

# Полегшення болю у пацієнтів з бульозним епідермолізом: настанова з кращих практик

Кеннет Р. Гольдшнайдер\*<sup>1</sup>, Джулі Гуд, Емілі Херроп, Крістіна Ліоссі, Анне Лінч-Джордан, Анна Мартінез, Лінн Г. Максвелл, Денет Станко-Лопп

## Резюме

**Загальна інформація:** Спадковий бульозний епідермоліз (БЕ) включає в себе низку рідкісних захворювань, що мають мультисистемні ефекти. Пацієнти з цими захворюваннями мають потребу у полегшенні гострого або хронічного болю. Ці хвороби мають значний вплив на якість життя. Біль та свербіж – це щоденні обтяжливі проблеми, які супроводжують осіб з БЕ. Наразі існуючі досвід та відомості щодо найкращих практик та методів полегшення болю та свербіння для цих пацієнтів є вкрай обмеженими. Для того, аби створити необхідну базу практичних та теоретичних знань для фахівців-практиків з різних дисциплін та сприяти поліпшенню якості життя пацієнтів (як дорослих, так і дітей) з БЕ, необхідні доказово обґрунтовані практичні рекомендації щодо кращих практик з догляду.

**Методологія:** Процес розробки цієї настанови розпочався за ініціативою Міжнародної Дослідницької Асоціації Дистрофічного Бульозного Епідермолізу (DEBRA International) - організації, метою якою є покращення практик із догляду, проведення досліджень, а також поширення корисної інформації серед пацієнтів, що мають це захворювання, по всьому світу. Було створено міжнародну панель експертів з паліативної допомоги та з питань полегшення болю, що мають значний досвід по догляді за пацієнтами з БЕ. Після цього існуючу літературу з цієї теми було вивчено та систематично оцінено. Стосовно тих аспектів догляду, щодо яких не було знайдено прямих доказів, було проведено окреме вивчення клінічно релевантної літератури, а також було проведено кілька заходів із встановлення консенсусу. Цей процес складався з особистих зустрічей представників родини пацієнта, спеціаліста з методологічних питань та панелі клінічних експертів. Зауваження представників родин пацієнтів із БЕ були враховані, після чого цей документ було переглянуто багатьма експертами з різних дисциплін, що працюють в сфері догляду за пацієнтами з БЕ.

**Результати:** Було розроблено першу доказово обґрунтовану настанову, що містить рекомендації щодо найкращих практик з полегшення болю для пацієнтів з БЕ. Ці рекомендації є клінічно релевантними для догляду за пацієнтами, що мають різні підтипи хвороби та вік. Вони також будуть корисними фахівцям-практикам з різних дисциплін, які працюють у сфері догляду за пацієнтами з БЕ. В цій настанові будуть відзначені всі знайдені підтвердження того, що діагностування або лікування станів захворювання різняться для дітей та дорослих.

**Висновок:** доказово обґрунтована настанова з практичними рекомендації щодо практик догляду є спробою стандартизувати оптимальний догляд за пацієнтами з БЕ, чие захворювання має інколи жакхливий ефект на якість життя, і догляд за якими є складним та потребує багато ресурсів. У процесі розроблення цих рекомендацій були виявлені галузі, що

1 \* Електронна адреса для лисування: [Kenneth.goldschneider@cchmc.org](mailto:Kenneth.goldschneider@cchmc.org)

потребують подальшого дослідження та розширення доказової бази для покращення практик догляду.

**Ключові слова:** бульозний епідермоліз, біль, практичний посібник, РДБЕ, DEBRA, гострий біль, хронічний біль, рецесивний дистрофічний бульозний епідермоліз, Міжнародна Дослідницька Асоціація Дистрофічного Бульозного Епідермолізу

### **Загальна інформація**

Спадковий бульозний епідермоліз (БЕ) включає в себе групу рідкісних захворювань, які зазвичай асоціюються зі шкірними захворюваннями. Однак БЕ має мультисистемні ефекти, а пацієнти з цими захворюваннями потребують полегшення гострого або хронічного болю [1]. Це захворювання має значний вплив на якість життя [2,3]. Через те, що воно не є поширеним, лише кілька спеціалізованих центрів по догляду мають експертний досвід з полегшення болю для таких пацієнтів.

Нестача доказово обґрунтованих практик та способів полегшення болю для цієї групи пацієнтів обумовлена також майже повною відсутністю спеціалізованої наукової літератури щодо БЕ. Міжнародна Дослідницька Асоціація Дистрофічного Бульозного Епідермолізу (DEBRA International) ініціювала розробку цієї настанови для стандартизації підходів до полегшення болю для пацієнтів (дорослих та дітей), що мають БЕ, в усьому світі. Для розроблення цієї настанови була зібрана група клінічних експертів з полегшення болю, які могли поділитися своїм досвідом та зробити внесок в існуючу літературу.

Представлена настанова щодо кращих практик та засобів полегшення болю для пацієнтів з БЕ базується на вивченні та синтезуванні існуючої літератури, скерованими експертним консенсусом та свідомим застосуванням теорії. Керівні принципи розділені на чотири теми: психологічні способи послаблення болю та свербіння, гострий біль, хронічний біль та спеціальні теми. Розділ «Психологічні та Інтегративні Методи Лікування» представлений на початку, оскільки інформація, що в ньому міститься, має відношення до всіх наступних тем. Розділ

«Гострий біль» присвячений післяопераційному болю. Розділ «Хронічний та періодичний біль» містить інформацію про зміну пов'язок, купання, шкірний біль, біль у суглобах та біль інших частин тіла. Розділ «Спеціальні теми» присвячений темам полегшення болю для немовлят з БЕ, а також послаблення болю при паліативному догляді. Свербіння, що є основним джерелом дискомфорту при БЕ, також обговорюється в цій настанові [4].

Метою цієї настанови є надання інформації щодо різних підходів та практик полегшення болю в пацієнтів з БЕ (як дорослих, так і дітей). Рекомендації, викладені в цій настанові, можуть бути застосовані при лікуванні всіх пацієнтів з діагнозом «спадкова форма БЕ». Догляд за пацієнтами з набутими формами захворювання не входить до цієї настанови. Цей документ містить два види рекомендацій та допоміжних інструкцій. Всі рекомендації класифіковані за темами та виділені в текстових полях в кінці документа. Висновки щодо кращих практик розміщені в кінці кожного тематичного розділу та містять коротке узагальнення концептів та кращих практик, які було виокремлено з клінічного досвіду групи, що займалася розробкою цієї настанови.

У щоденному житті пацієнти з важкими формами БЕ матимуть ситуації, коли вони відчувають сильний біль, який може потребувати втручання. Проте вдавання до фармакологічного знеболення кожного разу, коли виникає така ситуація, може призвести до такого рівня седації, за якого неможливо буде досягти нормального рівня продуктивності. Дуже важливо, аби індивідуальні потреби пацієнта, а також різні варіанти послаблення болю були обговорені з пацієнтом та його родиною. Лікар разом із пацієнтом та родиною можуть використати цю настанову для розроблення

індивідуального плану догляду. Важливо розуміти, що потреби пацієнта є динамічними, тому періодичні перегляди та оцінка потреб і цілей догляду допоможе оптимізувати догляд на кожному етапі життя пацієнта.

В цьому тексті буде здебільшого використовуватися термін БЕ. Загалом виділяють чотири основні типи БЕ: прості (ПБЕ), межеві (МБЕ), дистрофічні (ДБЕ) та синдром Кіндлера. За результатами останнього консенсусу було оприлюднено заяву, в якій була представлена подальша класифікація і виділено підтипи БЕ, в залежності від анатомічного розташування на шкірі та його характеру, а також було рекомендовано уникати використання епонімів у назвах (за винятком синдрому Кіндлера). Простий БЕ ділиться на два основні підтипи: супрабазальний ПБЕ та базальний ПБЕ; серед межевих виділяють загальні МБЕ та локалізовані МБЕ, в той час як дистрофічний тип розділяється на рецесивні ДБЕ та домінуючі ДБЕ (РДБЕ та ДДБЕ, відповідно) [5]. На додаток, існує щонайменше 18 генів, які пов'язують із різними типами БЕ [5]. Проте, запропонована нова класифікація не співвідносить захворювання із різними больовими станами, тому в цій публікації будуть використовуватися лише чотири основні типи. Важливо також додати, що навіть в межах одного типу перебіг захворювання може значно відрізнятись.

ПБЕ зазвичай виникає внаслідок аутосомно-домінантної мутації в кератині 5 або 14 або в плектині та має, як правило, помірну важкість. МБЕ з'являється внаслідок мутації в одному з шести базових складових мембрани та успадковується як аутосомно-рецесивний розлад, а тяжкість його перебігу варіюється від легкої форми до форми, що має смертельні наслідки на ранніх етапах життя. ДБЕ може проявлятися у помірній домінуючій формі (ДДБЕ) або в більш тяжкій рецесивній (РДБЕ), обидві з яких виникають через мутацію в колагені 7. Рекомендації, що будуть представлені в цьому документі, можуть застосовуватися до всіх пацієнтів з БЕ, які відчувають біль.

Характеристики болю мають різну поширеність серед пацієнтів із тим чи іншим типом БЕ. У цій настанові читач зможе знайти саме ті засоби, які найкраще підходять для полегшення проявів болю, які має пацієнт. Доступність ресурсів (наприклад, наявність конкретних лікарських засобів і препаратів, підготовлених лікарів, медичного та іншого персоналу) буде різною в різних місцях, тому фахівцям та сім'ям потрібно буде адаптувати наведені рекомендації в залежності від доступних ресурсів. DEBRA International є організацією, що має сприяти провадженню цих рекомендацій шляхом надання інформації, підтримки та контактів експертів, які можуть надати медичні послуги.

### **Методологія**

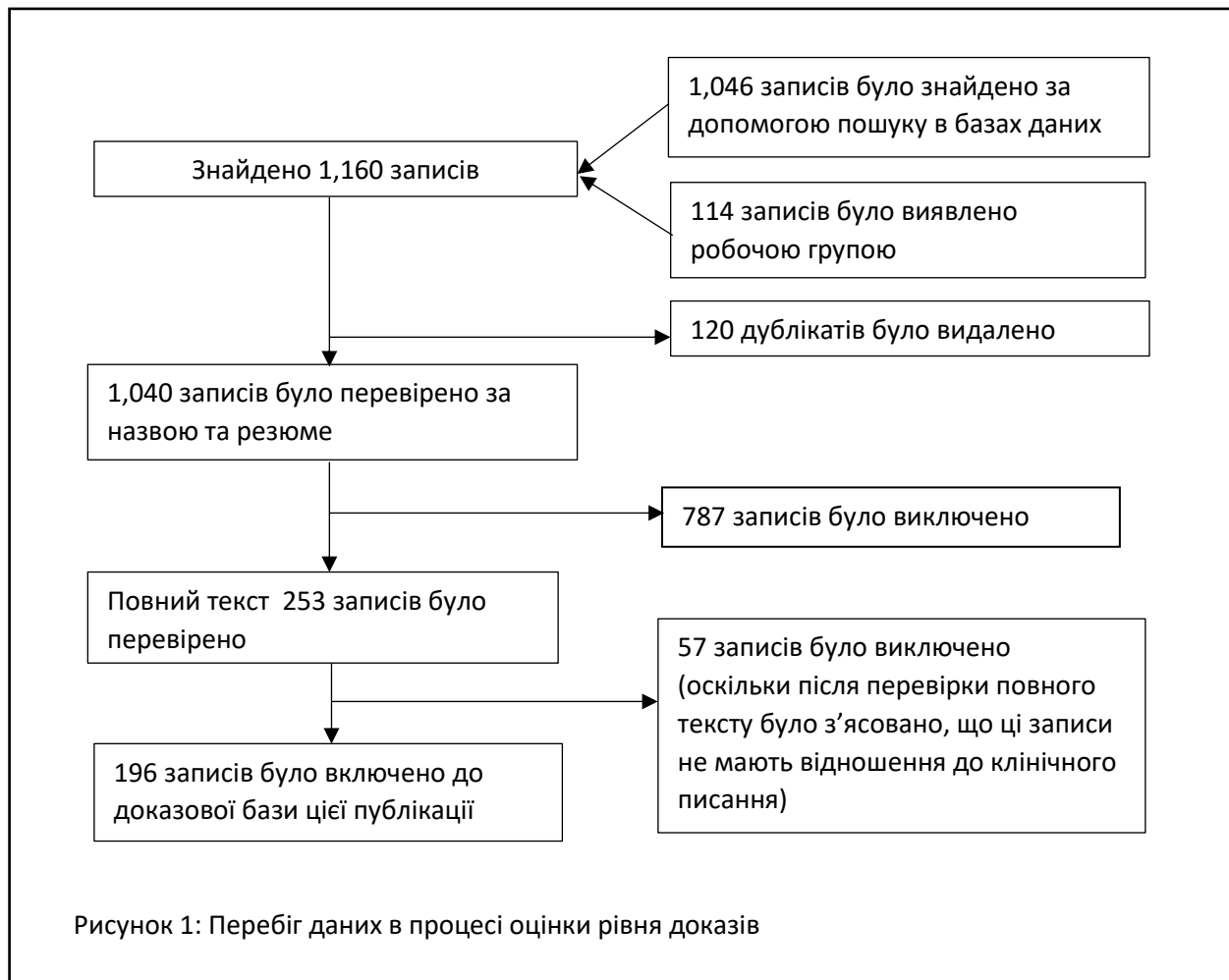
У 2011 році була створена мультидисциплінарна робоча група з метою розробки настанови щодо кращих практик з полегшення болю для пацієнтів з БЕ. Група складалася з фахівців в області догляду, медицини та психології, які мали досвід клінічного догляду за пацієнтами з БЕ. Темі та підтеми цього документа було обрано мультидисциплінарною групою за результатами обговорень з іншими фахівцями, а також на основі тих питань, що розглядалися в існуючій літературі, з якими стикалися у клінічному досвіді чи пропонували як тему для дискусії під час зустрічей Конгресу DEBRA International. Над різними підтемами працювали окремі групи фахівців. Після того, як було вивчено всі релевантні наукові джерела, до кожного підрозділу були розроблені попередні рекомендації. Ці рекомендації були поширені електронною поштою серед всієї експертної панелі для перегляду, після чого документ було доповнено із урахуванням всіх зауважень, пропозицій та зворотного зв'язку. Також були додані чи виключені первинні джерела (із дотриманням вимог щодо точності та доречності) а також було отримано критику щодо недоліків роботи. Таким чином, групою було проведено першу ітерацію експертного консенсусу.

Переглянуті рекомендації були знову поширені серед всіх членів групи для перевірки та досягнення консенсусу. Документ також було переглянуто низкою зовнішніх рецензентів, включно із клінічними фахівцями та пацієнтами/їхніми родинами, які перевірили, чи є представлений документ всебічним, чи є питання, які залишилися нерозкритими та чи можуть ці принципи використовуватися на практиці.

Після зовнішньої перевірки (див. Подяка рецензентам), було виділено кошти та проведено подальше вивчення наукових доказів досвідченим фахівцем з методології (автор Денет Станко-Лопп). На основі тем та підтем, що були обрані робочою групою,

були виокремлені клінічні питання та розроблена стратегія систематичного пошуку. Ключовою зацікавленою групою є пацієнти, які мають будь-яку форму БЕ. Заходи з метою полегшення болю включали в себе фармакологічні, холістичні, психологічні втручання, психіатричне лікування та/або зміни в середовищі. Результати, що представляють інтерес, - це поліпшення контролю за симптомами (наприклад, болю, свербіння) та рівень функціонування.

Систематичний пошук літератури здійснювався за допомогою MedLine, CINAHL, PsycInfo та The Cochrane Library. У пошуку фігурували терміни «бульозний епідермоліз», «біль», «місцева анестезія», «блокада нервів», які були використані як



заголовки медичних тем та/або ключові пошукові слова в базах даних. Пошук був обмежений англomовними джерелами. Інші обмеження чи фільтри не використовувалися. Також не було обмежень по даті публікацій для жодної із тем цього документу, оскільки це захворювання є рідкісним, а отже є мало досліджень, в яких було представлено релевантні докази вищого рівня (як-от систематичне вивчення, мета-аналіз, рандомізоване контрольоване дослідження). Було переглянуто різні списки використаних джерел для пошуку релевантних досліджень. Дослідження, що були представлені робочою групою та використовувалися на початкових етапах побудування консенсусу також були розглянуті. Найновіше систематичне вивчення шляхів полегшення гострого, хронічного чи повторюваного болю в дітей-пацієнтів з БЕ було проведене в 2011 році.

Дослідження та інші джерела, знайдені в процесі пошуку, були розглянуті за назвою та резюме, незалежно від дизайну дослідження ( $n = 1,061$ ). Також було вивчено дані, отримані в результаті систематичних досліджень, мета-аналізу та рандомізованих контрольованих досліджень, а також різноманітних обсерваційних досліджень, клінічних випадків та тематичних експертних статей (Див. рис. 1). Всього було знайдено та проаналізовано 57 посилань, які відповідали заданим ключовим словам – БЕ та термінам, що стосуються болю (див. вище), з яких лише 8 було включено до окремих рекомендацій. Обґрунтування необхідності включення чи виключення цих посилань наведено в Таблиці 1 та Додатку 1. Всі включені статті були критично оцінені із використанням форм оцінки даних системи LEGEND (з англ. Let Evidence Guide Every New Decision – «Нехай Кожне Рішення Ґрунтується на Доказах») [7,8]. Фахівець з методології провів оцінку ризиків

упередженості щодо всіх використаних досліджень шляхом оцінки якості кожного окремого дослідження за галуззю та дизайном. Рівень якості всіх включених статей було занотовано (див. Таблицю 2). Читач знайде рівень обґрунтованості для кожної статті, що використовується для підкріплення кожної з рекомендацій (цей рівень вказано в дужках після кожного цитування в розділі Огляд рекомендацій – див. Таблицю 3). В таблиці також вказана вікова специфіка кожної рекомендації. Були зібрані відомості стосовно описових характеристик пацієнтів, характеристики способів, використаних для полегшення болю, та результати цих втручань.

Використання оцінок для позначення рівня обґрунтованості за системою LEGEND забезпечило об'єктивний критерій для оцінювання фактичних даних щодо кожної рекомендації (Див. Таблицю 4). З огляду на недостатність доступних фактичних даних для проведення статистичного аналізу, було вирішено провести фінальну особисту зустріч-консенсус 4-5 травня 2012 року в Цинциннаті, штат Огайо. Інструмент для Оцінки Сили Рекомендацій системи LEGEND було використано для того, аби обговорити доступні наукові дані, безпечність та інші аспекти та сформулювати фінальні рекомендації [7]. За результатами цього процесу та відповідно до критеріїв GRADE, кожній рекомендації було виставлено оцінку - А, В, С, чи D [9,10].

### **Процедура оновлення даних**

Представлена перша версія настанови буде переглядатися кожні три роки. Якщо буде знайдено релевантне дослідження до того, як відбудеться перегляд цієї настанови, інформацію буде оприлюднено на офіційному веб-сайті DEBRA International, у розділі Керівні принципи з полегшення болю [11].

Таблиця 1 Спеціалізовані статті з БЕ, що використовувалися при розробленні рекомендацій

Посилання на дослідження	Тип дослідження	Населення (умови, пацієнти)	Лікування/Групи порівняння	Результати
Chiu 1999 [68]	Клінічний випадок	Країна: Канада Умови: Дитяча лікарня Вік: 11 років Стать: чоловіча Пацієнт з тяжкою формою МБЕ	Було прописано амітриптилін (25 мг на ніч), пацієнт розпочав програму з конгнітивно-поведінкового тренінгу (гіпнотичні образи, відволікання), мідазолам орально (7,5 мг) за 20 хвилин до купання або зміни пов'язки	Полегшення болю
Goldschneider 2010 [41,42]	Оглядові статті	Країна: Сполучені Штати Америки Умови: Дитяча лікарня, Пацієнти з БЕ	Полегшення та запобігання болю	Полегшення болю
Herod 2002 [44]	Оглядова стаття	Країна: Англія (Лондон) Умови: Дитяча лікарня, Пацієнти з БЕ	Загальне послаблення больових відчуттів	Полегшення болю
Mellerio 2007 [152]		Країни: США, Англія, Чилі Умови: лікарня Пацієнти з БЕ	Медичний догляд	Загальне зняття больових відчуттів
Saroyan 2009 [156]		Країна: США Умови: Лікарня Немовля жіночої статі з ПБЕ, тяжка форма, підтип Даулінг-Меара	Кетамін IV застосовувався орально Оральне введення кетаміну IV (10 мг/мл, Monarch Pharmaceuticals), початкова доза – 0,5 мг (0,125 мг/кг/дозу) Через 4 дні дозу було збільшено до 3 мг (0,75 мг/кг/дозу) через ефект, що спостерігався	Полегшення болю, спричиненого зміною пов'язок
van Scheppingen 2008 [4]	Якісне дослідження (інтерв'ю)	Країна: Нідерланди Умови: Центр Захворювань, що супроводжуються виникненням міхурів Вік: Від 6 до 18 років Діти з різними (під)типами БЕ	Інтерв'ю проводилися вдома чи в лікарні Питання, що досліджувалися: (i) Які проблеми дітей з БЕ сприймаються ними як найважчі? (ii) Як ці проблеми впливають на їхнє щоденне життя? (iii) Чи є різниця між дітьми із легкою та важкою формою захворювання?	Описи болю при тяжкій формі (загальне утворення міхурів, із ураженням опорно-рухової системи) та легкої форми (локалізоване або загальне утворення міхурів без ураження опорно-рухової системи)
Watterson 2004 [74]	Клінічний випадок	Країна: США Умови: Лікарня Діти з БЕ, що приймають периферійні опіоїди	Місцеве застосування гелю морфіну для найбільш болісних ділянок шкіри (на той час) для кожної дитини	Оцінка болю

## Результати і обговорення

### Психологічні та Інтегративні Методи Лікування

#### Введення

Біопсихосоціальний підхід, що поєднує в собі медичну, психологічну та фізичну терапію

зادля полегшення болю, вважається одним із найбільш дієвих підходів до полегшення гострого та хронічного болю в дорослих та дітей [12]. Цей підхід був рекомендований для пацієнтів з БЕ [3] та має застосовуватися з раннього періоду життя з подальшими модифікаціями по мірі дорослішання.

Таблиця 2. Шкала рівнів доказів

Рівень якості	Визначення
1a <sup>a</sup> або 1b <sup>a</sup>	Системний огляд, мета-аналіз або мета-синтез численних досліджень
2a або 2b	Найкращий дизайн дослідження для галузі
3a або 3b	Задовільний/хороший дизайн дослідження для галузі
4a або 4b	Незадовільний/поганий дизайн дослідження для галузі
5a або 5b	Загальний огляд, експертне опитування, клінічний випадок, звіт за результатами консенсусу або настанова
5	Місцевий консенсус

<sup>a</sup>a = дослідження високої якості; b = дослідження нижчої якості

Багато, щоб психологічна терапія застосовувалась в поєднанні з фізичними та фармакологічними методами лікування.

#### Способи полегшення болю

Було доведено, що психологічні способи полегшення болю можуть допомогти знизити інтенсивність болю, загальний рівень стресу, рівень впливу болю

на загальне функціонування та покращити навички копінгу. Больові відчуття, що піддаються лікуванню, включають в себе гострий біль, пов'язаний із процедурами (наприклад, гідро-масажи) або медичними процедурами (наприклад, зміна пов'язок, купання тощо), а також хронічні болісні стани, як-от головний біль, біль в животі та інші стани, викликані захворюванням.

Таблиця 3: Огляд рекомендацій

Застосування	Оцінка (рівень рекомендації)	Вікова група	Ключові дослідження (з рівнем доказу)
<b>А. Психологічні методи лікування пропонують підходи, що можуть використовуватися для полегшення хронічного та гострого болю, а також свербіння</b>			
Для полегшення хронічного болю варто використовувати когнітивно-поведінкову терапію (КПТ)	B	Vci	Gerik 2005 [13] (5a), Palermo 2005 [17] (5a)
Для полегшення гострого болю може застосовуватися відволікання уваги, гіпноз, візуалізація, релаксація чи будь-яка інша форма КПТ	B	Vci	Green 2005 [14] (5a), Uman 2006 [21]

Для послаблення свербіння варто скористатися такими техніками, як тренінг з позбавлення звички та іншими психологічними техніками	C	Vci	Chida 2007 [29] (1a), Ehlers 1995 [32] (2b), Azrin 1973 [30] (4b), Hagermark 1995 [28] (5a), Rosenbaum 1981 [31] (5a)
---	---	-----	---

**Б. Полегшення постопераційного болю для пацієнтів з БЕ може бути таким самим, як для інших пацієнтів в схожих умовах, але з певними модифікаціями**

Базове періопераційне оцінювання болю та полегшення болю схоже на те, що застосовуються для пацієнтів без БЕ, але з певними модифікаціями	A	Vci	Goldschneider 2010 [41] (5a), Goldschneider 2010b [42] (5a)
---	---	-----	---

Якщо внутрішньовенне та ентеральне введення неможливе, варто застосовувати трансмукозальне введення (включно із фентанілом інтраназально чи опіоїдами трансбукально)	B	Vci	Manjushree et al., 2002 [45] (2b); Borland et al., 2007 [46] (2b); Desjardins et al., 2000 [47] (2a)
--	---	-----	--

У випадках періопераційного застосування опіоїдів має враховуватися їхнє передопераційне застосування, із належним збільшенням дози з урахуванням толерантності.	B	Vci	Hartrick 2008 [56] (1a), Mhuircheartaigh 2009 [55] (1a), Viscusi 2005 [54] (2a)
--	---	-----	---

Місцева анестезія підходить для полегшення болю, що виникає в результаті низки важких операцій. При цьому використання катетерів має бути неадгезивним та має супроводжуватися постійним моніторингом стану пацієнта.	C	Vci	Diwan 2001 [51] (5a), Doi 2006 [53] (5b), Englbrecht 2010 [52] (5a), Kelly 1988 [48] (5b), Sopchak 1993 [49] (5a), Yee 1989 [50] (5a)
---	---	-----	---

**В. Рани на шкірі та спричинений ними біль є відмінною рисою БЕ більшості підтипів. Надзвичайно важливим є запобігання пошкодженню шкіри та сприяння швидкому загоєнню ран шляхом стимулювання активності, оптимального харчування та боротьби з інфекціями.**

Оптимальне харчування та рухливість, а також лікування інфекцій за показаннями	D	Vci	Denyer 2010 [57] (5a)
--	---	-----	-----------------------

Варто розглядати застосування методів місцевого знеболення	C	Vci	Cepeda 2010 [77] (1a), Lander 2006 [76] (1a), LeBon 2009 [73] (1a), Twillman 1999 [72] (5a), Watterson 2004 [74](5a)
--	---	-----	--

Системне фармакологічне полегшення болю має бути адаптовано для послаблення гострого та хронічного шкірного болю.	B	Vci	Noble 2010 [59] (1a), Moore, 2011 [ 67] (1a), Nicholson 2009 [65] (1a)
---	---	-----	--

Моніторинг потенційних довгострокових ускладнень при хронічному застосуванні препаратів	C	Діти	Huh 2010 [62] (4a), Camilleri 2011 [66] (5a), Chiu 1999 [68] (5a), Cruciani 2008 [63] (5a), Gray 2008 [69] (5a)
---	---	------	---

**Г. Варто приділяти увагу полегшенню болю та зниженню тривожності, що супроводжують купання та зміну пов'язок**

Анксиолітики та анальгетики варто застосовувати для зняття тривоги та полегшення болю, пов'язаного з	B	Vci	Bell 2009 [85] (1a), Blonk 2010 [84] (1b), Ezike 2011 [82]
--	---	-----	--



процедурами. Поєднувати ці засоби треба з обережністю, беручи до уваги можливий кумулятивний седативний ефект

Когнітивно-поведінкові техніки можуть використовуватися для дітей, що достатньо дорослі для їхнього ефективного застосування. Для дітей молодшого віку варто використовувати техніки відволікання

(2a), Desjardins 2000 [47] (2a), Borland 2007 [46] (2b), Manjushree 2002 [45] (2b), Humphries 1997 [83] (2b), Wolfe 2010 [81] (5a), Ugur 2009 [86] (5a) Green 2005 [14] (5a); Gerik 2005 [13] (5a), Palermo 2005 [17] (5a)

Важливо підтримувати комфортні умови зовнішнього середовища, зокрема варто додавати сіль до води, аби зробити її ізотонічною, а також підтримувати комфортну температуру повітря у кімнаті

Arbuckle 2010 [78] (5a), Cerio 2010 [79] (5a), Peterson (Poster) 2011 [80] (5b)

**Г. БЕ має вплив на весь шлунково-кишковий тракт. Біль від виразкових уражень можна втамувати за допомогою місцевого знеболення. Стравохідні стриктури та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба супроводжуються значним дискомфортом та ускладнюють харчування, тому у випадку їхнього виявлення, необхідно якомога скоріше розпочати лікування. Надзвичайно важливими є підтримання нормальної роботи кишечника та уникнення ятрогенних причин закрепи.**

Для полегшення болю ротової порожнини та періанального болю варто застосовувати місцеве знеболення

C Vci Ergun 1992 [98] (4a), Travis 1992 [97] (4b), Marini 2001 [99] (5a), Buchsel 2008 [100] (5a), Buchsel 2003 [101] (5b), Cingi 2010 [102] (2a)

В рамках лікування стравохідних стриктур та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби можуть використовуватися стандартні методи полегшення болю

C Vci Freeman 2008 [95] (4a)

У випадку закрепів, необхідно змінити харчування (гідратація та додавання клітковини у раціон, аби пом'якшити стілець), застосовувати пом'якшувачі стільця та мінімізувати кріплення стільця, що викликане лікарськими засобами

C Vci Belsey 2010 [112] (1a), Freeman 2008 [98] (4a), Hanson 2006 [113] (4a)

**Д. При полегшенні болю в кістках, важливо звертати увагу на такі фактори, як харчування, рухова активність, можливі приховані тріщини. Для полегшення болю можуть використовуватися харчові, фізичні, фармакологічні та психологічні засоби.**

Біль в суглобах може бути послаблений шляхом механічних засобів, фізичної терапії, когнітивно-поведінкової терапії та хірургічних втручань

Bruckner 2011 [126] (4b), Gandrud 2003 [131] (4b), Martinez 2010 [125] (5a), Lacativa 2010 [127] (5a), Tilg 2008 [128] (5a), Noguera 2003 [130] (5a), Falcini 1996 [132] (5a)

Для пацієнтів з БЕ важливо послаблення болю, що пов'язаний з остеопорозом

Levis 2012 [129] (1a), Martinez 2010 [125] (5a)

Для полегшення болю у спині варто використовувати стандартний мультидисциплінарний підхід

Chou, et al., 2007 [133] (5a)

**Е. Ерозії рогівки є досить поширеним серед пацієнтів з БЕ. В таких випадках важливим є запобігання нових пошкоджень та підтримуюча терапія**

Догляд, спрямований на полегшення болю в очах має включати в себе загальне знеболення, захист очей від подальших подразнень та місцеве знеболення	C	Всі	Watson, 2012 [136] (1a), Calder 2005 [138] (1a)
---	---	-----	---

**Є. Немовлята відчують той самий біль, що й пацієнти будь-якого іншого віку, але послаблення болю для немовлят з усіма типами БЕ має низку фармакологічних та фізіологічних особливостей.**

Оцінювання болю до та після втручань; для оцінювання болю медичним працівникам варто використовувати лише перевірені методи	A	Немовлята	Gibbins 2014 [139] (2a) Stevens 2014 [140] (2a), Hummel 2008 [141] (2a), Krechel 1995 [142] (2b), Lawrence 1993 [143] (2b), Manworren 2002 [144] (2a)
---	---	-----------	---

Сахароза (орально) може бути допоміжним засобом, що дозволить полегшити слабкий або помірний біль	B	Новонароджені	Harrison 2010 [150] (1a), Yamada 2008 [149] (1a) Cignacco 2012 [151] (2a)
---	---	---------------	---

При застосуванні стандартних знеболювальних засобів для немовлят, необхідно з обережністю встановлювати дозування та уважно стежити за станом пацієнта	B	Немовлята	Tremlett 2010 [153] (5a), MacDonald 2010 [154] (5b)
--	---	-----------	---

**Ж. Полегшення болю в рамках паліативної допомоги є звичною частиною догляду за пацієнтами з БЕ. В цих випадках варто керуватися всіма основними принципами паліативної допомоги при інших термінальних станах.**

Важливо оцінити та полегшити фізичні, емоційні та духовні страждання пацієнта, а також забезпечити підтримку для його/її родини.	A	Всі	Craig 2007 [165] (5a), AAP 2000 [166] (5b), WHO [167] (5b)
--	---	-----	--

Застосування опіоїдів є невід'ємною частиною знеболення в цих умовах. Ротація опіоїдів може покращити анальгезію та послабити побічні ефекти. Можуть також застосовуватися допоміжні засоби.	B	Всі	Eisenberg 2009 [174] (1a), Quigley 2010 [172] (1a), Davies 2008 [61] (4a), Bruera 1996 [171] (4b), Watterson 2005 (5b)
--	---	-----	--

Варто розглянути можливість застосування препаратів центральної дії для послаблення невропатичного болю або у випадках, коли біль не сприятливий до звичайних знеболювальних засобів	D	Всі	Allegaert 2010 (5a), Saroyan 2009 (5a). Clements 1982 (5a), Watterson 2005 [87] (5b)
--	---	-----	--

Коли на термінальних стадіях хвороби потребується парентеральна терапія, знеболення може бути введене шляхом безперервних підшкірних вливань	C	Всі	Reymond 2003 [178] (2b), O'Neil 2001 [176] (5a), Watterson 2005 [87] (5b)
--	---	-----	---

Коли потрібне термінове знеболення проривного болю, а введення медикаментів ентеральним шляхом є неможливим, рекомендовано вводити знеболювальні засоби трансмукозальним шляхом (орально чи назально)	B	Всі	Zeppetella 2009 [182] (1a)
---	---	-----	----------------------------

**З. Для полегшення свербіння при БЕ (яке може бути серйозним симптомом цього захворювання) варто використовувати комбінацію середовищних, когнітивно-поведінкових та фармакологічних засобів.**

Використовуйте середовищні та поведінкові методи втручання для послаблення свербіння	C	Всі	Nischler 2008 [183] (5b), EB Nurse Website [187] (5b)
--	---	-----	---

Рекомендоване застосування антигістамінних препаратів в залежності від бажаного седативного ефекту	D	Vсі	Ahuja 2011 [188] (2b), Goutos 2010 [186] (3a)
Габапентин, прегабалін, ТЦА, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інші нетрадиційні засоби можуть використовуватися для послаблення свербіння	C	Vсі	Goutos 2010 [186] (3a), Ahuja 2013 [189] (2a), Murphy 2003 [197] (2a)
BE, бульозний епідермоліз, GERX, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороби, C133C, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ТЦА, трициклічні антидепресанти.			

Психологічні методи лікування включають в себе когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), гіпноз, біофідбек терапію, тренінг з релаксації тощо. КПТ зосереджена на зміні “катастрофічного” мислення та негативних емоцій, що породжуються болем, а також зміні стилю життя та вироблення установки на оздоровлення, незважаючи на хронічний біль. Гіпноз – це психологічний стан, що характеризується підвищеною усвідомленістю та концентрації уваги, при якому головні функції знижуються, а чутливість та здатність сприймати ідеї значно посилюються [14]. Тренінг з релаксації, як правило, включає в себе такі техніки, як діафрагмове дихання, розслаблення м’язів, візуалізація та образність, які допомагають у адаптивному переживанні болю шляхом відволікання уваги, зниження емоційного збудження та активації парасимпатичної нервової системи. У той час, як ці засоби лікування є пацієнт-центрованими, КПТ може також включати в себе тренінги з управління поведінкою, зменшення стресу, пов’язаного із піклуванням та покращення факторів зовнішнього середовища, що необхідні для позитивного переживання болю для батьків/членів родини [15].

Як доповнення до тренінгу з релаксації, біофідбек терапія допомагає перевіряти фізіологічні функції (наприклад, частоту серцевих скорочень, напругу м’язів, температуру) аби посилити контроль за фізіологічними процесами, які могли б допомогти полегшити хронічний біль. При цьому, датчики дуже часто закріплюються на шкірі за допомогою клейких речовин, що є недопустимим для пацієнтів із БЕ.

Використання затискача пульсового оксиметра для вимірювання частоти серцевих скорочень є цілком безпечним для пацієнтів з БЕ, й тому може бути альтернативою для біофідбек терапії.

### ***Ефективність психологічних методів полегшення гострого та хронічного болю***

Психологічні методи мають доведену ефективність у зниженні інтенсивності болю та частоти повторюваності хронічних больових станів [16,17], при чому з’являється все більше даних, що свідчать про покращення різних дисфункцій, пов’язаних із болем [17,18]. Доповнення тренінгів з релаксації біофідбек терапією не завжди призводить до помітних результатів у полегшенні болю [17]. Знайдено досить мало наукових підтверджень застосуванню КПТ у догляді за дорослими з хронічним болем та інвалідністю [19] (див. Тестове поле 1)

Текстове поле 1. Рекомендації для застосування когнітивно-поведінкової терапії у лікуванні пацієнтів з БЕ

1. Для полегшення хронічного болю може використовуватися когнітивно-поведінкова терапія (КПТ). (Оцінка: В)
2. Для полегшення гострого болю може застосовуватися такі методи КПТ, як відволікання уваги, гіпноз, візуалізація, релаксація та інші. (Оцінка: В)
3. Варто розглянути можливість застосування тренінга з позбавлення звички та інших психологічних технік, що допоможуть впоратися зі свербінням. (Оцінка: С)

Психологічні методи лікування є ефективними для полегшення гострого болю в дітей (див. Текстове поле 1), хоча ця ефективність не є доведена в рівній мірі для різних типів болю. Для полегшення болю, що пов'язаний із процедурами (зокрема, при використанні голок), ефективність відволікання, гіпнозу та КПТ є підтвердженою [20-24].

Отримана з різних джерел інформація про застосування нефармакологічного лікування для зниження стресу у пацієнтів, що мають гострий біль через рани та опіки, підтверджує ефективність різних видів терапії (масажу та максимізації контрольованості та передбачуваності поведінки пацієнта), дитячої терапії (наприклад, ігри віртуальної реальності [25] та навчання технікам управління стресом [26]). Ефективність психологічних методів терапії для полегшення післяопераційного болю є непідтвердженою, але такі методи як керовані образи та КПТ є досить перспективними [27].

### **Психологічні методи послаблення свербіння**

Пацієнти з БЕ зазвичай відчувають сильний свербіж, який не лише посилює їхні страждання, але й спричиняє багато незручностей у соціальному житті, пов'язаних із появою екскорірованої шкіри та постійним бажанням

чухати шкіру. Окрім цього, пошкодження шкіри можуть полегшити потрапляння до організму системних інфекцій. Незалежно від основної причини, відчуття свербіння формує звичку чухати шкіру, що збільшує запалення та стимулює нервові волокна, викликаючи ще сильніший свербіж та чухання [28]. Закріплення цього кола «свербіння-чухання» може змінити цілісність шкіри, призводячи до порушення її бар'єрної функції. Постійне чухання також викликає небажані зміни в шкірі, як-от ліхенізація та виникнення вузликів почесухи.

Успішне лікування від свербіння вимагає переривання цього циклу. Нефармакологічні методи лікування, як-от КПТ, гіпноз, медитація, молитва, біофідбек та десенсибілізація переробки рухом очей (коротко - ДПДГ) в деяких випадках успішно використовувалися у лікуванні дорослих та дітей з atopічним дерматитом [29]. Позбавлення від звички – це спеціалізоване поведінкове втручання, в результаті якого звична поведінка усвідомлюється, після чого розробляються спеціальні поведінкові техніки, аби змінити реакцію на бажання чухати шкіру [30,31] (Див. Текстове поле 1). На практиці ця техніка часто доповнює КПТ та релаксацію, формуючи набір досить ефективних методів лікування пацієнтів будь-якого віку [29,32].

### **Інтегративні методи лікування**

Комплементарні та альтернативні медичні (КАМ) практики являють собою методи лікування, які є досить затребуваними для пацієнтів з різними хронічними больовими станами та їхніх родин. Ця категорія медичних практик включає в себе голковколювання, медитацію, масаж, трав'яні настої, йогу та хіропрактику. Доказів, що підтверджували б ефективність голковколювання [33], музичної терапії [34], хіропрактики чи йоги [35] для дорослих та дітей, доволі мало, а досліджень щодо ефективності цих практик в контексті БЕ взагалі немає. Логічним є припущення, що масаж та хіропрактики були б шкідливими, враховуючи вразливість шкіри та остеопенію, які часто спостерігаються в пацієнтів з БЕ. Що стосується трав'яних домішок, одним із головних побічних ефектів таких препаратів є кровотеча, хоча наукових підтверджень цьому

досить мало [36]. Таким чином, ця процедура може бути протипоказана для пацієнтів, що пережили операцію чи мають відкриті рани або мали кровотечу шлунково-кишкового тракту. Активні речовини, що містяться у трав'яних настоях можуть вступати у взаємодію з іншими препаратами, що приймає пацієнт, тому необхідно обов'язково перевіряти взаємодію різних препаратів.

Текстове поле 2 Рекомендації для полегшення гострого болю пацієнтів з БЕ

1. Базове періопераційне оцінювання болю та полегшення болю схоже на те, що застосовуються для пацієнтів без БЕ, але з певними модифікаціями (Оцінка: А)
2. При наданні короткострокових процедур та при болю, що триває недовго, за умови, що внутрішньовенне та ентеральне введення неможливе, варто застосовувати трансмукозальне введення (включно із фентанілом інтраназально чи опіоїдами трансбукально) (Оцінка: В)
3. У випадках періопераційного застосування опіоїдів має враховуватися його передопераційне застосування, із належним збільшенням дози з урахуванням толерантності. (Оцінка: В)
4. Місцева анестезія підходить для полегшення болю, що виникає в результаті низки важких операцій. При цьому використання катетерів має бути неадгезивним та має супроводжуватися постійним моніторингом стану пацієнта. (Оцінка: С)

**Кращі практики** Оцінюючи прийнятність певних психологічних методів лікування та полегшення болю для пацієнтів з БЕ, слід брати до уваги питання розвитку: вік, когнітивний рівень та психопатологію [37]. Варто залучати батьків до різних поведінкових втручань [38] задля полегшення болю в дітей та підлітків.

## **Полегшення гострого болю: післяопераційний біль**

### **Введення**

Як мультисистемний розлад, БЕ викликає збій різних систем організму, що може потребувати хірургічного втручання. Незважаючи на те, що жодних контрольованих досліджень щодо полегшення післяопераційного болю в пацієнтів з БЕ проведено не було, щодо таких пацієнтів застосовуються загальні принципи полегшення болю.

### **Оцінка**

Важливо проводити регулярне оцінювання болю, що відчуває пацієнт, а після втручання така оцінка має проводитися повторно, аби оцінити ефективність знеболювального та виявлення побічних ефектів. Шкала оцінювання болю успішно застосовується з дітьми, старшими 8 років, які можуть вербально дати оцінку своєму болю. Для оцінки болю дітей, які молодші цього віку або пацієнтів, які не здатні вербально оцінити біль, застосовується шкала FLACC та CHEOPS [39,40], доповнена розповідями батьків або інших осіб, що здійснюють догляд.

### **Системні терапії**

Знеболення надається після та під час операції та включає в себе використання опіоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ацетомінофену та – коли це є доречним для хірургічних цілей – місцеву анестезію [41,42]. Технологія аналгезії, контрольованої пацієнтом (КПА), є безпечним та зручним способом застосування опіоїдів пацієнтами з БЕ будь-якого віку, а також всіма іншими пацієнтами (Див. Текстове поле 2).

В післяопераційний період пацієнтам з БЕ може бути важко знову почати приймати лікарські засоби перорально - особливо тим, хто отримували орофарингеальні процедури, мали дилатацію стравохода чи проходили стоматологічну реабілітацію. Пацієнти, яким не встановлено гастростому, можуть потребувати внутрішньовенного введення знеболювального. Внутрішньовенна аналгезія має бути мультимодальною та може включати в себе опіоїди (приміром, морфін чи гідроморфон), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП у

випадках, коли немає ризиків післяопераційної кровотечі та за умови нормального функціонування нирок (наприклад, кеторолак)) та ацетамінофен (ентерально або внутрішньовенно). З урахуванням розповсюдженості зовнішньої кровотечі з шкірних подразнень, може бути доречним застосування інгібіторів циклооксигенази-2, особливо враховуючи те, що вони демонстрували протромботичні властивості в деяких дослідженнях [43]. Через ризик утворення міхурів, можливість ректального введення знеболювального для пацієнтів з БЕ є досить сумнівною [44]. Інтраназальне введення опіоїдів може бути ефективним для тимчасового догляду та полегшення болю, за умови якщо інші засоби є недоступними [45-47]. Такий спосіб може бути особливо корисним для короткотривалих процедур, коли необхідне швидке знеболення, а внутрішньовенне введення неможливе. Оральні та трансбукальні способи також можуть застосовуватися, але лише за умови непошкодженої слизової оболонки (Див. Текстова поле 2)

Пацієнтам, що відчувають тривалий післяопераційний біль після серйозного хірургічного втручання, може допомогти застосування опіоїдної аналгезії, контрольованої пацієнтом (КПА) із коригуванням дози. Незважаючи на те, що спеціалізованої літератури, що висвітлювала б це питання в контексті БЕ, немає, цей спосіб знеболення широко використовується для пацієнтів, які достатньо дорослі для того, аби розуміти концепт (як правило, старші 7 років). Використання кнопки для контролю дозування може бути ускладнене псевдо-синдактилією, тому доречність використання цього засобу має визначатися індивідуально для кожного окремого випадку. КПА «за дорученням» (коли дозу контролює медсестра або уповноважений член родини) використовується в деяких педіатричних центрах і є хорошою альтернативою КПА для дітей.

### **Передопераційна толерантність**

При визначенні дози опіоїдів для інтраопераційного та післяопераційного

застосування, варто брати до уваги ступінь болю у передопераційний період. Багато пацієнтів з БЕ мають повторюваний гострий та/або хронічний біль, що вимагає щоденного застосування опіоїдів – перед купанням та зміною пов'язок - або для полегшення тривалого болю. Ці пацієнти потребують збільшення дози опіоїдів для досягнення бажаного знеболювального ефекту через розвинену толерантність. Їхня звичайна щоденна доза опіоїдів має вважатися базовою дозою, яка має бути посилена післяопераційною аналгезією (Див. Текстова поле 2).

Фармакокінетика препаратів може змінюватися у випадках, коли пацієнти приймали опіоїди та седативні препарати протягом тривалого часу. Для того, аби визначити прийнятне дозування, важливо проявляти гнучкість у дозуванні, а також ознайомитися із історією попередньої анестезії та обговорити це питання з пацієнтом чи родиною.

### **Місцева анестезія**

Серед процедур (та відповідних методів місцевої анестезії), що зазвичай застосовуються для пацієнтів з БЕ, можна виокремити фундоплікацію (епідуральна [анестезія]) [48-50], хірургію руки та стопи (блок периферійного нерва – або одноразовий, або тривалий із вливанням через катетер після болюсної ін'єкції) та хірургія руки (для блоку плечового сплетення застосовуються як пахвовий, так і підключичний підхід) [51,52].

Засоби місцевої анестезії мають бути модифіковані для пацієнтів з БЕ, аби мінімізувати пошкодження шкіри. Можна попередньо підготувати шкіру шляхом оброблення шкірної ділянки розчином повідон-йоду чи хлоргексидину; при цьому розчин потрібно не втирати, а промокнути і дозволити висохнути. Ультразвукове наведення може бути використано для блоку периферійного нерва, при чому важливо нанести достатню кількість гелю, аби зменшити подразнення шкіри при контакті із датчиком. У випадку використання катетера (епідурально чи через периферійний нерв), він може бути введений підшкірно (за бажанням) [53] та зафіксований на шкірі за допомогою пластирів на силіконові основі та

пов'язок (Mepitac®, Mepitel®, Mepilex®) або іншими неклеєкими пов'язками. Загалом, варто уникати використання клейких пов'язок. Якщо є сумніви стосовно безпечності використання клейких пов'язок, варто протестувати цю пов'язку на невеликій ділянці шкіри (зі згоди пацієнта або родини). Наявність місцевих інфекцій є відносним протипоказанням для застосування місцевої анестезії, тому обов'язковим є ретельне обстеження ділянки шкіри навколо місця введення катетера. Якщо встановлення епідурального катетера є небажаним, одноразове введення опіоїдів тривалої дії (DuroDur®) може бути доречним [54,55], хоча в цьому випадку необхідний ретельний моніторинг через ризик гіповентиляції [56]. При стоматологічній чи щелепно-лицьовій хірургії (при видаленні зубів) може використовуватися інфільтрація лідокаїном, але ін'єкції мають бути обережними, аби уникнути формування міхурів на слизових оболонках (Див. Текстове поле 2).

### **Нефармакологічні засоби**

Нефармакологічні засоби полегшення болю можуть використовуватися у поєднанні з вищезазначеними фармакологічними засобами. Серед цих засобів можна виділити відволікання (музикою, читанням, відеоіграми та фільмами), візуалізацію, віртуальну реальність/образи та дихальні техніки (Див. розділ «Ефективність психологічних методів полегшення гострого та хронічного болю» та Текстове поле 1). Варто обговорити з пацієнтом та родиною всі підходи, що були результативними для пацієнта в минулому, та активно використовувати ці підходи у подальшому догляді, якщо це можливо.

**Кращі практики** Для пацієнтів з БЕ можуть застосовуватися ті самі методи полегшення післяопераційного болю, що й для інших пацієнтів в схожих умовах, з певними модифікаціями, що мають враховувати здатність пацієнта самостійно приймати препарати, попереднє застосування препаратів, а також стан ділянок шкіри, де планується введення місцевої анестезії чи встановлення катетеру.

### **Засоби полегшення хронічного та повторюваного болю**

БЕ супроводжується великим спектром болісних відчуттів, деякі з яких є хронічними, а деякі – гострими та повторюваними. Лікування БЕ вимагає щоденних болісних процедур. Майже кожна система органів може зазнати уражень, але основними джерелами болю є шкіра, шлунково-кишковий тракт, кістково-м'язова система та очі.

#### ***Шкірний біль та біль в ранах***

##### ***Введення***

БЕ характеризується виникненням ран на шкірі, що спричинюють болісні відчуття. Дуже часто ці рани бувають інфіковані, погано заживають та призводять до утворення рубців. Через таке поєднання шкірний біль та біль в ранах є найбільш розповсюдженою скаргою пацієнтів з БЕ.

##### ***Середовищний та поведінковий підходи***

Неклеєкі пов'язки (зокрема, на силіконові основі) можуть допомогти полегшити біль ураженої шкіри. Пацієнти з різними підтипами БЕ можуть потребувати різні пов'язки [57]. Харчування відіграє важливу роль у сприянні загоєнню ран і, за різними свідченнями, в пацієнтів, які харчуються гірше, утворюється більше ран і вони повільніше загоюються, що посилює біль. Як видно з досвіду, приділення достатньої уваги харчуванню, захист від зовнішніх інфекцій та активне лікування інфекцій, може допомогти послабити біль. Як вже обговорювалося в розділі про психологічні засоби полегшення болю, КПТ може допомогти полегшити різні больові стани та має застосовуватися пацієнтами з БЕ.

##### ***Системні підходи***

Серед фармакологічних засобів полегшення болю шкіри та ран важко виділити якісь окремі засоби, яким пацієнти з БЕ надавали б перевагу. Успішним є використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), парацетамолу, трамадолу та опіоїдів. Є також анекдотичні докази ефективності канабіноїдів. Свербіння є головною проблемою (див. нижче), що призводить до чухання та подальшого утворення болісних ран. Отже, полегшення

свербіння є важливою умовою для зменшення больових відчуттів, що спричинюються ранами. Багато пацієнтів з важкими формами БЕ приймають опіоїди тривалої дії, аби забезпечити певний рівень комфорту. Слід зазначити, що немає чітких підтверджень тому, що використання опіоїдів тривалої дії краще, ніж періодичне застосування опіоїдів для полегшення болю, що не пов'язаний з раком [58], хоча загалом знайдено досить мало підтверджень ефективності використання опіоїдів для послаблення болю, що не пов'язаний з раком [58,59]. Засіб для полегшення болю має обиратись індивідуально для кожного випадку.

Регулярне та часте дозування опіоїдів є досить поширеним та заслуговує окремої уваги. Незалежно від того, які опіоїди було обрано, їх постійне використання може мати ендокринологічні ефекти, такі, як гіпогонадізм [60]. При цьому необхідний постійний моніторинг, особливо зважаючи на схильність підлітків та молодих людей з БЕ до остеопенії та затримки статевого дозрівання. З огляду на відсутність даних, рекомендоване використання опіоїдів згідно із клінічними показаннями

Текстове поле 3. Рекомендації для полегшення болю в ранах

1. Оптимальне харчування та рухливість, а також лікування інфекцій згідно із показаннями (Оцінка: D)
2. Варто розглянути методи місцевого знеболення (Оцінка: C)
3. Системне фармакологічне полегшення болю має бути адаптовано для послаблення гострого та хронічного шкірного болю. (Оцінка: B)
4. Моніторинг потенційних довгострокових ускладнень при хронічному застосуванні препаратів (Оцінка: C)

Застосування метадону також заслуговує на окремий розгляд. Титрування дози може бути непередбачуваним через довгий та нестійкий процес напіврозпаду, а також через насичення зв'язування з білками плазми [61]. Довгий та нестійкий напіврозпад, а також ризик

індукованого метадоном синдрому подовження інтервалу QT [62,63], вимагає обережності у його застосуванні як окремо, так і з іншими препаратами, що також можуть подовжити інтервал QT. Наявні інструкції з використання електрокардіографічного скрінінгу є досить обмежені [64] (особливо для пацієнтів меншого зросту та дітей). З урахуванням ризику подовження інтервалу QT та складну та нестійку фармакокінетику метадону, його варто використовувати лише тим медичним фахівцям, які мають досвід його використання та моніторингу його дії [65]. При застосуванні метадону варто проконсультуватися зі спеціалістом із знеболення та/або фахівцем із паліативної допомоги.

Серед поширених побічних ефектів опіоїдів найістотнішими є закреп [66] і свербіння. Обидва явища є основними проблемами при БЕ і для більш детального розгляду варто звернутися до розділів про шлунково-кишковий біль та свербіння.

Біль у великих ранах має властивості невропатичного болю; відчуття обох часто описується як «горіння». Є наукові підтвердження ефективності габапентину для послаблення невропатичного болю за інших умов [67]. Такі препарати, як трициклічні антидепресанти та габапентин, за анекдотичними свідченнями, були ефективними у полегшенні шкіряного болю в дитини з БЕ [68], а також для полегшення болю від опіків у дорослих пацієнтів [69]. Оскільки трициклічні антидепресанти також несуть ризик подовження інтервалу QT, використовувати їх до пацієнтів з РДБЕ треба обережно, пам'ятаючи про ризик розвитку кардіоміопатії [70] – в деяких випадках це призводило до летального результату [71].

### **Місцеве знеболення**

За анекдотичними даними, для локалізованих пошкоджень, гель лідокаїну (2% концентрації) може наноситися місцево. Гідрогель із додаванням морфію використовувався для знеболення різних видів локалізованих пошкоджень [72,73], але дані, що свідчили б про його використання при БЕ досить обмежені [74] (Див. Текстове поле 3). Коли говориться про використання цих препаратів, постає питання



поглинання та системних ефектів, які треба дослідити, аби запропонувати рекомендації. За анекдотичними даними, можливе застосування пов'язок із кератиноцитним гелем для пацієнтів з ранами, що погано загоюються та РДБЕ [75].

Збір крові, внутрішньовенне введення а також біопсія шкіри – це ті незначні процедури, що можуть викликати стрес, особливо в дітей. Місцеве знеболення успішно використовуються для пацієнтів без БЕ. Аметокаїн показав вищу ефективність, ніж евтектичні суміші місцевих анестетиків [76]. Вони можуть застосовуватися на неушкоджених ділянках шкіри, але їхнє застосування для шкіри з ранами та подразненнями не рекомендоване, оскільки наразі немає відомостей про ступінь та швидкість поглинання лідокаїну. У деяких випадках застосування евтектичних сумішей місцевих анестетиків (або їх компонентів) спостерігалось утворення міхурів, що підтверджує необхідність обережного призначення цього засобу навіть на неушкоджених ділянках шкіри. Ін'єкційне

**Текстове поле 4 Рекомендації для полегшення болю під час купання та зміни пов'язок**

1. Анксіолітики та анальгетики варто застосовувати для полегшення тривоги та болю, пов'язаного з процедурами. Поєднувати ці ліки треба з обережністю, беручи до уваги можливий кумулятивний седативний ефект (Оцінка: В)
2. Когнітивно-поведінкові техніки можуть використовуватися для дітей, які достатньо дорослі для їхнього ефективного застосування. Для дітей молодшого віку варто використовувати відволікання (Оцінка: В)
3. Важливо підтримувати комфортні умови зовнішнього середовища, зокрема додавання солі до води, аби зробити її ізотонічною, а також комфортна температура повітря у кімнаті (Оцінка: В)

введення лідокаїну з використанням малої

голки є поширеним засобом місцевого знеболення для всіх вікових груп. Крім того, рекомендоване додавання бікарбонату для буферу рН лідокаїну для послаблення болю від ін'єкції [77]. Як було зазначено вище, КПТ (наприклад, відволікання та релаксація) можуть бути ефективними для полегшення гострого болю [21] та мають застосовуватися, коли це можливо, разом із медикаментозним засобом полегшення болю (Див. Текстове поле 1).

**Кращі практики** Пріоритетними є попередження та швидке загоєння ран за допомогою неклеяких пов'язок, оптимального харчування та контролю за інфекціями.

**Купання і зміна пов'язок**

**Введення**

Купання і зміна пов'язок викликають серйозний повторюваний біль та тривогу в пацієнтів з БЕ.

**Середовищний підхід**

Для того, аби полегшити біль при зануренні, у воду можна додавати сіль та вівсяне борошно. [78]. Це може полегшити свербіння, та мати очисну та захисну дію для шкіри [79], що може також бути ефективним для пацієнтів з БЕ. Додавання солі для того, аби зробити воду ізотонічною, отримало в цілому позитивні відгуки пацієнтів з БЕ та їхніх родин – деякі з цих відгуків були отримані в результаті попереднього опитування сімей пацієнтів з БЕ [80]. Ізотонічний фізіологічний розчин (0,9% NaCl) містить 9г солі на літр води. Загальна кількість солі, що додається, залежить від бажаного обсягу води. За різними свідченнями, додавання оцту чи хлорного вапна можуть мати підсушуючий та антибактеріальний ефект, що позитивно оцінюється деякими пацієнтами, в той час як інші пацієнти повідомляють, що це посилює біль від подразнених ділянок шкіри. Після купання у воді з сіллю не обов'язково ополіскувати тіло чистою водою, в той час як після купання у воді з розчином оцту чи хлорного вапна це потрібно робити обов'язково, аби знизити ризик свербіння. Багато пацієнтів обирають зменшення частоти купань як простий засіб мінімізації болю, що завдається цією процедурою. За анекдотичними свідченнями, коли пацієнт занурюється у воду

не знімаючи пов'язок, це може допомогти полегшити біль від занурення, а також полегшити біль від знімання пов'язок. Інші пацієнти повідомляють про посилення болю у відкритих ранах під дією протягів від системи обігрівання та охолодження, що свідчить про необхідність приділення достатньої уваги факторам навколишнього середовища (Див. Текстове поле 4)

**Анальгетики** Анальгетики, що можуть використовуватися пацієнтами з БЕ, включають в себе ентеральні опіоїди, НПЗЗ та парацетамол. Коли внутрішньовенне введення препаратів є неможливим, препарат може вводитися назально [81]. Фентаніл може успішно вводитися назально для знеболення у періопераційний період для пацієнтів з БЕ [45], а також допомагає полегшити проривний біль при захворюванні на рак (Див. розділ «Полегшення проривного болю в кінці життя»); він також успішно застосовувався для полегшення гострого болю у відділеннях невідкладної допомоги [46]. Буторфанол - це засіб, що належить до групи антагоністів-агоністів, та може застосовуватися інтраназально; він є ефективним для полегшення болю (наприклад, післяопераційного стоматологічного болю [47]) та свербіння, що може бути спровоковане опіоїдами. В США в амбулаторному лікуванні використовується спрей з фіксованими дозами, що унеможлиблює модифікацію дози залежно від зросту пацієнта. Час прийому ліків має бути обраний таким чином, аби максимальний ступінь знеболення співпадав у часі із кульмінацією болю (Див. текстове поле 4).

Кетамін може застосовуватися ентерально для полегшення болю від ран, як засвідчують дані про пацієнтів з опіками [82,83], але не з БЕ. Для полегшення хронічних больових станів [84], болю пов'язаного з раком [85] та при паліативному догляді за дітьми [86] може застосовуватися (з різним ступенем ефективності) IV форма кетаміну. В деяких текстах та оглядових статтях [44,87] пропонується інгаляційне введення оксиду азоту для педіатричного догляду за ранами при БЕ, але його застосування для пацієнтів з БЕ не було вивчено чи задокументоване. Закис азоту використовується під час болісних процедур в

інших умовах [88] та може бути змішаний з киснем в різних пропорціях. В залежності від умов (мундштук, захисна маска для обличчя або носу), може поставати питання забруднення навколишнього середовища, а також можливий шкідливий вплив на медичний персонал [89]. Оскільки наукових підтверджень ефективності застосування закису азоту немає, можливість його частого застосування для полегшення болю він ран та зміни пов'язок є досить сумнівною, беручі до уваги давно доведений вплив на мегалобластичні зміни кісткового мозку та неврологічні порушення, пов'язані з гальмуванням синтезу метіаніну та активності кобаламіну [90,91].

**Анксиолітики.** Біль, що спричиняються купанням та зміною пов'язок, за показаннями родин пацієнтів, стає причиною занепокоєння самих пацієнтів та є стресовим досвідом для тих, хто здійснює догляд за такими пацієнтами. Ефективними лікарськими засобами, що можуть застосовуватися для полегшення гострого болю таких пацієнтів, є мідазолам, діазепам та лоразепам; вони також ефективні у знятті гострої тривоги в інших умовах (наприклад, під час стоматологічних процедур для дітей [92,93] та перед процедурами для пацієнтів з опіками [94]). Разом із анксиолітиками перед процедурами може застосовуватися бензодіазепіни, які спричиняють антероградну амнезію, тим самим перешкоджаючи збільшенню тривожності пацієнта перед повторними процедурами. Коли бензодіазепіни застосовуються у поєднанні з опіоїдами, важливо вжити заходів для уникнення надмірного седативного ефекту (Див. Текстове поле 4). Оскільки реакція на кожен з препаратів буде індивідуальною, важливо коригувати дозу з обережністю, а також для кожного препарату окремо (у випадках коли застосовуються декілька).

### **Інші заходи, спрямовані на створення комфортних умов**

Особи, що здійснюють догляд, рекомендують заздалегідь готувати всі матеріали, необхідні для зміни пов'язок, аби мінімізувати час контакту шкіри із повітрям. Корисно залучати до цього процесу дітей, починаючи з раннього віку, оскільки це допомагає їм розвинути відчуття контролю. Рекомендовано також підтримувати у кімнаті комфортну температуру. КПТ може застосовуватися для зменшення тривожності та болю, спричиненими купанням та зміною пов'язок (Див. розділ про психологічні способи полегшення болю вище).

Текстове поле 5 Рекомендації для полегшення шлунково-кишкового болю

1. Для полегшення болю ротової порожнини та періанального болю варто застосовувати місцеве знеболення (Оцінка: С)
2. В рамках лікування стравохідних стриктур та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби можуть використовуватися стандартні методи полегшення болю (Оцінка: С)
3. У випадку закріпів необхідно змінити харчування (гідратація та додавання клітковини у раціон, аби пом'якшити стілець), застосовувати пом'якшувачі стільця та мінімізувати кріплення стільця, що викликане лікарськими засобами (Оцінка: С)

**Кращі практики** Купання та зміна пов'язок є джерелом больових відчуттів та тривоги. Варто зосередити увагу на обох проблемах, використовуючи середовищні, психологічні та фармакологічні підходи.

### **Біль, пов'язана із шлунково-кишковим трактом**

#### **Введення**

Шлунково-кишкові розлади є типовим ускладненням БЕ в дітей та дорослих, при цьому

різні ускладнення асоціюються з певними підтипами захворювання [95-97].

#### **Верхній шлунково-кишковий тракт**

Місцеве знеболення. Виразки ротової порожнини, пухирі та мукозит є найбільш розповсюдженими шлунково-кишковим ускладненням у пацієнтів з БЕ [98]. В той час, як виразки ротової порожнини можуть утворюватися в пацієнтів з будь-яким типом БЕ, вони найчастіше зустрічаються при гострих формах цього захворювання. Виразки в ротовій порожнині можуть спричиняти надзвичайний біль та ускладнювати прийом їжі та підтримку гігієни ротової порожнини. Анальгетики можуть приймаються орально або застосовуватися місцево. Сукральфат суспензія застосовувався 4 рази на добу протягом 6 місяців для профілактики та лікування міхурів у ротовій порожнині в дітей з РДБЕ віком від 6 до 11 років [99]. Кількість міхурів зменшилася протягом трьох тижнів, а біль послабилася вже через тиждень. (Див Текстове поле 5)

За анекдотичними даними, гіалуронат гелю полівінілпіролідон-натрію (Gelclair®) може застосовуватися для полоскання ротової порожнини або нанесення безпосередньо на виразки в дітей з БЕ. Вторинні дані, отримані з двох оглядів, свідчать про те, що Gelclair® може використовуватися як допоміжний засіб для послаблення болю від виразок мукозиту в ротовій порожнині пацієнтів хворих на рак [100,101]. Хлоргексидин глюконат та бензидамін гідрохлорид спрей для ротової порожнини регулярно та успішно застосовуються для пацієнтів з БЕ в медичних центрах Лондона, втім систематичної оцінки ефективності цього засобу проведено не було. Вторинні джерела свідчать про потенційну ефективність цього засобу для полегшення гострого болю при вірусному фарингіту в дорослих [102].

#### **Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба**

Пацієнтів з БЕ відносять до груп підвищеного ризику захворювання на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), особливо це стосується немовлят з РДБЕ, в яких може виникнути езофагіт [95]. Хоча діти з ГЕРХ

малого віку можуть не скаржитися на симптоми диспепсії, ці симптоми можуть спричинювати плач та порушення сну. Лікування пацієнтів з БЕ та інших не має суттєвих відмінностей та включає в себе застосування антацидів, H2-блокаторів гістаміну, інгібіторів протонної помпи та (в рідких випадках) хірургію [103,104] (Див. текстове поле 5)

### **Стравохідні стриктури**

Утворення стриктур у стравоході та дисфагія найчастіше спостерігається в пацієнтів з тяжкими генералізованими формами РДБЕ, при чому ризик виникнення стриктур або стенозів зростає від 6.73% для дітей 1-го року до 94.72% у 45-річному віці [105]. Проте, стриктури також виникають в пацієнтів з іншими підтипами БЕ, включно із синдромом Кіндлера [106]. Дисфагія та ускладнення просування їжі через стриктури можуть супроводжуватися ретростернальним болем у грудині. Стравохідні стриктури, які мають симптоматику, вимагають лікування за допомогою балонної дилатації (використовуючи рентгеноскопію) та застосуванням стероїдів у пери- та постоперативний період для зниження ризику повторного виникнення стенозу [107-109] (Див. Текстове поле 5). За деякими свідченнями, для позбавлення від гострих симптомів може застосовуватися дексаметазон (орально) або будесонід (через небулайзер). У нещодавно опублікованому звіті про клінічний випадок розглядалося щоденне застосування будесоніду (орально) (0.5 мг/2 мл розчин будесоніду з 5 г сукралози та мальтодекстрину через небулайзер) для двох дітей з РДБЕ, в яких спостерігалися повторювані проксимальні стриктури стравоходу [110]. В обох дітей було помітне зменшення утворень стриктур та послаблення симптомів дисфагії.

### **Нижній шлунково-кишковий тракт**

Закреп. В 35% всіх дітей з БЕ всіх типів спостерігався закреп [95]. Закреп може бути причиною болю в животі та болю при дефекації, а також призвести до періанальних травм. В одному з джерел було описано випадок, коли

тяжка форма закрепу призвела до перфорації ободової кишки та передчасної смерті пацієнта з ДБЕ [111]. Хронічний періанальний біль під час дефекації може провокувати поведінку стримування, що може погіршити закреп. Постійне застосування опіоїдів може також призвести до погіршення кишкової моторики. Перша лінія терапії має включати в себе профілактику та зміну дієти, однак пацієнти з тяжкими формами БЕ часто потребують регулярного приймання проносного засобу (Див. Текстове поле 5). Поліетиленгліколь є ефективним засобом лікування закрепів в дорослих та дітей з БЕ, при чому ефективність його застосування для дорослих [112] та дітей [113] без БЕ є підтвердженою.

**Коліт** В дітей з РДБЕ може розвинути коліт, що супроводжується болем в животі та іншими симптомами. Різний рівень ефективності для лікування коліту мають обмеження в дієті та протизапальні препарати (такі, як сульфасалазин) [95].

**Періанальний біль** Виникнення міхурів та виразок у періанальній області є розповсюдженим та виснажливим симптомом в дорослих та дітей з тяжкими формами БЕ. Сукральфат (застосований місцево) показав вищу ефективність у полегшенні болю та загоєння після анального розсічення свища [115]. Сукральфат суспензія також використовується для послаблення болю від виразок у ротовій порожнині та генітальних виразок у пацієнтів з хворобою Бехчета [116]. За деякими анекдотичними даними, місцеве застосування сукральфату у поєднанні з Кавілоном (Cavilon™) (неспиртовий рідкий засіб, що швидко висихає та утворює повітропроникний прозорий бар'єр на шкірі, що містить гексаметілдісілоксан, ізооктан, акрілатний терполімер, поліфенілметілсілоксан) є ефективним у полегшенні болю від перианальних уражень в деяких пацієнтів з БЕ. Лікування без хірургічного втручання не має високої ефективності як у знеболенні, так і в лікуванні

хронічних анальних тріщин [117], при чому рекомендовано використовувати дилтіазем та трінітрогліцерин із подальшим хірургічним втручанням (якщо це необхідно) для дорослих пацієнтів [118]. Наразі немає жодних даних стосовно лікування та знеболення анальних тріщин для пацієнтів з БЕ (Див. Текстове поле 5).

**Кращі практики** БЕ впливає на функціонування шлунково-кишкового тракту в цілому. Біль від виразок може бути послаблена засобами місцевого знеболення. ГЕРХ та стравохідні

Текстове поле 6: Рекомендації для полегшення скелетно-м'язового болю

1. Біль в суглобах може бути послаблена шляхом механічних засобів, фізичної терапії, когнітивно-поведінкової терапії та хірургічних втручань (Оцінка: C)
2. Для пацієнтів з БЕ важливим є послаблення болю, що пов'язаний з остеопорозом (Оцінка: D)
3. Для полегшення болю у спині варто використовувати мультидисциплінарний підхід (Оцінка: C)

стриктури мають вплив на харчування та загальний комфорт, тому ці проблеми треба вирішувати одразу після їхнього виявлення. Надзвичайно важливими є підтримання нормальної роботи кишечника та уникнення ятрогенних причин закрепу.

### **Скелетно-м'язовий біль**

**Введення** Скелетно-м'язові ускладнення є досить поширеними та часто болісними в пацієнтів з БЕ. Ця група включає псевдо-синдактилію, остеопенію, біль у спині, переломи та супутні ревматологічні розлади.

**Біль у суглобах** Псевдо-синдактилія може вражати ноги, руки, щиколотки та зап'ястя. Болісні гіперкератотичні пошкодження утворюються на підошвах хворих з ПБЕ. Різні підходи трудової терапії можуть покращити функціонування та зменшити біль за допомогою використання адаптивного обладнання та

спеціально розробленого ортопедичного одягу. Фізична і трудова терапія відіграють вирішальну роль у заохоченні рухової активності пацієнта. Для пацієнтів із значною вагою тіла важливо приділяти увагу взуттю, ортопедичним приладам та запобіганню гіперкератозу – які є важливими складовими полегшення болю [119]. Згідно з анекдотичними даними, ефективними різні види програм, що сприяють відновленню сил, профілактиці та мінімізації контрактури суглобів та оптимізації рухової активності (Див. Текстове поле 6). Тренінг з посилення навичок копію та стимулювання діяльності може посилити ефективність терапії [120]. Хірургічне втручання у деяких випадках було ефективним для збільшення рухливості та послаблення болю [121]. Пацієнти з БЕ можуть також мати запальний артрит [122, 123]; правильне зображення може допомогти визначити запальні причини болю. Враховуючи те, що маркери запалення в пацієнтів з БЕ будуть посилені, для діагностики патології суглоба варто керуватися не лише ними.

**Біль в кістках** Остеопенія, остеопороз та тріщини є доволі розповсюдженими проблемами серед пацієнтів з найтяжчими формами БЕ [124-126], і вони є джерелом болю в кістках та суглобах. Причини цього є багатофакторними та включають в себе знижену рухливість, затримку статевого дозрівання, обмежений контакт шкіри із сонячним світлом, порушення обміну речовин через неправильне харчування, а також хронічні запалення. Хронічне запалення призводить до посиленої активності остеокластів [127,128]. У великій частки пацієнтів спостерігаються тріщини - як наслідок остеопорозу. Розповсюдженість тріщин хребта серед пацієнтів з РДБЕ невідома, але число таких випадків може бути недооціненим через те, що тріщини поперекового та грудного відділу хребта можуть не мати клінічних проявів та можуть не викликати явного або локалізованого болю в спині при пальпації [125]. За анекдотичними свідченнями, деякі пацієнти

можуть скаржитися на біль у спині, у випадку чого потрібно продовжувати догляд із урахуванням цієї підозри. Лікування остеопорозу та послаблення похідного болю має базуватися на стандартних підходах до такого догляду для пацієнтів без БЕ та спиратися на прийом вітаміну D та добавок кальцію, виконання фізичних вправ та застосування бісфосфонатів [129] (Див. Текстове поле 6).

Як свідчать анекдотичні дані, бісфосфонати були ефективними у лікуванні пацієнтів з ознаками остеопорозу без тріщин. Як виявилось, бісфосфонати сприяють зростанню кісток, що було зафіксовано щорічним рентген-обстеженням, а також допомагають значно полегшити біль. Непрямим підтвердженням ефективності бісфосфонатів є їхнє широке використання у ревматологічній та педіатричній практиці лікування остеопенії [130,131], а також для полегшення болю у спині [131,132]. Проте ефективність цього засобу саме для пацієнтів з БЕ ще не стало предметом формального дослідження.

**Біль у спині** Пацієнти похилого віку, що мають БЕ, скаржаться на біль у спині. Це може пояснюватися проблемами, пов'язаними з остеопенією, а також іншими біомеханічними факторами. Пухирі на ступнях та болісний гіперкератоз можуть спричинювати аномальну ходу та компенсаторні порушення осанки. Окрім того, обмежена здатність до пересування може спричинити міофасціальний біль. Полегшення болю у спині має включати в себе догляд за ногами, оцінку первинних та вторинних механічних чинників, оцінку та лікування остеопенії та тріщин, фізичну терапію, стандартні анальгетики та КПТ. Засоби для полегшення болю у спині у пацієнтів з БЕ запозичені зі стандартних принципів знеболення для всіх пацієнтів [133], оскільки спеціалізованих досліджень з цієї теми наразі немає (Див. Текстове поле 6).

НПЗЗ, які зазвичай використовуються для зняття різних видів болю в кістках та суглобах, також підходять для пацієнтів з БЕ. Варто уважно стежити за появою побічних

ефектів. Для тих пацієнтів, в яких послаблення болю супроводжувалось посиленням кровотечі в ранах або шлунково-кишковими розладами у зв'язку з прийомом стандартних НПЗЗ, варто застосовувати інгібітори циклооксигенази-2. Можливе також застосування ацетамінофену, який не викликає кровотечі. Трамадол та опіоїди також можуть допомогти полегшити сильний біль. Деякі віддають перевагу опіоїдам тривалої дії, серед яких рідку форму має лише метадон. Протипоказання щодо застосування метадону розглядаються в підрозділі про системні підходи розділу «Шкірний біль та біль у ранах».

#### Текстове поле 7. Рекомендації для полегшення болю в очах

1. Догляд, спрямований на полегшення болю в очах має включати в себе загальне знеболення, захист очей від подальших подразнень та місцеве знеболення (Оцінка: C)

**Кращі практики** Важливо підтримувати здоров'я кісток шляхом вживання добавок кальцію та вітаміну D, забезпечення рухової активності, мінімізації деформації суглобів та моніторингу/лікування затримки статевого дозрівання. Варто проводити регулярні перевірки мінеральної щільності кісткової тканини з метою виявлення остеопенії до того, як вона прогресує до остеопорозу та тріщин. Важливо не залишати поза увагою запальне захворювання суглобів, оскільки лікування цих симптомів може також допомогти полегшити біль. Для полегшення такого болю варто використовувати багатопрофільні методи, які також допоможуть полегшити біль у спині в пацієнтів з БЕ.

#### Біль в очах

БЕ дуже часто має офтальмологічні ускладнення [134,135]. Біль в очах часто буває викликана ерозіями рогівки. Для полегшення такого болю можна використовувати наступні засоби: уникнення яскравого світла (природна реакція

до світлобоязню, що є результатом травми), сумісні очні краплі, НПЗЗ та краплі з антибіотиками. Наразі є небагато підтверджень ефективності цих засобів [136]. Використання пацієнтами без БЕ патчів під очі не допомагає полегшити біль, тому використання цього засобу для пацієнтів з БЕ не рекомендоване [137]. Існує ряд свідчень того, що місцеве застосування НПЗЗ забезпечує знеболення при гострому болю, викликаному ерозіями рогівки [138] (Див. Текстове поле 7).

**Кращі практики** При ерозіях рогівки, які є досить поширеними серед пацієнтів з БЕ та дуже болісними, доречною є профілактика та підтримуюча терапія.

### Спеціальні теми

#### Догляд за болем у немовлят з БЕ

**Введення** При важких формах БЕ, біль виникає одразу, тому варто проявляти обережність в усіх сферах життєдіяльності. Коли йдеться про немовлят з БЕ, треба приділяти особливу увагу факторам навколишнього середовища у більшій мірі, ніж для більш дорослих дітей, хоча в цілому полегшення болю для них може керуватися принципами знеболення для окремих видів болю.

**Оцінка болю** Оцінка болю має здійснюватися для усіх новонароджених з БЕ через регулярні проміжки часу або за потребою (Див. Текстове поле 8). Мають застосовуватися наявні шкали оцінки болю в новонароджених, беручи до уваги фізіологічні та поведінкові прояви. Прикладами таких шкал є PIPP (англ. Premature Infant Pain Profile, «Профіль Болю Немовлят») [139,140], N-PASS (англ. Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale «Шкала Агітації та Седації Неонатального Болю»), CRIES (the Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression and Sleepless pain scale – Шкала «Плач, Потреба у Кисні, Посилені життєві ознаки, Вирази та Біль, що не стихає») та NIPS (від англ. Neonatal Infant Pain Scale – «Шкала болю новонароджених немовлят»). Шкала FLACC (від англ. The Face Legs Arms Cry

Consolability – «Обличчя, ноги, активність, плач, консолабельність») рекомендована для немовлят віком від 1 до 12 місяців [144]. Ці шкали були розроблені для застосування медперсоналом, але варто також розглядати можливість навчання цим методам інших осіб, що здійснюють догляд, та членів родини пацієнта. Необхідно проводити часту оцінку болю під час та після будь-яких втручань допоки не буде досягнуто комфортного стану, що буде зареєстровано на основі запропонованих вище шкал та встановлено клінічно. Застосування анальгетиків має враховувати ступінь або рівень болю.

Варто відзначити, що немовлята, особливо новонароджені, мають вищий ризик розвинути дихальну недостатність [145,146] через знижений кліренс опіоїдів в немовлят молодше 2 місяців [147,148]. Таким чином, ретельний моніторинг клінічних та серцево-легеневих показників є необхідним при застосуванні опіоїдів для таких пацієнтів (Див. текстове поле 8).

**Біль при процедурах** Як і для пацієнтів старшого віку, проходження процедур також є одним з основних чинників, що викликають біль в немовлят з БЕ. Догляд за ранами вимагає мультидисциплінарного підходу для забезпечення послідовного та оптимізованого знеболення.

Були знайдені дані, які свідчать про ефективність фармакологічних на нефармакологічних засобів полегшення болю для новонароджених, в тому числі недоношених [149]. Таким чином, перед будь-якими процедурами, як-от купання, зміна пов'язок чи венепункція, необхідно забезпечити належне знеболення. Види знеболювальних засобів та шляхи їх введення не відрізняються від тих, що застосовуються зі старшими пацієнтами. Прийом сахарози (орально) є засобом, що застосовується виключно для немовлят – або окремо, для полегшення помірною болю (наприклад, біль при процедурах, пов'язаних з імунізацією [150]) або у поєднанні з іншими

анальгетиками та середовищними та фізичними засобами полегшення гострого болю[40,151].

**Купання і зміна пов'язок** Для підтримання необхідного рівня вологості та пришвидшення загоєння ран, перев'язки мають бути неклеючими та відповідні за розміром. Інфіковані рани потребуватимуть частішої зміни пов'язок [57,152]. При зміні пов'язок для немовлят, рекомендується це робити поступово та окремо для кожної кінцівки, аби не дозволити малюку тертям ніг викликати нові подразнення вже існуючих ран (Див. Текстове поле 8). Цей підхід також знижує ймовірність поширення бактерій на ділянки шкіри без подразнень [57,78]. Як і для більш дорослих пацієнтів, рекомендоване додавання солі у воду для купання (Див. підрозділ про середовищний підхід у розділі «Купання та зміна пов'язок»).

Окрім створення необхідного середовища, багато немовлят потребують анальгетиків під час купання та зміни пов'язок. Як і в пацієнтів більш дорослого віку, для немовлят можуть застосовуватися НПЗЗ, парацетамол та опіоїди (Див. розділ «Купання та зміна пов'язок») (Див. Текстове поле 8). Застосування кодеїну не рекомендоване за умови наявності інших варіантів, оскільки метаболізм новонароджених не здатен перетворити речовини препарату на активні метаболіти, а клінічна ефективність цього препарату варіюється для пацієнтів різного віку через поліморфізм метаболізму кодеїна [153,154].

**Госпіталізовані немовлята з тяжкими ураженнями** Немовлята з глибоким пошкодженням тканин можуть потребувати інтенсивного фармакологічного знеболення, аби досягти рівня комфорту (Див. Текстове поле 8). В таких випадках необхідно цілодобове або тривале вливання опіоїдів та ад'юванта. Для пацієнтів, які мають протипоказання щодо застосування метадону, варто також розглядати можливість переходу на метадон для більш стійких станів (Див. підрозділ про системні підходи в розділі «Шкірний біль та біль у

ранах»). Вивчення конкретного клінічного випадку довело, що габапентин був ефективним у полегшенні болю в немовляти з сильним

Текстове поле 8. Рекомендації для полегшення болю в немовлят

1. Оцінювання болю до та після втручань; для оцінювання болю медичним працівникам варто використовувати лише перевірені методи (Оцінка: А)
2. Сахароза (орально) може бути допоміжним засобом, що дозволить полегшити слабкий або помірний біль (Оцінка: В)
3. При застосуванні стандартних знеболювальних засобів для немовлят, необхідно з обережністю встановлювати дозування та уважно стежити за станом пацієнта (Оцінка: В)

хронічним болем (що вірогідно супроводжувався свербінням) [155]. Важливо простежити, аби постійний прийом опіоїдів не призвів до виникнення закрепів, а також за тим, аби такі пацієнти споживали оптимальну кількість калорій. Коли біль, спричинений зміною пов'язок є надто сильним, варто застосовувати кетамін (орально) на додаток до опіоїдів [156]. Безпечність застосування кетаміну викликає сумніви, оскільки за деякими даними, він мав негативний вплив на розвиток нервової системи молодих тварин, які отримували кетамін протягом тривалого часу (внутрішньовенно) [157]. Незважаючи на це, наразі немає підтверджень тому, що кетамін має такий самий вплив на немовлят і, скоріше за все, такий вплив не з'явиться за умов введення малих доз з інтервалами.

**Кращі практики** Немовлятам підходять ті ж самі засоби полегшення болю, що й дорослим. Сахароза (орально) може допомогти полегшити короткотривалий епізодичний біль. Застосування седативних препаратів для немовлят потребує ретельного спостереження та моніторингу. Фізичний контакт таких дітей з



їхніми батьками є корисним для них так само, як і для будь-яких інших родин. Тримання на руках та обійми є цілком безпечними, за умови обережності при підніманні та триманні на руках та запобігання нових пошкоджень та болю.

### **Полегшення болю в кінці життя**

**Введення** Епідеміологія смертності серед пацієнтів з БЕ варіюється в залежності від типу [158], та не обмежується лише дерматологічними причинами. Смертність найбільш поширена серед пацієнтів із загальним МБЕ, при цьому смерть може наставати з різних причин [159,160]. Особи з РДБЕ можуть вмирати у дорослому віці (ранньому чи середньому) з різних причин [161-163], в той час, як пацієнти з загальними типами ПБЕ мають високий ризик виникнення ларинготрахеальних ускладнень.

Паліативна допомога особам, що відчують біль та мають хворобу, що несе загрозу їхньому життю, включає в себе комплекс заходів із полегшення фізичних, емоційних та духовних страждань пацієнта, а також підтримку родини пацієнта [165-167] (Див. Текстове поле 9). В пацієнтів з тяжкими підтипами часто діагностують плоскоклітинний рак [168], що може спричинювати сильний біль, пов'язаний із метастазами. Драбина знеболення, розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), пропонує двоступеневий підхід до полегшення болю в пацієнтів з раком та іншими важкими хворобами [169].

**Опіоїди** Як вже було зазначено в представленій настанові, опіоїди є важливим знеболюючим засобом для пацієнтів з БЕ (Див. текстове поле 9). Пацієнти на паліативній стадії захворювання можуть орально приймати опіоїди уповільненого вивільнення [170]. Опіоїди мають титруватися для полегшення болю та побічних ефектів, при чому підхід до такої терапії буде відрізнятися, в залежності від толерантності до опіоїдів та швидкість появи нових больових відчуттів [170]. Втім, якщо збільшення дози

опіоїдів не дає бажаного ефекту, варто перевірити такі фактори, як фармакологічна толерантність, погане всмоктування та невропатичний біль. Проблема толерантності може бути вирішена шляхом ротації опіоїду, аби скористатися неповною перехресною толерантністю [171,172]. Якщо спостерігається погане всмоктування, може виникнути потреба у парентеральній терапії (Див. нижче). Якщо ж причиною є невропатичний біль, варто розглянути можливість застосування метадону. Він має дію N-метил-D-аспартату (NMDA) у поєднанні з властивостями  $\mu$ -агоніста, які є характерними для стандартних опіоїдів та може допомогти у полегшенні невропатичного болю [173] і не залежить від ниркової екскреції [61], яка може бути знижена в пацієнтів з БЕ на паліативних стадіях [87].

Хоча нещодавно проведений мета-аналіз не зміг виявити жодної різниці в ефективності різних опіоїдів у полегшенні невропатичного болю, було встановлено, що застосування опіоїдів протягом середнього періоду (від тижнів до місяців) може бути ефективним [174]. Застереження щодо використання метадону детально розглядаються у розділі про системні підходи в розділі «Шкірний біль та біль у ранах».

**Допоміжні засоби полегшення невропатичного болю** Багато хто з пацієнтів з БЕ приймали такі допоміжні засоби, як амітриптилін або габалентин на ранніх стадіях їхнього захворювання, і доволі часто вони виявлялися ефективними [87,155]. Ці засоби потребують певного періоду, аби досягти максимального знеболювального ефекту і зазвичай вони вводяться ентеральним шляхом. Кетамін має більш швидку дію та може прийматися оральним шляхом [84-86,175] або підшкірно (див. нижче). Варто зауважити, що коли кетамін уникнути метаболізму першого проходження через печінку, відносний вміст норкетаміну знижується; при цьому пацієнт може мати седатії та галюцинації і в меншій в мірі – відчувати полегшення болю [175]. Інші способи полегшення невропатичного болю (Див. Текстове поле 9) на термінальних

Текстове поле 9. Рекомендації для полегшення болю в кінці життя

1. Важливо оцінити та полегшити фізичні, емоційні та духовні страждання пацієнта, а також забезпечити підтримку для його/її родини. (Оцінка: A)
2. Застосування опіоїдів є невід'ємною частиною знеболення в цих умовах. Ротація опіоїдів може покращити аналгезію та послабити побічні ефекти. Можуть також застосовуватися допоміжні засоби. (Оцінка: B)
3. Варто розглянути можливість застосування препаратів центральної дії для послаблення невропатичного болю та у випадках, коли біль не сприятливий до звичайних знеболювальних засобів (Оцінка: D)
4. Коли на термінальних стадіях хвороби потребується парентеральна терапія, знеболення може бути введене шляхом безперервних підшкірних вливань (Оцінка: C)
5. Коли потрібне термінове знеболення проривного болю та введення медикаментів ентеральним шляхом є неможливим, рекомендовано вводити знеболювальні засоби трансмукозальним шляхом (орально чи назально). (Оцінка: B)

стадіях включають в себе ротацію опіоїдів та метадону (див. вище), що також можуть бути введені підшкірно (див. нижче).

**Вливання та інші питання введення лікарських засобів** Введення аналгезії парентеральним шляхом може бути необхідним на паліативній стадії хвороби, коли введення медикаментів ентеральним шляхом вже неможливе або якщо потребується швидке посилення знеболювального ефекту. Як правило, використання безперервних підшкірних вливань намагаються уникати через страх спровокувати утворення міхурів. Втім, є

підтвердження того, що дорослий пацієнт з БЕ в кінці життя успішно переніс підшкірне вливання [176] (Див. Текстове поле 9). Для пацієнтів без БЕ, які страждають від болю, пов'язаного з раком, підшкірне введення морфіну має однаковий рівень ефективності із внутрішньовенним введенням [177]. При трансдермальному введенні медикаментів необхідне видалення та заміна пластирів якомога частіше. Повторні підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції викликають страх в пацієнтів дітей, так само, як і внутрішньовенне введення. При підшкірному вливанні введена голка може залишатися на одному місці протягом тривалого часу [87,177]. Якщо на цій ділянці шкіри виникають подразнення, варто додавати до розчину невелику дозу дексаметазону [178], хоча жодних підтверджень використання цього засобу для пацієнтів з БЕ знайдено не було.

**Проривний біль в кінці життя** Навіть якщо було досягнуто оптимального базового знеболення, більшість пацієнтів потребують періодичного посилення дози знеболювального. Для дітей з БЕ не було встановлено уніфікованого протоколу дозування для ефективного полегшення болю в кінці життя, хоча є загальні рекомендації, отримані з міжнародних джерел [169,179], а також дані, що свідчать про можливість застосування до 20% добової дози опіоїдів [180,181] для дорослих, що страждають на рак. Загалом, приблизно 10-15% від загальної дози опіоїдів за попередні 24 години може бути застосовано за допомогою швидкого способу введення. Якщо така «рятувальна» доза використовується часто та регулярно, потрібно підвищити базову дозу опіоїдів. При цьому важливо враховувати індивідуальні фактори (як-от попереднє застосування опіоїдів, функціонування нирок та печінки, прийом інших медикаментів), а також попередньо проконсультуватися з експертом в області знеболення або/та паліативної медицини. При застосуванні опіоїдів за допомогою інших шляхів введення рекомендується керуватися тими ж

Текстове поле 10. Рекомендації для полегшення свербіння

1. Використовуйте середовищні та поведінкові методи втручання для послаблення свербіння (Оцінка: C)
2. Рекомендоване застосування антигістамінних препаратів в залежності від бажаного седативного ефекту (Оцінка: D)
3. Габапентин, прегабалін, ТСА, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інші нетрадиційні засоби можуть використовуватися для послаблення свербіння (Оцінка: C)

принципами. Коли потрібне термінове знеболання, рекомендовано вводити його трансмукозальним шляхом (Див. Текстове поле 9). Трансмукозальний фентоніл є доступним на ринку в дозах, що підходять дітям старшого віку та дорослим. Є дані, що підтверджують ефективність фентанілу для зняття проривного болю в пацієнтів, що страждають на рак [182]. Додаткова перевага фентанілу полягає в тому, що він не залежить від ниркової екскреції. У деяких центрах ін'єкційні препарати морфіну або діаморфіну вводилися букально у дозах, що складала приблизно третину стандартної ентеральної дози (еквівалент внутрішньовенної дози), що дає більшу гнучкість у дозуванні. Також важливо пам'ятати, що крайній ступінь тривоги може призвести до викривленого сприйняття болю та його прояву, тому може бути доречним застосування додаткової дози мідазоламу (букально) в тих випадках, коли відчувається така потреба. Терапія має бути націлена на конкретні симптоми, хоча це не виключає можливості використання комплексних підходів. Послаблення «проривного» болю необхідне у випадках, коли пацієнт проявляє занепокоєння через недиагностований біль, після чого варто також розглянути можливість застосування препаратів для зниження

збудження/тривоги. Хоча існує велика вірогідність того, що в обох випадках буде спостерігатися певний рівень седації при великих дозах, це не має бути головною метою такого догляду.

**Кращі практики** Полегшення болю в рамках паліативної допомоги є звичною частиною догляду за пацієнтами з БЕ. В цих випадках варто керуватися всіма основними принципами паліативної допомоги при інших термінальних станах.

### Свербіння

**Введення** Свербіння є поширеним, виснажливим та травмуючим симптомом, що спостерігається в дітей з БЕ, але механізми, що призводять до свербіння наразі погано вивчені [183]. Є сподівання, що нове розуміння причин та методів полегшення хронічного свербіння в тварин [184], хронічного свербіння в людей загалом [185] та при опіках [186], допоможе знайти оптимальні засоби полегшення свербіння для пацієнтів з БЕ.

**Нефармакологічні підходи** Існують різні середовищні та поведінкові підходи до полегшення свербіння [183,187], які включають в себе запобігання сухості шкіри (тобто системне зволоження та пом'якшення), санація сухої/мертвої/загрубілої шкіри, профілактика та лікування інфекцій в ранах, сприяння процесу загоєння шляхом контролю за харчуванням та анемічними станами, запобігання пошкодженню шкіри через чухання (короткі нігті, оклюзійні накладки, обережні поплескування замість обскубування чи дряпання шкірної ділянки), уникнення перегріву та вживання необхідних заходів для охолодження тіла (Див. текстове поле 10). КПТ можуть допомогти позбавитись від звички чухання (Див. розділ про поведінкові підходи). Важливим є також уникнення та ліквідація вторинних причин (як-от лікувальні засоби, середовищні чинники, що викликають свербіння та супутні захворювання). Свербіння, що спричинюється застосуванням опіоїдів в

пацієнтів з БЕ може бути проблемою, яку важко вирішити через необхідність балансувати неприємні відчуття із бажаним знеболювальним ефектом; в таких випадках може допомогти ротація опіоїдів.

**Фармакологічні засоби** Фармакологічні засоби включають в себе традиційні оральні антигістамінні препарати (Див. Текстове поле 10). Деякі пацієнти надають перевагу седативним засобам перед сном (наприклад, дифенгідрамін, гідроксизин, хлорфенірамін) та іншим неседативним препаратам протягом дня (наприклад, цетиризин, лоратадин та фексофенадин). Їхня ефективність може варіюватися, тому ці рекомендації ґрунтуються переважно на анекдотичних свідченнях, за відсутністю переконливих даних щодо їхнього застосування для пацієнтів з БЕ та іншими дерматологічними хворобами. Підтвердження ефективності препаратів центральної дії – габапентину та прегабаліну – були отримані з літератури про опіки [186,188,189]; ці засоби можуть також бути ефективними для пацієнтів з БЕ. Багато з цих препаратів також використовувалися для послаблення невропатичного болю (Див. підрозділ про допоміжні засоби полегшення невропатичного болю в розділі «Полегшення болю в кінці життя»). Антидепресанти, що є інгібіторами зворотного захоплення нортриптиліну, застосовувалися для полегшення свербіння в різних умовах і наразі є підтвердження їхньої ефективності – зокрема, міртазапіну [190-193]. Циклоспорин у малих дозах застосовувався в одному випадку ДДБЕ для зменшення свербіння [185,194]. Були знайдені анекдотичні свідчення ефективності ондансетрону для хворих з БЕ; втім, такі ж свідчення були знайдені для пацієнтів з холестатичною жовтяницею, однак контрольовані дослідження не підтвердили ефективності цього засобу [195]. Аналогічні дані були знайдені стосовно свербіння при уремії [196,197], що дозволяє рекомендувати розглядати ондансетрон як один із можливих засобів, хоча його ефективність для пацієнтів з БЕ ще має бути клінічно доведена.

Іншими лікарськими засобами, які показали ефективність у лікуванні свербіння при БЕ, є ципрогептадин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС, флуоксетин, пароксетин, сертралін, флувоксамін) [193]; трициклічні антидепресанти (доксепін, амітриптилін, нортриптилін) [192]; антагоністи опіоїдів (налоксон, налтрексон), агоністи каппа-рецепторів (буторфанол, декстрометорфан, нальбуфін); інші антагоністи 5-НТЗ-рецепторів (гранісетрон, доласетрон); антипсихотичні засоби (оланзапін та пімозид) та канабіноїди. Ці засоби, а також апрепітант, який є селективним антагоністом рецепторів нейрокініну (NK1) можуть бути ефективними для деяких пацієнтів, хоча даних, які б могли служити керівними принципами для терапії [198]. Практикуючим лікарям рекомендується використовувати вищезгадані засоби з урахуванням реакції пацієнтів на попереднє медикаментозне лікування, взаємодії цих засобів з іншими ліками та їхньої доступності (Див. Текстове поле 10).

Одночасне використання лікарських засобів різних класів, а також ротація засобів одного класу є звичайною практикою, оскільки було з'ясовано, що ефективність певних засобів може покращуватися після тимчасового переривання прийому цих засобів.

**Кращі практики** Для полегшення свербіння при БЕ (яке може бути серйозним симптомом цього захворювання) варто використовувати комбінацію середовищних, когнітивно-поведінкових та фармакологічних засобів.

Таблиця 5 Перешкоди у використанні

- |   |
|---|
| 1. Доступність ресурсів   |
| 2. Правові та соціальні обмеження застосування тих чи інших засобів та видів терапії  |
| 3. Обмежені та нерівномірно розподілені експертні знання  |
| 4. Поширення цих рекомендацій та інформації стосовно БЕ серед постачальників медичних послуг та родин пацієнтів з БЕ в усьому світі (ці |

бар'єри включають в себе переклад та доступ до друкованих та електронних медіа)

## Висновки

Ця публікація є спробою структурувати практики та методи полегшення болю в пацієнтів з БЕ, ґрунтуючись на доступних даних та дослідженнях. Незважаючи на те, що ці рекомендації були розроблені на основі

існуючих підтверджень, існують певні обмеження для їхнього використання у клінічній практиці. Ці обмеження можна умовно розділити на дві області: практичні обмеження у їхньому використанні та рівень наявних доказів. У Таблицях 5 та 6 наводяться проблемні аспекти використання цих керівних принципів, а також загальні рекомендації для подальших досліджень, які допоможуть підвищити рівень наявних доказів.

Таблиця 6 Галузі досліджень

### Психологічні та інтеграційні підходи

1. Перевірити ефективність різних когнітивних та поведінкових засобів полегшення болю в пацієнтів з БЕ
2. Розробити спеціалізовані методи оцінки гострого та хронічного болю в пацієнтів з БЕ
3. Оцінити ефективність когнітивно-поведінкової терапії у послабленні свербіння
4. Оцінити роль технік інтегративних методів лікування для пацієнтів з БЕ

### Гострий біль:

1. Встановити баланс між знеболенням та побічними ефектами БЕ (наприклад, свербіння).
2. Пошук оптимального засобу знеболення при введенні голок
3. Визначити роль кетаміну та інших неопіоїдних засобів

### Хронічний та повторюваний біль

1. Оцінити ефективність місцевого знеболення опіоїдами, місцевого застосування анестетиків та НПЗЗ
2. Визначити оптимальні середовищні засоби для купання та зміни пов'язок (сіль, хлорне вапно, вівсяне борошно)
3. Визначити оптимальні засоби полегшення періанального болю
4. З'ясувати, як перевірки мінеральної щільності кісткової тканини можуть допомогти у попередженні болю в кістках та утворення тріщин
5. Визначити роль місцевого застосування НПЗЗ у полегшенні болю від ерозій рогівки
6. Дослідити ефективність різних засобів фізичної та трудової терапії у полегшенні болю в суглобах, кістках та спині

### Немовлята

1. Перевірити доцільність використання шкал оцінки болю в немовлят, що мають пов'язки
2. Оцінити безпечність ад'юнктивних засобів, як-от габапентину та засобів для місцевого застосування

### Свербіння

1. Визначити механізми виникнення свербіння в пацієнтів з БЕ та ефективні засоби для його послаблення
2. Вдосконалити засоби послаблення свербіння, що загострюється через вживання опіоїдів

### Кінець життя

1. Визначити, яким чином поєднати паліативний догляд та загальний догляд за пацієнтами з БЕ в кінці життя
2. Визначити оптимальні засоби полегшення болю в кінці життя

Список представляє собою узагальнені категорії пацієнтів; дані, отримані в ході досліджень щодо БЕ можуть бути використані для ширшої категорії пацієнтів

## Абревіатури

КПТ: когнітивно-поведінкова терапія/техніки; CHEOPS: Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale; CRIES: від англ. the Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression and Sleepless pain scale - Шкала «Плач, Потреба у Кисні, Посилені життєві ознаки, Вирази та Біль, що не стихає»; ДБЕ: Дистрофічний бульозний епідермоліз (домінантний та рецесивний тип); ДДБЕ: Домінантний дистрофічний бульозний епідермоліз; ПБЕ: Простий бульозний епідермоліз (базальний та супрабазальний підтип); FLACC: англ. The Face Legs Arms Cry Consolability – «Обличчя, ноги, активність, плач, консолабельність»; ГЕРХ - гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; МБЕ Межевий бульозний епідермоліз (загальний та локалізований); NIPS: Neonatal Infant Pain Scale; NMDA - N-метіл-D-аспартату; НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби; N-PASS: від англ. Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale «Шкала Агітації та Седації Неонатального Болю»; КПА: контрольована пацієнтом аналгезія; PIPP: від англ. Premature Infant Pain Profile «Профіль Болю Немовлят»; РДБЕ: Рецесивний дистрофічний бульозний епідермоліз;

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

## Відомості про авторів

Кеннет Р. Гольдшнайдер (Kenneth R Goldschneider); Центр Управління Болем, відділ анестезіології (педіатрії), Цинциннаті, Огайо, США

Джулі Гуд (Julie Good); Дитяча лікарня ім. Люсіль Пакард, відділ анестезіології (педіатрії), Стенфордський університет, Стенфорд, Каліфорнія, США

Емілі Херроп (Emily Harrop); Хоспіси Хелен та Дугласа, Лікарня Джона Редкліфа в Оксфорді, США

Крістіна Ліоссі (Christina Liossi); Університет Саутгемптон, Саутгемптон, Великобританія, Дитяча лікарня Great Ormond Street, Лондон, Великобританія

Анне Лінч-Джордан (Anne Lynch-Jordan); Центр управління болем та відділ біхевіоральної медицини та клінічної психології, Медичний центр дитячого госпіталю в Цинциннаті, штат Огайо, США

Анна Мартінез (Anna E Martinez); Національний педіатричний центр бульозного епідермоліза, лікарня Great Ormond Street, Лондон, Великобританія

Лінн Г. Максвелл (Lynne G Maxwell); Відділ анестезіології та клінічного догляду, дитяча лікарня Філадельфії, Філадельфія, штат Пенсильванія, США

Денет Станко-Лопп (Danette Stanko-Lopp); Медичний центр дитячого госпіталю в Цинциннаті, штат Огайо, США

## Подяка

Розроблення цієї настанови була підтримана невеликим грантом від DEBRA США для покривання витрат на транспорт, харчування та придбання препаратів для консиліуму, що проводився 4-5 травня 2012 року в Цинциттані, штат Огайо, США. Наступні особи допомагали у розробленні попередніх рекомендацій та змісту цієї публікації: Beverly Inge Walti, Kara Malcolm, Teresa Mingrone, та Stacy Shipley. Подяка висловлюється також клінічним рецензентам, а саме: Anna L.Bruckner, Elizabeth Ely, Kim Hazelbaker, Barbara Hoggart, Richard F. Howard, Anne Lucky, Geraldine Mancuso-Kelly, Elena Pope, Susan Rowe, Alexandra Szabova, Jean Whalen. Подяка висловлюється також членам родин та пацієнтам, що переглянули цю статтю, зокрема Patsy DiGiovanna, Michelle Starkey, Natasha Starkey and \*Brett Kopelan (\*приймав участь у зустрічах-консенсусах). Особлива подяка Andrea Ayers (адміністративний асистент KRG), Brett Kopelan (DEBRA США), Francis Palisso

## Список використаної літератури:

1. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Assessment of mobility, activities, and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 2004, 29:122–127.
2. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C, Paradisi A, Uras C, Zotti P, Castiglia D, Zambruno G, Abeni D: Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2009, 161:869–877.
3. Margari F, Lecce PA, Santamato W, Ventura P, Sportelli N, Annicchiarico G, Bonifazi E: Psychiatric symptoms and quality of life in patients affected by epidermolysis bullosa. J Clin Psychol Med Settings 2010, 17:333–339.

4. Van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, Maathius CG, Jonkman MF: Main problems experienced by children with Epidermolysis Bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venerol* 2008, 88:143–150.
5. Fine J, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G: Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70:1103–1126.
6. Debra International [<http://www.debra-international.org/homepage.html>]
7. Clark E, Burkett K, Stanko-Lopp D: Let Evidence Guide Every New Decision (LEGEND): an evidence evaluation system for point-of-care clinicians and guideline development teams. *J Eval Clin Pract* 2009, 15:1054–1060.
8. Cincinnati Children's Hospital Medical Center: LEGEND documents. 2013. <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidencebased-care/legend/>.
9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009, 64:669–677.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336:924–926.
11. Debra International pain management guidelines page [<http://www.debra-international.org/med-professionals/best-clinical-practice-guidelinesbcpg/pain-management.html>]
12. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC: The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007, 133:581–624.
13. Gerik SM: Pain management in children: developmental considerations and mind-body therapies. *South Med J* 2005, 98:295–302.
14. Green JP, Barabasz AF, Barrett D, Montgomery GH: Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2005, 53:259–264.
15. Palermo TM, Chambers CT: Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach. *Pain* 2005, 119:1–4.
16. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski A, Morely S: Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2, CD003968.
17. Palermo TM, Eccleston C, Lewandowski AS, Williams AC, Morley S: Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents: an updated meta-analytic review. *Pain* 2010, 148:387–397.
18. Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB: Efficacy of cognitivebehavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005, 32:1594–1602.
19. Eccleston C, Williams AC, Morley S: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2, CD007407.
20. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K: Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage* 2006, 31:70–84.
21. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S: Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4, CD005179.

22. Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM, HELPinKIDS Team: Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: a systematic review. *Clin Ther* 2009, 31:S77–S103.
23. Kleiber C, Harper DC: Effects of distraction on children's pain and distress during medical procedures: a meta-analysis. *Nurs Res* 1999, 48:44–49.
24. Liossi C, White P, Hatira P: A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control venepuncture-related pain of paediatric cancer patients. *Pain* 2009, 142:255–263.
25. Malloy KM, Milling LS: The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2010, 30:1011–1018.
- Goldschneider et al. *BMC Medicine* 2014, 12:178 Page 19 of 23  
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178>
26. Hanson MD, Gauld M, Wathen CN, Macmillan HL: Nonpharmacological interventions for acute wound care distress in pediatric patients with burn injury: a systematic review. *J Burn Care Res* 2008, 29:730–741.
27. Liossi C, Franck L: Psychological interventions for acute pediatric pain. In *Clinical Pain Management Acute Pain*. Edited by Macintyre P, Rowbotham D, Walker S. London: Hodder Arnold; 2008:308–323.
28. Hagermark O, Wahlgren C: Treatment of itch. *Semin Dermatol* 1995, 14:320–325.
29. Chida Y, Steptoe A, Hirakawa N, Sudo N, Kubo C: The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 144:1–9.
30. Azrin NH, Nunn RG: Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther* 1973, 11:619–628.
31. Rosenbaum MS, Ayllon T: The behavioral treatment of neurodermatitis through habit-reversal. *Behav Res Ther* 1981, 19:313–318.
32. Ehlers A, Stangier U, Gieler U: Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995, 63:624–635.
33. Hopton A, MacPherson H: Acupuncture for chronic pain: is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analyses. *Pain Pract* 2010, 10:94–102.
34. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H: Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2, CD004843.
35. Bussing A, Ostermann T, Ludtke R, Michalsen A: Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. *J Pain* 2012, 13:1–9.
36. Cordier W, Steenkamp V: Herbal remedies affecting coagulation: a review. *Pharm Biol* 2012, 50:443–452.
37. Kashikar-Zuck S, Lynch AM: Psychological interventions for chronic pain. In *Pain in Children: A Practical Guide for Primary Care*. Edited by Walco GA, Goldschneider KR. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:145–152.
38. Power N, Liossi C, Franck L: Helping parents to help their child with procedural and everyday pain: practical, evidence-based advice. *J Spec Pediatr Nurs* 2007, 12:203–209.
39. von Baeyer CL, Spagrud LJ: Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007, 127:140–150.
40. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B: Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain* 2006, 125:143–157.
41. Goldschneider K, Lucky AW, Mellerio JE, Palisson F, del Carmen Viñuela Miranda M, Azizkhan RG: Perioperative care of patients with epidermolysis bullosa: proceedings of the 5th international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago Chile, December 4–6, 2008. *Pediatr Anaesth* 2010, 20:797–804.



42. Goldschneider KR, Lucky AW: Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:273–282.
43. Steffel J, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC: Cyclooxygenase-2 inhibition and coagulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47:S15–S20.
44. Herod J, Denyer J, Goldman A, Howard R: Epidermolysis bullosa in children: pathophysiology, anaesthesia and pain management. *Paediatr Anaesth* 2002, 12:388–397.
45. Manjushree R, Lahiri A, Ghosh BR, Laha A, Handa K: Intranasal fentanyl provides adequate postoperative analgesia in pediatric patients. *Can J Anaesth* 2002, 49:190–193.
46. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D: A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007, 49:335–340.
47. Desjardins PJ, Norris LH, Cooper SA, Reynolds DC: Analgesic efficacy of intranasal butorphanol (Stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2000, 58:19–26.
48. Kelly RE: Regional anesthesia in children with epidermolysis bullosa dystrophica. *Anesthesiology* 1988, 68:469.
49. Sopchak AM, Thomas PS, Clark WR: Regional anesthesia in a patient with epidermolysis bullosa. *Reg Anesth* 1993, 18:132–134.
50. Yee LL, Gunter JB, Manley CB: Caudal epidural anesthesia in an infant with epidermolysis bullosa. *Anesthesiology* 1989, 70:149–151.
51. Diwan R, Vas L, Shah T, Raghavendran S, Ponde V: Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Paediatr Anaesth* 2001, 11:603–606.
52. Englbrecht JS, Langer M, Hahnenkamp K, Ellger B: Ultrasound-guided axillary plexus block in a child with dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesth Intensive Care* 2010, 38:1101–1105.
53. Doi S, Horimoto Y: Subcutaneous tunnelling of an epidural catheter in a child with epidermolysis bullosa. *Acta Anaesth Scand* 2006, 50:394–395.
54. Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT, Singla N, Manvelian G, EREM Study Group: Forty-eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-release epidural morphine formulation. *Anesthesiology* 2005, 102:1014–1022.
55. Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ: Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *Br J Anaesth* 2009, 103:874–881.
56. Hartrick CT, Hartrick KA: Extended-release epidural morphine (DepoDur): review and safety analysis. *Expert Rev Neurother* 2008, 8:1641–1648.
57. Denyer JE: Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:257–264.
58. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C, American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009, 10:113–130.
59. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofomo C, Schoelles KM: Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 1, CD006605.
60. Katz N, Mazer NA: The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009, 25:170–175.
61. Davies D, Vlaming D, Haines C: Methadone analgesia for children with advanced cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51:393–397.
62. Huh B, Park CH: Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J Anesthesiol* 2010, 58:338–343.
63. Cruciani RA: Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J Pain Symptom Manage* 2008, 36:545–552.

64. Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ, McCarroll BA, Mehta D, Payte JT, Stimmel B, Taylor T, Haigney MC, Wilford BB, Substance Abuse and Mental Health Services Administration: QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* 2011, 30:283–306.
65. Nicholson AB: Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 4, CD003971.
66. Camilleri M: Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:835–842.
67. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ: Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 3, CD007938.
68. Chiu YK, Prendiville JS, Bennett SM, Montgomery CJ, Oberlander TF: Pain management of junctional epidermolysis bullosa in an 11-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 1999, 16:465–468.
69. Gray P, Williams B, Cramond T: Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series. *Pain Med* 2008, 9:371–376.
70. Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Green A, Lucky AW, Azizkhan RG, Murrell DF, Agero AL, Kantor PF, Pope E: Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol* 2010, 27:238–243.
71. Taibjee SM, Ramani P, Brown R, Moss C: Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitriptyline. *Arch Dis Child* 2005, 90:871–872.
72. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, Mueller DW: Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999, 17:288–292.
73. LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ: Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2009, 37:913–917.
74. Watterson G, Howard R, Goldman A: Peripheral opioids in inflammatory pain. *Arch Dis Child* 2004, 89:679–681.
75. Than MP, Smith RA, Cassidy S, Kelly R, Marsh C, Maderal A, Kirsner RS: Use of a keratin-based hydrogel in the management of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Treat* 2013, 24:290–291.
76. Lander JA, Weltman BJ, So SS: EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3, CD004236.
77. Goldschneider et al. *BMC Medicine* 2014, 12:178 Page 20 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178>
77. Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, Hudcova J, Arora Gandhi P, Schumann R: Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12, CD006581.
78. Arbuckle HA: Bathing for individuals with Epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:265–266.
79. Cerio R, Dohil M, Jeanine D, Magina S, Mahé E, Stratigos AJ: Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. *J Drugs Dermatol* 2010, 9:1116–1120.
80. Peterson B, Berman S, Arbuckle A: The effectiveness of saltwater baths in the treatment of patients with epidermolysis bullosa. Poster presented at the 37th Annual Meeting of the Society of Pediatric Dermatology, Baltimore July 7–10, 2011.
81. Wolfe TR, Braude DA: Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics* 2010, 126:532–537.
82. Ezike HA, Odiakosa MC: Oral ketamine for wound care procedures in adult patients with burns. *South Afr J Anaesth Analg* 2011, 17:242–248.
83. Humphries Y, Melson M, Gore D: Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 1997, 18:34–36.
84. Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ: Use of oral ketamine in

- chronic pain management: a review. *Eur J Pain* 2010, 14:466–472.
85. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11, CD003351.
86. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A: Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. *Pain Med* 2009, 10:120–121.
87. Watterson G, Denyer J, Hain R: Skin Symptoms. In *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Edited by Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford, UK: Oxford University Press; 2005:448–459.
88. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM: Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med* 1998, 5:112–117.
89. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995, 141:531–538.
90. Nunn JF, Chanarin I, Tanner AG, Owen ER: Megaloblastic bone marrow changes after repeated nitrous oxide anaesthesia. Reversal with folinic acid. *Br J Anaesth* 1986, 58:1469–1470.
91. Sanders RD, Weimann J, Maze M: Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008, 109:707–722.
92. Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S: Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 3, CD003877.
93. Tyagi P, Dixit U, Tyagi S, Jain A: Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam. *J Clin Pediatr Dent* 2012, 36:383–388.
94. Patterson DR, Ptacek JT, Carrougher GJ, Sharar SR: Lorazepam as an adjunct to opioid analgesics in the treatment of burn pain. *Pain* 1997, 72:367–374.
95. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N: Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol* 2008, 158:1308–1314.
96. Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61:367–384.
97. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ, Schofield OM, Chan O, O'Connor AF, Mayou B, Eady RA, Thompson RP: Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet* 1992, 340:1505–1506.
98. Ergun GA, Lin AN, Dannenberg AJ, Carter DM: Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. A study of 101 patients. *Medicine* 1992, 71:121–127.
99. Marini I, Vecchiet F: Sucralfate: a help during oral management in patients with epidermolysis bullosa. *J Periodontol* 2001, 72:691–695.
100. Buchsel PC: Gelclair oral gel. *Clin J Oncol Nurs* 2003, 7:109–110.
101. Buchsel PC: Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008, 4:1449–1454.
102. Cingi C, Songu M, Ural A, Yildirim M, Erdogmus N, Bal C: Effects of chlorhexidine/benzylamine mouth spray on pain and quality of life in acute viral pharyngitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ear Nose Throat J* 2010, 89:546–549.
103. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition: Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and

- Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, 49:498–547.
104. Nwokediuko SC: Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012, 2012:391631.
105. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 46:147–158.
106. Lai-Cheong JE, McGrath JA: What is Kindler syndrome? *Skinmed* 2011, 9:145–146.
107. Azizkhan RG, Stehr W, Cohen AP, Wittkugel E, Farrell MK, Lucky AW, Hammelman BD, Johnson ND, Racadio JM: Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. *J Pediatr Surg* 2006, 41:55–60.
108. Anderson SH, Meenan J, Williams KN, Eady RA, Prinja H, Chappiti U, Doig L, Thompson RP: Efficacy and safety of endoscopic dilation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:28–32.
109. Mortell AE, Azizkhan RG: Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin* 2010, 28:311–318.
110. Dohil R, Aceves SS, Dohil MA: Oral viscous budesonide therapy in children with epidermolysis bullosa and proximal esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 52:776–777.
111. Hsieh CH, Huang CJ, Lin GT: Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica. *BMC Dermatol* 2006, 6:2.
112. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA: Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010, 64:944–955.
113. Hanson S, Bansal N: The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: an outcome audit. *Paediatr Nurs* 2006, 18:24–28.
114. Shah N, Freeman E, Martinez A, Mellerio J, Smith VV, Lindley KJ, Sebire NJ: Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. *J Clin Pathol* 2007, 60:843–844.
115. Gupta PJ, Heda PS, Shrirao SA, Kalaskar SS: Topical sucralfate treatment of anal fistulotomy wounds: a randomized placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2011, 54:699–704.
116. Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999, 135:529–532.
117. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A: Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2, CD003431.
118. Poh A, Tan KY, Seow-Choen F: Innovations in chronic anal fissure treatment: a systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2010, 27:231–241.
119. Khan MT: Podiatric management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:325–333.
120. Thastum M, Herlin T, Zachariae R: Relationship of pain-coping strategies and pain-specific beliefs to pain experience in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 53:178–184.
121. Terrill PJ, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA: The surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa (excluding the hand). *Br J Plast Surg* 1992, 45:426–434.
122. Maritsi D, Martinez AE, Mellerio JE, Eleftheriou D, Pilkington CA: An unusual case of epidermolysis bullosa complicated by persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; lessons to be learned. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011, 9:13.
123. Gubinelli E, Angelo C, Pacifico V: A case of dystrophic epidermolysis bullosa improved with etanercept for concomitant psoriatic arthritis. *Am*

- J Clin Dermatol 2010, 11:53–54.
124. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, Mellerio JE, Martinez AE: Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2006, 154:959–962.
125. Martinez AE, Mellerio JE: Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 2010, 28:353–355.
126. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, Tang JY, Doernbrack C, Arbuckle HA, Berman S, Kent K, Bachrach LK: Correlates of low bone mass in children Goldschneider et al. BMC Medicine 2014, 12:178 Page 21 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178> with generalized forms of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2011, 65:1001–1009.
127. Lacativa PG, Farias ML: Osteoporosis and inflammation. Arq Bras Endocrinol Metabol 2010, 54:123–132.
128. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I: Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. Gut 2008, 57:684–694.
129. Levis S, Theodore G: Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. J Manag Care Pharm 2012, 18:S1–15. discussion S13.
130. Noguera A, Ros JB, Pavía C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, González E: Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2003, 16:529–536.
131. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK: Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. J Pediatr Endocrinol Metab 2003, 16:887–892.
132. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML: Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. Calcif Tissue Int 1996, 58:166–169.
133. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, American College of Physicians, American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel: Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007, 147:478–491.
134. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, Devries DT, Suchindran C: Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Am J Ophthalmol 2004, 138:254–262.
135. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT: Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 2010, 28:143–152.
136. Watson SL, Lee MH, Barker NH: Interventions for recurrent corneal erosions. Cochrane Database Syst Rev 2012, 9, CD001861.
137. Turner A, Rabiou M: Patching for corneal abrasion. Cochrane Database Syst Rev 2006, 2, CD004764.
138. Calder LA, Balasubramanian S, Fergusson D: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for corneal abrasions: meta-analysis of randomized trials. Acad Emerg Med 2005, 12:467–473.
139. Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, Caddell K, Johnston C, Taddio A: Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). Early Hum Dev 2014, 90:189–193.
140. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, Taddio A: The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. Clin J Pain 2014, 2014:238–243.
141. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG: Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. J Perinatol 2008, 28:55–60.
142. Krechel SW, Bildner J: CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. Paediatr Anaesth 1995, 5:53–61.

143. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C: The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993, 12:59–66.
144. Manworren RC, Hynan LS: Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale. *Pediatr Nurs* 2003, 29:140–146.
145. Gill AM, Cousins A, Nunn AJ, Choonara IA: Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1996, 30:125–129.
146. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E: The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987, 42:1316–1320.
147. Lynn AM, Slattery JT: Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987, 66:136–139.
148. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1–pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth* 1997, 7:5–11.
149. Yamada J, Stinson J, Lamba J, Dickson A, McGrath PJ, Stevens B: A review of systematic reviews on pain interventions in hospitalized infants. *Pain Res Manag* 2008, 13:413–420.
150. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, Ohlsson A: Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child* 2010, 95:406–413.
151. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Anand KJ, Engberg S: Oral sucrose and “facilitated tucking” for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012, 129:299–308.
152. Mellerio JE, Weiner M, Denyer JE, Pillay EI, Lucky AW, Bruckner A, Palisson F: Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the II<sup>nd</sup> International Symposium of Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol* 2007, 46:795–800.
153. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A: Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth* 2010, 20:183–194.
154. MacDonald N, MacLeod SM: Has the time come to phase out codeine? *CMAJ* 2010, 182:1825.
155. Allegaert K, Naulaers G: Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth* 2010, 20:972–973.
156. Saroyan JM, Tresgallo ME, Farkouh C, Morel KD, Schechter WS: The use of oral ketamine for analgesia with dressing change in an infant with epidermolysis bullosa: report of a case. *Paediatr Dermatol* 2009, 26:764–766.
157. Jevtovic-Todorovic V: Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011, 24:395–399.
158. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Cause-specific risks of childhood death in epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008, 152:276–280.
159. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF: Long-term follow-up of patient with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012, 167:374–382.
160. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, Hogan P, Orchard D, Murrell DF: Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian epidermolysis bullosa registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 2010, 146:635–640.
161. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C: Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:203–211.
162. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, Devries DT, Suchindran C: Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from

- renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis* 2004, 44:651–660.
163. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C: The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008, 159:677–682.
164. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Laryngoscope* 2007, 117:1652–1660.
165. Craig F, Abu-Saad Huijjer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, Zernikow B: IMPaCCT: standards of paediatric palliative care. *Eur J Pall Care* 2007, 14:1–7.
166. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care: Palliative care for children. *Pediatrics* 2000, 106:351–357.
167. World Health Organization Definition of Palliative Care. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
168. Mallipeddi R: Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27:616–623.
169. World Health Organization: WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2012.
170. Mercadante S: Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007, 11:823–830.
171. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J: Opioid rotation in patients with cancer pain: a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996, 78:852–857.
172. Quigley C: Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 3, CD004847.
173. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G: Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003, 8:149–154.
174. McNicol ED, Carr DB, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 8, CD006146.
175. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS: Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982, 71:539–542.
- Goldschneider et al. *BMC Medicine* 2014, 12:178 Page 22 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178>
176. O'Neil B, Lucas C, Gannon C: Use of a subcutaneous syringe driver in epidermolysis bullosa. *Palliat Med* 2001, 15:77–78.
177. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gaertner J, Sabatowski R: Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005, 8:743–750.
178. Reymond L, Charles MA, Bowman J, Treston P: The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients. *Med J Aust* 2003, 178:486–489.
179. Association of Paediatric Palliative Medicine: Master Formulary. Available at: [http://www.appm.org.uk/resources/APPM\\_Master\\_Formulary\\_2012\\_2nd\\_edition.pdf](http://www.appm.org.uk/resources/APPM_Master_Formulary_2012_2nd_edition.pdf).
180. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S: Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008, 35:307–313.
181. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Mangione S, Casuccio A: The use of opioids for breakthrough pain in acute palliative care unit by using doses proportional to opioid basal regimen. *Clin J Pain* 2010, 26:306–309.
182. Zeppetella G, Davies AN: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10, CD004311.
183. Nischler E, Diem A: Pruritis in epidermolysis bullosa. *In Life with Epidermolysis Bullosa: Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.*

- Edited by Fine JD, Hinter H. Austria: Springer-Verlag/Wein; 2008:233–240.
184. Jeffry J, Seungil K, Chen ZF: Itch signalling in the nervous system. *Physiology* 2011, 26:286–292.
185. Raap U, Stander S, Metz M: Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, 11:420–427.
186. Goutos I, Eldardiri M, Khan AA, Dziwulski P, Richardson PM: Comparative evaluation of antipruritic protocols in acute burns. The emerging value of gabapentin in the treatment of burns pruritis. *J Burn Res* 2010, 31:57–63.
187. EB Nurse. Itching [<http://www.ebnurse.org/index.php?id=64>]
188. Ahuja RB, Gupta R, Gupta G, Shrivastava P: A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011, 37:203–207.
189. Hundley JL, Yosipovitch G: Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50:889–891.
190. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S: Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003, 25:288–291.
191. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Joshi SV: Psychiatric medications for the treatment of pruritis. *Psychosom Med* 2007, 69:970–978.
192. Zylicz Z, Krainik M: Serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants in the treatment of chronic pruritus. *Pruritus* 2010, 3:301–306.
193. Calikoglu E, Anadolu R: Management of generalized pruritus in dominant dystrophic epidermolysis bullosa using low-dose oral cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 2002, 82:380–382.
194. Jones EA: Pruritus and fatigue associated with liver disease: is there a role for ondansetron? *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9:645–651.
195. Deshpande PV: Ondansetron for paediatric uraemic pruritus: a case report. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:694–696.
196. Murphy M, Reaich D, Pai P, Finn P, Carmichael AJ: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of ondansetron in renal itch. *Br J Dermatol* 2003, 148:314–317.
197. Tey HL, Yosipovitch G: Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol* 2011, 165:5–17.
198. Ahuja RB, Gupta GK: A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus.