

Управління хронічним болем Клінічна настанова, основана на доказах

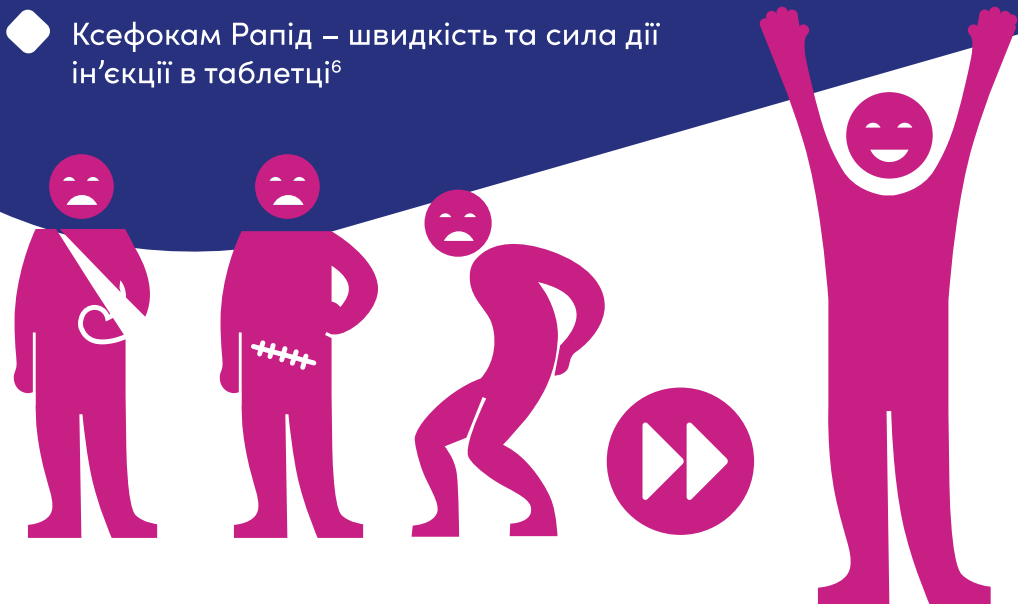
*Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 06.03.2023 №461/21-23*

ШВИДКЕ керування болем¹⁻³

Ксефокам

лорноксикам

- ◆ Оригінальний⁴ НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення⁵
- ◆ Ксефокам Рарід – швидкість та сила дії ін'єкції в таблетці⁶



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам.

Діюча речовина. Лорноксикам. Лікарська форма. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксики. Код АТХ M01A C05. Показання. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. Протипоказання. Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперуричність до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсалицилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкової кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активно рецидивна виразка шлунка/кровоотеча або рецидивуюча виразка шлунка / кровоотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, ІІ тримістр вагітності. Фармакологічні властивості. Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгезичними та протизапальними властивостями, належить до класу оксиків. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. Побічні реакції. Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короточасний головний біль, запаморочення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Аустрія GmbH, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: Ксефокам® Рарід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда GmbH, місце виробництва Ортенбург, Німеччина. Р. п. МОЗ України. NoUA/2593/03/01, NoUA/2593/02/01, NoUA/10245/01/01, NoUA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Nordholf S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 3. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат. 4. Rx index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця. В.П. Черниха. 2-е вид. доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2017. – (B48) с. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 6. Radolf-Welle S et al. Clin Drug Invest 2008;28(6):345-351.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

Управління хронічним болем

Клінічна настанова, основана на доказах

*Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 06.03.2023 №461/21-23*

Хронічний больовий синдром ускладнює перебіг багатьох захворювань, спричинюючи страждання через зниження фізичної активності. Адекватне лікування важливе для суттєвого поліпшення якості життя пацієнтів. Група вітчизняних фахівців створила оновлену версію настанови з управління хронічним болем (що є адаптацією відповідного керівництва Шотландської міжуніверситетської мережі з розроблення клінічних настанов (SIGN, 2019) і ґрунтується на даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. До вашої уваги представлено частину цього рекомендаційного документа, яка саме присвячена фармакологічним і психотерапевтичним методам лікування дорослих пацієнтів, які потерпають від хронічного болю.

1. Вступ

1.1 Потреба в настанові

Хронічний біль є основною клінічною проблемою: по всій Європі близько 18 % населення нині страждає від помірної до важкого хронічного болю [1].

Це значно впливає на якість життя, внаслідок чого виникає істотне страждання і неспроможність [2–4]. Хоча в багатьох випадках вважається, що лікування малоімовірне, вплив на якість життя, настрої і функціонування можуть бути значно зменшені завдяки відповідним заходам. Хронічний біль не тільки чинить вплив на потерпілих осіб і їх сім'ї, він також призводить до значних економічних витрат. Наприклад, витрати лише через біль у спині оцінювали у 12 млрд фунтів на рік у Великій Британії 1998 року, а біль, спричинений артритом, — близько 2,5 % від валового національного продукту Західних націй [5, 6].

У той час як частині пацієнтів потрібен буде доступ до спеціалістів вторинного і третинного рівнів медичної допомоги, більшість пацієнтів лікуватиметься в громаді або на рівні первинної медичної допомоги. Дуже важливо, щоб лікарі загальної практики (ЛЗП) і інші фахівці в галузі охорони здоров'я мали найкращі серед можливих ресурсів і підтримку для ведення таких пацієнтів у належний спосіб і засоби для доступу до відповідного спеціалізованого фахівця в разі потреби. У Шотландії є докази широкої зміни в практиці надання клінічних послуг і забезпечення ресурсів, із загальним недоліком знань про хронічний біль і варіанти управління ним, які є можливими [7].

Перелік скорочень

ТПП	— терапія прийняття і прихильності	НКСП	— найменша квадратична середня різниця
БНФ	— Британський національний формуляр	ДП	— дозвіл на продаж
ПКБ	— перевірка короткочасних болей	ВОУ	— втручання на основі усвідомленості
ПТ	— поведінкова терапія	ЗСОУ	— зниження стресу на основі усвідомленості
КПТ	— когнітивно-поведінкова терапія	МОР	— μ -опіоїдний рецептор
ДІ	— довірчий інтервал	БПБ	— багатовимірна перевірка болю
ХБП	— хронічний біль у попереку	МТ	— мануальна терапія
ПВПО	— поточний вимір передозування опіоїдами	МОТ	— множинна оцінка технологій
ЦОГ	— циклооксигеназ	НІДЗД	— Національний інститут досягнень здоров'я і догляду
КТ	— когнітивна терапія	НСП	— негативне співвідношення правдоподібності
ЦИПД	— цитохром P450 2D6	КНЛ	— кількість, необхідна для лікування
ЕМГ	— електроміографія	НПЗП	— нестероїдні протизапальні препарати
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт	ОА	— остеоартрит
ЗМР	— Загальна медична рада	СР	— співвідношення різниць
ЛЗП	— лікар загальної практики	ІРО	— інструмент ризиків опіоїдів
ОВІПБ	— отримання відповідної інформації про послуги стосовно болю в Шотландії	ЗВПЗ	— загальне враження пацієнта від змін
ТНГ	— трінітрогліцерин	ПГН	— постгерпетична невралгія
ВІЛ	— вірус імунодефіциту людини	ПСП	— позитивне співвідношення правдоподібності
ЯЖПЗ	— якість життя, пов'язана зі здоров'ям	ПУБ	— програма управління болем
ІМВОБКВ	— ініціатива по методах вимірювання і оцінці болю в клінічних випробуваннях	ННБ	— навчання нейрофізіології болю
ЛТНР	— лазеротерапія низького рівня	ЯЖ	— якість життя
ОСПН	— останнє спостереження, перенесене наперед		

РКД	— рандомізоване контрольоване дослідження	ІЗЗСН	— інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну
OIRM	— опитувальник щодо інвалідності Роланда-Морріса	СООПБ	— скринінгова і опіюдна оцінка пацієнтів із бо- лем
ВР	— відносний ризик	ПХП	— підсумок характеристик продукту
САМ	— S-аденозилметионін	СРЛ	— саморегульоване ліку- вання
СВ	— стандартне відхилення	СІЗЗС	— селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
КФ-36	— коротка форма з 36 пи- тань	ТЦА	— трициклічний антиде- пресант
ШММР- НКП	— Шотландська міжуні- верситетська мережа з розроблення настанов з клінічної практики	ЕСНШ	— електростимуляція нер- вів через шкіру
ШМК	— Шотландський медич- ний консорціум	ВАШ	— візуальна аналогова шкала
ССР	— стандартизована се- редня різниця	ЗСР	— зважене середнє розхо- дження
СМТ	— спінальна маніпуля- ційна терапія		

Широкий діапазон обох медикаментозних і немедикаментозних методів управління доступний для хронічного болю. Завдання полягає в тому, щоб зрозуміти розлогі опубліковані докази для різних методів лікування і визначити, коли і де використовувати їх для досягнення найкращих довгострокових результатів для пацієнта.

Слід сподіватися, що ця настанова, основана на доказах, надасть інформацію, необхідну для поліпшення клінічних результатів і якості життя пацієнтів із хронічним болем.

1.2 Компетенції настанови

1.2.1 Загальні цілі

Дана настанова містить рекомендації, основані на наявних доказах для кращої практики щодо оцінювання та ведення дорослих із хронічним доброякісним та онкологічним болем у неспеціалізованих установах.

Це не поширюється на:

- інтервенції, які надають тільки на рівні вторинної медичної допомоги;
- лікування хворих із головним болем (див. ШММРНКП 107, Діагностика і лікування головного болю у дорослих) [8];
- дітей. У той час як хронічний біль виникає у дітей, деякі з варіантів лікувань відрізняються від таких у дорослих, а також докази щодо педіатричної популяції не були включені до цього керівництва.

- основні умови. Хронічний біль викликаний багатьма основними умовами. Лікування цих умов не є предметом цього керівництва, тому стратегії пошуку були обмежені лише лікуванням хронічного болю, а не конкретних умов.

Ключові питання, які використовувались для розроблення настанови, можна знайти в Додатку 1. Рекомендації ШММРНКП з інших актуальних питань можна знайти на веб-сайті: www.sign.ac.uk [8–12].

1.2.2 Цільові користувачі настанови

Ця настанова буде становити особливий інтерес для всіх фахівців у галузі охорони здоров'я, залучених до оцінювання та ведення пацієнтів із хронічним болем, зокрема для лікарів загальної практики, фармацевтів, анестезіологів, психологів, психіатрів, фізіотерапевтів, ревматологів, терапевтів, медсестер, пацієнтів, надавачів послуг і громадських організацій, зацікавлених питанням хронічного болю.

1.3 Визначення

У цій настанові хронічний біль визначається як біль, який тривав понад 12 тижнів.

Неспеціалізована установа — будь-яка установа, де навчання і інфраструктура спеціально не призначені для лікування хронічного болю.

Зокрема, це може охоплювати управління в громаді, первинну медичну допомогу або вторинну медичну допомогу.

1.4 Звітність у випробуваннях болю

Труднощі у звітності роблять інтерпретацію доказової бази складною. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає біль як «неприємний сенсорний або емоційний досвід, пов'язаний із фактичним або потенційним пошкодженням тканин, або описаний у термінах такого пошкодження» [13].

Хронічний біль є складним явищем, із подальшими труднощами для його оцінювання та управління як у клінічних випробуваннях, так і в рутинній клінічній практиці. Це ускладнюється ще й тим, що навіть в одному і тому самому стані у пацієнтів можуть бути досить різні механізми болю. Хоча зміни в обробці периферичного болю можуть переважати в одного пацієнта, центральні зміни можуть бути набагато важливішими у наступного пацієнта [14–16].

Хоча конкретне лікування може діяти дуже ефективно в одного пацієнта, воно може не працювати взагалі в іншого пацієнта. У клінічних дослідженнях, якщо немає ретельної оцінки синдрому хронічного болю у кожного пацієнта, потенційно корисні методи лікування можуть бути відкинуті як неефективні, якщо розглядати середню відповідь. Навіть якісні подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження з достатньою потужністю не можуть забезпечити найкращий підхід для розроблення надійної доказової бази для лікування болю [17–19].

Ці обмеження були визнані на міжнародному рівні, що спонукало до розробки Ініціативи щодо методів вимірювання та оцінювання болю в клінічних дослідженнях (IMMPACT, www.immpact.org) 2002 року.

Для оптимізації дизайну досліджень, що вивчають хронічний біль, необхідно враховувати низку чинників. Вони включають відбір пацієнта (діагностика болю, тривалість, інтенсивність) та розмір вибірки, різні фази дослідження (наприклад, розширена участь) і тривалість дослідження, групи лікування (зокрема, активний

та неактивний плацебо порівняння), стратегії дозування (фіксоване проти гнучкого) та тип випробування (наприклад, паралельний, перехресний) [17, 20, 21].

Для порівняння між дослідженнями IMMPACT рекомендує стандартизований підхід до вимірювання результатів [17].

Для адекватного оцінювання результатів рекомендовано чотири ключові області:

1.1. Інтенсивність болю. Числова шкала оцінок 0–10 рекомендована як найбільш практична та чутлива.

2. Фізичне функціонування. Оцінювання за допомогою перевірених анкет для самозвіту, як-от багатовимірний. Рекомендується використовувати шкали інвентаризації болю або короткого інвентаризації болю.

3. Емоційне функціонування. Рекомендується використовувати інвентаризацію депресії Бека та профіль станів настрою.

4. Оцінювання пацієнтом загального покращення. Можна використовувати шкалу глобального враження від зміни пацієнта.

Побічні ефекти та детальну інформацію про набір пацієнтів та прогрес у дослідженні також слід записувати [22, 23]. Хоча значна частина літератури, опублікованої на сьогодні, є надійною базою доказів для цього керівництва, сподіваємося, що майбутні дослідження будуть відповідати рекомендаціям IMMPACT.

На додаток до обмежень оцінки та дизайну випробувань були висловлені занепокоєння щодо того, як методи аналізу можуть або приховувати клінічно важливі позитивні результати, або переоцінювати ефекти лікування.

Якщо розглядати середню відповідь, лікування може виявитися неефективним, тоді як воно може бути ефективним у певній підгрупі пацієнтів, які досліджуються. Отже, може бути корисно аналізувати популяцію тих, хто реагує на конкретне лікування, окремо від тих, хто не реагує [19].

Іншим важливим чинником є те, як під час аналізу розглядаються пацієнти, які вибули до завершення дослідження. Використання методу останнього спостереження (LOCF) для пацієнтів, які вибули, ґрунтується на припущенні, що в рандомізованому контрольованому дослідженні (RCT) виключення відбуватиметься у випадковий спосіб між групами лікування. Активне лікування може бути ефективним знеболювальним засобом, але якщо воно має неприємний профіль побічних ефектів, то в цій групі лікування, ймовірно, випаде не у випадковий спосіб. Тобто показники болю до виключення можуть продемонструвати ефективність, але в клінічній практиці це лікування навряд чи переноситься. Більшість РКД використовують метод імпутації LOCF, і тому потенційно можуть переоцінювати ефект лікування [24].

Хоча існує низка якісних систематичних оглядів і метааналізів, які забезпечують доказову базу для лікування пацієнтів із хронічним болем, наявні певні обмеження в опублікованій літературі. Це було взято до уваги групою з розроблення настанов при оцінюванні доказів, і, якщо мали потенційні сумніви, рекомендації відповідно знижували.

1.5 Заява про наміри

Ця рекомендація не призначена для тлумачення або використання як стандарт огляду. Стандарти надання медичної допомоги визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для окремого випадку, і можуть змінюватися в міру розвитку наукових знань і технологій, а також вдосконалення моделей лікування.

Дотримання рекомендацій не забезпечить успішний результат у кожному випадку, і їх не слід тлумачити як включення всіх належних методів догляду або виключення інших прийнятних методів догляду, спрямованих на ті самі результати. Остаточне рішення має приймати відповідний(і) медичний(і) працівник(-и), відповідальний(і) за клінічні рішення щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування. Це судження має бути прийняте лише в процесі спільного прийняття рішення з пацієнтом, що охоплює доступні варіанти діагностики та лікування. Проте рекомендується, щоб значні відхилення від національних або будь-яких місцевих рекомендацій, що випливають із них, були повністю задокументовані в медичній документації пацієнта на момент прийняття відповідного рішення.

1.5.1 Обґрунтування рекомендацій

Рекомендації в цій настанові ґрунтуються на найкращих клінічних доказах. Деякі рекомендації можуть стосуватися лікарських засобів, які призначають за межами реєстраційного посвідчення (РП), також відомого як ліцензія на продукт. Це як використання «off label».

Ліки можуть бути призначені «off label» за таких обставин:

- для показань, не зазначених у реєстраційному посвідченні;
- для введення іншим шляхом;
- для введення іншої дози;
- для іншої групи пацієнтів.

Неліцензований лікарський засіб — це ліки, які не мають РП для лікарського застосування у людей. Як правило, використання лікарських засобів «off label» стає необхідним, якщо клінічна потреба не може бути задоволена ліцензованими лікарськими засобами в межах ліцензії на маркетинг. Таке застосування має підкріплюватися відповідними доказами та досвідом.

Рекомендації щодо призначення ліків «off label»:

- бути впевненим, що таке використання краще відповідатиме потребам пацієнта, ніж дозволена альтернатива (якщо така існує);
- бути впевненим, що є достатні докази / досвід застосування ліків, щоб підтвердити їх безпеку та ефективність, шукати необхідну інформацію з відповідних джерел;
- записати до медичної карти пацієнта призначені ліки та, якщо вони не дотримуються загальноприйнятої практики, причини вибору;
- бере на себе відповідальність за призначення ліків і нагляд за пацієнтами, зокрема моніторинг дії ліків.

Лікарі, які не призначають ліки, мають переконатися, що вони ознайомлені із законодавчою базою та своїми професійними стандартами виписування ліків.

2. Основні рекомендації

Наступні рекомендації були виділені групою з розроблення настанови як основні клінічні рекомендації, які повинні бути пріоритетними для реалізації. Ступінь рекомендації належить до сили підтверджувальних доказів, на яких вона ґрунтується (таблиця). Він не відображає клінічну важливість рекомендації.

2.1 Оцінка і планування догляду

Коротка історія, експертиза та біопсихосоціальне оцінювання, визначення типу болю (нейропатичний / ноцицептивний / змішаний), ступеня тяжкості,

Таблиця. Шкала рівнів доведеності і градації рекомендацій
Рівні доказів

1++	Високоякісний метааналіз, систематичні огляди РКД або РКД із дуже низьким ризиком помилки
1+	Правильно проведений метааналіз, систематичні огляди, або РКД із низьким ризиком помилки
1-	Метааналіз, систематичні огляди або РКД із високим ризиком помилки
2++	Високоякісні систематичні огляди типу «випадок-контроль» або когортних досліджень. Високоякісні дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки або помилки і високою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку
2+	Правильно проведене дослідження типу «випадок-контроль» або когортне дослідження з низьким ризиком похибки або помилки і середньою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку
2-	Дослідження типу «випадок-контроль» або когортне дослідження з високим ризиком похибки або помилки і значним ризиком відсутності причинно-наслідкового зв'язку
3	Неаналітичні дослідження, наприклад звіти щодо випадку, серії випадків
4	Думка експерта

Ступені рекомендацій

A	- Щонайменше один метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінений як 1++, безпосередньо застосований до цільової популяції <i>або</i> - Сукупність доказів, що складається переважно з даних досліджень, оцінених як 1+, безпосередньо застосованих до цільової популяції, і демонструє загальну узгодженість результатів
B	- Сукупність доказів, зокрема даних досліджень, оцінених як 2++, безпосередньо застосованих до цільової популяції, і демонструє однорідність результатів <i>або</i> - Екстрапольовані дані з досліджень, оцінених як 1++ або 1+
C	Сукупність доказів, зокрема даних досліджень, оцінених як 2+, безпосередньо застосованих до цільової популяції, яка демонструє однорідність результатів
D	- Екстрапольовані дані з досліджень, оцінених як 2++ - Рівень доказів 3 або 4 <i>або</i> - Екстрапольовані дані з досліджень, оцінених як 2+

Основа належної практики

V	Рекомендована належна практика базується на основі клінічного досвіду групи з розроблення настанов
---	--

функціонального впливу і контексту повинні проводитися у всіх пацієнтів із хронічним болем. Це вплине на вибір варіантів лікування для забезпечення максимальної ефективності (*основа належної практики V*).

2.2 Підтримуване самоуправління

Фахівці в галузі охорони здоров'я повинні привчати пацієнтів до залучення ресурсів самодопомоги, визначених і рекомендованих місцевими сервісами з роботи з болем, як корисного помічника у будь-який момент протягом усього шляху пацієнта. Самолікування може бути використане з ранньої стадії болю до використання його як частини стратегії управління болем у довгостроковій перспективі (*основа належної практики V*).

2.3 Фармакологічне управління

Пацієнти, які використовують анальгетики, щоб управляти хронічним болем, повинні проходити огляд принаймні раз на рік, і частіше, якщо змінюються ліки або болювий синдром і/або основні супутні захворювання (*основа належної практики V*).

Сильні опіоїди слід розглядати як варіант для полегшення болю у пацієнтів із хронічним болем у спині або остеоартритом, і їх прийом подовжується лише за наявності постійного болю. Регулярний огляд є необхідним (*ступінь рекомендації B*).

Направлення спеціаліста або рекомендації повинні бути розглянуті, якщо є побоювання з приводу швидкого підвищення дози при триваючому неприйнятному знеболенні, або якщо потрібна доза, еквівалентна >180 мг/день морфіну (*ступінь рекомендації D*).

2.4 Психологічні інтервенції

Направлення до програми управління болем слід розглядати для пацієнтів із хронічним болем (*ступінь рекомендації C*). Клініцисти повинні бути інформовані щодо можливості того, що їх власна поведінка і клінічне середовище можуть мати вплив на підсилення марних відповідей (*основа належної практики V*).

2.5 Фізіотерапія

Вправи і лікувальна гімнастика, незалежно від їхньої форми, рекомендуються в лікуванні пацієнтів із хронічним болем (*ступінь рекомендації B*).

Поради, як залишатися активними, повинні бути дані в додаток до фізіотерапії для пацієнтів із хронічним болем у попереку, щоб поліпшити інвалідність в довгостроковій перспективі. Тільки консультація є недостатньою (*ступінь рекомендації A*).

3. Оцінка та планування догляду

3.1 Інструменти оцінювання

Існує однозначна думка, що це хороша практика, щоб оцінити ступінь тяжкості, вплив і тип болю до початку лікування, щоб керувати ним і оцінити успіх [28, 29]. Ніяких доказів не було виявлено, що використання будь-яких оцінок мало якийсь вплив на клінічно значущі результати (*рівень доказів 4*).

У неспеціалізованих закладах є доступними короткі і добре перевірені інструменти для оцінювання болю. Вони передбачають інструменти для вимірювання

тяжкості болю і/або його функціонального впливу, для виявлення нейропатичного болю, а також для прогнозування ризику хронізації при гострих больових проявах.

Одне РКД інструменту STartBack стратифікувало пацієнтів із болем у спині на низький, середній і високий ризик несприятливого прогнозу для інформування та оцінювання результатів лікування [30]. Ті, які із середнім ступенем ризику були направлені на фізіотерапію, а з високим ризиком — спрямовані на фізіотерапію з психологічним доповненням. Зокрема, 60 % пацієнтів у досліджуваній і 58 % у контрольній групі мали хронічний біль. Результат був визначений за використанням балів опитувальника з інвалідності Роланда–Морріса (OIRM), діапазон від 0 (без інвалідності) до 24 (важкої інвалідності). На четвертий місяць досліджувана група повідомила скориговану середню зміну OIRM балів 4,7 (стандартне відхилення [СВ] 5,9) порівняно з контрольною групою (3,0 [СВ 5,9]) із різницею між групами 1,81 (95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,06 до 2,57). Рахунок на 12 місяців був 4,3 (СВ 6,4) порівняно з 3,3 (СВ 6,2), міжгрупова різниця 1,06 (95 % ДІ від 0,25 до 1,86) (*рівень доказів 1++*) [30].

Короткий анамнез, експертиза та біопсихосоціальна оцінка, визначення типу болю (нейропатичний / ноцицептивний / змішаний), ступеня тяжкості, функціонального впливу повинні проводитися у всіх пацієнтів із хронічним болем. Це матиме вплив на вибір варіантів лікування для забезпечення максимальної ефективності (*основа належної практики V*).

3.2 Терміни втручання

Ресурс фахівця для управління хронічним болем є обмеженим і довгі очікування між виникненням болю, діагностикою хронічного болю, перенаправленням і відвідуванням фахівця є спільними.

Перенаправлення слід розглядати, коли лікування у неспеціаліста не є ефективним, хронічний біль погано контролюється, існує значне страждання, і/або вважаються необхідними конкретні втручання фахівця або оцінка (*основа належної практики V*).

У результаті систематичного огляду спостережних досліджень був зроблений висновок, що більш тривалі затримки між перенаправленням до фахівця і його консультацією призводять до погіршення здоров'я і управління болем до часу цієї консультації. Це погіршення починається вже через п'ять тижнів від перенаправлення, є однозначна думка, що затримка більш ніж на шість місяців із медичної точки зору є неприйнятною (*рівень доказів 2++*) [31].

Не було виявлено РКД доказів, що ранній чи пізній початок спеціальних процедур або раннє чи пізнє перенаправлення до фахівця має вплив на результат у пацієнтів із хронічним болем.

3.3 Управління доглядом

Управління доглядом передбачає оцінювання потреб пацієнта, розроблення індивідуального плану допомоги, управління доступом до інших послуг, а також моніторинг і переоцінку потреб [32]. Стратегії управління доглядом використовуються на рівні первинної медичної допомоги для багатьох хронічних захворювань і призначені для поліпшення якості медичної допомоги та використання ресурсів.

У рандомізованому контрольованому дослідженні було вивчено спільну програму з догляду, яка уміщувала клінічну освіту, оцінку пацієнта, освіту, цілепокладання

і двомісячне телефонування команди первинної медичної допомоги, основаної на болю (яка мала мінімальний попередній досвід управління болем), і передачу рекомендацій до лікарів загальної практики. Це втручання призвело до статистично значущого, але невеликого скорочення первинних результатів середніх балів з інвалідності, пов'язаної з болем і депресіями. Кількість пацієнтів з інвалідністю, пов'язаною з болем, зменшилась на 30 % і була клінічно і статистично вище в досліджуваній групі (21,9 % проти 14 % у контрольній групі, $p = 0,04$). Проте це був вторинний результат, і результати не були правильно повідомлені (*рівень доказів 1++*) [33].

Інше РКД вивчало стратегію імплементації з метою сприяння національній настанові для управління болем у спині, із або без мотиваційного консультування від практикуючих медсестер. Це дослідження показало поліпшення в результатах, але вони були незначними, непослідовними і з непереконливим клінічним значенням (*рівень доказів 1+*) [34].

Огляд надання медичної допомоги медсестрою визначив тільки два РКД на рівні первинної медичної допомоги, які були недостатньої якості для надання будь-яких рекомендацій (*рівень доказів 1-*) [35].

Інший огляд показав, що докази використання комп'ютеризованих систем підтримки прийняття клінічних рішень були занадто слабкі, щоб робити будь-які висновки (*рівень доказів 2-*) [36].

Багато досліджень продемонстрували, що інші підходи до управління доглядом є можливими, але зі значними витратами ресурсів і відсутністю ознак клінічно значущого поліпшення результатів.

3.4 Взаємодія пацієнт-спеціаліст

Дослідження показують, що для пацієнтів із хронічним болем особистісно-орієнтовані підходи, участь у процесі прийняття рішень та узгодженість із професіоналами загалом покращують досвід консультацій. Немає якісних доказів, які безпосередньо пов'язують характер взаємодії між медичними працівниками та пацієнтами з результатами в лікуванні хронічного болю.

Спеціальна підготовка фахівців в адаптації цих підходів може поліпшити результати, як-от задоволеність пацієнтів взаємодією, зниження тривожності і зменшення рівнів болю [37–42]. Подальші докази, що ці зусилля та інвестиції призводять до довгострокових результатів поліпшення стану здоров'я, необхідні для їх широкого ухвалення (*рівні доказів 3, 1-, 2+, 1+, 2++*) [43].

Співчутливий, пацієнт-орієнтований підхід до оцінювання та управління хронічним болем, ймовірно, оптимізує терапевтичне середовище і підвищить шанси на успішний результат (*основа належної практики V*).

4. Підтримуване самоуправління

Програми самоуправління є безпечними, низькотехнологічними, на базі громад і доступними інтервенціями, щоб допомогти пацієнтам краще управляти їх станом [44]. Пацієнтська чи непрофесіональна самопомога або самоуправління відрізняються від простої освіти або відпрацювання навичок. Це є структуровані програми, які спрямовані на те, щоб пацієнти могли брати активну участь в управлінні власним хронічним станом [45]. Ці програми загалом освітні, націлені на самоуправління і здійснюються непрофесіоналами. Форма впровадження

Надійний *КОНТРОЛЬ* болю

ФЕНТАВЕРА

фентаніл

- ◆ Для лікування хронічного болю у дорослих та дітей¹⁻²
- ◆ Тривалий контроль над болем (дія пластиру – 72 год)³
- ◆ Індивідуальний підбір доз (25/50/75/100 мкг/год)¹



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ФЕНТАВЕРА 25, 50, 75, 100 мкг/год

Діюча речовина: Фентаніл. Лікарська форма: Пластир трансдермальний з вивільненням 25, 25, 50, 75 або 100 мкг фентанілу за годину. Фармакотерапевтична група: Аналгетики. Опіоїди. Похідні фенілпiperидину. Код АТХ: N02A B03. Фармакологічні властивості: Фентаніл – опіоїдний анагетик, який взаємодіє переважно з μ -рецепторами. Найголовніші терапевтичні ефекти – анальгезія і седатива. Концентрація, що спричиняє опіоїдні небажані ефекти, підвищується при тривалому застосуванні фентанілу. Схильність до розвитку толерантності коливається індивідуально. Показання: Дорослі: Тривале лікування при тяжкому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анагетиків. Діти: Тривале лікування при такому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анагетиків, у дітей з толерантністю до опіоїдів, які застосовують терапію опіоїдами з 2 років. Протипоказання: Надмірна чутливість до активної речовини, сої, арахісу або до будь-якої з допоміжних речовин. Фентаверу не слід застосовувати у таких випадках: гострий або підпороговий біль, осередковані титрування дози не можливі впровадженні короткострокового застосування, а також може виникнути серйозна або небезпечна для життя гіповентиліація, також порушення центральної нервової системи, тяжка депресія дихання. Побічні реакції: Гіперчутливість, анорексія, безсоння, депресія, тривожність, сплутаність свідомості, галюцинації, сонливість, запаморочення, головний біль, тремор, парестезія, кон'юнктивіт, вертіго, серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпертензія, задишка, нудота, блювання, запор, діарея, сухість у роті, біль у животі, біль в опістої, диспепсія, гіпергідроз, свербіж, висип, м'язові спазми, втрата, затримка сечі, втоми, периферичний набряк, астения, нездужання, озноб (розділ скорочено для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: За рецептом. Р. П. МОЗ України: NUA/15831/01/02, NUA/15831/01/03, NUA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 N6. Виробник: Acino AG (випуск серії), Німеччина Луїс Фарма AG (виробництво нерозфасованої продукції, первинна та вторинна упакування, контроль якості та випуск серії), Німеччина. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «Фарма Старт» входять до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція з медичного застосування. Р. П. МОЗ України: NUA/15831/01/02, NUA/15831/01/03, NUA/15831/01/04, NUA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 N6. 2. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. J Pain. 2007 Mar;8(3):167-207. 3. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Harbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin. 2004 Sep;20(9):1419-28. 4. Адаптовано за: Cully L, Carlsson. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review J Pain Res. 2016; 9:315-334. 5. Розробка локального протоколу паліативної медичної допомоги при лікуванні хронічного болювого синдрому (методичні рекомендації) (38.16/79.16) / МОЗ України; центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Київ, 2016. – 38 с. 6. Takahashi M, Ohara T, Yamataka H, Shimada A, Nakahata T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. Palliat Med 2003; 17(8): 673-6.

може бути груповою або індивідуальною, один-на-один, поштою або в електронному вигляді. Істотним компонентом є те, що вони передбачають взаємодію між учасником і викладачем (*рівень доказів 1+*).

Участь у програмі самоуправління була винайдена, щоб зменшити біль (стандартизована середня різниця (ССР) -0,14; 95 % ДІ від -0,23 до -0,04) та інвалідності (-0,17; 95 % ДІ від -0,27 до -0,07) у хворих з артритом до дванадцяти місяців. Щоб визначити ефективність у пацієнтів із хронічним болем у попереку було встановлено недостатньо доказів (*рівень доказів 1+*) [44].

Використання інтернет матеріалів стосовно самопомоги може бути корисним доповненням до медичної допомоги для тимчасового полегшення болю, зниження прогнозованої інвалідності, покращення стану в стресі, адаптації і соціальної підтримки [46–49]. Результати цих досліджень були різноманітні, але загалом поліпшення були невеликими (*рівень доказів 1+*).

Дослідження непрофесіональних самоуправлінських освітніх програм для пацієнтів із різними довгостроковими умовами показали невелике короткострокове поліпшення упевненості учасників щодо управління своїм здоров'ям (ССР -0,3; 95 % ДІ -0,41 до -0,19) і благополуччя (ССР -0,2; 95 % ДІ від -0,3 до -0,1). Не виявлено доказів щодо впливу програм на психологічне здоров'я, симптоми або пов'язану зі здоров'ям якість життя (*рівень доказів 1+*) [45].

Пацієнти вимагають консультацій і конкретних інструкцій щодо підходящих вправ та/або відновлення функціональної діяльності для сприяння активному самоуправлінню. Звичайна порада є недостатньою (*рівень доказів 1+*) [50].

Ресурси самоуправління слід розглядати як доповнення до іншої терапії в лікуванні пацієнтів із хронічним болем (*ступінь рекомендації C*).

Фахівці в галузі охорони здоров'я повинні вказувати пацієнтам на ресурси самопомоги, визначені та рекомендовані місцевими надавачами послуг, як на корисного помічника у будь-який момент протягом усього шляху пацієнта. Самоуправління може бути використане з ранньої стадії болю до використання його як частини стратегії управління болем у довгостроковій перспективі (*основа належної практики V*).

5. Фармакологічні методи лікування

5.1 Введення

Широкий спектр знеболювальних засобів використовується для лікування хронічного болю. У цьому розділі розглянено їх індивідуальне застосування, але існує ціла низка більш загальних аспектів, які також слід брати до уваги.

Анальгетичні етапи знеболювання Всесвітньої організації охорони здоров'я можуть широко використовуватися для лікування гострого і хронічного болю, хоча вони були розроблені і затверджені для лікування болю при онкологічних захворюваннях (рисунок) [51, 52].

Є невелика кількість якісних доказів щодо їх використання за хронічного болю, але вони забезпечують стратегію використання знеболювальних для неспеціалістів. Ретельне оцінювання та діагностика є ключем до ініціації відповідної фармакотерапії. Продовження успіху вимагає регулярного, запланованого повторного оцінювання знеболювання і побічних ефектів. (див. додаток 2 щодо шляхів оцінювання та управління доглядом).



Рисунок. Етапи знеболювання

Адаптовано згідно з World Health Organization. WHO's pain relief ladder. [cited 18 Oct 2013]. URL: www.who.int/cancer/palliative/painladder/en

Існує значна різниця в реакції пацієнта на знеболювання, як із погляду ефективності, так і побічних ефектів [19].

Навіть з однаковим синдромом хронічного болю основна нейробиологія відрізнятиметься між окремими пацієнтами, що матиме вплив на відповідь на знеболювання [16, 54]. Існує також усе більше доказів того, що варіації у відповідях на ліки, пов'язані з генетичними чинниками (наприклад, опіоїди) [55]. Отже, якщо пацієнт або не в змозі терпіти або має недостатнє знеболення ліками, то доцільно розглянути інший агент із того самого класу препаратів.

Варто мати покази, коли слід припинити приймати ліки, зокрема нейропатичних агентів, де є період титрування дози до настання ефекту. Якби не було ніякої відповіді на лікування протягом двох-чотирьох тижнів, після титрування до адекватної дози, у пацієнта навряд чи буде розвиватися відповідь після цього. Невід'ємною частиною успіху є регулярне переоцінювання стану пацієнта і припинення лікування, яке не працює ефективно.

Існує наукова основа для використання поліфармації через складну природу нейробиології болю і докази при гострому болі, де комбінацію анагетиків використовують для поліпшення післяопераційного контролю болю [56]. Кокранівський огляд застосування комбінованої терапії у пацієнтів із нейропатичним болем виявив вагомі докази щодо підвищення ефективності при комбінації двох препаратів, але відсоток невдачі мав тенденцію до підвищення через збільшення побічних ефектів (див. розділ 5.6) [57].

Незалежно від того, яке знеболювання використовується, регулярний огляд і переоцінка для визначення того, що є, як і раніше, ефективність використання конкретних ліків, відіграє важливу роль у забезпеченні постійної високої якості управління хронічним болем.

Пацієнти, які використовують знеболення, щоб управляти хронічним болем, мають проходити огляд принаймні щорічно, і частіше, якщо ліки або больовий синдром та/або основні супутні захворювання змінюються (*основа належної практики V*).

5.2 Неопіодні анагетики (прості і актуальні)

5.2.1 Нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Регулярне лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЛЗ) має помірну сприятливу дію у пацієнтів із неспецифічним боєм у попереку порівняно з плацебо, із загальним поліпшенням близько на 10 %. Ніяких відмінностей не спостерігалось між різними НПЛЗ або між неселективними і селективними (ЦОГ-2) НПЛЗ (*рівень доказів 1++*) [58].

Систематичний огляд шести досліджень, у яких порівнювали різні НПЛЗ із парацетамолом при болю в попереку, виявив тенденцію до більшої ефективності НПЛЗ (об'єднані ССР -0,21; 95 % ДІ -0,43 до 0,02), але це не було визначальним [58]. Одне дуже якісне РКД у межах цього огляду продемонструвало, що НПЛЗ перевершують парацетамол (*рівень доказів 1++*).

Побічні ефекти були більш пов'язані з НПЛЗ, ніж із парацетамолом (ВР 1,76; 95 % ДІ від 1,12 до 2,76).

Лікування НПЛЗ пов'язано з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 1,24; 95 % ДІ від 1,07 до 1,43) [58]. Побічні ефекти були різноманітними і включали біль у животі, пронос, набряк, сухість у роті, висип, запаморочення, головний біль і втому [58–60]. ЦОГ-2 селективні НПЛЗ мали менше побічних ефектів, ніж традиційні НПЛЗ (0,83 ВР, 95 % ДІ від 0,70 до 0,99) (*рівень доказів 1++*) [58].

Шлунково-кишкові (ШК) побічні ефекти є добре відомими ризиками тривалого регулярного лікування НПЛЗ. Це ускладнюється появою нових фактичних даних, які свідчать про підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту і серцевої недостатності.

Ризик розвитку серйозних верхніх ШК проблем суттєво відрізняється між НПЛЗ [61]. Найбільший ризик кровотечі / перфорації верхніх відділів шлунково-кишкового тракту прослідковується у неселективних НПЛЗ; ті, що з тривалим періодом напіврозпаду і повільним вивільненням препаратів.

Високий ризик є у піроксикаму (9,94 ВР, 95 % ДІ від 5,99 до 16,50), за яким слідує напроксен (ВР 5,57, 95 % ДІ від 3,94 до 7,87), тоді як ЦОГ-2 інгібітори, як-от целекоксиб (1,42 ВР, 95 % ДІ від 0,85 до 2,3) пов'язані з найнижчим ризиком (*рівень доказів 2+*) [61].

Метааналіз РКД показав, що тривале регулярне використання ібупрофену, диклофенаку, целекоксибу і еторикоксибу пов'язано з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда та смерті від ішемічної хвороби серця, тоді як це не спостерігалось за напроксеном. У тому самому метааналізі всі НПЛЗ були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності, але не було ніяких доказів підвищеного ризику інсульту (*рівень доказів 1++*) [62].

НПЛЗ слід враховувати при лікуванні пацієнтів із хронічним неспецифічним боєм у попереку (*ступінь рекомендації В*).

Ризики для серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту необхідно брати до уваги при призначенні будь-якого НПЛЗ (*ступінь рекомендації В*).

Додаткові рекомендації щодо застосування НПЛЗ за специфічних умов доступні в посібниках, присвячених ревматоїдному артриті, остеоартриті та подагрі [9, 63–66].

5.2.2 Парацетамол

Існує недостатньо даних, щоб визначити ефективність парацетамолу в лікуванні хворих із генералізованим хронічним боєм у попереку [59, 67]. Парацетамол тріхи

поступається за знеболюванням перед НПЛЗ у хворих з остеопорозом і хронічним болем у спині (ССР 0,3) (*рівень доказів 1++*) [59].

Парацетамол (від 1000 до 4000 мг/добу) показав невелику перевагу порівняно з плацебо при лікуванні хворих із болем при остеоартриті (ОА) коліна і стегна і може розглядатися як доповнення до нефармакологічного лікування [68]. Одне дослідження засвідчило, що висока доза парацетамолу (3900 мг/день) була більш ефективною, ніж плацебо для полегшення болю і поліпшення функціонування у пацієнтів з ОА коліна [68]. НІДЗД радить, що парацетамол може бути відповідним доповненням до іншого лікування, як-от освіта або вправи (*рівні доказів 1++, 4*) [64].

Комбінація 1000 мг парацетамолу і 400 мг ібупрофену значно переважала над регулярною дозою тільки парацетамолу 1000 мг при болю в коліні протягом 13 тижнів, але з підвищеним ризиком розвитку шлунково-кишкової кровотечі (*рівень доказів 1+*) [69].

Парацетамол (1000–4000 мг/добу) слід розглядати окремо або в комбінації з НПЛЗ для управління болем у пацієнтів із тазостегновим або колінним остеоартритом як засіб доповнення до нефармакологічного лікування (*ступінь рекомендації С*).

5.2.3 Нефопам

Докази, визначені при використанні нефопаму при хронічному болю, не є достатніми, щоб підтримати рекомендацію (*рівень доказів 1++*) [70].

5.2.4 Місцеві НПЛЗ

Місцеві НПЛЗ були значно більш ефективними, ніж плацебо для зменшення болю в опорно-руховому апараті [71]. Найкращий доказ був для місцевого диклофенаку при остеоартриті, де кількість, необхідна для лікування (КНЛ), для полегшення болю принаймні на 50 % протягом від 8 до 12 тижнів порівняно з плацебо була 6,4 за розчин диклофенаку (чотири дослідження, $n = 1006$), і 11 за диклофенак гель (чотири дослідження, $n = 2120$). Було неможливо розрахувати КНЛ інших окремих місцевих НПЛЗ порівняно з плацебо. Не було жодної різниці в ефективності в прямому порівнянні місцевого НПЛЗ з пероральним НПЛЗ. Місцеві побічні ефекти (переважно легкі шкірні реакції) частіше виникали у місцевих НПЛЗ порівняно з плацебо або пероральними НПЛЗ, але не було збільшення серйозних побічних ефектів. Шлунково-кишкові побічні ефекти місцевих НПЛЗ не відрізнялися від плацебо, але були менш частими, ніж при пероральних НПЛЗ (*рівень доказів 1++*) [71].

Місцеві НПЛЗ слід враховувати при лікуванні пацієнтів із хронічним болем в опорно-руховому апараті, особливо у пацієнтів, які не переносять пероральні НПЛЗ (*ступінь рекомендації А*).

5.2.5 Місцевий капсаїцин

Місцевий капсаїцин доступний як низькодозований крем (0,025 % або 0,075 %) або у вигляді високодозованого (8 %) пластиру.

Кілька досліджень низькодозованого крему були визначені, але він не має ніяких переваг перед плацебо крему для пацієнтів із нейропатичним болем [72]. Для пацієнтів з остеоартритом три РКД, у межах від чотирьох до дванадцяти тижнів за тривалістю, показали, що низькодозований крем капсаїцину краще, ніж плацебо (*рівні доказів 1++, 1+*) [73].

У дослідженнях пацієнтів із постгерпетичною невралгією (ПН) і пацієнтів із нейропатією від вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), застосування 8 % пластиру

дає значні переваги порівняно з плацебо [74]. У хворих із ПГН КНЛ становило 7 (95 % ДІ від 4,6 до 15) для тих, хто був краще або набагато краще протягом 12 тижнів. У хворих із нейропатією ВІЛ КНЛ становила 5,8 (95 % ДІ від 3,8 до 12) для тих, хто був краще або набагато краще протягом 12 тижнів. Незважаючи на переваги, вартість і залучення фахівця означає, що його варто використовувати, коли інші методи лікування не були успішними (*рівень доказів 1++*).

Місцеві пластирі капсаїцину (8 %) слід враховувати при лікуванні пацієнтів із периферичним нейропатичним болем, коли фармакологічні терапії першої лінії були неефективними або не допускаються (*ступінь рекомендації А*).

5.2.6 Місцевий лідокаїн

Місцевий лідокаїн краще, ніж плацебо при лікуванні пацієнтів із постгерпетичною невралгією ($p = 0,003$) на основі результатів трьох РКД (*рівень доказів 1++*) [75, 76].

Систематичний огляд застосування пластиру лідокаїну для пацієнтів із рефракторним нейропатичним болем (біль не реагує на низку стандартних процедур) показав, що є мало доказів, результати досліджень були суперечливими і не вистачає переконливих доказів, на яких може базуватися рекомендація (*рівень доказів 1+*) [77].

ШМК допускає використання пластиру лідокаїну для пацієнтів із нейропатичним болем, коли фармакологічна терапія першої лінії була неефективною.

Місцевий лідокаїн слід враховувати при лікуванні пацієнтів із постгерпетичною невралгією, якщо фармакологічна терапія першої лінії була неефективною (*ступінь рекомендації В*).

5.2.7 Місцеві засоби, що викликають почервоніння шкіри

Місцеві засоби, що викликають почервоніння шкіри, є більш ефективними, ніж місцеве плацебо для зменшення болю (КНЛ 6,2; 95 % ДІ від 4,0 до 13) у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату (*рівень доказів 1++*) [78].

Місцеві засоби, що викликають почервоніння шкіри, слід розглядати для лікування болю у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, якщо інші фармакологічні методи лікування виявилися неефективними (*ступінь рекомендації В*).

5.3 Опіоїди

5.3.1 Призначення опіоїдів

За останні кілька десятиліть відбулося значне збільшення призначення опіоїдів пацієнтам із хронічним болем, незважаючи на обмежені докази довгострокової ефективності. Міжнародна стурбованість викликана підвищенням рівня смертності, пов'язаної з призначенням опіоїдів, у Сполучених Штатах, Австралії та Європі [197–199]. Це зростання знайшло відображення в Шотландії та Великій Британії [200, 201].

Це спонукало Міжнародну асоціацію з вивчення болю (IASP), щоб зробити заяву про використання опіоїдів у пацієнтів із хронічним болем, у якій робиться висновок, що «середньострокова терапія низькими дозами опіоїдів може відігравати роль у ретельно відібраних пацієнтів із хронічним болем, якою можна керувати в умовах контролю. Однак за тривалого безперервного вживання толерантність, залежність та інші адаптації ставлять під загрозу як ефективність, так і безпеку» [202].

Дані зі Сполучених Штатів вказують на те, що післяопераційне застосування опіоїдів могло сприяти значному зростанню тривалого вживання опіоїдів [203].

Для більшості опіоїдів, які застосовують у клінічній практиці, знеболювальний ефект здійснюється переважно, хоча і не виключно, через μ -опіоїдний рецептор (MOR). Ефективність різних опіоїдів на цей рецептор є різною. Деякі опіоїди, як-от кодеїн, дигідрокодеїн, трамадол і тапентадол, визначають верхні межі доз у Британському національному формулярі (BNF). BNF класифікує кодеїн та дигідрокодеїн як «слабкі опіоїди», а інші часто використовувані опіоїди класифікуються як «сильні». І трамадол, і тапентадол мають додаткову дію на больові системи через норадренергічне (тапентадол) і серотонінергічне пригнічення зворотного захоплення (трамадол [обидва]), що може обмежити подальше підвищення рівня. Ці додаткові дії на больові системи можуть мати переваги при деяких хронічних болях, як-от нейропатичний або змішаний біль. 2014 року уряд Великої Британії перекласифікував трамадол як контрольований препарат Списку 3, а БНФ переніс до категорії сильних опіоїдів (попри його відносно низьку дію на MOR). Сильні опіоїди, які не мають визначених верхніх меж доз у БНФ, включають морфін, діаморфін, гідроморфін, оксикодон, фентаніл, бупренорфін і метадон [204]. Деякі нові препарати (наприклад, трансдермальний пластир) дозволяють дозувати дуже низькі дози з еквівалентним ефектом менш сильнодіючого опіоїду.

Порівнювати дози та переключатися між опіоїдами (слабкими чи сильними) слід з обережністю, оскільки є обмежені докази точності таблиць еквівалентності доз та значні відмінності між різними пацієнтами.

Важливим чинником, який необхідно враховувати при оцінюванні реакції на опіоїди, є те, що деякі опіоїди, зокрема кодеїн, трамадол та оксикодон, піддаються впливу генетичних варіацій у метаболізмі, опосередкованих ферментом цитохрому P450 CYP2D6, що призводить до непередбачуваних реакцій. Оскільки кодеїн є проліками (його основний ефект залежить від метаболізму до морфіну), 5–10 % пацієнтів, які погано метаболізують, відчувають дуже слабку анальгезію, тоді як гіперметаболізатори мають посилений лікарський ефект із підвищеним ризиком серйозних побічних реакцій. Погані метаболізатори, як правило, представники європеїдної раси. Двадцять вісім відсотків осіб із високим рівнем метаболізму є представниками Північної Африки або арабів, і до 10 % – європеїдної раси [205].

2013 року Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних товарів (MHRA) опублікувало вказівки про те, що матері, які годують грудьми, діти віком до 12 років або діти віком до 18 років, які мають проблеми з диханням, не мають вживати кодеїн (див. <https://bnf.nice.org.uk/drug/codeine-phosphate.html>).

Коментар робочої групи: В Україні на момент розроблення цієї клінічної настанови (січень 2023 р.) не зареєстровані лікарські засоби: дигідрокодеїн, тапентадол, діаморфін та гідроморфін.

5.3.2 Ефективність

Систематичний огляд 15 рандомізованих досліджень з розширеною реєстрацією (виключення тих, хто не відповів або специфічне включення тих, хто відповів), показав, що короткочасне (<3 місяців) застосування опіоїдів було ефективним порівняно з плацебо для зменшення болю у пацієнтів із хронічним болем. Зміна показника інтенсивності болю проти вихідного рівня до 12 тижнів призвела до помірного розміру ефекту, SMD -0,416, 95 % ДІ від -0,521 до -0,312.

Більшість досліджень проводили у пацієнтів із хронічним болем у попереку (*рівень доказів 1+*) [206].

Більш недавній систематичний огляд виявив високоякісні докази, що свідчать про те, що опіоїди були пов'язані з невеликими, але статистично значущими покращеннями у 42 дослідженнях, які спостерігали за пацієнтами протягом трьох місяців або довше, інтенсивність болю порівняно з плацебо (-0,69 см за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою, 95 % ДІ від -0,82 до -0,56 см) [207]. Цей огляд також знайшов високоякісні докази з 51 дослідження про те, що опіоїди були пов'язані з невеликим, але значним покращенням фізичного функціонування (2,04 бала за 100-бальною оцінкою фізичного компонента SF-36; 95 % ДІ від 1,41 до 2,68 бала). Було виявлено, що ці покращення подібні до покращень інтенсивності та функціонування, отриманих від інших анагетиків (нестероїдних протизапальних препаратів, трициклічних антидепресантів та протиепілептичних засобів), хоча ці порівняння можуть бути основані лише на доказах низької та середньої якості. Опіоїди частіше, ніж плацебо, були пов'язані з блювотою (5,9 % проти 2,3 % після виключення під час періоду випробування). Загальна медіана спостереження у всіх дослідженнях становила 60 днів (інтерквартильний діапазон 30–84 дні), лише два дослідження тривалості застосування до 12 місяців (*рівень доказів 1++*) [207].

Існує менше досліджень ефективності тривалого вживання опіоїдів (>3 місяці) у пацієнтів із хронічним болем, і не було виявлено жодних досліджень щодо ефективності понад 12 місяців [208–210]. Один метааналіз включав два дослідження із тривалістю понад 12 місяців, у яких повідомлялося про незначні покращення показників фізичного, але не психічного здоров'я (*рівні доказів 1++*, *2++*) [210].

Огляда Cochrane не виявив жодних досліджень високих доз опіоїдів (>200 мг на добу, еквівалентна доза морфіну [MED]) у пацієнтів із хронічним болем, хоча було незрозуміло, чому 200 мг було обрано авторами для визначення високої дози (*рівень доказів 1++*) [211].

Попри значну гетерогенність, чотири дослідження оральних опіоїдів виявили SMD1,55 (95 % ДІ від 0,85 до 2,25) при вираженості хронічного нервового болю через шість місяців, що свідчить про клінічно важливе зниження болю проти вихідного рівня [84]. Був високий відсоток відсіву, що вказує на те, що ті, хто не отримав користі або мали неприпустимі побічні ефекти, рано зникли. Трансдермальні опіоїди показали значне зменшення болю (SMD 7,56; 95 % ДІ 4,65–10,19), хоча це було оснований лише на двох дослідженнях. Оцінки якості життя були обмеженими, без чітких доказів клінічно значущої користі оральних або трансдермальних опіоїдів. Відбулося деяке покращення фізичної функції за допомогою трансдермальних опіоїдів через 12–13 місяців [84]. Дослідження трансдермального бупренорфіну у відносно низькій дозі (20 мкг/год) використовували розширену схему реєстрації та виявили, що 20 мкг/год було ефективним протягом до 12 тижнів порівняно з плацебо з використанням консервативних методів. Із 2012 року виявлено лише один подальший систематичний огляд досліджень трансдермального бупренорфіну: мережевий метааналіз, профінансований виробником, зосереджений на відмінності побічних ефектів порівняно з іншими методами лікування (*рівні доказів 1++*, *1+*) [212].

Додавання опіоїдів короткої дії як рятувального препарату для пацієнтів, які приймають довготривалі опіоїди, не виявило полегшення болю, але частота нудоти (25 %) також не зросла (*рівень доказів 2++*) [92].

Коментар робочої групи: В Україні на момент розроблення цієї клінічної настанови (січень 2023 р.) лікарський засіб бупренорфін у лікарській формі пластир трансдермальний не зареєстрований.

Скелетно-м'язовий біль

Враховуючи конкретні діагнози хронічного болю, є докази помірної ефективності короткострокового (від чотирьох до п'ятнадцяти тижнів) застосування опіоїдів у дослідженнях пацієнтів із хронічним болем у попереку (відношення шансів (OR) 1,91; 95 % ДІ від 1,41 до 2,58) порівняно з іншими втручаннями за результатами досліджень середньої якості (*рівень доказів 1++*) [214].

Не було доказів довготривалого застосування [213]. Невелике зменшення болю було виявлено в дослідженнях тапентадолу середньої якості порівняно з оксикодоном протягом дванадцяти тижнів у пацієнтів із скелетно-м'язовим болем (зниження на 0,24 бала, 95 % ДІ від -0,43 до -0,05, інтенсивність болю проти вихідного рівня за 11-бальною числовою шкалою (NRS) [215]. Він також переносився краще, ніж оксикодон (*рівень доказів 1++*) [215].

Єдине довготривале РКД опіоїдів порівняно з неопіоїдною (наприклад, парацетамолом, НПЗП) анальгезією з первинним результатом через 12 місяців після початку лікування повідомляло про відсутність різниці у функції, пов'язаної з болем, при застосуванні опіоїдів до одного року порівняно з неопіоїдними препаратами; група без опіоїдів повідомила про більше зниження інтенсивності болю (4/10 порівняно з 3,5/10, $p < 0,05$) [216]. Поширеність побічних ефектів, про які повідомлялося при застосуванні опіоїдів, була вдвічі вища, ніж при прийманні неопіоїдних препаратів (середнє 1,8 проти 0,9; 95 % ДІ 0,3–1,5) (*рівень доказів 1+*) [216].

Нейропатичний біль

Комплексний систематичний огляд фармакологічної терапії для пацієнтів із будь-яким типом нейропатичного болю повідомляє про NNT 4,7 (95 % ДІ від 3,6 до 6,7), щоб досягти принаймні 30 % зменшення болю за допомогою трамадолу, і NNT 4,3 (95 % ДІ від 3,4 до 5,8) для сильних опіоїдів (оксикодон або морфін) [217]. Кількість NNH, визначена виключеними з дослідження, становила 12,6 (95 % ДІ від 8,4 до 25,3) для трамадолу та 11,7 (95 % ДІ від 8,4 до 19,3) для сильнодіючих опіоїдів, хоча жодне з досліджень не мало побічних ефектів як первинний результат. Порівняно з іншими методами лікування, огляд дав слабку рекомендацію щодо використання трамадолу як засобу терапії другого ряду (після трициклічних антидепресантів та/або габапентиноїдів) і слабку рекомендацію щодо інших сильних опіоїдів як засобу терапії третьої лінії. Довгострокових досліджень (понад три місяці спостереження) не проводилось [217]. Останні Кокранівські огляди специфічних опіоїдів, які використовують для лікування пацієнтів із нейропатичним болем, також виявили відсутність високоякісних досліджень. Було визначено п'ять РКД на морфін, які використовували протягом семи тижнів, і зроблено висновок, що малий розмір дослідження, ймовірно, переопінів ефект лікування [218]. Було виявлено шість РКД трамадолу, деякі з яких включали пацієнтів із болем при раку. Невеликий розмір вибірки та високий ризик упередженості були визначені

як проблеми з цими РКД [219]. Решта оглядів виявили три або менше РКД, і вони не змогли зробити будь-які висновки через обмеженість доказів (*рівень доказів 1++*) [220–223].

5.3.3 Побічні ефекти

Клінічна ефективність опіоїдної терапії повинна регулярно оцінюватися із чітко визначеними стратегіями припинення, якщо є неадекватне полегшення болю або неприйнятні побічні ефекти (див. додаток 4). Існує перемикання між опіоїдами, якщо початковий вибір опіоїду неефективний, і тим більше, якщо побічні ефекти неприйнятні (див. розділ 5.3.1) (*рівень доказів 1++*) [80].

Опіоїди є одним із небагатьох класів анагетиків, де не завжди існує максимальна рекомендована доза для певних ліків, а також немає узгодженого визначення того, що таке високі дози опіоїдної терапії. Раніше для визначення високодозової терапії використовували дози 120–200 мг, хоча і з обмеженими доказами [96, 97]. Ризик шкоди, схоже, пов'язаний із дозою [208, 209]. Оновлення цих визначень та інших рекомендацій, зокрема Шотландської стратегії лікування хронічного болю, зменшили дозу, при якій потрібна більш інтенсивна оцінка та перегляд (щонайменше раз на рік), оснований принаймні частково на побічних ефектах, причому багато хто рекомендує новий високий ліміт 90 мг або навіть 50 мг (*рівні доказів 2++, 4*) [209, 210, 224–227].

У двох систематичних оглядах переважно розглядали небажані явища, але вони обмежувалися повідомленнями про нудоту, запор та сонливість [92, 93]. Значно менше запорів фіксували при застосуванні трамадолу та фентанілу, ніж інших опіоїдів [92]. Пацієнти, які застосовували оксикодон, відчували більшу сонливість, ніж ті, хто приймав інші опіоїди [92]. Інші поширені побічні ефекти при тривалому застосуванні опіоїдів включають шлунково-кишкові ефекти (запор, нудота, диспепсія), головний біль, втома, млявість, сонливість і ускладнення з боку сечовипускання (затримка, порушення) [84]. Повідомлялося про декілька серйозних побічних ефектів, як-от седація та пригнічення дихання. Побічні ефекти призвели до припинення застосування у 11 % пацієнтів, які приймали слабкі опіоїди, і у 35–39 % — сильні опіоїди (*рівні доказів 2-, 2++*) [84].

Не виявлено жодних РКД, які б оцінювали ризик побічних ефектів, як-от зловживання або звикання, тривалої опіоїдної терапії у пацієнтів із хронічним болем; проте є дані спостережень (*рівень доказів 2++*) [209].

Опіоїдна залежність

У систематичному огляді три дослідження в США виявили, що поширеність опіоїдної залежності варіюється від 3 до 26 % у пацієнтів, які вживали опіоїди для лікування хронічного болю [209]. У двох із досліджень пацієнти мали історію залежності. Інший систематичний огляд виявив широкий діапазон оцінок рівня зловживання опіоїдами, які використовують для лікування пацієнтів із хронічним болем, залежно, серед іншого, від умов дослідження та визначення відміни. Показники зловживання в середньому становили від 8 до 12 % [228]. Останній систематичний огляд, який розглядає лише проспективні дослідження, виявив сукупну захворюваність у 4,7 % формально діагностованих залежності або зловживання після початку лікування опіоїдними анагетиками; це становило 0,7 % у дослідженнях, які вивчали лише сильні опіоїди [229]. Ці результати

були подібними до попереднього систематичного огляду, у якому виявлено, що середня поширеність синдрому опіоїдної залежності становить 4,5 % і середня частота 0,5 % серед тих, хто лікувався від болю сильними опіоїдами (*рівні доказів* 2++, 2+, 3) [230].

Досліджено використання перевірених інструментів або тестування сечі на наркотики для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку зловживання опіоїдами після призначення анагетиків (ятрогенне зловживання опіоїдами) [229]. Систематичний огляд виявив слабкі докази досліджень середньої якості про те, що високі бали у версії 1 скринінгової та опіоїдної оцінки для пацієнтів із болем (SOAPP) підвищують ймовірність будь-якої аберантної поведінки, пов'язаної з наркотиками (відношення позитивних ймовірностей (PLR) 2,90; 95 % ДІ від 1,91 до 4,39) [96]. Низькі оцінки SOAPP версії 1 передбачили помірно знижену ймовірність аберантної поведінки, пов'язаної з наркотиками (негативний коефіцієнт ймовірності (NLR) 0,13; 95 % ДІ від 0,05 до 0,34). Переглянутий SOAPP дав аналогічні результати. Одне неякісне дослідження з використанням інструменту Opioid Risk Tool (ORT) показало, що категоризація пацієнтів як високого або низького ризику сильно впливає на ймовірність майбутньої аберантної поведінки, пов'язаної з наркотиками (PLR 14,3; 95 % ДІ 5,35 до 38,4 і 0,08; 95 % ДІ від 0,01 до 0,62 відповідно). Інструмент скринінгу Current Opioid Measure Measure (COMM) може передбачити слабке збільшення ймовірності поточної аберантної поведінки, пов'язаної з наркотиками (PLR 2,77, 95 % ДІ від 2,06 до 3,72) із високими балами та зниженою ймовірністю за нижчих балів (NLR 0,5; 95 % ДІ від 0,24 до 0,52). Не було жодних вагомих доказів щодо використання скринінгу сечі на наркотики, підрахунку таблеток або програм моніторингу ліків, що відпускаються за рецептом, для виявлення розвитку неправильного використання (*рівень доказів* 2++) [96].

Останній систематичний огляд інструментів для встановлення проблемного використання анагетиків виявив 30 досліджень із низьким та середнім рівнями якості, із 14 інструментів для виявлення поточного або прогнозованого ризику зловживання опіоїдами в майбутньому [231]. Чинники, що потенційно підвищують ризик зловживання, включали попередню історію зловживання психоактивними речовинами, обманювання медичних працівників та використання чужих ліків. Для визначення майбутнього ризику зловживання опіоїдами Анкета знеболювальних препаратів та SOAPP мали найкращі докази, хоча й все ще обмеженої якості. Для виявлення поточного неправильного використання COMM було підтверджено в трьох дослідженнях середньої якості (*рівень доказів* 2+) [231].

Передозування

Ризик передозування може бути більшим для пацієнтів, які приймають вищі дози опіоїдів. Когортне дослідження невеликої кількості пацієнтів, які зазнали передозування, виявили 0,2 % річний ризик у тих, хто приймав морфін < 20 мг/добу, і 1,8 % ризик у тих, хто приймав > 100 мг/добу морфіну [98]. Нещодавнє вживання опіоїдів, що відпускалися за рецептом, було пов'язано з більш високими показниками будь-яких випадків передозування, порівняно з використанням без призначення, (256/100 000 на рік проти 36/100 000) [209].

Цей показник збільшувався при більш високих дозах. Порівняно з вихідним рівнем < 19 мг/добу MED, коефіцієнт ризику (HR) для передозування з MED від

20 до 49 мг/добу становив 1,44 (95 % ДІ від 0,57 до 3,62), а ЧСС для MED > 200 мг/добу становив 2,88 (95 % ДІ від 1,79 до 4,63) (*рівень доказів 2++*) [209].

Інфаркт міокарда

Одне когортне дослідження, визначене в систематичному огляді ризиків опіоїдної терапії, показало, що тривале застосування (принаймні 180 днів протягом 3,5 року) було пов'язане з підвищеним ризиком інфаркту міокарда порівняно з або без тривалого застосування опіоїдної терапії (коригований коефіцієнт захворюваності 2,66; 95 % ДІ від 2,30 до 3,08). Сучасне вживання опіоїдів також було пов'язано з підвищеним ризиком порівняно з невикористанням опіоїдів (OR 1,28, 95 % ДІ від 1,19 до 1,37) (*рівень доказів 2++*) [209].

Ендокринна шкода

Існує ризик ендокринної шкоди, пов'язаної з тривалим вживанням опіоїдів, наприклад еректильна дисфункція та гіпогонадізм [209, 232, 233]. У жінок обсерваційні дослідження виявили від 23 % до 71 % випадків аменореї та зниження лібідо у 61 % до 100 % учасників дослідження тривалий час лікувалися опіоїдами (*рівні доказів 2++, 3*) [234].

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту

Запор є поширеним побічним ефектом опіоїдів. Порівняно з оксикодоном у комбінації з налоксоном та оксикодоном із морфіном, комбінація налоксону мала нижчу частоту запорів (*рівень доказів 1+*) [235].

Опіоїди були пов'язані зі збільшенням частоти блювання порівняно з плацебо в метааналізі 33 РКД із спостереженням через 1–6 місяців (OR 4,12; 95 % ДІ 3,34–5,07) (*рівень доказів 1++*) [207].

Переломи

Обсерваційні дослідження показали, що сучасне вживання опіоїдів пов'язане з підвищеним ризиком переломів стегна, плечової кістки або зап'ястя порівняно з тими, хто не вживає опіоїди (коригований OR 1,27; 95 % ДІ 1,21–1,33). Ризик був найвищим у пацієнтів, які нещодавно почали вживати опіоїди (OR 2,70, 95 % ДІ від 2,34 до 3,13) (*рівень доказів 2++*) [209].

Транспортні аварії

Існують докази великого дослідження типу «випадок-контроль», що пацієнти, які приймають опіоїди > 20 мг на добу MED, мають більший ризик потрапити в аварію під час керування, ніж ті, хто вживають менші дози (OR від 1,21 до 1,42) (*рівень доказів 2++*) [209].

Опіоїди слід розглянути для коротко- та середньострокового лікування ретельно відібраних пацієнтів із хронічним незлоякісним болем, для яких інші методи лікування були недостатніми, а користь може перевищувати ризики серйозної шкоди, як-от залежність, передозування та смерть (*ступінь рекомендації В*).

На початок лікування переконайтеся, що між лікарем і пацієнтом досягнуто згоди щодо очікуваних результатів (див. додаток 4). Якщо її не досягнуто, то має бути заздалегідь узгоджений план щодо зменшення та припинення застосування опіоїдів (*основа належної практики V*).

Усі пацієнти, які приймають неопіоїди, повинні бути оцінені на ранніх термінах після початку лікування із запланованими оглядами. Їх слід переглядати щонайменше щороку або частіше, якщо потрібно. Мета — досягти мінімальної ефективної дози та уникнути шкоди. Цілі лікування можуть включати полегшення болю, функції та якості життя. Слід розглянути питання про поступове раннє зниження до найнижчої ефективної дози або повне припинення (*основа належної практики V*).

Не слід покладатися на наявні нині інструменти скринінгу для отримання точного прогнозу щодо пацієнтів із ризиком розвитку проблемного вживання опіоїдів, але вони можуть мати певну користь як частину ретельної оцінки до або під час лікування (*ступінь рекомендації B*).

Ознаки зловживання, залежності та/або іншої шкоди слід шукати за повторного оцінювання пацієнтів, які вживають сильнодіючі опіоїди (*ступінь рекомендації C*).

Усі пацієнти, які отримують дози опіоїдів > 50 мг/добу еквіваленту морфіну, мають регулярно (принаймні раз на рік) проходити огляд для виявлення нових шкод та поточної ефективності. При дозах > 90 мг/добу еквіваленту морфіну слід звернутися за консультацією або оглядом до фахівця з болю (*ступінь рекомендації D*).

5.4 Ліки проти епілепсії

5.4.1 Габапентин

Використовуючи рекомендації ІМВОБКВ, принаймні помірна користь (зниження болю щонайменше на 30 %) застосування габапентину в дозі щонайменше 1200 мг на добу перевершує плацебо щодо полегшення болю у пацієнтів із постгерпетичною невралгією, болем за діабетичної нейропатії або змішаним невропатичним болем (NNT 6,8; 95 % ДІ від 5,6 до 8,7) [99].

Побічні ефекти виникали значно частіше за габапентину, найчастіше запаморочення (21 %), сонливість (16 %), периферичні набряки (8 %), а також порушення ходи (9 %). Серйозні побічні ефекти (4 %) були не частіше, ніж за плацебо (*рівень доказів 1++*).

Одне РКД продемонструвало зниження болю на 30 %, порівняно з вихідними даними, у 38/75 учасників із фіброміалгією (49 %) досягнення результату від габапентину порівняно з 23/75 (31 %) при плацебо. Відносна користь становила 1,6 (95 % ДІ від 1,1 до 2,4) і NNT — 5,4 (95 % ДІ від 2,9 до 31) (*рівень доказів 1++*) [99].

Габапентин клінічно і статистично перевершує плацебо щодо зменшення болю, що повідомлялося пацієнтами з хронічним болем у жувальних м'язах, жувальною гіпералгезією м'язів і впливом на щоденне функціонування в невеликому РКД (*рівень доказів 1+*) [100].

Габапентин (титрують до щонайменше 1200 мг щодня) слід розглядати при лікуванні пацієнтів із нейропатичним болем (*ступінь рекомендації A*).

5.4.2 Прегабалін

Прегабалін у дозах 300, 450 і 600 мг/добу був ефективним у пацієнтів із різними типами нейропатичного болю. Прегабалін у дозі 150 мг щодня загалом був неефективним [101]. Найнижча КНЛ для кожного стану для полегшення болю принаймні на 50 % проти початкового рівня для 600 мг прегабаліну на добу порівняно з плацебо був: 3,9 (95 % ДІ від 3,1 до 5,1) для пацієнтів із постгерпетичною невралгією; 5,0 (95 % ДІ від 4,0 до 6,6) для пацієнтів із болючою

діабетичною нейропатією; 5,6 (від 3,5 до 14) у пацієнтів із головним нейропатичним боєм; 11 (95 % ДІ від 7,1 до 21) для пацієнтів із фіброміалгією [101]. Вищі показники суттєвої користі (> 50 % полегшення болю) були виявлені у пацієнтів із постгерпетичною невралгією і болочною діабетичною нейропатією, ніж у пацієнтів із головним нейропатичним боєм або фіброміалгією (*рівень доказів 1++*) [101].

Одне РКД виявило, що прегабалін може бути ефективною допоміжною терапією для пацієнтів із хронічним панкреатитом після трьох тижнів лікування, зменшуючи біль на 36 % порівняно з 24 % проти плацебо (95 % ДІ 22 % до 2 %; $p = 0,02$) і покращуючи стан здоров'я, за шкалою щодо загального враження пацієнта від змін (ЗВПЗ) бал відносно групи прегабаліну порівняно з плацебо (44 % проти 21 %; $p = 0,048$) (*рівень доказів 1+*) [102].

Щоденне лікування прегабаліном із дозою 600 мг було припинено через побічні ефекти у 18–28 % пацієнтів [101]. Сонливість, як правило, фіксували у 15–25 % пацієнтів і запаморочення — у 27–46 % [101]. Побічні ефекти, пов'язані зі свідомістю і координацією, як правило, мали місце при використанні прегабаліну, хоча вони не вважаються серйозними, і вони залежать від дози [103]. Гнучка стратегія дозування (150–600 мг на добу на основі клінічної реакції й переносимості) може зменшити частоту припинення, полегшити підвищення кінцевої дози і трохи більше полегшити біль (*рівні доказів 1++, 1+*) [104].

Прегабалін не допомагає в лікуванні пацієнтів із хронічним простатитом, тазовим боєм або нейропатією від ВІЛ [105, 106].

ШМК обмежує застосування прегабаліну для дорослих із периферичним нейропатичним боєм, коли перша і друга лінії фармакологічного лікування виявились неефективними. Лікування пацієнтів із нейропатичним боєм можна знайти в додатку 3.

Прегабалін (титрують до щонайменше 300 мг/добу) рекомендований для лікування пацієнтів із нейропатичним боєм, якщо перша і друга лінії фармакологічного лікування виявились неефективними (*ступінь рекомендації А*).

Прегабалін (титрують до щонайменше 300 мг в день) рекомендується для лікування пацієнтів із фіброміалгією (*ступінь рекомендації А*).

Гнучке дозування може поліпшити переносимість препарату. Відсутність відповіді після відповідної дози протягом декількох тижнів має привести до призначення іншого складу терапії (*ступінь рекомендації В*).

Прегабалін не має дозволу на продаж для лікування пацієнтів із фіброміалгією.

5.4.3 Карбамазепін

У хворих із нейропатичним боєм карбамазепін (у будь-якій дозі) є значно кращим, ніж плацебо, протягом чотирьох тижнів із використанням будь-якого підтвердження покращення лікування (КНЛ 1.7). Випробування, як правило, були не тривалими і з деякими обмеженнями дизайну, зокрема невеликий розмір вибірки. Результати в дослідженнях були подібними, і повідомляли про зменшення болю на 50 % порівняно з вихідним рівнем. Так, 66 % учасників, які приймали карбамазепін, повідомили про побічні ефекти, найбільш поширеними з яких були висипання (*рівень доказів 1++*) [107].

Карбамазепін слід враховувати при лікуванні пацієнтів із нейропатичним боєм. Слід попередньо обговорити потенційні ризики побічних ефектів (*ступінь рекомендації В*).

Потужний *УДАР* по болю

ДОЛОНІКА

оксикодон

- ◆ Доведена ефективність у лікуванні хронічного болю¹⁻³
- ◆ Зручний режим застосування - 2 рази на добу⁴
- ◆ Індивідуальний підбір доз (таблетки 10/20/40/80 мг)⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Долоніка

Діюча речовина: Оксикодон гідрохлорид. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, що містять 10, 20, 40 або 80 мг оксикодону. Фармакотерапевтична група: Анальгетики. Опіоїди. Природні алкалоїди опію. Код АТХ N02A A05. Фармакологічні властивості: Оксикодон проявляє афінність до калпа-, мю- та дельта-рецепторів опіюїду у головному та спинному мозку. Він діє на ці рецептори як агоніст опіюїдів без антагоністичного ефекту. Терапевтичний ефект є переважно знеболювальним та седативним. Порівняно з лікарськими формами оксикодону з негайним вивільненням, які застосовують у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими речовинами, таблетки пролонгованої дії забезпечують полегшення болю протягом значно довшого періоду без зростання частоти небажаних ефектів. Показання: Виражений больовий синдром, що може адекватно контролюватися тільки за допомогою опіюїдних анальгетиків. Протипоказання: Іперчувливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, виражене притуплення функції дихання з гіпоксією та/або гіперкапінею, тяжка хронічна обструктивна захворювання легень, легенева серцево-легенева астма, паралітична кишкова непрохідність, гострий життєвий затримка спорожнення шлунка. Побічні реакції: Різноманітні психологічні небажані реакції, в тому числі зміни настрою (наприклад тривожність, депресія, ейфорія), зміни активності (переважно пригнічення, що інколи супроводжується інертністю, інколи посилення зі збудженням, нервозністю та безсонням) та зміни когнітивної функції (незвичайні думки, сплутаність свідомості, амнезія, окремі випадки розладів мовлення), сонливість, запаморочення, головний біль, загальна слабкість, парестезія, зниження артеріального тиску, що рідко супроводжується такими вторинними симптомами, як посилене сарцебиття, синюха, пригнічення дихання, бронхоспазм, задишка, запор, нудота, блювання, сухість у роті, що рідко супроводжується спрагою та труднощами при ковтанні, такі розлади з боку шлунка та кишечника, як біль у животі, діарея, відрижка, диспепсія, відсутність апетиту, свербіж, ураження шкіри, включаючи висипання, рідко – посилення фоточувливості, в окремих випадках – кропив'янка або експлозативний дерматит, порушення серцевицювання (затримка сечі, але також посилення позивів до сечовипускання), пітливість, озноб (розділ скорочено для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія випуску: За рецептом. Р.П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04. Наказ МОЗ України від 21.03.2019 No 521.2. Виробник: Асіно Фарма АГ, ТОВ "АСІНО УКРАЇНА" та ТОВ "Фарма Старт" входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. Version published: 09 June 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013870.pub2>. 2. Riley J, Bramford R, Draney J. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2015 Feb;49(2):161-72. 3. Hongming Pan, Peng Shen. Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2019 Jun; 98(24): e15505. 4. Інструкція з медичного застосування. Р.П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04; Наказ МОЗ України від 21.03.2019 No 521.2

5.4.4 Інші препарати проти епілепсії

Виявлено небагато доказів із систематичного огляду, що вальпроат натрію є ефективним препаратом першої лінії для лікування пацієнтів із хронічним болем [108].

Систематичний огляд показав, що лакосамід, ймовірно, не буде корисним при лікуванні пацієнтів із нейропатичним болем [109]. Ламотриджин, як було виявлено, не дає ніякої користі при лікуванні пацієнтів із хронічним болем (*рівень доказів 1++*) [110].

Не було знайдено доказів на підтримку використання фенітоїну в лікуванні хворих із нейропатичним болем або при фіброміалгії [111].

Також немає доказів на підтримку використання клоназепаму в лікуванні хворих із хронічним нейропатичним болем або фіброміалгією [112].

Одне РКД леветиретацетаму не показало його клінічну ефективність при лікуванні болю у хворих із полінейропатією [113].

Не знайдено доказів ефективності топірамату для лікування пацієнтів із хронічним болем.

5.5 Антидепресанти

Лікарські засоби, які зміцнюють норадреналін і серотонін або переважно норадреналінові механізми (трициклічні антидепресанти (ТЦА)/інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН)), є більш ефективними, ніж селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), для лікування нейропатичного болю (*рівень доказів 1+*) [114].

Недостатньо даних для виявлення використання антидепресантів у пацієнтів зі скронево-нижньощелепними розладами (*рівень доказів 1++*) [115].

У пацієнтів із хронічним болем, які вживають антидепресанти, слід регулярно проводити огляд й оцінювання постійних потреб, упевнитись, що користь переважала ризики (*основа належної практики V*).

5.5.1 Трициклічні антидепресанти

Немає суттєвої різниці між трициклічними антидепресантами і плацебо для полегшення болю у пацієнтів із хронічним болем у попереку (*рівень доказів 1++*) [60, 116].

Використання ТЦА для лікування пацієнтів із фіброміалгією може поліпшити показники болю (ССР -0,43; 95 % ДІ від -0,55 до -0,30; $p < 0,001$), депресії (ССР -0,26, 95 % ДІ від -0,39 до -0,12; $p < 0,001$), порушення сну (ССР -0,32; 95 % ДІ від -0,46 до -0,18; $p < 0,001$) і пов'язану зі здоров'ям якість життя (ЯЖПЗ) (ССР -0,31; 95 % ДІ від -0,42 до -0,20; $p < 0,001$) (*рівень доказів 1++*) [117].

У пацієнтів із фіброміалгією лікування амітриптиліном було ефективним для зниження болю (ССР -1,64; 95 % ДІ від -2,57 до -0,71; $p < 0,001$), втоми (ССР -1,12; 95 % ДІ від -1,87 до -0,38; $p = 0,003$) і порушення сну (зважене середнє розходження (ЗСР) -1,84; 95 % ДІ від -2,62 до -1,06; $p < 0,001$). Розмір впливу на депресію не був статистично значущим і був невеликим у ЯЖПЗ (*рівень доказів 1++*) [117].

Нортриптилін у поєднанні з морфіном мав обмежену ефективність у лікуванні хворих із попереково-кривовим радикулітом [118]. Це невелике РКД мало дуже високий відсоток недостатнього ефекту. Амітриптилін є більш ефективним, ніж плацебо, для полегшення нейропатичного болю у пацієнтів із хронічним пошкодженням спинного мозку з низьким або високим ступенем депресії [119].

Амітриптилін іноді використовується для лікування пацієнтів із плечовим болем, пов'язаним із повторним використанням, але поки не вистачає надійних доказів на його користь. РКД встановило, що низька доза амітриптиліну не суттєво зменшує біль у руці серед цих учасників, але значно поліпшує функціонування рук і життєздатність (*рівні доказів 1+, 1++*) [120].

Випробування амітриптиліну (25 мг до 125 мг), що виявили > 30 % зниження болю, не продемонстрували ніякого ефекту у пацієнтів із нейропатичним болем, пов'язаним із ВІЛ-інфекцією. Аналіз комбінованих результатів для пацієнтів із боліною діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, болем після інсульту або фіброміалгією показав користь (2,3 ВР 95 % ДІ від 1,8 до 3,1) порівняно з плацебо [121].

У систематичному огляді було зроблено висновок, що амітриптилін є ефективним для меншості пацієнтів (*рівень доказів 1++*).

Коментар робочої групи: В Україні на момент розроблення цієї клінічної настанови (червень 2022 р.) лікарський засіб нортриптилін не зареєстрований.

Трициклічні антидепресанти не повинні використовуватися для лікування болю у пацієнтів із хронічним болем у попереку (*ступінь рекомендації А*).

Амітриптилін (25–125 мг/добу) слід враховувати при лікуванні пацієнтів із фіброміалгією і нейропатичним болем (за винятком нейропатичного болю, пов'язаного з ВІЛ) (*ступінь рекомендації А*).

Може бути доцільно спробувати альтернативні трициклічні антидепресанти, щоб зменшити профіль побічних ефектів (*основа належної практики V*).

5.5.2 Інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну

Є низка доказів, що підтверджують використання 60–120 мг дулоксетину для пацієнтів із хронічним болем у попереку. Середні зміни в КФ-36 тілесних показниках болю під час лікування були 1,36 із плацебо; 1,95 із дулоксетином 60 мг ($p < 0,05$ порівняно з плацебо) і 2,11 із дулоксетином 120 мг ($p < 0,05$ порівняно з плацебо) (*рівень доказів 1+*) [122].

Кілька досліджень і метааналізів підтвердили перевагу дулоксетину в пацієнтів із болем від різних хронічних захворювань. Метааналіз контролю болю при фіброміалгії показав, що лікування за допомогою дулоксетину сприяло кращому контролю болю (на 30 % поліпшення болю; 1,52 ОР; 95 % ДІ від 1,24 до 1,86; $p < 0,0001$ порівняно з плацебо на 50 % поліпшення болю, 1,60 РР; 95 % ДІ від 1,22 до 2,10; $p = 0,0007$) (*рівень доказів 1++*) [123].

Ефективним є 60 мг/добу дулоксетину при лікуванні боліючої діабетичної периферичної нейропатії в короткий термін до 12 тижнів (ВР на 50 % зменшення болю протягом 12 тижнів 1,65 (95 % ДІ від 1,34 до 2,03), кількість, необхідна для лікування (КНЛ) 6 (95 % ДІ від 5 до 10) (*рівень доказів 1++*) [124].

Зведені дані аналізу двох досліджень у хворих з остеоартритом колінного суглоба показують, що 64,9 % пацієнтів у групі дулоксетину, порівняно з 44,9 % у групі плацебо, повідомили про зменшення болю від базової лінії до кінцевої точки (1,45 РР; 95 % ДІ від 1,22 до 1,71; $p < 0,001$) [125]. Лікування 60–120 мг/добу дулоксетину пов'язане зі значним зниженням болю і поліпшенням функціонування пацієнтів із болем через остеоартрит колінного суглоба [126].

У цьому дослідженні за шкалою перевірки короткочасного болю (ПКБ), середня частота відповіді на біль (> 30 % зменшення болю від базової лінії до кінцевої точки) була значно вище в групі дулоксетину порівняно з групою плацебо (65,3 %

проти 44,1 %; $p < 0,001$). А 50 % відповідей щодо ПКБ середнього болю істотно не відрізнялися між двома групами (дулоксетин 43,8 % порівняно з плацебо 32,3 %; $p = 0,068$) (рівень доказів 1+, 1++) .

Дулоксетин статистично перевершує плацебо у пацієнтів із хронічним болем у спині на первинній кінцевій точці зниження середнього болю щотижня протягом 3–12 тижнів, але втратив статистичну значущість на останньому тижні [122]. Дулоксетин показав статистично значуще зниження у ПКБ середнього болю порівняно з плацебо (рівень доказів 1++) [127].

Дулоксетин і мілнаципран були ефективні щодо зменшення болю на > 50 % у пацієнтів із фіброміалгією (ССР, -0,23, 95 % ДІ від -0,29 до -0,18) порівняно з плацебо. Але не було ніяких істотних поліпшень якості життя, зменшення втоми або порушення сну (рівень доказів 1++) [128].

Показники про побічні ефекти і відміну через побічні ефекти не відрізнялися між групами лікування і плацебо (рівень доказів 1++) [117].

Зокрема, 40 % пацієнтів із фіброміалгією повідомили про > 30 % ослаблення болю від 100 мг або 200 мг мілнаципрану порівняно з плацебо (КНЛ від 6 до 10). Побічні ефекти, як-от нудота і запори, були наявні у 87 % учасників, які отримували мілнаципран, порівняно з 78 % у групі плацебо (рівень доказів 1++) [129].

Коментар робочої групи: В Україні на момент розроблення цієї клінічної настанови (січень 2023 р.) лікарський засіб мілнаципран не зареєстрований.

ШМК обмежує використання дулоксетину як засобу другої або третьої лінії терапії для дорослих із діабетичним периферичним нейропатичним болем.

Лікування пацієнтів із нейропатичним болем у додатку 3.

Дулоксетин (60 мг/добу) слід розглядати для лікування пацієнтів із діабетичним нейропатичним болем, коли інші перша і друга лінії фармакологічного лікування виявились неефективними (ступінь рекомендації А).

Дулоксетин (60 мг/добу) слід розглядати для лікування пацієнтів із фіброміалгією або остеоартритом (ступінь рекомендації А).

Дулоксетин не має дозволу на продаж для лікування пацієнтів із фіброміалгією або остеоартритом.

5.5.3 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Метааналіз продемонстрував докази ефективності таких СІЗС, як флуоксетин (20–80 мг/добу) і пароксетин (12,5–62,5 мг/день) для зниження болю у пацієнтів із фіброміалгією (ССР -0,39; 95 % ДІ від -0,77 до -0,01; $p = 0,04$). Ефекти були невеликі для пригніченого настрою і ЯЖПЗ, і не було впливу на втому або сон. Дані для пароксетину були отримані з одного РКД (рівень доказів 1++) [117].

Флуоксетин (20–80 мг/добу) слід розглядати для лікування пацієнтів із фіброміалгією (ступінь рекомендації В).

5.5.4 Хронічний біль із супутньою депресією

РКД пацієнтів із хронічним болем і помірною депресією, які отримували оптимізовану терапію антидепресантами протягом 12 тижнів, після чого були на програмі самоуправління болем 12 тижнів, призвели до того, що 37 % пацієнтів досягли зменшення депресії > 50 % порівняно із 16 %, які отримувати звичайне лікування (2,3 РР; 95 % ДІ від 1,5 до 3,2) через 12 місяців. Було також помірне зниження інтенсивності болю (зменшення > 30 % від болю в 51 % групи лікування, порівняно з 17 % за звичайної терапії, ВР 2,4; 95 % ДІ від 1,6 до 3,3) та інвалідності (рівень доказів 1++) [130].

Оптимізовану терапію антидепресантами слід розглядати для лікування пацієнтів з хронічним болем із супутньою депресією (*ступінь рекомендації B*).

Депресія є поширеною супутньою патологією з хронічним болем. Пацієнти повинні перевірятися і лікуватися від депресії, коли це необхідно (*основа належної практики V*).

5.6 Комбінована терапія

Є низка доказів для об'єднання терапії у пацієнтів із нейропатичним болем, при систематичному огляді, що охоплює 21 подвійне сліпе РКД, які порівнюють комбінації принаймні двох ліків [57]. У чотирьох дослідженнях ($n = 578$) було вивчено комбінацію опіоїдів і габапентину або прегабаліну. Інші комбінації включали опіоїди плюс трициклічні антидепресанти ($n = 776$), габапентин і нортриптилін ($n = 56$), а також різні місцеві ліки ($n = 604$). Був поширений високий рівень відміни лікування, із проблемними побічними ефектами, як-от седативний ефект і когнітивна дисфункція, які можуть обмежувати користь комбінованої терапії. Метааналіз досліджень опіоїдів плюс габапентин ($n = 386$) показав перевагу для комбінації тільки з габапентином (*рівень доказів 1++*) [57].

Одне невелике дослідження припускає, що поєднання нортриптиліну і габапентину є більш ефективним, ніж лікування кожним окремо (*рівень доказів 1++*) [57].

Додавання спрею нітрогліцерину (ТНГ) до вальпроату натрію може поліпшити управління болем при діабеті, хоча докази щодо вальпроату є недостатніми (*рівень доказів 1++*) [57].

Комбінована терапія повинна розглядатися для пацієнтів із нейропатичним болем (шлях для пацієнтів із нейропатичним болем можна знайти в додатку 3) (*ступінь рекомендації A*).

Для хворих із нейропатичним болем, які не реагують на габапентиноїд (габапентин / прегабалін) окремо, і які не в змозі терпіти інші комбінації, слід розглянути додавання опіоїдів, як-от морфін або оксикодон. Повинні бути розглянуті також ризики і користь опіоїдів (*ступінь рекомендації A*). Не виявлено доказів щодо інших комбінацій терапії для лікування пацієнтів із хронічним болем.

6. Психологічні інтервенції

Давно визнано, що сприйняття болю, нерозривно пов'язане з емоційним, когнітивним і соціальним функціонуванням індивіда [131]. Життя з хронічним болем може також мати істотний вплив на психічне здоров'я індивіда і, отже, їх реакцію на лікування [132].

Фахівці в галузі охорони здоров'я, до яких скеровують пацієнтів для психологічної оцінки, мають пробувати оцінити і вирішити будь-які проблеми, які можуть виникнути у пацієнта через це. Буде корисно вказувати, що цілі психологічних втручань — покращити навички адаптації і поліпшити якість життя, коли пацієнти стикаються з проблемами життя з болем (*основа належної практики V*).

6.1 Багатопрофільні програми управління болем

Багатопрофільне біопсихосоціальне лікування, також відоме як програма управління болем (ПУБ), розглядає складні проблеми, із якими стикаються пацієнти з хронічним болем [133]. Визначення багатопрофільного біопсихосоціального лікування хворих із хронічним болем є відмінним серед досліджень. Три систематичні

огляди використовували додавання одного фізичного виміру і одного або декількох психологічних, соціальних або професійних вимірів щонайменше для їх визначення [134–136]. Інше визначило міждисциплінарне лікування як таке, що передбачає щонайменше три з таких категорій, як: психотерапія, фізіотерапія, методи релаксації, лікування, освіта пацієнта або професійна терапія [137]. Розбіжності в представлених результатах можуть бути пов'язані з відмінностями у визначенні багатопрофільного лікування, комбінацій лікування, інтенсивністю обробки, установкою і неоднорідності популяцій досліджуваних і контрольних груп.

Позитивні результати отримано в систематичному огляді, який стосувався неспецифічного опорно-рухового апарату, які згрупували підсумкові сфери на первинні (біль, настрої, якість життя (ЯЖ), функції та подолання труднощів) і вторинні (фізичні можливості, повернутися до робочого стану, лікарняний, використання системи охорони здоров'я, ліки, поводження болю, якість сну та ін. (наприклад, особисте поліпшення) [137]. Втручання було визнано успішним, якщо воно перевищило контрольні умови щонайменше, двох первинних результатів або на одному первинному і двох вторинних результатах. Тринадцять із п'ятнадцяти досліджень мали позитивні результати, що багатопрофільні програми перевершують відсутність лікування або стандартне медичне лікування. Відмінності після лікування були підтримані в цих дослідженнях, які включали довгострокові спостереження. Багатопрофільне лікування також перевершує інше однодисциплінарне лікування (наприклад, фізіотерапія або освіта) в 10 з 15 досліджень. Пацієнти з болем у попереку або фіброміалгією мали більше користі, ніж ті, що мали інші походження хронічних больових діагнозів (*рівень доказів 1++*).

Із систематичних оглядів, які розглядали результати окремо, два прийшли до висновку, що не існує очевидного ефекту, що багатопрофільне лікування зменшує біль у пацієнтів із неспецифічним хронічним болем у попереку (ХБП) порівняно з відсутністю лікування або звичайним оглядом [134, 136]. На противагу цьому, третій систематичний огляд встановив помірний доказ того, що багатопрофільне лікування перевершує відсутність лікування (WMD -9,47; 95 % ДІ від -13,87 до -5,87) або інші активні методи лікування (наприклад, фізіотерапію, WMD -11,55, 95 % ДІ від -19,68 до -3,43) для скорочення інтенсивності короткострокового болю, але середньої якості докази будь-яких відмінностей щодо довготривалого болю (WMD порівняно з відсутністю лікування -9,27; 95 % ДІ від -27,86 до 9,12; WMD порівняно з активним контролем -3,34; 95 % ДІ від -11,64 до 4,97) (*рівень доказів 1++*) [135].

Не виявлено явного ефекту, що багатопрофільне лікування покращує функціональний стан або інвалідність у пацієнтів із ХБП (WMD -8,84; 95 % ДІ від -18,49 до 0,82) (*рівень доказів 1++*) [134–136].

Один систематичний огляд навів два дослідження високої якості, які стосуються довгострокової якості життя у пацієнтів, які отримували інтенсивне (> 30 годин / тиждень) багатопрофільне лікування. Тільки одне із цих досліджень повідомило про значні поліпшення в групі багатопрофільного лікування порівняно з контрольною групою (*рівень доказів 1++*) [136].

У пацієнтів із фіброміалгією з ризиком підвищеного психологічного розладу, втручання, (описане як цільова когнітивно-поведінкова терапія, але і зокрема фізіотерапія, тому багатопрофільне лікування) було виявлено як значно ефективне і в коротко-, і довгостроковій перспективі (шість місяців спостереження) щодо

зниження інтенсивності болю, втоми, інвалідності, негативного настрою і якості життя, порівняно з контрольною групою списку очікування (*рівень доказів 1++*) [138].

В одному невеликому дослідженні вивчали ефекти програми управління болем за результатами для пацієнтів із нейропатичним болем після травми спинного мозку [139]. Порівняно з контрольною групою списку очікування, у групі втручання сталися значні зміни у двох із чотирьох вторинних кінцевих результатів сфер, які не були помічені в контрольній групі; зниження тривожності і підвищення участі в заходах. Там не було ніяких істотних відмінностей щодо інтенсивності болю, пов'язаного з інвалідністю, депресією і задоволеністю життям (*рівень доказів 1+*).

Перенаправлення на програму управління болем слід розглядати для пацієнтів із хронічним болем (*ступінь рекомендації C*).

6.2 Однодисциплінарна освіта

Стійкий біль відрізняється від гострого тим, що кожен відчуває його час від часу. Тому вважається корисним навчити пацієнтів цих відмінностей, щоб допомогти їм зрозуміти і управляти їх болем і зменшити будь-які невинновдані побоювання, що вони можуть мати. Навчальні заходи варіювали з погляду тривалості, охоплених тем, професій тих, хто їх проводив і чи були вони поєднані з іншими методами лікування.

6.2.1 Короткотермінове навчання

Короткотермінове навчання для пацієнтів із ХБП є ефективним у скороченні лікарняного та інвалідності порівняно зі звичайним лікуванням [140]. Короткотермінове навчання в клінічних умовах (що визначаються як «експертиза, інформація, завірення і порада залишатися активними») не здавалось більш ефективним щодо зниження болю, ніж звичайний догляд (*рівень доказів 1++*) [140].

Існує обмежений доказ того, що короткотермінове навчання порівняно з іншими активними втручаннями, наприклад спінальною стабілізацією, йогою, фізіотерапевтичним лікуванням, вправами, голковколюванням і масажем, є ефективним при болю або інвалідності і в коротко-, і в довгостроковій перспективі (*рівень доказів 1++*) [140, 141].

Жодних доказів не виявлено щодо впливу короткого навчання на емоційні результати, як-от депресія.

Короткотермінове навчання слід проводити для пацієнтів із хронічним болем, щоб допомогти їм продовжувати працювати (*ступінь рекомендації C*).

6.2.2 Навчання нейрофізіології болю

Навчання нейрофізіології болю (ННБ) порівняно з біомеханічною цілеспрямованою освітньою програмою, дає статистично значущі, але клінічно невеликі поліпшення щодо інтенсивності болю. Коли ННБ додали до програми управління болем і порівняно з ПУБ з освітою на основі The Back Book, отримано доказ того, що ННБ група мала значно більше зниження болю в короткій, середній і довгостроковій перспективі [142, 143]. Хоча кількість доказів обмежена, ННБ пов'язане з короткостроковим зменшенням інтенсивності болю. Читання книг з історій і розкриття сутності одного явища через особливості іншого, пов'язаних нейрофізіологією болю, однак, не мало користі щодо зменшення останнього, але знизило рівень відчуття катастрофи і підвищило в учасників розуміння нейрофізіології

болю, порівняно з читанням порад щодо традиційного лікування болю (*рівні доказів 1+, 1++*) [144].

Результати більш неоднозначні щодо ефекту ННБ на інвалідність тільки з одного дослідження, яке знайшло невеликі, короткострокові ефекти на інвалідність, тоді як в інших дослідженнях, які вивчали ННБ у поєднанні з ПУБ не вдалося знайти будь-яких відмінностей як у коротко-, так і середньо- та довгостроковій перспективі [142]. Так само, читання історій, пов'язаних із нейрофізіологією болю не зменшує інвалідність порівняно з порадами щодо традиційного лікування болю (*рівні доказів 1+, 1++*) [144].

Існує низка доказів, що ННБ створює надійні короткострокові поліпшення показників ставлення до болю. У поєднанні з ПУБ, ННБ надає більше користі, ніж в ПУБ з освітою на основі The Back Book, з погляду стану роботи в середньо- і довгостроковій перспективі, але не в короткостроковій перспективі. Необхідні додаткові дослідження для підвищення довіри до цих результатів (*рівень доказів 1+*) [142].

6.3 Поведінкова терапія

6.3.1 Поведінкова реагуюча терапія

Реагуюче лікування спрямоване на зміну фізіологічної системи реагування на біль завдяки зниженню м'язової напруги. Теоретичною основою цього підходу є припущення про існування циклу больової напруги, де біль розглядається і як причина, і як результат м'язової напруги. Реагуюче лікування намагається перервати цей цикл за допомогою несумісної з напругою реакції, як-от релаксації. Електроміографічний (ЕМГ) біологічний зворотний зв'язок, прогресивна релаксація, і прикладна релаксація використовуються для зменшення передбачуваної м'язової напруги, зняття напруги, а згодом і болю [145].

Існує не дуже якісний доказ того, що прогресивна релаксація є ефективною для короткострокового полегшення болю порівняно з відсутністю лікування, порівнюючи інтенсивність болю до і після лікування у пацієнтів із хронічним болем у попереку (WMD -19,77; 95 % ДІ від -34,34 до -5,20 і WMD -19,74; 95 % ДІ від -34,32 до -5,16) [135, 145]. Це також поліпшило короткостроковий функціональний стан і інвалідність [135, 145]. Два невеликі РКД (n = 58) припускають, що прогресивна релаксація не є ефективною для депресії в короткостроковій перспективі (*рівень доказів 1++*) [145].

ЕМГ біологічний зворотний зв'язок також ефективний для короткочасного полегшення болю, хоча цей висновок ґрунтується на дослідженнях низької якості [135, 145]. Один систематичний огляд визначив, що ЕМГ біологічний зворотний зв'язок був ефективним, коли інвалідність була виміряна до і після лікування (WMD -7,33; 95 % ДІ від -21,38 до 6,73), але інші два невеликі РКД свідчать про те, що він не покращує короткостроковий функціональний стан (WMD -0,17; 95 % ДІ від -1,56 до 1,22) (*рівень доказів 1++*) [135, 145].

Не було жодної різниці між впливом прогресивної релаксації та когнітивної терапії на інтенсивність болю після лікування, інвалідність, довгостроковий біль або довгострокову інвалідність протягом спостереження будь-якої тривалості, хоча ці висновки ґрунтуються на РКД із невеликою кількістю учасників (*рівень доказів 1++*) [135, 145].

Один систематичний огляд виявив одне невелике РКД, яке визначило, що ЕМГ біологічний зворотний зв'язок є так само ефективним, як і когнітивно-поведінкова

терапія (КПТ) після лікування і через шість місяців спостереження за болем і поведінковими результатами [135]. Ще одне невелике РКД виявило, що він є більш ефективним, ніж прогресивна релаксація для зниження короткочасного болю [145]. Додавання ЕМГ біологічного зворотного зв'язку до СВТ для пацієнтів із хронічним болем у спині не дає ніякої додаткової користі (*рівень доказів 1++*) [146].

У систематичному огляді, порівнюючи саморегульоване лікування (СРЛ), яке визначається як біологічний зворотний зв'язок, релаксацію і гіпноз, із контрольною групою списку очікування, дійшли висновку, що СРЛ є ефективними для зниження інтенсивності болю після лікування (величина ефекту 0,75; $p < 0,001$) і зменшення депресії, відразу після лікування (величина ефекту 0,81, $p < 0,05$) (*рівень доказів 1++*) [147].

Реагуюче лікування є так само ефективним, як і СВТ у поліпшенні знеболювання відразу після лікування, а також функціонального стану після лікування і до шести місяців спостереження. Результати при депресії були вище у реагуючого лікування відразу після втручання, але не було істотної різниці після шести місяців спостереження (*рівень доказів 1++*) [145].

Прогресивну релаксацію або ЕМГ біологічний зворотний зв'язок слід розглядати для лікування хворих із хронічним болем (*ступінь рекомендації C*).

6.3.2 Оперантні методи поведінкової терапії

Оперантна терапія ґрунтується на уявленні про те, що небажані реакції можуть бути посилені або за допомогою власної поведінки індивіда, або через поведінку інших. Наприклад, уникнення болю через уникнення діяльності є одним із видів натурального підсилення. З іншого боку, надмірно стурбовані сім'ї, друзі або медичні фахівці можуть неавтоматично посилити непомірний вплив негативних наслідків. Оперантні підходи, що здійснюються самостійно, є рідкістю в Шотландії, але часто є частиною багатопрофільних реабілітаційних програм, ґрунтованих на когнітивних принципах поведінки.

Два систематичні огляди пацієнтів із хронічним болем у попереку виявили РКД різного розміру і якості [135, 145]. Порівняно з контрольною групою списку очікування, інтенсивність болю була зменшена, коли після лікування слідувала оперантна поведінкова терапія (ССР -0,43, 95 % ДІ від -0,75 до -0,11; -7,00 і ЗСР, 95 % ДІ від -12,33 до -1,67). Не було ознак короткострокового поліпшення щодо функціональних результатів (*рівень доказів 1++*).

Дані про вплив оперантної поведінкової терапії на настрої є неоднозначними. Один огляд поєднав результати з двох РКД (описані як такі, що низької якості), і не виявив ніяких істотних відмінностей між оперантною терапією і контрольною групою списку очікування щодо депресивних симптомів у короткостроковій перспективі [145]. Другий систематичний огляд визначив одне дослідження, із низьким ризиком похибки, яке знайшло значне зниження негативного впливу відразу після лікування, що надало перевагу групі оперантної терапії [135].

Обидва огляди показали, що поєднання оперантної терапії з фізичними вправами не дає достовірної користі порівняно з фізичною терапією окремо для зниження інтенсивності болю, депресії і поліпшення функціонального стану (*рівень доказів 1++*) [135, 145].

Докази середньої якості не підтвердили суттєвої різниці щодо інтенсивності болю серед пацієнтів, які отримували оперантну терапію і тими, хто приймав когнітивну терапію в коротко- і середньостроковій перспективі. Не було істотної

різниці між оперантною терапією і комбінованою поведінковою терапією для поліпшення знеболювання в коротко-, середньо- та довгостроковій перспективі (*рівень доказів 1++*) [145].

Клініцисти мають бути інформовані про можливість того, що їх власна поведінка і клінічне середовище може чинити вплив на зміцнення небажаних реакцій (*основа належної практики V*).

6.4 Когнітивна поведінкова терапія

Хоча багато ПУБ основані на когнітивних поведінкових принципах, СВТ також може бути проведене як однодисциплінарне втручання, здійснене відповідним кваліфікованим персоналом.

Систематичний огляд не виявив короткострокову користь СВТ порівняно зі звичайним лікуванням у хворих з орофасціальним болем, але через три місяці спостереження було відзначено значне поліпшення в зниженні болю, депресії, перешкод для активності та інвалідності (*рівень доказів 1++*) [148].

Додавання пізнавальних поведінкових принципів до вправ при хронічному болю в ділянці шиї в межах однодисциплінарного фізіотерапевтичного лікування не дали ніякої додаткової користі з погляду інвалідності. Так само не було жодних відмінностей між групами щодо численних оцінок болю, якості життя, рейтингів пацієнтів щодо ефективності лікування або задоволеності пацієнтів лікуванням (*рівень доказів 1+*) [149].

У хворих із ХБП СВТ є ефективним у зниженні інтенсивності болю відразу після лікування порівняно з контрольною групою списку очікування. Не було жодної різниці в депресії або пов'язаній зі здоров'ям якості життя (*рівень доказів 1++*) [147].

Порівняно з контрольною групою списку очікування, СВТ і СВТ у поєднанні з біологічним зворотним зв'язком у пацієнтів із хронічним болем у спині, обидва продемонстрували користь щодо:

- Зменшення інтенсивності болю, СВТ; величина ефекту 0,47 (95 % ДІ від 0,19 до 0,7), СВТ плюс БОС; 0,67 (95 % ДІ від 0,39 до 0,95).
- Скорочення споживання знеболювальних лікарських засобів, СВТ; величина ефекту 0,46 (95 % ДІ від 0,18 до 0,74), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,31 (95 % ДІ від 0,06 до 0,56).
- Зменшення болю, пов'язаного з інвалідністю, СВТ; величина ефекту 0,38 (95 % ДІ від 0,10 до 0,66), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,44 (95 % ДІ від 0,18 до 0,70).
- Поліпшення якості життя, пов'язаній зі здоров'ям, СВТ; величина ефекту 0,47 (95 % ДІ від 0,19 до 0,75), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,39 (95 % ДІ від 0,13 до 0,65).
- Поліпшення в адаптивних стратегіях подолання труднощів, СВТ; величина ефекту 0,82 (95 % ДІ від 0,51 до 1,13), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,61 (95 % ДІ від 0,34 до 0,88).
- Зниження депресії, СВТ; величина ефекту 0,29 (95 % ДІ від 0,02 до 0,56), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,35 (95 % ДІ від 0,09 до 0,61).
- Скорочення кількості візитів до лікаря, СВТ; величина ефекту 0,33 (95 % ДІ від 0,06 до 0,60), СВТ плюс біологічний зворотний зв'язок; 0,38 (95 % ДІ від 0,12 до 0,64) (*рівень доказів 1++*) [146].

Ці результати були отримані за шість місяців спостереження, за винятком депресії і кількості візитів до лікаря в групі СВТ і вживання знеболювальних лікарських засобів у групі комбінованої терапії.

Одне невелике дослідження пацієнтів із ревматоїдним артритом порівнювало поведінкову терапію (ПТ) і когнітивну терапію (КТ) і СВТ [150]. Хоча це дослідження мало невелику кількість учасників, у яких були відмінності, вони, як правило, віддали перевагу лікуванню з когнітивним компонентом. Покращення були відзначені у С-реактивному білку відразу після лікування і підрахунку уражених суглобів. Аналогічні поліпшення були виявлені в групах СТ і СВТ після 6 місяців спостереження. Тривожність покращилась у групах СТ і ВТ після лікування, але не в групах СВТ і списку очікування (*рівень доказів 1+*).

Значні поліпшення в самооцінці загального стану здоров'я були виявлені після проведених телефоном СВТ порівняно зі звичайним лікуванням у хворих із широко поширеним хронічним болем, протягом шести і дев'яти місяців спостереження [151]. На шостому місяці сон покращився також у пацієнтів, які отримували телефонне СВТ. Поєднання телефонних СВТ із фізичними вправами мало ширший спектр переваг протягом шести місяців спостереження порівняно зі звичайним лікуванням, зокрема самооцінка загального стану здоров'я, втома відчуття власного стану фізичного здоров'я, як активно і пасивно справлятися із болем, але це комбіноване лікування було не краще, ніж звичайна медична допомога, що стосується сну, самооцінки психічного здоров'я, комбінованого болю і функціонування і емоційного благополуччя. Ці відмінності були збережені лише для двох величин (зокрема, самооцінки загального стану здоров'я і пасивного прийняття болю) протягом дев'яти місяців спостереження (*рівень доказів 1++*).

Невелике РКД СВТ в Інтернеті показало поліпшення якості життя і катастрофізації болю за шкалою вимірювання прийняття болю за 12 тижнів. Інші результати суттєво не відрізнялися від контрольної групи (*рівень доказів 1+*) [152]. Порівняно з освітою окремо, СВТ виявляється більш ефективним щодо поліпшення депресії і катастрофізації болю у пацієнтів із хронічним болем, хоча цей результат не був статистично значущим після аналізу намірів пройти лікування (*рівень доказів 1+*) [153].

Когнітивну поведінкову терапію слід розглядати для лікування пацієнтів із хронічним болем (*ступінь рекомендації С*).

6.5 Терапія усвідомленою медитацією, прийняттям і прихильністю

Усвідомлена медитація стає все більш популярним втручанням при хронічному болю та інших довгострокових обставинах. Через заохочення учасників звернути увагу в особливий спосіб, вважаються, що це сприятиме підвищенню готовності прийняти те, що іноді є неприйнятним досвідом. Усвідомлена медитація часто являє собою частину мануального освітнього пакета. Найчастіше використовуваний пакет — це зменшення стресу, основане на усвідомленні (ЗСОУ). Це структурована програма, яка поєднує в собі різні медитативні практики з модифікованими вправами йоги і навчанням розуму і тіла.

Як терапія усвідомленою медитацією, прийняттям і прихильністю закликає учасників переглянути свої відносини з їх досвідом, зокрема навчання розвивати більше розрізнення між собою і власними думками. Ці зміни використовують, щоб допомогти пацієнту стати більш психологічно гнучким. По суті, ТПП змінює

програму від управління неприйнятним досвідом і замість цього полегшує фокусування на постановці цілей, оснований на цінностях.

Систематичний огляд змішаних типів дослідження показав, що менш контрольовані дослідження демонстрували більший ефект і значне поліпшення внаслідок використання ЗСОУ через виміри результату: біль (ССР 0,48; 95 % ДІ від 0,25 до 0,71), депресії (ССР 0,50; 95 % ДІ від 0,12 до 0,89), тривоги, фізичне самопочуття і якість життя [154]. Результати рандомізованих контрольованих досліджень показали невелике, але значне поліпшення болю (ССР 0,25; 95 % ДІ від 0,01 до 0,49) і депресії (ССР 0,26; 95 % ДІ від 0,05 до 0,47) і невелике або помірне поліпшення показників фізичного благополуччя. Ніяких істотних поліпшень не виявлено щодо тривожності або якості життя. Автори знайшли доказ помилки публікації, коли депресія була використана як підсумкова величина, яка припустила, що невеликі дослідження, які мали негативні результати, не були опубліковані [154]. Деякі з досліджень, які були включені, можливо, були послаблені, оскільки розміри вибірки були замалі. У двох інших РКД дійшли висновку, що ЗСОУ не мали ніякої користі порівняно з контрольною групою або освітньою програмою (*рівні доказів 2++*, *1++*) [155, 156].

Огляд досліджень інтервенцій на основі усвідомленості (ВОУ), які охоплювали ЗСОУ в шести із 10 випробувань, показали, що ВОУ справив чудові результати щодо контролю болю, порівняно з освітньою контрольною групою і контрольною групою, якій проводився масаж. СВТ, однак, був краще щодо зменшення болю, ніж ВОУ (*рівень доказів 2+*) [157].

Порівняння пацієнтів програми на основі ТПП і програми СВТ не показали ніяких істотних відмінностей щодо інтенсивності болю, перешкод від болю, депресії, тривоги, пов'язаної з болем, загальної діяльності за багатовимірною перевіркою болю (БПБ), а також оцінка пов'язаної психічної і фізичної якості життя за шкалою SF-12. Аналіз всередині груп показав значне поліпшення в обох ТПП і СВТ групах після лікування щодо перешкод від болю, депресії і тривоги, пов'язаної з болем, але не серйозності болю, БПБ або SF-12 субшкалам порівняно зі звичайним лікуванням (*рівень доказів 1++*) [158].

Список літератури знаходиться в редакції.

*Повний текст документа читайте на сайті
www.dec.gov.ua*



дулоксетин

- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу³

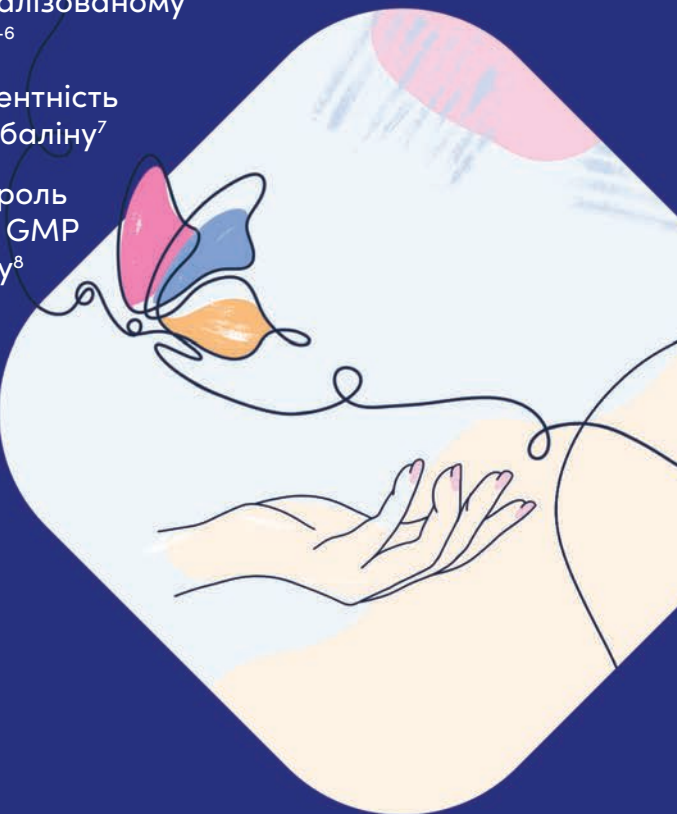
ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна

ПОЗБАВСЯ БОЛЮ, поринь у життя!

НЕОГАБІН

прегабалін

- ◆ Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі¹⁻⁶
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну⁷
- ◆ Виробництво та контроль якості за стандартом GMP Європейського Союзу⁸



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150
 Лісна речовина. Прегабалін. Лікарська форма. Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Фармакологічні властивості. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа-дельта-білок) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. Побічні реакції. Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібдо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, порушення пам'яті, тремор, дисартрія, парестезія, седация, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втома, збільшення маси тіла тощо. Категорія випуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України: NUA/13702/01/01, NUA/13702/01/02. Наказ МОЗ України від 27.08.2014 N457. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Arezz J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60: 1224–33. 3. Crord L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419–31. 4. Arnold L.M. et al. J. Pain. 2008 Sep; 9(9):792–805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022–30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883–92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>, країна - Україна, ZVA/LV/2019/018H

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua