

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ ТА СВЕРБЕЖУ В ПАЦІЄНТІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА БУЛЬОЗНИЙ ЕПІДЕРМОЛІЗ

Сліпцова Н.А., Назаркіна В.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Спадковий бульозний епідермоліз (epidermolysis bullosa EB, ORPHA:79361) являє собою групу рідкісних захворювань, які виявляються ламкістю та утворенням пухирів на шкірі й слизових оболонках. Наразі виділяють чотири основні типи БЕ: простий (EBS), юнкціональний (JEB), дистрофічний (DEB) і БЕ Кіндлера (KEB), а також понад 30 підтипів БЕ різної тяжкості перебігу. Для пацієнтів з локалізованими підтипами БЕ характерними є нормальна тривалість життя, але якість їхнього життя та повсякденної активності може значно погіршитися. Тяжкі підтипи БЕ часто можуть мати летальні наслідки в дитячому віці (тяжка форма DEB) або супроводжуватися численними ускладненнями (сепсис, затримка розвитку, тяжка анемія, рак), що призводить до скорочення тривалості життя) [1, 2]. Однак пухирі та рани, що супроводжуються болем та/або свербінням, є загальними ознаками майже всіх підтипів БЕ.

Лікування БЕ є складним з огляду на рідкість захворювання та клінічну гетерогенність, обмежену кількість фахівців і медичних закладів (референтних центрів), що надають мультидисциплінарну допомогу при БЕ. Експерти Європейської референтної мережі з рідкісних і недиагностованих захворювань шкіри «ERN-Skin» розробили клінічні рекомендації щодо діагностики та лікування БЕ [3]. Настанови базуються на даних доказів високої якості та практичному клінічному досвіді (враховують реальні дані RWD – real world data). Разом з тим, важливим аспектом є поширення інформації та практичних рекомендацій для швидкого прийняття рішень щодо конкретних стратегій ведення пацієнтів із підозрою або діагнозом БЕ: діагностика, лікування ран, лікування болю та свербіж.

Мета дослідження. Дослідити сучасні підходи до лікування болю та свербіж у пацієнтів, що страждають на БЕ.

Матеріали і методи. Розроблено стратегію наукового пошуку доказів у базах даних доказової медицини (Pubmed, Cocrane) за підходом PICO (patient-intervention-comparator-outcomes), проведено критичний аналіз наукових публікацій, а також клінічних протоколів і настанов щодо діагностики і лікування БЕ.

Результати. Рани при БЕ спричиняють сильний біль, який є одним із найбільш виснажливих симптомів захворювання та суттєво впливає на якість життя [4]. Біль може бути гострим або хронічним, однією з найбільших проблем, про яку повідомляють пацієнти, залишається контроль болю під час зміни пов'язки. Аналгезія є ключем до подолання болісних симптомів цього мультисистемного захворювання, але важливо правильно оцінити тип болю (невропатичний або ноцицептивний) і рівень тривоги пацієнта, щоб підвищити ефективність і безпечність лікування.

Настановою передбачено використання для помірного болю неопіоїдних

анальгетиків (табл. 1), які можна використовувати окремо або разом для лікування як гострого, так і хронічного болю. Для помірнього або сильного болю слід використовувати опіюїдні анальгетики (трамадол, морфін, оксикодон, метадон), хоча опіюїди можуть посилити свербіж. Трансмукозальні опіюїди (інтраназальні й трансбуккальні опіюїди, такі як фентаніл) можна розглянути для коротких процедур і тимчасового контролю болю, коли інші шляхи доставки ЛЗ недоступні. Важливим є моніторинг і лікування побічних ефектів опіюїдів (свербіж, запор, гіпогонадізм, остеопенія, затримка статевого дозрівання) [5].

Таблиця 1

Практичні рекомендації щодо лікування легкого та помірнього болю

ЛЗ/група ЛЗ	Дозування	Особливості застосування
Легкий біль (NRS, FPS-R або FLACC <4/10)		
Ацетамінофен	15 мг/кг кожні 6 годин per os	
НПЗП (ібупрофен)	7–10 мг/кг кожні 6 годин per os, максимально 30 мг/кг/доба	НПЗП підвищують ризик шлунково-кишкових ускладнень (виразки, кровотечі) у пацієнтів із ламкістю слизової оболонки, застосовувати обережно за пошкодження нирок
Помірний біль (NRS, FPS-R або FLACC 4–6/10)		
Нефопам	1–2 мг/кг/доба за 4–6 прийомів кожні 4 години на табл. цукру або через гастростому	Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна
Трамадол	0,5–2 мг/кг кожні 6 годин per os	за хронічного болю застосовують трамадол пролонгованої дії вранці й увечері
Кодеїн	0,5–1 мг/кг кожні 6–8 годин per os	

Місцеві анестетики можна використовувати для забору крові, для внутрішньовенного доступу та для біопсії шкіри.

Для лікування хронічного болю успішно використовуються трициклічні антидепресанти (амітриптилін) або протиепілептичні засоби (габапентин). Так, для лікування нейропатичного болю ($DN4 \geq 4/10$) у пацієнтів з БЕ різних вікових категорій пропонується застосування амітриптиліну (внутрішньовенно або перорально, дозу збільшують поступово, максимальна доза становить 1,0 мг/кг/добу). Дослідження доводять ефективність застосування при невропатичному болю, а також при свербінні габапентину у дозі спочатку 5 мг/кг/добу, поступово збільшуючи (кожні 5 днів) залежно від ефективності до 10–30 мг/кг/добу [6]. Комбінований тетрагідроканабінол і каннабідіол також використовували для лікування болю при БЕ [7].

**Практичні рекомендації щодо лікування сильного болю
(NRS, FPS-R або FLACC $\geq 7/10$) у пацієнтів з БЕ різних вікових категорій**

Вік пацієнта	Використання морфіну	
	перорально	Внутрішньовенно
< 6 місяців	25 мкг/кг/год або 0,1 мг/кг/4 год	10–20 мкг/кг/год
6 місяців – 5 років	50 мкг/кг/год або 0,2 мг/кг/4 год	25–50 мкг/кг/год
6–12 років	50 мкг/кг/год або 0,2 мг/кг/4 год	25–50 мкг/кг/год
12–15 років і >35 кг	5 мг кожні 4 год	0,5 мг/год
>15 років і >40 кг	5 мг кожні 4 год	1 мг/год

Премедикація при зміні пов'язок відповідно до стандартних підходів передбачає призначення опіоїдів для запобігання болю та бензодіазепінів або снодійних ЛЗ для контролю тривожності. Разом з тим, перш ніж починати ванну, надзвичайно важливо дочекатися ефекту ЛЗ (45 хв для перорального прийому, 5–10 хв для внутрішньовенного введення). Оскільки тривога може потенціювати біль, перед процедурами доцільним буде вживання анксіолітиків (діазепам, лоразепам), пам'ятаючи, що вони мають довгий період напіввиведення [1, 3, 6].

У цьому контексті увагу привертає мідазолам – ЛЗ, який має швидкий ефект та незначну кількість побічних явищ, до того ж можна застосовувати перорально, внутрішньовенно або інтраназально. Систематичний огляд бази даних Cochrane показав, що мідазолам зменшив тривожність діагностичних і терапевтичних медичних процедур порівняно з плацебо [8]. Це сильнодіючий, снодійний і анксіолітичний ЛЗ короткої дії, який найчастіше використовується в педіатричній анестезії, для премедикації ванн у пацієнтів з БЕ [9].

В окремих випадках для анальгезії доцільним є застосування кетаміну перорально або інтраназально. Дослідженнями підтверджено, що знеболююча доза кетаміну для лікування гострого болю у дітей настільки ж ефективна, як і фентаніл для інтраназального введення [10]. Є дані щодо ефективності місцевого застосування ропівакаїну 0,2% під час зміни пов'язок, але вони потребують додаткових досліджень [1]. При скелетно-м'язовому болю можливе застосування НПЗЗ (ібупрофен, напроксен, кетопрофен та ін.) за умов посиленого контролю щодо можливого виникнення абдомінального болю, кровотечі й відсутності ниркової недостатності.

Свербіж є загальним симптомом для пацієнтів з БЕ. Він вражає як неушкоджену шкіру, так і рани, що загоюються. Свербіж посилює подразнення шкіри, призводить до утворення нових пухирів, погіршує наявні рани та потенційно підвищує ризик інфекцій. Фармакологічні заходи, що зазвичай використовуються для лікування свербіжів за БЕ, включають седативні й неседативні антигістамінні ЛЗ (гідроксизин, доксерілін), антидепресанти та сполуки центральної дії (габапентин і прегабалін).

У літературі описано, що атипові антипсихотики, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антагоністи опіоїдів, агоністи каппа-рецепторів і антагоністи рецепторів 5-HT₃ також мають певний ефект. Інші ЛЗ включають блокаду рецептора природного кілера 1 (NK-1) шляхом місцевого та системного лікування з використанням апрепітанту або серлопітанту [1].

При свербінні застосовують місцеві пом'якшувальні засоби. Доцільним є використання кортикостероїдів, але слід остерігатися більшої системної абсорбції в осіб з БЕ через порушення бар'єрної функції шкіри.

Висновки. Аналіз дозволив узагальнити сучасні підходи до лікування болю та свербіж у пацієнтів, що страждають на БЕ, що дозволить сформулювати основні рекомендації при виборі оптимальних технологій лікування для пацієнтів з БЕ.

Список літератури

1. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases / C. Has et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2021. №35. P. 2349-2360. <https://doi.org/10.1111/jdv.17629>
2. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility / C. Has et al. *British Journal of Dermatology*. 2020. №183. P. 614–627.
3. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases / J. E. Mellerio et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020. №15. P. 142.
4. Pain quality assessment scale for epidermolysis bullosa / N. H. B. Schröder, W. Y. Yuen, M. F. Jonkman. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018. № 98. P. 346–349.
5. Cohn H. I., Teng J. M. C. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016. № 28. P. 507–516.
6. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines / K. R. Goldschneider et al. *BMC Medicine*. 2014. № 12. P. 178.
7. Combined tetrahydrocannabinol and cannabidiol to treat pain in epidermolysis bullosa: a report of three cases / NHB Schröder et al. *British Journal of Dermatology*. 2019. № 180. P. 922–924.
8. Conway A., Rolley J., Sutherland J. R. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016: CD009491.
9. Wetzel R. C. Anesthesia, perioperative care and sedation. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edn. Saunders, Philadelphia, PA; 2016: P. 416–422.
10. Intranasal ketamine for acute pain management in children: a systematic review and meta-analysis / J. Oliveira. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020. № 38. P. 1860–1866.