

Практичні рекомендації з лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль порушує життя мільйонів людей, негативно впливаючи на їхню працездатність. Причиною його виникнення можуть слугувати пошкодження сомато-сенсорного апарату або наслідки різних захворювань. Його поширеність у загальній популяції становить понад 7–8 %. Зазвичай нейропатичний больовий синдром є хронічним, обтяжуючим та часто рефрактерним до терапії, що робить лікування досить складним завданням.

Для оптимізації цього процесу розроблено 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 Великої Британії (NICE), а також експертної комісії Середньосхідного регіону, Латинської Америки та Південної Африки.

Пропонуємо вашій увазі 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), де проаналізовано дані доступних практичних настанов із лікування нейропатичного болю за допомогою опитувальника AGREE II з акцентом на методологічній якості практичних керівництв та узгодженості рекомендацій.

Матеріали і методи дослідження

Наукова група провела огляд відповідних досліджень для виявлення практичних керівництв із лікування нейропатичного болю. Пошук здійснювали за базами даних MEDLINE, Embase, National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (G-I-N), Canadian Medical Association (CPG) Infobase та веб-сайтами відповідних асоціацій, інститутів, товариств і спілок, включаючи EFNS, Канадське товариство болю, IASP та Південноафриканське товариство анестезіологів. Крім того, було переглянуто списки посилань у статтях, які безпосередньо стосувалися об'єкта дослідження, але не виявлено під час пошуку за базами даних. У запитах послуговувалися такими словосполученнями, як «практичне керівництво» та «нейропатичний біль».

Критерії відповідності

Двоє рецензентів, незалежно один від одного, перевіряли та вибирали практичні настанови згідно з критеріями відповідності та невідповідності. Виокремлено такі критерії відповідності практичного керівництва: 1) матеріал зазначений як «керівництво»; 2) містить рекомендації щодо скринінгу, діагностики та/або лікування нейропатичного болю; 3) є систематичні огляди доказової літератури; 4) випущене асоціацією, інститутом, товариством або спілкою, що вивчають згадане питання; 5) практичне керівництво опубліковане англійською мовою.

Натомість критерії невідповідності наступні: 1) консенсусні твердження та рекомендації, створені експертною комісією в результаті прийняття колективного рішення та не основані на

системному аналізу 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 злякисними 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 оцінювання практичних керівництв (Legido-Quigley et al., 2012). Він містить 23 ключові пункти, об'єднані до шести розділів: 1-й — «Сфера застосування та мета» (1–3); 2-й — «Участь зацікавлених сторін» (4–7); 3-й — «Ретельність розробки» (8–14); 4-й — «Ясність викладу та форма представлення» (15–18); 5-й — «Можливість упровадження» (19–21); 6-й — «Незалежність розробників» (22–23). Кожен пункт оцінювали за 7-бальною шкалою, в якій 1 бал відповідає «повністю незгоден», а 7 балів — «повністю згоден». Один бал ставили за умови, якщо нема необхідної інформації або твердження несправедливе; 2–6 балів — звітна інформація не відповідає всім критеріям та умовам, що належать до цього пункту; 7 балів — звітна інформація відповідає всім критеріям та умовам, зазначеним у «Посібнику користувача» (Tudor et al., 2013).

Трое рецензентів, незалежно один від одного, оцінювали кожне включене до дослідження практичне керівництво та представляли його результати для остаточної оцінки. Показники за всіма пунктами обговорювали, а невідповідності в оцінюванні вирішували шляхом консенсусу. Дані кожного розділу обчислювали в такий спосіб: отриманий результат — мінімально/максимально можливий результат — мінімально можливий результат. Керівництво розцінювали як задовільне за якістю, якщо дані опитувальника AGREE II кожного з шести розділів становили не менш ніж 50 % (Huang et al., 2013).

Статистичний аналіз

Було проведено описовий та статистичний аналіз за кожним із розділів опитувальника AGREE II. Достовірність оцінювали за допомогою коефіцієнта внутрішньогрупової кореляції (ICC) із довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Ступінь відповідності визначали за шкалою Landis і 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 проводили за допомогою програми SPSS, статистична значущість становила $p < 0,05$.

Результати дослідження

Під час пошуку за базою даних виявлено 1759 документів. Після того як три рецензенти переглянули заголовки, абстракти та повний текст документів згідно з критеріями відповідності та невідповідності, до дослідження було включено 16 керівництв. Серед них 12 були видані вперше, а чотири перевидані (2004–2014 рр.). Усі вони створені на підставі доказових даних, за винятком тих, що були опубліковані в Латиноамериканському регіоні, Південній Африці та на Середньому Сході. Із 16 видань 10 розробили медичні спілки, чотири — урядові агентства, два — професійні організації.

Створення більшості практичних настанов фінансували незалежні професійні організації, урядові та академічні спілки, окрім деяких розроблених у Латиноамериканському регіоні, автори яких відмовились називати джерела фінансування.

Таблиця. Узагальнені рекомендації застосування 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)									
Анагетики першої лінії	Антиконвуль-санти	Габапентин	Прегабалін		Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін	Прегабалін								
		Прегабалін	Габапентин			Габапентин	Габапентин	Габапентин	Габапентин	Габапентин								
	Нортриптилін	ТЦА	Нортриптилін	Амітриптилін	Нортриптилін	Нортриптилін	Нортриптилін	ТЦА	ТЦА	ТЦА								
	ТЦА	Дизіпрамін		Дезіпрамін		Дезіпрамін		Дезіпрамін		Амітриптилін (низькі дози), інші ТЦА								
	Препарати для місцевого застосування	Пластир із лідокаїном 5 %				Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування		Лідокаїн для місцевого застосування	Лідокаїн для місцевого застосування	Лідокаїн для місцевого застосування				
	СІЗСН	Дулоксетин								Дулоксетин		Дулоксетин	Дулоксетин					
	Опіїдні анагетики	Венлафаксин								Венлафаксин		Венлафаксин						Трамадол

Анальгетики другої лінії	СІЗСН	Венлафаксин	Габалентин		Дулоксетин	Збільшення доз препаратів або комбінація з препаратом іншого класу. Для комбіно- ваної терапії прегабалін із СІЗСН або з амітриптиліном	Венлафаксин	Трамадол, комбінація опіоїдів		
		Дулоксетин	Прегабалін		Венлафаксин		Трамадол			
	Лікування препаратами місцевого застосування	Лідокаїн для місцевого застосування								
		Морфін	Трамадол	Оксикодон	Оксикодон		Трамадол			
	Опіїдні анальгетики	Морфін	Морфін	Морфін						
		Оксикодон	Оксикодон	Оксикодон						
		Метадон	Метадон	Метадон						
	ТЦА	Леворфанол	Леворфанол							
		Трамадол	Трамадол							Мапротилін

Примітки: ТЦА – трициклічні антидепресанти; СІЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну; СІЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Адаптовано згідно з Deng et al., 2016.

Результати оцінювання практичних керівництв за опитувальником AGREE II

Оцінювали практичні настанови за опитувальником AGREE II. Жодне з них не отримало задовільного результату та не набрало більш ніж 50 % за всіма розділами опитувальника. Найвищі бали мали за розділом «Ясність викладу та форма представлення», нижчі — за розділами «Сфера застосування та мета», «Незалежність розробників», «Ретельність розробки», «Участь зацікавлених сторін», а найнижчі — за розділом «Можливість упровадження».

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

У таблиці наведено узагальнені підсумки рекомендацій із лікування нейропатичного болю.

Обговорення

В зазначеному дослідженні оцінювали послідовність, узгодженість та якість практичних керівництв із лікування нейропатичного болю. Рекомендації щодо медикаментозної терапії виявились досить узгодженими.

Опитувальник AGREE II дає змогу оцінювати різні характеристики настанов, зокрема цілісність, відтворюваність і прозорість. Кожен із розділів вирізняється цінністю інформації та сферою інтересу. Так, у 1-му розділі окреслено загальну мету керівництва, конкретні проблем, що розглядаються, та цільова когорта пацієнтів; 2-му — зазначено, хто брав участь у створенні видання та наскільки у ньому відображено мету і погляди цільових користувачів; 3-му — описано процес збору та аналізу доказової бази, методології формулювання та оновлення рекомендацій; 4-му — визначено стиль викладу матеріалу, структуру та формат керівництва; 5-му — представлено фактори, що можуть стати на заваді або полегшити застосування керівництва, стратегії покращення розуміння та залучення ресурсів для реалізації рекомендацій на практиці; 6-му — вміщено питання щодо можливого конфлікту інтересів та упередженості рекомендацій.

Це дослідження продемонструвало, що чотири розділи («Участь зацікавлених осіб», «Ретельність розробки», «Можливість упровадження», «Незалежність редакторів») мали серйозні недоліки через брак відповідної інформації. Інші розділи, а саме: «Сфера застосування та мета», «Ясність викладу та форма представлення» — мали кращі показники, оскільки більшість керівництв детально описували специфічні клінічні питання, які вони ставили, цільову групу пацієнтів, особливості прояву розладу, лікувальні опції для різних симптомів і діагностично значущу симптоматику.

Найважливішим індикатором якості керівництв вважають 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, браком зовнішнього рецензування до публікації та механізму оновлення інформації.

Важливе значення має якість розділу «Можливість упровадження». Керівництво, що розроблене за системним підходом, основане на доказових даних і містить чіткі рекомендації, може значною мірою чинити вплив 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). Передусім, це стосується рекомендацій, розроблених у країнах, що розвиваються, оскільки на процесі розробки та змісті суттєво позначається обмеженість ресурсів для їхнього впровадження в цих регіонах.

Зазвичай розділ «Незалежність розробників» виявляє можливі конфлікти інтересів і суперечні моменти в керівництвах. На жаль, показники згаданого розділу також були низькими. Незважаючи на те, що автори керівництв можуть мати деякі економічні зв'язки з фармацевтичною індустрією або можуть отримувати фінансування від фармацевтичних компаній, більшість настанов не надали відповідної інформації щодо конфлікту інтересів.

Слід оцінювати не лише методологічну коректність керівництв, але й валідність рекомендацій, які вони містять. Загалом указані поради були послідовними щодо діагностики, оцінювання та фармакологічної терапії, навіть попри низькі показники у розділі «Ретельність розробки». Причинами подібних результатів могли стати недостатня доказова база для розроблення керівництва чи небажання авторів залучати найдостовірнішу доступну доказову інформацію.

Чимало досліджень із розробки фармакологічних препаратів присвячені проблемі нейропатичного болю. Багато знеболюючих препаратів довели свою ефективність у лікуванні згаданої патології, проте лише у 40–60 % пацієнтів був досягнутий задовільний анагетичний ефект при медикаментозній терапії або в комбінації з іншими видами терапії (Cruscu et al., 2007; Dworkin et al., 2007). Отже, 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 розв'язання 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 зазначених настанов:

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

2. Групі з розробки рекомендацій слід 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 варто записати та уважно розглянути.

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

4. Треба описувати в керівництві різні варіанти лікування, адже рекомендації мають бути чіткими та недвозначними.

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

Висновки

Незважаючи на певні методологічні недоліки, автори відмітили узгодженість розглянутих рекомендацій. Для місцевого застосування можуть бути рекомендовані прегабалін, габапентин, ТЦА в низьких дозах, СІЗСН, такі як дулоксетин та венлафаксин, а також лідокаїн для ефективного лікування нейропатичного болю.

Підготувала Юлія Ячнік

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
<https://bmcnesthesiol.biomedcentral.com>*