخمی، عدم تماس دارو با چشم و شستشوی دست با آب سرد پس از استفاده از دارو، داده شد. دارو یا دارو نما به مدت ۴ هفته با توصیه فوق توسط بیماران مصرف شد. بیماران قبل از شروع درمان و با فواصل یک هفته ای از شروع درمان از نظر شدت خارش، توزیع خارش و اختلال خواب ناشی از خارش و عوارض دارو مورد بررسی قرار گرفته و نمره دهی شدند. سپس درمان به مدت دو هفته جهت Wash out داروی مصرفی قطع شد. پس از این مرحله به بیمارانی که در مرحله اول دارونما دریافت کرده بودند، دارو و آنانی که دارو دریافت کرده بودند، دارونما داده شد و اقدامات ذکر شده قبلی مجدداً به مدت چهار هفته اعمال گردید. نحوه نمره دهی به خارش بیماران از نظر شدت خارش، توزیع خارش، اختلال خواب و عوارض دارویی به صورت زیر بود (۱۰):

- شدت خارش: احساس خارش خفیف بدون نیاز به خاراندن یک امتیاز، خاراندن بدون ایجاد خارش دو امتیاز، خاراندن همراه با خارش چهار امتیاز و خارشی که منجر به بیقراری و اختلال در استراحت شود پنج امتیاز دریافت می کرد.

- توزیع خارش: خارش در حداکثر دو ناحیه از بدن یک امتیاز، بیش از دو ناحیه دو امتیاز و خارش ژنرالیزه سه امتیاز دریافت می کرد.

- اختلال خواب: هر نوبت بیدار شدن از خواب به خاطر خارش دو امتیاز (حداکثر ۱۰ امتیاز) و هر بار خارش شبانه که منجر به خراشیدگی شود، یک امتیاز (حداکثر ۵ امتیاز) دریافت می کرد.

- عوارض جانبی مصرف کاپسایسین و یا احتمالاً دارونما در فرم نمره دهی بیمار به صورت بدون عارضه صفر، سوزش خفیف یک، سوزش متوسط دو، سوزش شدید سه و سوزش بسیار شدید که موجب قطع درمان شود چهار ثبت شد؛ از آنجا که سوزش بیماران یک مسئله

ذهنی است و برای به هر فرد متفاوت است، مقیاسی کمی برای ارزیابی ندارد.

مقدار عددی موارد شدت و توزیع خارش در هر نوبت در یکدیگر ضرب شده حاصل آن با مقدار عددی اختلال خواب جمع شد و در نهایت به عنوان نمره عددی خارش بیمار در هر نوبت معاینه، ثبت شد. کلیه اطلاعات در فرم پرسشنامه ثبت و داده ها وارد کامپیوتر شد. جهت مقایسه نتایج قبل و بعد درمان با استفاده از آزمون Paired t-test و جهت مقایسه نتایج درمان در هفته های مختلف از آزمون ANOVA و Repeat Measurement استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در این مطالعه ۳۴ بیمار مبتلا به مرحله نهایی بیماری کلیوی، شامل ۱۴ نفر (۴۱ درصد) مرد و تعداد ۲۰ نفر (۵۹ درصد) زن با میانگین سنی $57 \pm 18/6$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. علل ایجاد کننده مرحله نهایی بیماری کلیه در ۱۴ نفر (۴۰ درصد) فشارخون، در ۱۲ نفر (۳۶ درصد) دیابت، ۱ نفر (۳ درصد) گلو مرونفریت، ۱ نفر (۳ درصد) به مشکلات اورولوژیک و ۶ نفر (۱۸ درصد) با علت اولیه ناشناخته بود. میانگین مدت زمان دیالیز در بیماران 25 ± 15 ماه، میانگین سطح پاراتورمون Pg/ml $121/7 \pm 185$ ، میانگین سطح سرمی آلکالین فسفاتاز 266 ± 109 IU/L، میانگین سطح سرمی آسپارات آمینوترانسفراز $18 \pm 4/3$ و میانگین سطح سرمی آلانین ترانس آمیناز (ALT) $22 \pm 5/7$ IU/L بود.

میانگین نمره عددی خارش قبل از دریافت دارو $15/9 \pm 6/3$ بوده و در هفته های ۴-۱ به ترتیب در هفته اول $6/4 \pm 3/9$ و در هفته دوم $4/7 \pm 3/1$ و در هفته سوم $3/2 \pm 2/9$ و در هفته چهارم $2/55 \pm 2/5$ بوده است. که این اختلاف در هفته های متوالی از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/001$). میانگین نمره عددی خارش قبل از

دریافت دارو نما، 15 ± 6 بوده و این میزان با دریافت دارو نما در هفته های متوالی به ترتیب در هفته اول $11/7 \pm 5/8$ و در هفته دوم $9/4 \pm 5/9$ و در هفته سوم $7/9 \pm 5/5$ و در هفته چهارم $7/2 \pm 5/5$ بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/001$). آنالیز مقادیر عددی خارش بیماران نشان داد که قبل از شروع درمان، اختلاف آماری معنی داری بین دارو و دارونما وجود نداشت اما در هفته اول تا چهارم این اختلاف معنی دار بوده است ($P=0/001$) (جدول شماره ۱). نتایج حاصل از آنالیز آماری Repeat Measurement نشان داد که با گذشت زمان، میزان کاهش شدت خارش، در گروهی که دارو مصرف می کردند، در مقایسه با دارو نما بیشتر بوده ($P=0/001$) و این ارتباط از نوع خطی بود (نمودار شماره ۱).

به دنبال استفاده از کاپسایسین همه بیماران در هفته اول دچار سوزش شدند، یک نفر (۳ درصد) سوزش شدید، ۱۰ نفر (۳۰ درصد) سوزش متوسط و ۲۳ نفر (۶۷ درصد) سوزش خفیف را گزارش نمودند. سوزش بیماران در هفته های بعدی کاهش بارزی یافت. بجز یک بیمار که تا پایان درمان سوزش خفیف داشت، سایر بیماران در هفته پایانی درمان احساس سوزش نداشتند. آنالیز آماری نشان داد که این سوزش به طور معنی داری در هفته های متوالی کاهش یافته است ($P=0/01$) عارضه خاصی در بیماران به دنبال مصرف دارو نما مشاهده نشد.

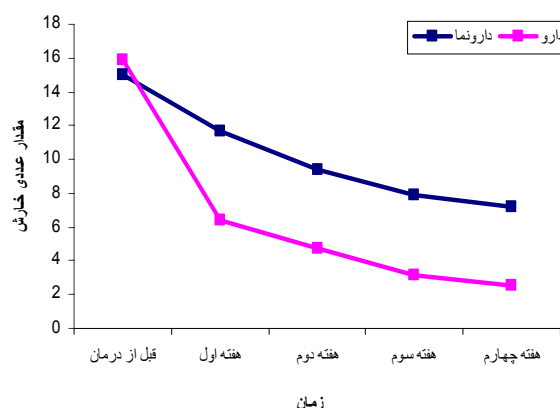
جدول شماره ۱: مقایسه خارش بیماران تحت همودیالیز قبل و بعد از درمان با کاپسایسین ۰/۰۳ درصد و دارونما در بیماران تحت مطالعه

P value	دارونما (انحراف معیار میانگین)	کاپسایسین ۰/۰۳٪ (انحراف معیار میانگین)	
۰/۵۷۳	15 ± 6	$15/9 \pm 6/3$	قبل از درمان
۰/۰۰۰۱	$11/7 \pm 5/8$	$6/4 \pm 3/9$	هفته اول
۰/۰۰۰۱	$9/4 \pm 5/9$	$4/7 \pm 3/1$	هفته دوم
۰/۰۰۰۱	$7/9 \pm 5/5$	$3/2 \pm 2/9$	هفته سوم
۰/۰۰۰۱	$7/2 \pm 5/5$	$2/55 \pm 2/5$	هفته چهارم

شد که کاپسایسین به میزان قابل توجهی از دارونما در برطرف نمودن خارش موثرتر بوده است (۱۱). در این مطالعه اندکس‌های توزیع خارش و اختلال خواب بررسی شده در مطالعه حاضر، آنالیز نشد. همچنین در مطالعه فوق دارو یا دارونما فقط در یک ناحیه خارش‌دار استعمال می‌شد. در مطالعه دیگری که توسط Breneman و همکاران به منظور بررسی تأثیر کاپسایسین بر ۰/۲۵ درصد خارش بیماران همودیالیزی صورت گرفت، نشان داده شد که از ۹ بیمار مورد ارزیابی ۸ بیمار بهبود واضح و کامل خارش داشته‌اند و بیماران گروه دارونما هیچگونه بهبودی نداشته یا بهبودی خفیفی در خارش داشتند و در پایان مطالعه هیچ‌گونه عارضه جانبی نیز دیده نشد (۱۶).

نتایج دو مطالعه فوق بر خلاف نتایج حاصل از مطالعه Weisshaar و همکاران بوده، که نشان دادند مصرف کاپسایسین موضعی به مدت ۱ هفته و ۳ بار در روز در بیماران همودیالیزی نقشی در کاهش خارش به دنبال تلقیح پوستی هیستامین و سرتونین به بیماران ندارد (۱۷). این عدم پاسخ می‌تواند به این دلیل باشد که خارش این بیماران عللی دیگر جز هیستامین‌ها و سرتونین داشت از جمله علل آن می‌توان به خشکی پوست، نوروپاتی محیطی، افزایش غلظت ویتامین A در پوست، تجمع یون‌های چند ظرفیتی کلسیم و فسفر و منیزیم و توکسین‌های اورمیک و غیره اشاره کرد، همچنین کاپسایسین جهت شروع پاسخ درمانی نیاز به مدت زمانی بیش از یک هفته و دفعات مصرف بیشتری دارد.

مطالعه دیگری توسط Okada جهت بررسی اثربخشی نرم‌کننده‌های با محتوای آب بالا (۸۰ درصد) به مدت ۲ هفته در تخفیف خارش اورمیک انجام شد. بررسی بیماران که توسط خودشان با روش Visual Analog Scale (VAS) و با سیستم نمره‌دهی ۰ تا ۱۰ از نظر شدت خارش و درگیری ذهنی ناشی از خارش انجام شد، نشان داد که نرم‌کننده به طور بارزی باعث کاهش خارش و اختلال ذهنی ناشی از آن در هفته دوم درمان نسبت به هفته چهارم بررسی شده



نمودار شماره ۱: مقایسه تأثیر دارو و دارونما در کاهش خارش بیماران تحت همودیالیز قبل و طی هفته‌های اول تا چهارم درمان

بحث

این مطالعه نشان داد که داروی کاپسایسین ۰/۰۳ درصد به طور بارزی باعث کاهش خارش در هفته‌های متوالی درمان در بیماران همودیالیزی مبتلا به خارش اورمیک می‌شود. این کاهش خارش، همراهی جالبی با کاهش عوارض دارویی دارد به گونه‌ای که سوزش حاصل از استعمال دارو در هفته اول درمان به تدریج به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد و در نهایت در هفته پایانی درمان، فقط یک نفر از بیماران احساس سوزش خفیف به دنبال مصرف داروی کاپسایسین ۰/۰۳ درصد داشت. از سوی دیگر بررسی اثرات دارو نما و خارش در این بیماران نشان می‌دهد که دارونما نه تنها تأثیر مفیدی در کاهش خارش داشته، بلکه بر خلاف کاپسایسین، هیچگونه عارضه‌ای در سیر درمان بیمار ایجاد ننموده است.

در مطالعه‌ای که توسط Cho و همکاران با روشی مشابه روش مطالعه ما، به منظور بررسی تأثیر کاپسایسین بر خارش متوسط و شدید بیماران همودیالیزی مبتلا به خارش اورمیک انجام شده بود، بیماران دارو یا دارونما را به مدت ۴ هفته در یکی از مناطق خارش‌دار بدن شامل قدام یا خلف بازو، پاها و تنه استفاده نموده بعد از ۲ هفته wash out دارویی، دارونما یا دارو را مجدداً به مدت ۴ هفته مصرف نمودند. در این مطالعه نشان داده

معنی دار آن در هفته‌های بعدی و حساسیت فوق‌العاده بیماران همودیالیزی نسبت به بروز هرگونه عارضه جدید بر بیماری زمینه‌ای و با عنایت به اینکه دارونما بر خلاف دارو نیاز به اقدامات احتیاطی در حین مصرف شامل عدم تماس دارو با چشم و مخاطات و عدم استفاده در مناطق زخمی و شستن دست‌ها بعد از استعمال دارو با آب سرد و صابون ندارد و نیز با توجه به در دسترس و ارزان بودن مرطوب کننده‌های پوستی توصیه می‌شود. این بیماران در کنار بهبود کیفیت همودیالیز و کنترل سطوح پاراتورمون، از مرطوب کننده‌های پوستی جهت کنترل خارش خود استفاده نمایند.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران بوده و با حمایت مالی دانشگاه و شرکت دارویی گل دارو انجام شد. این تحقیق حاصل پایان نامه دستیاری دکتر علیرضا باری دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

References

1. Kasper A, Braunwald J, Fauci F, Hauser H, Longo AA, Jameson L. Harrison's principle of internal medicine. Metabolic and Endocrine Disorders: 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. vol 2: 2254-2276.
2. Schwartz LF, Laina A. Management of uremic pruritus. Semin Dialysis 2000; 13: 177.
3. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gaftor U. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 842.
4. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with emollient containing high water content on mild uremic pruritus. Ther Apher Dial 2004; 80: 414-422.
5. Groene D, Martus P, Heyer G. Doxepin affects acetylcholine induced cutaneous reactions in atopic eczema. Exp Dermatol 2001; 10(2): 110-117.
6. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. Pain 2006; 126(1-3): 16-23.
7. Weisshaar E, Dunker N, Domröse U, Neumann KH, Gollnick H. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT₃ receptor blocker and antihistaminic therapy. Clin Nephrol 2003; 59(2): 124-129.
8. Thomsen JS, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J,

- Menné T. 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 Venerol* 2002; 82(1): 30-35.
9. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uremic pruritus in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-1901.
 10. Lugon JR. Uremic pruritus: A review. *Hemodial Int* 2005; 9: 180-188.
 11. Cho YL, Huang HN, Tarng DC. Uremic pruritus: Role of parathyroid hormone and substance P. *J Am Dermatol* 1997; 36: 538-9.
 12. Lysy J, Sistiery IM, Israelit Y. Topical capsaicin: a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus: a randomized, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2003; 52 (9): 1323-1326.
 13. Asilian A, Nilforooshan Z. Safety and efficacy of Capsaicin gel in painful and pruritic dermatoses: Post-Herpetic neuralgia, Notalgia Paresthetica, Lichen simplex chronicus. *Iran J Dermatol* 2002; 18(5): 10-13.
 14. Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Lack of efficacy of topical capsaicin in serotonin-induced itch. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13(1): 1-8.
 15. Reimann S, Luger T, Metze D. Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain. *Hautarzt* 2000; 51(3): 164-172.
 16. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 91-94.
 17. Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H. Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis related pruritus. *Neuroscience* 2003; 345: 192-194.