

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль порушує життя мільйонів людей, негативно впливаючи на їхню працездатність. Причиною його виникнення може бути пошкодженням сомато-сенсорного апарату або наслідки різних захворювань. Розповсюдженість в загальній популяції складає близько 7-8%. Нейропатичний больовий синдром зазвичай є хронічним, обтяжуючим та часто рефрактерним до терапії, що робить його лікування досить складним завданням.

З метою оптимізації цього процесу були розроблені практичні рекомендації щодо лікування нейропатичного болю за участю Європейської федерації неврологічних спільнот (EFNS), спеціальних груп Канадської асоціації з вивчення болю (NePSIG) та Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), Національного інституту здоров'я та клінічної майстерності Великобританії (NICE), а також експертної комісії Середньо-Східного регіону, Латинської Америки та Південної Африки.

Вашій увазі пропонується огляд статті Y. Deng et al. «Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review», що була опублікована в журналі *BMC Anesthesiology* (2016;16:12), в якій були проаналізовані дані доступних практичних керівництв з лікування нейропатичного болю за допомогою опитувальника AGREE II з акцентом на методологічну якість практичних керівництв та узгодженість рекомендацій.

Матеріали і методи дослідження

Науковою групою був проведений огляд відповідних досліджень для виявлення практичних керівництв з лікування нейропатичного болю. Пошук проводився за базами даних MEDLINE, Embase, National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (G-I-N), Canadian Medical Association (CPG) Infobase та за веб-сайтами відповідних асоціацій, інститутів, товариств та спілок, включаючи EFNS, Канадське товариство болю, IASP та Південно-Африканське товариство анестезіологів. Крім того, були переглянуті списки посилань у статтях, які мали відношення до об'єкту дослідження, але не були виявлені під час пошуку за базами даних. У запитах використовувались такі словосполучення, як «практичне керівництво» та «нейропатичний біль».

Критерії відповідності

Двоє рецензентів незалежно один від одного перевіряли та вибирали практичні керівництва згідно з критеріями відповідності та невідповідності. До критеріїв відповідності належали: 1) матеріал зазначений як «керівництво»; 2) практичне керівництво містить рекомендації щодо скринінгу, діагностики та/або

лікування нейропатичного болю; 3) практичне керівництво містить систематичні огляди доказової літератури; 4) практичне керівництво випущено асоціацією, інститутом, товариством або спілкою, що вивчають дане питання; 5) практичне керівництво опубліковане англійською мовою.

Критеріями невідповідності були: 1) консенсусні твердження та рекомендації, створені експертною комісією в результаті прийняття колективного рішення та незасновані на системному аналізі доказових даних; 2) статті, які описують первинні дослідження, описові огляди, текстові документи щодо методів розробки, документи з коментарями до керівництв; 3) роботи, повністю присвячені одному окремому стану, наприклад нейропатичному болю, асоційованому зі злоякісними онкозахворюваннями, постгерпетичною невралгією, діабетичною нейропатією.

Вибір практичних керівництв

Після того як завершився пошук посилань, їх об'єднали, а дублікати видалили. Рецензенти перевіряли посилання та переглядали повні тексти джерел для підтвердження відповідності згідно з критеріями. Якщо виникали суперечності, для їх вирішення зверталися до третього рецензента.

Оцінка обраних практичних керівництв за опитувальником AGREE II

Опитувальник AGREE II (оновлена версія оригінального опитувальника AGREE) призначений для оцінки практичних керівництв (Legido-Quigley et al., 2012). Він складається з 23 ключових пунктів, об'єднаних у 6 розділів: 1 розділ «Область застосування та мета» (пункти 1-3); 2 розділ «Участь зацікавлених сторін» (пункти 4-7); 3 розділ «Ретельність розробки» (пункти 8-14); 4 розділ «Ясність викладу та форма представлення» (пункти 15-18); 5 розділ «Можливість впровадження» (пункти 19-21); 6 розділ «Незалежність розробників» (пункти 22-23). Кожен пункт оцінюється за 7-бальною шкалою, в якій 1 бал відповідає «повністю незгоден», а 7 балів – «повністю згоден». Один бал ставиться за умови, якщо необхідна інформація відсутня або твердження несправедливе; 2-6 балів – звітна інформація не відповідає всім критеріям та умовам, що належать до даного пункту; 7 балів – звітна інформація відповідає усім критеріям та умовам, зазначеним у «Посібнику користувача» (Tudor et al., 2013).

Троє рецензентів незалежно один від одного оцінювали кожне включене в дослідження практичне керівництво та представляли результати своєї оцінки для остаточного оцінювання. Показники за всіма пунктами обговорювалися, а невідповідності в оцінюванні вирішували шляхом консенсусу. Дані кожного розділу обчислювалися таким чином: отриманий результат – мінімально можливий результат / максимально можливий результат – мінімально можливий результат. Керівництво розцінювалось як задовільне за якістю, якщо дані опитувальника AGREE II кожного з шести розділів становили не менше 50% (Huang et al., 2013).

Статистичний аналіз

Було проведено описовий та статистичний аналіз по кожному з розділів опитувальника AGREE II. Достовірність оцінювалась за допомогою коефіцієнта внутрішньогрупової кореляції (ICC) з довірчим інтервалом (ДІ) у 95%. Ступінь відповідності визначалась за шкалою Landis та Koch: дуже низький (< 0,00), низький (0,00-0,20), невеликий (0,21-0,40), помірний (0,41-0,60), значний (0,61-0,80), дуже хороший (0,81-1,00) (Sanclemente et al., 2014). Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS, статистична значимість становила $p < 0,05$.

Результати дослідження

Під час пошуку за базою даних було виявлено 1759 документів. Після того як три рецензенти переглянули заголовки, абстракти та повний текст документів згідно з критеріями відповідності та невідповідності, в дослідження було включено 16 керівництв. Серед них 12 були видані вперше, а 4 перевидані (2004–2014 рр.). Усі вони були створені на ґрунті доказових даних, за винятком тих, що були опубліковані в латиноамериканському регіоні, Південній Африці та на Середньому Сході. З 16 видань 10 були розроблені медичними спілками, 4 – урядовими агентствами, 2 – професійними організаціями.

Створення більшості практичних керівництв фінансувалося незалежними професійними організаціями, урядовими та академічними спілками, окрім деяких розроблених у латиноамериканському регіоні, автори яких відмовились розкривати джерела фінансування.

Результати оцінки практичних керівництв за опитувальником AGREE II

Обрані практичні керівництва оцінювалися за опитувальником AGREE II. Жодне з них не показало задовільного результату та не набрало більше 50% за всіма розділами опитувальника. Найвищі результати були отримані за розділом «Ясність викладу та форма представлення», нижчі – за розділами «Область застосування та мета», «Незалежність розробників», «Ретельність розробки», «Участь зацікавлених сторін», а найнижчі – за розділом «Можливість впровадження».

Показники надійності оцінювання виявилися досить високими, а от показник розділу «Ясність викладу та форма представлення», який був досить значним. Результати ICC у всіх інших розділах були визначені як дуже хороші відповідно до рекомендацій Landis та Koch.

У таблиці наведено підсумки рекомендацій з лікування.

Обговорення

У зазначеному дослідженні оцінювались послідовність, узгодженість та якість практичних керівництв з лікування нейропатичного болю. Рекомендації щодо медикаментозної терапії виявились досить узгодженими.

Опитувальник AGREE II дозволяє оцінювати різні характеристики керівництв, зокрема цілісність, відтворюваність та прозорість. Кожен з його розділів відрізняється за цінністю інформації та за сферою інтересу. Так, у 1 розділі окреслюється загальна мета керівництва, конкретні проблеми, що розглядаються, та цільова когорта пацієнтів; у 2 розділі вказується, хто саме брав участь у створенні видання та наскільки у ньому відображається мета і погляди цільових користувачів; у 3 розділі описується процес збору та аналізу доказової бази, методології формулювання та оновлення рекомендацій; у 4 розділі визначається стиль викладу матеріалу, структура та формат керівництва; у 5 розділі описуються фактори, що можуть стати назваді або полегшити застосування керівництва, стратегії покращення розуміння та залучення ресурсів для реалізації рекомендацій на практиці; у 6 розділі містяться питання щодо можливого конфлікту інтересів та упередженості рекомендацій.

Це дослідження продемонструвало, що чотири розділи («Участь зацікавлених осіб», «Ретельність розробки», «Можливість впровадження», «Незалежність редакторів») мали серйозні недоліки через брак відповідної інформації. Інші розділи, а саме: «Область застосування та мета», «Ясність викладу та форма представлення», мали кращі показники, оскільки більшість

Таблиця. Узагальнені рекомендації використання різних груп препаратів для лікування нейропатичного болю

Рівень рекомендації	Механізм	Препарат									
		IASP (2007)	CPS (2007)	Латинська Америка (2009)	NICE (2010)	Середньо-Східний регіон (2010)	Південна Африка (2013)	Fench (2010)	Данія (2010)		
Анальгетики першої лінії	Антиконвульсанти	Габапентин	Прегабалін		Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін
		Прегабалін	Габапентин			Габапентин	Габапентин	Габапентин	Габапентин	Габапентин	Габапентин
	ТЦА	Нортриптилін	ТЦА	Нортриптилін	Амітриптилін	Нортриптилін	Нортриптилін	ТЦА	ТЦА	ТЦА	ТЦА
		Дезіпрамін		Дезіпрамін		Дезіпрамін	Дезіпрамін				
Анальгетики другої лінії	Препарати для місцевого застосування	Пластир з лідокаїном 5%		Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування	Лідокаїн для місцевого застосування
		Дулоксетин						Дулоксетин		Дулоксетин	
	СІЗЗСН	Венлафаксин								Венлафаксин	
		Опіоїдні анальгетики									Трамадол
Анальгетики другої лінії	СІЗЗСН		Венлафаксин	Габапентин		Дулоксетин		Дулоксетин		Венлафаксин	
			Дулоксетин	Прегабалін		Венлафаксин		Венлафаксин			
	Лікування препаратом місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування								
		Морфін	Оксикодон	Трамадол		Оксикодон		Оксикодон		Трамадол	Трамадол, комбінація опіоїдів
Анальгетики другої лінії	Опіоїдні анальгетики	Метадон		Оксикодон							
		Леворфанол									
	ТЦА	Трамадол									
											Мартрилін

Примітки: ТЦА – трициклічні антидепресанти; СІЗЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Адаптовано згідно з Deng et al., 2016.

керівництв детально описували специфічні клінічні питання, які вони ставили, цільову групу пацієнтів, особливості прояву розладу, лікувальні опції для різних симптомів та діагностично значиму симптоматику.

Найважливішим індикатором якості керівництв вважається показник розділу «Ретельність розробки», оскільки саме він відображає точність процесу створення документа. Незадовільні результати цього розділу щодо досліджуваних керівництв були пов'язані з недосконалим оглядом літератури, методами відбору, відсутністю зовнішнього рецензування перед публікацією та браком механізму оновлення інформації.

Також дуже важливу роль відіграє якість розділу «Можливість впровадження». Керівництво, що розроблене за системним підходом, засноване на доказових даних та має чіткі рекомендації, може значною мірою вплинути на поліпшення медичної практики (Sabharwal et al., 2014). Однак у зазначеному дослідженні більшість керівництв не описували можливі перешкоди та шляхи їх подолання, які можуть виникнути під час виконання рекомендацій, не відмітили перелік ресурсів, необхідних для впровадження рекомендацій, а також критерії контролю якості виконання (Sabharwal et al., 2014; Huang et al., 2013). Особливо, це стосується рекомендацій розроблених в країнах, що розвиваються, оскільки на процес розробки та зміст рекомендацій значно впливають обмеженість ресурсів для їх впровадження в цих регіонах.

Розділ «Незалежність розробників», зазвичай, виявляє можливі конфлікти інтересів та суперечні моменти у керівництвах. На жаль, показники цього розділу також виявилися низькими. Незважаючи на те, що автори керівництв можуть мати деякі економічні зв'язки з фармацевтичною індустрією або можуть отримувати фінансування від фармацевтичних компаній, більшість керівництв не надали інформацію стосовно конфлікту інтересів.

Оцінювати потрібно не лише методологічну коректність керівництв, але й валідність рекомендацій, що вони містять. Загалом вказані рекомендації були послідовними щодо діагностики, оцінки та фармакологічної терапії, навіть незважаючи на низькі показники у розділі «Ретельність розробки». Причинами подібних результатів могли бути недостатня доказова база для розробки керівництва чи небажання авторів використовувати найбільш достовірну доступну доказову інформацію.

Чимало досліджень з розробки фармакологічних препаратів були присвячені проблемі нейропатичного болю. Багато знеболюючих препаратів довели свою ефективність в лікуванні даної патології. Проте лише у 40-60 % пацієнтів був досягнутий задовільний анальгетичний ефект при медикаментозній терапії або в комбінації з іншими видами терапії (Stucci et al., 2007; Dworkin et al., 2007). Таким чином, автори рекомендацій дійшли висновку, що підхід до лікування

пацієнтів із нейропатичним болем має бути комплексним.

Загалом якість керівництв щодо лікування нейропатичного болю сильно різниться, вочевидь, через низькі стандарти. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми може стати стандартна методологія та стратегія для груп авторів, які займаються розробкою рекомендацій. Їм також слід ознайомитися з положеннями опитувальника AGREE II, оскільки це може пояснити яку саме інформацію та яким чином потрібно наводити у практичних керівництвах. Автори дослідження надали декілька порад, що допоможуть зменшити коливання якості практичних керівництв:

1. У дослідженні мають бути описані конкретні проблеми, наприклад профілактика, скринінг, діагностика або лікування, а також цільова когорта пацієнтів, зокрема такі їх параметри, як стать, вік, клінічний стан, ступінь тяжкості захворювання, супутні патології та ін.

2. Група з розробки рекомендації повинна мати у своєму складі не лише професіоналів сфери охорони здоров'я, але й представників інших професій, яких також стосується досліджуване питання. Якщо інтереси членів групи конкурують будь-яким чином, то ці питання потрібно записати та уважно розглянути.

3. Для успішного виконання рекомендацій керівництва необхідно, щоб під час створення автори використовували відповідну методологію та дотримувались чіткої стратегії: системність методів і критеріїв для відбору доказових даних та для формулювання рекомендацій, врахування побічних ефектів та позитивних результатів лікування при формулюванні рекомендацій, взаємозв'язки між рекомендаціями та доказовою базою. Перед тим як керівництва будуть опубліковані, їх повинні оцінити сторонні рецензенти, також має бути сформований план та алгоритм оновлення рекомендацій.

4. У керівництві слід описувати різні варіанти лікування, рекомендації мають бути чіткими та недвозначними.

5. У разі потреби позиції організацій, що забезпечують фінансування та інтереси груп розробників, необхідно документально зафіксувати та детально розглянути.

Висновки

Таким чином, незважаючи на певні методологічні недоліки, автори відмітили узгодженість рекомендацій з лікування нейропатичного болю. Прегабалін, габапентин, ТЦА в низьких дозах, СІЗЗСН, такі як дулоксетин та венлафаксин, а також лідокаїн для місцевого застосування можуть бути рекомендовані для ефективного лікування нейропатичного болю.

Підготувала **Юлія Ячник**