

Lėtinis niežulys: 2025 m. atnaujintų Europos gairių naujovės

CHRONIC PRURITUS: KEY UPDATES IN THE 2025 EUROPEAN GUIDELINE

GABIJA BRUSOKIENĖ

VšĮ Centro poliklinikos Diagnostikos centras

Santrauka. Lėtinis niežulys (niežėjimas, trunkantis 6 sav. arba ilgiau) yra vienas dažniausių simptomų dermatologijos, alergologijos ir šeimos gydytojų praktikoje – jį bent kartą gyvenime patiria maždaug kas penktas žmogus, o metinis naujų atvejų dažnis siekia apie 7 proc. [1, 4]. 2025 m. paskelbtos atnaujintos Europos gairės iš esmės pakeitė ankstesnę 2019 m. redakciją [1]. Šiame straipsnyje apibendrinamos svarbiausios naujovės: modernizuota niežulio apibrėžtis [2], patikslinta klasifikacija ir diagnostikos algoritmas, taip pat proveržis sisteminiam gydyme – nauji biologiniai vaistai (dupilumabas, nemolizumabas), Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, difelikefalinas ureminiam niežuliui bei tulžies rūgščių pernešėjo (IBAT) inhibitoriai ir bezafibratas cholestaziniam niežuliui gydyti. Kartu primenami ir pamatiniai dalykai – niežulio patofiziologija, niežėjimo ir kasymosi ratas bei kasdienės odos priežiūros principai. Pabrėžiamas šeimos gydytojo vaidmuo: atpažinti niežulį kaip savarankišką problemą, atlikti pirminę diagnostiką, taikyti bendrąsias ir simptomines priemones bei laiku siųsti pacientą specialistui konsultuoti.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis niežulys, diagnostika, gydymas, antihistamininiai vaistai, taikinių terapija.

Summary. Chronic pruritus (itch lasting ≥ 6 weeks) is one of the most common symptoms in dermatology, allergology and general practice, affecting approximately one in five people during their lifetime, while the annual incidence is about 7% [1, 4]. The updated European guideline published in 2025 substantially revised the 2019 edition [1]. This article summarises the main changes: a modern definition of pruritus [2], refined classification and diagnostic algorithm, and advances in systemic treatment, including biologics (dupilumab, nemolizumab), Janus kinase (JAK) inhibitors, difelikefalin for uremic pruritus, and ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors and bezafibrate for cholestatic pruritus. The article also reviews core concepts—the pathophysiology of pruritus, the itch-scratch cycle, and daily skin-care principles. The role of the general practitioner in initial assessment, symptomatic management and timely referral is emphasised.

Keywords: chronic pruritus, diagnosis, treatment, antihistamines, targeted therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1965>

IVADAS

Lėtinis niežulys apibrėžiamas kaip niežėjimo pojūtis, trunkantis 6 sav. arba ilgiau [1, 3]. Tai ne vien nemalonus simptomas, o dažnai sekinanti būklė, reikšmingai bloginanti miego kokybę, nuotaiką ir bendrą gyvenimo kokybę – jos poveikis prilygsta lėtinio skausmo naštai. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad lėtinio niežulio paplitimas tam tikru momentu suaugusiųjų populiacijoje siekia apie 13,5 proc., 12 mėn. paplitimas – apie 16,4 proc., o per visą gyvenimą su lėtiniu niežuliu susiduria iki 22 proc. žmonių [4]. Dažnis didėja su amžiumi: vyresnių nei 65 metų asmenų grupėje niežulys nustatomas daugiau nei pusei tiriamųjų.

Kertinė šiuolaikinės niežulio sampratos idėja – dvejojama jo prigimtis. Iš pradžių niežulys gali būti odos ar sisteminės ligos simptomas, tačiau ilgainiui, dėl centrinės ir periferinės nervų sistemos įjautrinimo (sensitizacijos), jis gali tapti savarankiška liga, išliekanti net išnykus pirminei priežasčiai. Ši paradigma, analogiška lėtinio skausmo modeliui, paaiškina, kodėl ankstyva ir

aktyvi intervencija gerina prognozę ir padeda išvengti niežulio tapimo lėtiniu.

KAIP ATSIRANDA NIEŽULYS: PATOFIZIOLOGIJA, NIEŽĖJIMO IR KASYMOSI RATAS

Niežulys (lot. *pruritus*) yra atskiras jutimo pojūtis, perduodamas specializuotomis periferinių nervų C tipo skaidulomis į nugaros ir galvos smegenis. Klinikinėje praktikoje svarbu atskirti du pagrindinius signalo mechanizmus. Histamininį mechanizmą sukelia daugiausia putliųjų ląstelių išskiriamas histaminas. Jis būdingas dilgėlinei bei ūminėms alerginėms reakcijoms ir gerai reaguoja į antihistamininius vaistus. Nehistamininiam mechanizmui priskiriama dauguma lėtinių niežulių: signalą perduoda tokie mediatoriai kaip interleukinas 31 (IL-31), IL-4 ir 13, substancija P, tulžies rūgštys arba opioidiniai peptidai, veikiantys per kitus receptorių ir tarpląstelinis kelius (pvz., IL-31 receptorių, 2 tipo proteazių aktyvinamą receptorių (PAR-2), MAS susijusius receptorių, Janus kinazių-STAT kelią). Būtent todėl įprasti antihistami-

Pulmonologija ir alergologija

niniai vaistai daugeliui lėtinių niežulių yra neveiksmingi – jie blokuoja tik histamino kelią. Ši samprata tiesiogiai paaiškina naujųjų taikinių terapijų veikimą.

Antra kertinė sąvoka – niežėjimo ir kasymosi ratas (1 pav.). Kasymasis niežulį trumpam palengvina, tačiau kartu pažeidžia odos barjerą, skatina uždegimą ir dar labiau dirgina nervų galūnes, todėl niežulys sustiprėja ir provokuoja tolesnį kasymąsi. Ilgainiui dėl nuolatinės stimuliacijos periferinė ir centrinė nervų sistema tampa jautresnė (įvyksta sensitizacija), ir niežulys gali įsitvirtinti kaip savarankiška liga, išliekanti net pašalinus pirminę priežastį – analogiškai lėtinio skausmo mechanizmui. Ratą reikia nutraukti anksti – vienu metu malšinti niežulį, gydyti uždegimą, atkurti odos barjerą ir mažinti kasymąsi.

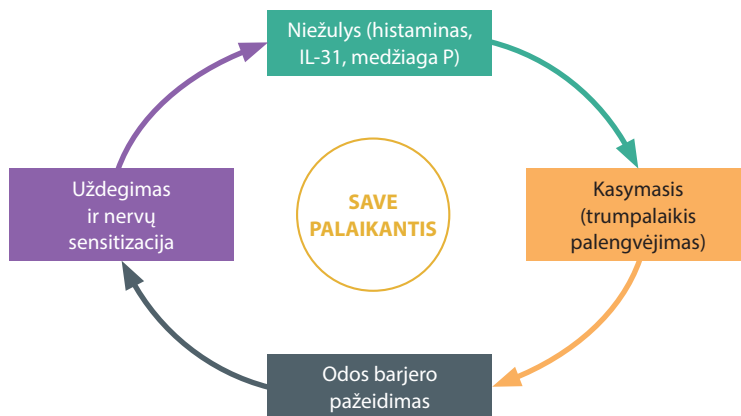
NAUJAS APIBRĖŽIMAS IR KLASIFIKACIJA (2024 M.)

Viena esminių gairių naujovių – atnaujinta niežulio apibrėžtis, 2024 m. tarptautinio ekspertų sutarimu pakeitusi daugiau nei tris šimtmečius vartotą *Hafenrefferio* (1660 m.) apibrėžimą [1, 2]. Šiuolaikinėje sampratoje niežulys atskiriamas kaip pojūtis, sukeliantis norą kasytis (niežėjimas), ir kaip liga – kai jis trunka 6 sav. arba ilgiau ir tampa kliniškai reikšmingas. Taip pat oficialiai atsisakoma pasenusio termino „*pruritus sine materia*“ (liet. niežulys be aiškos priežasties). Vietoj jo vartojama sąvoka – nežinomos kilmės lėtinis niežulys (angl. *chronic pruritus of unknown origin*, CPUO), pabrėžianti, kad priežastis dar nenustatyta, bet gali būti atrasta.

Praktikoje išlieka aktuali Tarptautinio niežulio tyrimo forumo (IFSI) klinikinė klasifikacija, skirstanti pacientus į tris grupes pagal odos būklę (1 lentelė). Ji papildoma etiologine klasifikacija (dermatologinis, sisteminis, neurologinis, somatoforminis, mišrus ir kitos kilmės niežulys), padedančia kryptingai planuoti tyrimus.

PRIEŽASTYS IR RAUDONOSIOS VĖLIAVOS

Prieš pradėdant išsamų įvairių organų sistemų ištyrimą, verta prisiminti, kad kasdienėje praktikoje dažniausia lėtinio niežulio priežastis yra sausa oda (kserozė). Ji ypač dažna vyresnio amžiaus žmonėms (odai su amžiumi sausėjant), šaltuoju metų laiku (dėl sauso, šildomo patalpų oro) ir dažnai arba karštu vandeniui besiprausiantiems (taip nuplaunamas apsauginis odos riebalų sluoksnis). Odos barjero disfunkcija ir sumažėjęs drėgnumas patys savaime sukelia niežulį net nesant kitos ligos. Pasireiškus nespacificiniam niežuliui



Ratas palaiko save net išnykus pirminei priežastčiai → nutraukti anksti

1 pav. Niežėjimo ir kasymosi ratas

Kasymasis trumpam malšina niežulį, bet pažeidžia odos barjerą ir palaiko uždegimą, todėl niežulys sustiprėja ir ratas tampa save palaikantis. IL-31 – interleukinas 31.

1 lentelė. Tarptautinio niežulio tyrimo forumo (IFSI) klinikinė lėtinio niežulio klasifikacija

Grupė	Odos būklė	Įprasti pavyzdžiai
I grupė	Pažeistos (uždegiminės) odos niežulys	Atopinis dermatitas, psoriazė, dilgėlinė, niežai, kontaktinis dermatitas
II grupė	Sveikos (nepažeistos) odos niežulys	Sisteminės, neurologinės arba psichogeninės kilmės niežulys, vaistų sukeltas, nėštumo sukeltas niežulys
III grupė	Niežulys su antriniais kasymosi sukeltais odos pažeidimais	Lėtinis (mazginis) niežulys, ekscoriacijos, lichenifikacija

ant iš esmės nepakitusios (tik sausos, šiek tiek pleiskanojančios) odos, pirmasis žingsnis yra nuoseklus drėkinimas emolientais ir odos priežiūros korekcija. Neretai to pakanka ir sudėtingi tyrimai tampa nereikalingi. Kryptinga sisteminė paieška atliekama tada, kai niežulys išlieka nepaisant tinkamos odos priežiūros arba kai yra nerimą keliančių požymių.

Lėtinio niežulio priežastys itin įvairios – nuo pirminių odos ligų iki sisteminių, neurologinių ir psichikos sutrikimų (2 lentelė). Šeimos gydytojui ypač svarbu per anksti neatmesti sisteminės, įskaitant onkohematologinę, niežulio priežasties. Didelės kohortinės studijos (8 744 pacientai) duomenimis, generalizuotas niežulys ant nepažeistos odos yra susijęs su padidėjusia piktybinių kraujo ligų rizika [1, 5]. Daugiau nei 327 000 atvejų ir kontrolės analizė parodė, kad nediferencijuotas niežulys gali būti pirmasis hematologinio vėžio požymis, ryškiausiai pasireiškiantis pirmaisiais metais po jo atsiradimo [6].

Raudonosios vėliavos, reikalaujančios skubių tyrimų dėl hematologinių neoplazijų, yra šios: naktinis generalizuotas niežulys kartu su B simptomais (nepaaiškinamu svorio kritimu, karščiavimu, naktiniu prakaitavimu) – galimas Hodžkino limfomos požymis, taip pat niežulys po kontakto su vandeniu (akvagėnis) – būdingas tikrajai policitemijai. Kitos svarbios

sisteminės priežastys: lėtinė inkstų liga, cholestazė, skydliaukės funkcijos sutrikimai, geležies stygius ir cukrinis diabetas.

DIAGNOSTIKA ŠEIMOS GYDYTOJO KABINETE

Diagnostikos pagrindas – tikslinė anamnezė ir odos apžiūra. Patogu remtis „6 K“ schema: kada prasidėjo, kur niežti (lokalizuotas ar generalizuotas), kodėl (galimi provokuojantys veiksniai), kas lydi (išbėrimai, sisteminiai simptomai), kas dar serga aplinkoje (dėl niežų), kaip jaučiamas niežulys ir kokia jo eiga. Ypač svarbus kertinis klausimas: kaip atrodė oda tada, kai niežulys atsirado – ar buvo pirminių išbėrimų, ar oda buvo nepakitusi. Tai leidžia priskirti pacientą atitinkamai IFSI grupei ir pasirinkti tolesnę tyrimų kryptį.

Antra svarbi triažo ašis – ar niežulys lokalizuotas, ar generalizuotas. Lokalizutas niežulys dažniau kyla dėl vietinės odos ligos arba neurologinės priežasties (pvz., brachioradialinis niežulys ar notalgija dėl stuburo kaklinės arba krūtininės dalies patologijos), todėl tikslinga įdėmiai įvertinti konkrečią sritį ir aplinkinę odą. Generalizuotas niežulys ant nepakitusios odos labiau kreipia į sisteminę priežastį ir reikalauja platesnio laboratorinio ištyrimo. Ši skirtis kartu su odos būklės (pažeista arba nepakitusi) įvertinimu leidžia greitai susiaurinti diferencinę diagnozę.

Radus pirminių odos pažeidimų, dažniausiai tai – dermatozė (atopinis dermatitas, psoriazė, dilgėlinė, niežai). Jei oda nepakitusi arba matomi tik antriniai kasymosi pėdsakai, būtina kryptingą sisteminę paiešką – pakopiniai laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai (3 lentelė). Diagnostikos eiga apibendrinta algoritme (2 pav.).

KADA SIŪSTI PACIENTĄ SPECIALISTUI?

Pacientą reikia siųsti gydytojui specialistui konsultuoti, jei yra bent vienas iš toliau nurodytų kriterijų:

- nustatoma bent viena raudonoji vėliava;
- niežulys refrakteriškas tinkamai bazinei terapijai;
- įtariama sisteminė, neurologinė arba psichogeninė kilmė;
- reikalingas biologinis, Janus kinazės (JAK) inhibitorių arba kitas sisteminis taikinių gydymas;
- diagnozė lieka neaiški po I etapo tyrimų (nežinomos kilmės lėtinis niežulys);
- sunki eiga vaikams, nėštumo ar dauginių gretutinių ligų kontekste.

2 lentelė. Dažniausios sisteminės lėtinio niežulio priežastys

Sistema / grupė	Būklės
Metabolinės ir endokrininės	Lėtinė inkstų liga (ureminis niežulys), hepatobiliarinės ligos ir cholestazė, hipertirozė ir hipotirozė, hiperparatirozė, geležies stygius, cukrinis diabetas
Hematologinės ir onkologinės	Tikroji policitemija, mieloproliferaciniai navikai, limfomos, ypač Hodžkino, kiti piktybiniai navikai
Infekcinės	ŽIV / AIDS, parazitinės infekcijos, virusiniai hepatitai B ir C
Neurologinės	Išsėtinė sklerozė, optinis neuromielitas, galvos smegenų navikai, notalgija, brachioradialinis niežulys, poherpetinė neuralgija, smulkiųjų nervų skaidulų neuropatijos
Psichikos	Depresija, nerimo sutrikimai, kliesdinis parazitozės sutrikimas, valgymo sutrikimai
Vaistų sukeltas	Opioidai, statinai, kai kurie antihipertenziniai, chemoterapiniai ir kiti vaistai

AIDS – įgyto imunodeficitu sindromas; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

3 lentelė. Pakopinė lėtinio niežulio diagnostika

Etapas	Tyrimai
Anamnezė ir apžiūra	„6 K“ schema; pilna odos ir bendra apžiūra; limfmazgių, kepenų, blužnies palpacija
I etapas (bazinis)	Bendrasis kraujo tyrimas su formule; ENG; CRB; kreatininas, šlapalas, GFG; ALT, AST, GGT, ŠF, bilirubinas; LDH; TTH; HbA1c ir gliukozė; feritinas
II etapas (pagal indikacijas)	Krūtinės ląstos rentgenograma; pilvo echoskopija; baltymų elektroferezė; kalcis, PTH; triptazė; išmatų tyrimas dėl parazitų; odos biopsija su tiesiogine imunofluorescencija

ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama gliutamilttransferazė; HbA1c – gliukuotas hemoglobinas; LDH – laktatdehidrogenazė; ŠF – šarminė fosfatazė; TTH – tiotropinis hormonas.

NIEŽULIO INTENSIVUMO IR NAŠTOS VERTINIMAS

Niežulio intensyvumui vertinti ir gydymo veiksmingumui stebėti kasdienėje praktikoje patogiau naudoti skaitinę (NRS) arba vizualinę analoginę (VAS) skalę nuo 0 iki 10 (0 – niežulio nėra, 10 – nepakeliamas niežulys). Pacientas įprastai įvertina niežulio intensyvumą per pastarąsias 24 val. – atskirai vidutinį ir stipriausią. Stebint tą patį rodiklį laikui bėgant galima matyti atsaką į gydymą: stipriausio niežulio NRS (angl. *worst-itch* NRS, WI-NRS) sumažėjimas keturiais balais arba daugiau laikomas validuotu, kliniškai reikšmingu pagerėjimu [1]. Tarp naujovių – 2024 m. validuotas Generalizuoto niežulio klausimynas (GPQ), skirtas išsamiau įvertinti niežulio ypatybes ir naštą [1, 23], taip pat specifiniai gyvenimo kokybės klausimynai, pvz., ItchyQOL [1, 22]. Šie įrankiai padeda objektyviai pagrįsti gydymo intensyvinimą arba siuntimą gydytojui specialistui.

GYDYMO PRINCIPAI

Nepriklausomai nuo priežasties, visiems pacientams taikomos bendrosios priemonės: vengti perkaitimo, karšto vandens, dirginančių audinių ir muilų, palaikyti

Pulmonologija ir alergologija

odos drėgmę. Pamatinė vietinė gydymo ir odos priežiūros priemonė – emolientai. Niežulį papildomai malšina drėkinamosios priemonės su karbamiidu (5–10 proc.) arba gliceroliu. Lokalizuojamam niežuliui tinka kapsaicinas (veikia per TRPV1 receptorių) bei vėsinantį poveikį sukeliantis mentolis ir kamparas (mentolis veikia daugiausia per TRPM8, o kamparas – per TRPV3 ir TRPV1). Uždegiminės kilmės niežuliui ant nedidelio ploto galima skirti vietinių kalcineurino inhibitorių (takrolimuzo, pimekrolimuzo).

Svarbu pabrėžti: vietiniai gliukokortikoidai skiriami tik esant odos uždegimui (I grupės niežulys) – jie neturi savarakiško antipruritinio poveikio nepažeistai odai ir netinka ilgalaikiam niežulio malšinimui. Tarp gairių naujovių yra ir „neigiamos“ rekomendacijos: dėl nepakankamo veiksmingumo ir saugumo iš rekomenduojamų priemonių pašalintas vietinis doksepinas ir vietiniai putliųjų ląstelių stabilizatoriai [1].

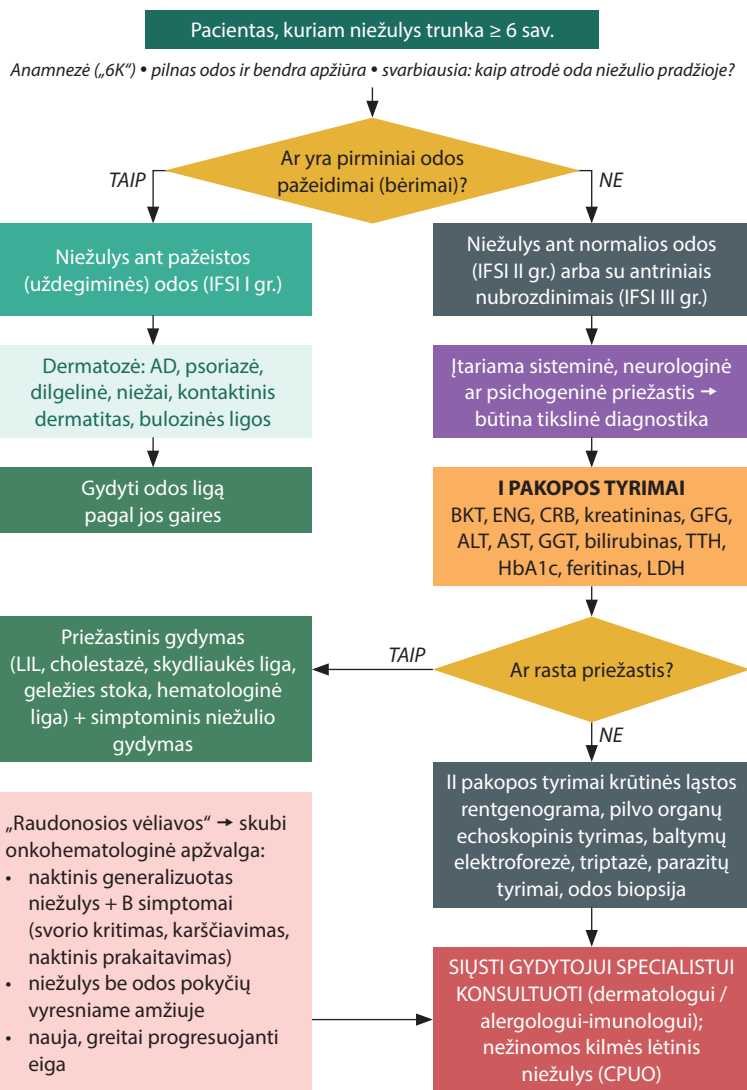
PATARIMAI PACIENTUI: KASDIENĖ ODOS IR GYVENSENOS PRIEŽIŪRA

Patarimai pacientams:

- praustis drungnu (ne karštu) vandeniu ir trumpai; vengti ilgų karštų vonių;
- naudoti švelnius, bekvapius pirusius (sindetus), vengti įprastų muilų;
- drėkinamąjį kremą tepti iškart po prausimosi (per 3–5 min.) ir kartoti kelis kartus per dieną;
- dėvėti medvilnės, laisvus drabužius; vengti vilnos ir sintetikos tiesiai prie odos;
- trumpai kirpti nagus; naktį galima mėvėti medvilnines pirštines, kad kasymasis nepažeistų odos;
- vengti perkaitimo, staigių temperatūros pokyčių, alkoholio ir aštraus maisto, jei jie provokuoja niežulį;
- valdyti stresą (miego higiena, atsipalaidavimo technikos) – jis stiprina niežulį;
- vietoj kasymosi rinktis vėsinimą (vėsus kompresas arba drėkinamasis kremas iš šaldytuvo).

ANTIISTAMININIAI VAISTAI IR PATIKRA

Antihistamininiai vaistai neretai skiriami bet kokiam niežuliui malšinti, tačiau gairėse aiškiai nurodoma, kad įprastos dozės sisteminiai H1 antihistamininiai vaistai yra neveiksmingi ureminiam, cholestaziniam, neuro-



2 pav. Lėtinio niežulio diagnostikos algoritmas šeimos gydytojo praktikoje

AD – atopinis dermatitas; ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; BKT – bendrasis kraujo tyrimas; CPUO – nežinomos kilmės lėtinis niežulys (angl. *chronic pruritus of unknown origin*); CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama gliutamilttransferazė; HbA1c – glikuotas hemoglobinas; IFSI – Tarptautinio niežulio tyrimo forumas; LDH – laktatdehidrogenazė; LIL – lėtinė inkstų liga; TTH – tiotropinis hormonas.

patiniam ir daugumai kitų sisteminės kilmės niežulių [1]. Jų veiksmingumas įrodytas iš esmės tik histamino sukeltoms būklėms – lėtinei dilgėlinei ir mastocitozei.

Kai antihistamininiai vaistai indikuotini, pirmenybė teikiama antros kartos nesusėdantiems preparatams (cetirizinui, levocetirizinui, loratadinui, feksofenadinui, bilastinui). Lėtinės dilgėlinės atveju jie pasirenkami kaip pirmos eilės gydymas, o esant nepakankamam atsakui dozė gali būti didinama iki keturių kartų [1, 21]. Pirmos kartos (seduojančių) antihistamininių vaistų reikėtų vengti, ypač vyresnio amžiaus pacientams (kognityvinių sutrikimų, kritimų rizika) ir nėščiosioms.

SISTEMINIO GYDYMO NAUJOVĖS

Ryškiausias 2025 m. gairių proveržis – taikinių terapijos, veikiančios konkrečias niežulio signalo per-

davimo grandis. Šeimos gydytojui svarbu žinoti šias galimybes, kad pacientą būtų galima laiku siųsti specialistui, kuris skirs tinkamą gydymą, konsultuoti.

Biologiniai vaistai

Dupilumabas (anti-IL-4Rα) blokuoja IL-4 ir IL-13 signalus. Niežulys pradeda mažėti jau per pirmą gydymo savaitę [11]. Atopinio dermatito atveju tai vienas pamatinių biologinių vaistų, be to, jis veiksmingas ir lėtiniam mazginiui prurigo (niežuliui) – LIBERTY-PN PRIME / PRIME2 tyrimuose reikšmingą niežulio sumažėjimą pasiekė 41 proc. pacientų po 12 sav. ir 59 proc. po 24 sav. [10].

Nemolizumabas (anti-IL-31Rα) veikia svarbiausią niežulio citokiną IL-31. Nuo 2025 m. vasario šis vaistas Europos Sąjungoje registruotas lėtiniam mazginiam niežuliui ir atopiniam dermatitui gydyti [1, 9]. OLYMPIA 2 tyrime niežulio atsaką pasiekė 56 proc. nemolizumabu gydytų pacientų, palyginti su 21 proc. placebo grupėje [1, 9]. Kitos IL-13 kryptingos molekulės – tralokinumabas ir lebrikizumabas – veiksmingos atopiniam dermatitui gydyti [12, 13]. Refrakteriškai lėtinei spontaninei dilgėlinei, nereaguojančiai į antihistamininius vaistus, skiriamas omalizumabas (monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E, anti-IgE) [19]. Svarbiausios taikinių terapijos apibendrintos 4 lentelėje.

Mažosios molekulės ir JAK inhibitoriai

JAK inhibitoriai – nauja perspektyvi vaistų klasė. Tai mažosios molekulės, skiriamos vartoti per burną arba naudoti ant odos, pasižyminčios greitu antipruritinu poveikiu. Atopiniam dermatitui gydyti skiriami abrocitinibas ir upadacitinibas (JAK1) bei baricitinibas (JAK1/2). Niežulys gali sumažėti jau per tris paras [1, 14, 15]. Tiesioginio palyginimo tyrime abrocitinibas (200 mg) antrą gydymo savaitę niežulį malšino veiksmingiau nei dupilumabas [1, 15]. Šie vaistai perspektyvūs ir lėtiniam prurigo bei nežinomos kilmės niežuliui: viename tyrime abrocitinibas (200 mg) per 12 sav. reikšmingą pagerėjimą pasiekė 8 iš 10 mazginių niežulio ir 6 iš 10 CPUO pacientų [1, 16]. Taip pat vartojami vietiniai JAK inhibitoriai (ruksolitinibas, delgocitinibas) ir 4 tipo fosfodiesterazės (PDE4) inhibitoriai (roflumilastas, krizaborolis).

JAK inhibitorių klasei būdingi išpėjimai dėl galimos didesnės didžiųjų širdies ir kraujagyslių įvykių, venų tromboembolijos ir ne melanominio odos vėžio rizikos. Vis dėlto, dauguma šių duomenų gauta iš tyrimų su vyresniais reumatologinėmis ligomis sergančiais pa-

4 lentelė. Naujos taikinių terapijos lėtiniam niežuliui gydyti

Būklė	Vaistas	Mechanizmas	Statusas / įrodymai
Ureminis niežulys	Difelikefalinas	κ-opioidinių receptorių agonistas	Registruotas ES; III fazės randomizuotas klininis tyrimas [7]
Cholestazinis niežulys	Bezafibratas	PPAR agonistas	FITCH klininis tyrimas [17]
Cholestazė (vaikai, progresuojanti šeiminė intrahepatinė cholestazė)	Odevixibatas, maralixibatas	IBAT inhibitoriai	Odevixibatas registruotas [18]
Atopinis dermatitas	Dupilumabas	anti-IL-4Rα	Niežulys mažėja per 1 sav. [11]
Mazginis niežulys, atopinis dermatitas	Nemolizumabas	anti-IL-31Rα	Registruotas ES nuo 2025 m. vasario [1, 9]
Atopinis dermatitas	Tralokinumabas, lebrikizumabas	anti-IL-13	Registruoti atopiniam dermatitui gydyti [12, 13]
Atopinis dermatitas	Abrocitinibas, upadacitinibas, baricitinibas	JAK1 arba JAK1/2 inhibitoriai	Greitas poveikis [14, 15]
Lėtinė spontaninė dilgėlinė	Omalizumabas	anti-IgE	Registruotas [19]

Anti-IgE – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E; anti-IL-13 – monokloninis antikūnas prieš interleukiną 13; anti-IL-4Rα – monokloninis antikūnas prieš interleukino 4 receptoriaus α (alfa) subvienetą; anti-IL-31Rα – monokloninis antikūnas prieš interleukino 31 receptoriaus alfa (α) subvienetą; ES – Europos Sąjunga; IBAT – tulžies rūgščių pernešėjas; JAK – Janus kinazė; PPAR – peroksisomų proliferatorių aktyvinami receptoriai.

cientais, vartojusiais didesnes dozes. Dermatologinėse populiacijose rizikos profilis palankesnis. Sprendimą dėl gydymo priima ir stebi gydytojas specialistas, individualiai įvertinęs rizikos veiksnus.

Ureminis (nefroginis) niežulys

Ureminis niežulys vargina iki 30 proc. hemodializuojamų pacientų. Esminė naujovė – difelikefalinas, selektyvus periferinių κ-opioidinių receptorių agonistas, registruotas Europos Sąjungoje vidutiniam ir sunkiam ureminiam niežuliui gydyti. III fazės atsitiktinių imčių tyrime su 378 hemodializuojamais pacientais 0,5 μg/kg difelikefalino dozė per 12 sav. reikšmingai sumažino niežulio intensyvumą [7]. Simptomus malšina ir gabapentinas bei pregabalinas, tačiau juos reikia skirti atsargiai ir mažesnėmis dozėmis dėl kaupimosi sutrikus inkstų funkcijai (sedacijos, sąmonės sutrikimų, kritimų ir lūžių rizika).

Cholestazinis niežulys

Cholestazinio niežulio patogenezėje svarbus autotaksino ir lizofosfatidinės rūgšties (LPA) kelias. Tarp naujų gydymo galimybių – bezafibratas (peroksisomų proliferatorių aktyvinamų receptorių (PPAR) agonistas), kurio veiksmingumą patvirtino FITCH klininis tyrimas [17], ir tulžies rūgščių pernešėjo (IBAT) inhibitoriai, pvz., odevixibatas, registruotas progresuojančiai šeiminei intrahepatinei cholesta-

Pulmonologija ir alergologija

zei [18]. Tradiciškai taip pat vartojami rifampicinas, sertralinas ir μ opioidinių receptorių antagonistai (naltreksonas, nal-mefenas). Cholestiraminas išlieka pirmos eilės pasirinkimu daliai pacientų.

Kitos sisteminio gydymo galimybės

Neuropatiniam niežuliui (pvz., brachio-radialiniam, notalgijai) gydyti veiksmingi gabapentinas ir pregabalinas. Refrakteriškais atvejais, ypač esant psichogeniniam komponentui, skiriami antidepresantai – paroksetinas, sertralinas, mirtazapinas, taip pat sisteminis doksepinas arba amitriptilinas. Generalizuotam niežuliui gali padėti ultravioletinių spindulių (UV) fototerapija (siaurajuostė ultravioletinė B (UVB) fototerapija). Kai kuriais atvejais taikomas ir aprepitanas (neurokinino-1 (NK1) receptorių antagonistas). Šios priemonės paprastai skiriamos gydytojo specialisto, laikantis pakopinio gydymo principo (5 lentelė).

Gydymas specialiosiose populiacijose

Gydymo taktika koreguojama atsižvelgiant į paciento amžių ir fiziologinę būklę (6 lentelė). Vyresniems pacientams reikėtų vengti pirmos kartos antihistamininių vaistų ir triciklių antidepresantų (doksepinas, amitriptilinas) dėl anticholinerginio poveikio. Gabapentinas skiriamas mažesnėmis dozėmis, atsargiai stebint. Nėštumo laikotarpiu pirmenybė teikiama vietiniam gydymui. Itin svarbu atpažinti nėštumo intrahepatinę cholestazę – kai tulžies rūgščių koncentracija viršija 100 $\mu\text{mol/l}$, didėja nepalankios vaisiaus baigties rizika, todėl būtina akylesnė priežiūra. Vaikams pagrindinis dėmesys skiriamas atopiniam dermatitui gydyti, saugūs antros kartos H1 antihistamininiai vaistai, o daugelis taikinių terapijų (dupilumabas, nemolizumabas, kai kurie JAK inhibitoriai) jau registruoti ir vaikų amžiaus grupėms [1, 24, 25].

APIBENDRINIMAS IR PRAKTINĖS IŠVADOS

Lėtinis niežulys – trunkantis 6 sav. arba ilgiau – šeimos gydytojo praktikoje yra dažna ir neretai nepakankamai gydoma būklė, kurią sėkmingai suvaldyti padeda nuoseklus, žingsniu po žingsnio grįstas požiūris. Pirmasis žingsnis – nustatyti, ar oda pažeista (uždegiminė), ar nepakitusi, ar niežulys lokalizuotas, ar generalizuotas. Tai iš karto nurodo tolesnės diagnostikos kryptį. Svarbu pabrėžti, kad dažniausia niežulio priežastis, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, yra paprasčiausia sausa oda (kserozė), todėl gydymą dažnai galima pradėti nuo nuoseklaus drėkinimo, odos barjero atkūrimo ir bendrųjų priemonių, kartu mažinant kasymąsi ir taip

5 lentelė. Pakopinis simptominis lėtinio niežulio gydymas

Pakopa	Priemonės
1 pakopa	Bendrosios priemonės ir odos priežiūra, emolientai, antros kartos neseiduojuojantys H1 antihistamininiai (diligėlinei, mastocitozei)*, vietiniai gliukokortikoidai – tik uždegiminei odai
2 pakopa	Priežastinis gydymas pagal nustatytą etiologiją (4 lentelė): taikinių terapijos, priežastį koreguojantis gydymas
3 pakopa (refrakteris, neaiškios kilmės niežulys)	Vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriai, kapsaicinas; gabapentinas / pregabalinas; antidepresantai; UV fototerapija; naltreksonas; sisteminės taikinių terapijos

UV – ultravioletiniai spinduliai. *Antihistamininiai vaistai neveiksmingi cholestaziniam, ureminiam ir neuropatiniam niežuliui gydyti.

6 lentelė. Lėtinio niežulio gydymo ypatumai specialiosiose populiacijose

Populiacija	Ypatumai ir rekomendacijos
Vyresnio amžiaus	Vengti I kartos antihistamininių vaistų ir triciklių antidepresantų; gabapentinas mažomis dozėmis; sertralinas cholestaziniam niežuliui; NB-UVB fototerapija
Nėštumas	Pirmenybė vietinio poveikio gydymui; atpažinti nėštumo intrahepatinę cholestazę (tulžies rūgštys > 100 $\mu\text{mol/l}$ – vaisiaus rizika); II kartos antihistamininiai vaistai – po I trimestro
Vaikai	Gydyti pagrindinę ligą (atopinį dermatitą); saugūs II kartos H1 antihistamininiai vaistai; kapsaicinas – ne jaunesniems nei 10 metų pacientams; dalis taikinių terapijos vaistų registruoti vaikams gydyti

NB-UVB – siaurajuostė ultravioletinė B (UVB) fototerapija.

nutraukiant niežėjimo ir kasymosi ratą. Kai reikalinga platesnė paieška, atliekami I etapo tyrimai (kraujo tyrimai – inkstų, kepenų ir skydliaukės rodikliai, feritinas, gliukozė), o bendrosios priemonės bei emolientai skiriami neatidėliojant.

Ne mažiau svarbu laiku atpažinti raudonąsias vėliausias: naktinis generalizuotas niežulys su B simptomais, akvageninis niežulys arba sparčiai progresuojanti eiga reikalauja skubios onkohematologinės apžvalgos. Verta atsiminti ir tai, kad antihistamininiai vaistai veiksmingi tik dilgėlinės ir mastocitozės atveju – jie nemalšina cholestazinio, ureminio arba neuropatinio niežulio, todėl nereikėtų tikėtis jais išgydyti sisteminės kilmės niežulio.

Galiausiai, šiuolaikinės gairės atveria nemažai naujų gydymo galimybių – difelikefaliną ureminiam, IBAT inhibitorius ir bezafibratą cholestaziniam niežuliui, biologinius vaistus (dupilumabą, nemolizumabą) bei JAK inhibitorius. Net jei šie vaistai skiriami gydytojo specialisto, šeimos gydytojui svarbu apie juos žinoti, kad refrakterišku arba sisteminės kilmės niežuliui besiskundžiantį pacientą laiku siųstų specialistui, parinksiančiam tinkamą gydymą.

LITERATŪRA

1. Weisshaar E, Müller S, Szepietowski JC, Dalgard F, Garcovich S, Kupfer J, et al. European S2k guideline on chronic pruritus: in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF). Acta Derm Venereol. 2025;105:adv44220.
2. Ständer S, Schmelz M, Lerner E, Murota H, Nattkemper L, Reich A, et al. A multidisciplinary Delphi consensus on the modern definition of pruritus: sensation and disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026;40(1):59–66.

3. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291–4.
4. Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):674–9.
5. Fett N, Haynes K, Propert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):651–8.
6. Deng J, Parthasarathy V, Adawi W, Bordeaux Z, Sutaria N, Gami A, et al. Risk of hematologic malignancy in patients with undifferentiated pruritus. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):791–5.
7. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F; KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):222–32.
8. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2020;382(8):706–16.
9. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis (OLYMPIA 2). *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579–89.
10. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis (LIBERTY-PN PRIME/PRIME2). *Nat Med.* 2023;29:1180–90.
11. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab in adults with atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–48.
12. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thačı D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080–91.
13. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis (ECZTRA 1 and 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437–49.
14. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Upadacitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and 2). *Lancet.* 2021;397(10290):2151–68.
15. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thačı D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101–12.
16. Kwatra SG, Ständer S, Yosipovitch G, Kollhoff AL, Alajmi A, Pritchard T, et al. Abrocitinib for prurigo nodularis and chronic pruritus of unknown origin. *JAMA Dermatol.* 2024;160(7):717–24.
17. de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2021;160(3):734–43.
18. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, et al. Effects of odeixibat on pruritus and bile acids in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(5):101751.
19. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35.
20. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch.* 2020;5:e42.
21. Zuberbier T, Ansari ZA, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2026;81(8):2582–2632.
22. Topp J, Apfelbacher C, Ständer S, Augustin M, Blome C. Measurement properties of the ItchyQoL. *J Invest Dermatol.* 2022;142(2):343–54.
23. Weisshaar E, Ständer S, Zeidler C, Taubach-Renz P, Legat F, Kremer AE, et al. Validation of the generalized pruritus questionnaire (GPQ). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22:956–63.
24. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):231–46.
25. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus in children: pathophysiology and management. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):527–35.