

Клінічна настанова

# Ведення пацієнтів з хронічною мультисимптомною хворобою

розроблена Міністерством у справах ветеранів США  
та Міністерством оборони США



VETERANS  
REINTEGRATION  
PROGRAM



IREX



VETERAN  
HUB

Клінічна настанова перекладена завдяки Програмі реінтеграції ветеранів, яку реалізує IREX за підтримки Державного департаменту США. Вміст є виключною відповідальністю Veteran Hub і не обов'язково відображає погляди Державного департаменту США та IREX.



# **КЛІНІЧНА НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА У СПРАВАХ ВETERANІВ США ТА МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ США “ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МУЛЬТИСИМПТОМНОЮ ХВОРОБОЮ”**

**Міністерство у справах ветеранів США  
Міністерство оборони США**

## **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ**

Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів США та Міністерства оборони США ґрунтується на оптимально доступних даних, наявних на момент публікації. Її призначено для надання інформації та допомоги у прийнятті рішень. Настанова не має на меті визначення стандарту догляду та не повинна тлумачитись як така, ба більше, вона не пропонує єдиний винятковий алгоритм лікування.

Дану клінічну настанову розроблено групою багатопрофільних експертів на основі систематичного огляду як клінічних, так і епідеміологічних даних. Вона дає чітке пояснення логічних зв'язків між різними варіантами ведення пацієнтів та результатами для їхнього здоров'я, одночасно оцінюючи як якість доказів, так і вагомість рекомендацій.

Відмінності у практиці неминучі та належно відбуватимуться у випадку, коли лікарі враховуватимуть потреби окремих пацієнтів, наявні ресурси та обмеження, характерні для конкретної медичної установи чи виду практики. Кожен медичний працівник, який використовує цю клінічну настанову, несе відповідальність за оцінку доцільності її застосування в умовах будь-якої конкретної клінічної ситуації.

Цю настанову не призначено для відображення політики TRICARE (Американської програми медичного обслуговування військовослужбовців і членів їхніх сімей). Крім того, включення до настанови рекомендацій щодо конкретних обстежень та / або терапевтичного втручання не гарантує охоплення медичної допомоги цивільним особам. Додаткову інформацію про поточні переваги TRICARE можна знайти на веб-сайті [www.tricare.mil](http://www.tricare.mil) або звернутися до свого регіонального посередника з підтримки керованого медичного обслуговування TRICARE.

**Версія 3.0 – 2021**

*Підготовлено*

**Робочою групою із ведення пацієнтів з хронічною мультисимптомною хворобою**

*За підтримки*

**Управління з питань якості та безпеки пацієнтів,  
Міністерство у справах ветеранів США, Вашингтон, округ Колумбія**

**та**

**Управління з питань науково-обґрунтованої клінічної практики,  
Агенція охорони здоров'я Міністерства оборони США**

**Версія 3.0 – 2021**

*На основі фактичних даних, переглянутих до 7 квітня 2020 року*

## Зміст

<b>I. Вступ</b>	5
<b>II. Загальна інформація</b>	5
<b>III. Сфера застосування клінічної настанови</b>	7
A. Цільова аудиторія даної настанови	7
B. Цільова популяція даної настанови	7
<b>IV. Основні характеристики даної настанови</b>	8
A. Основні положення оновленої клінічної настанови	8
B. Компоненти клінічної настанови	8
<b>V. Робоча група з розробки клінічної настанови</b>	8
<b>VI. Резюме методології розробки клінічної настанови</b>	11
A. Якість доказів та сила рекомендацій	11
B. Класифікація клінічної настанови 2014 року	12
C. Управління потенційними або реальними конфліктами інтересів	13
D. Точка зору пацієнта	14
E. Зовнішнє рецензування	14
F. Впровадження клінічної настанови	14
<b>VII. Підхід до догляду Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США</b>	15
A. Медична допомога, орієнтована на пацієнта	15
B. Спільне прийняття рішень	15
C. Пацієнти із супутніми захворюваннями	15
<b>VIII. Алгоритм</b>	16
Алгоритм: Ведення пацієнтів з ХМХ	17
<b>Рекомендації</b>	19
A. Лікування ХМХ	21
a Фармакотерапія	21
b Психічне здоров'я	23
c Комплементарна та інтегративна медицина	27
B. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС або СПК	28
a Психічне здоров'я	28
b Комплементарна та інтегративна медицина	29
C. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС	32
a Фармакотерапія	32
b Комплементарна та інтегративна медицина	35
c Фізичне навантаження	39
D. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають СПК	41
a Фармакотерапія	41
b Психічне здоров'я	48
E. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають міалгічному енцефаломієліту/синдрому хронічної втоми	49
a Фармакотерапія	49
<b>IX. Пріоритетні напрямки дослідження</b>	51
A. Прогаляни в фундаментальних дослідженнях	51

В. Прогалини в додаткових дослідженнях	52
С. Прогалини в дослідженнях щодо конкретних рекомендацій	54
<b>Додаток А: Методика розробки клінічної настанови</b>	56
А. Розробка ключових питань для керівництва систематичним оглядом доказів	56
В. Проведення систематичного огляду	60
С. Розробка рекомендацій на основі фактичних даних	63
D. Розробка та остаточне доопрацювання клінічної настанови	66
<b>Додаток В: Методи та висновки фокус-груп пацієнтів</b>	67
А. Методи	67
В. Результати фокус-групи пацієнта	67
<b>Додаток С: Таблиця доказів</b>	69
<b>Додаток D: Таблиця категоризації рекомендацій 2014 року</b>	73
<b>Додаток Е: Список учасників</b>	76
<b>Додаток F: Огляд літератури: терміни та стратегія пошуку</b>	78
<b>Додаток G: Альтернативний текст опису алгоритму</b>	87
Алгоритм: Тактика лікування хронічної мультисимптомної хвороби	87
<b>Додаток H: Аббревіатури</b>	89
<b>Додаток I: Фармакологічні агенти при ХМХ</b>	90
<b>Додаток J: Поведінкові медико-санітарні втручання при ХМХ</b>	96
<b>Список використаної літератури</b>	98

## I. Вступ

Робочу групу з науково-обґрунтованої практики (EBPWG) Міністерства у справах ветеранів США (VA) і Міністерства оборони США (DoD) було створено та вперше зареєстровано 2004 року з метою консультування Виконавчого комітету охорони здоров'я (HEC) «... щодо використання клінічних та епідеміологічних доказів для покращення здоров'я населення...» в рамках Управління охорони здоров'я ветеранів (VHA) і Системи медичного забезпечення військових (MHS), сприяючи розробці клінічних настанов для цільових груп VA та DoD. (1) Розробка та оновлення клінічних настанов VA / DoD фінансується Управлінням з питань науково-обґрунтованої клінічної практики та Управлінням з питань якості та безпеки Агенції охорони здоров'я Міністерства оборони США. Загальносистемною метою клінічних настанов, заснованих на доказах, є покращення здоров'я та самопочуття пацієнтів.

У жовтні 2014 року Міністерство у справах ветеранів та Міністерство оборони США опублікували клінічну настанову для лікування хронічної мультисимптомної хвороби, яка ґрунтувалась на доказах, розглянутих до жовтня 2013 року. Після публікації цієї настанови кількість досліджень, які розширюють доказову базу та розуміння хронічної мультисимптомної хвороби (ХМХ), зросла, внаслідок чого 2019 року було рекомендовано оновити клінічну настанову 2014 року.

Дана клінічна настанова надає базу, засновану на доказах, для оцінки та управління медичною допомогою пацієнтам віком від 18 років з діагнозом "хронічна мультисимптомна хвороба", які мають право на лікування в установах, що належать до систем охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів США та / або Міністерства оборони США.

Успішне впровадження даної клінічної настанови дозволить:

- поліпшити оцінку стану хворого;
- покращити співпрацю з пацієнтом, його сім'єю та опікунами для визначення оптимального лікування та догляду;
- звести до мінімуму ускладнення, яким можна запобігти, і частоту захворювання на ХМХ;
- оптимізувати індивідуальні результати лікування та якість життя пацієнтів із ХМХ.

## II. Загальна інформація

Хронічна багатосимптомна хвороба є критичною проблемою в сфері охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США, враховуючи її значне поширення серед ветеранів війни в Перській затоці (переважно це стосується ветеранів операцій "Щит пустелі" та "Буря в пустелі", 1990–1991 рр.), а також інших ветеранів як розгорнутих, так і не розгорнутих військ. Вона характеризується наявністю декількох постійних симптомів (таких як втома, головний біль, артралгія, міалгія, проблеми з концентрацією та увагою, а також шлунково-кишкові розлади) у більш ніж одній системі організму. Симптоми мають бути присутніми або періодично виникати знову впродовж більш як шести місяців і достатньо серйозними, щоб заважати повсякденній діяльності.

Хоча симптоми ХМХ не слід здебільшого пояснювати наявністю іншого розладу поведінкового або фізичного здоров'я, пацієнти з ХМХ часто мають численні супутні захворювання. Наявність інших розладів поведінкового або фізичного здоров'я, які сприяють виникненню відповідних симптомів, не виключає діагноз ХМХ. Крім того, хронічна мультисимптомна хвороба може накладатися на інші захворювання з багатосимптомною клінічною картиною, такі як фіброміалгічний синдром, синдром подразненого кишківника і міалгічний енцефаломієліт / синдром хронічної втоми, а відтак для прийняття рішень щодо пацієнтів з ХМХ велике значення має індивідуально-орієнтований підхід.

Після кожного розгортання військ у сучасній історії значна кількість військових повідомляли про захворювання, що характеризувалися хронічними симптомами, які неможливо було пояснити з медичної точки зору; (2) однак визначення, надані цим хворобам і симптомам, відрізнялися залежно від контингенту та часового періоду. (3) Деякі з таких визначень, як правило, посилювали проблематичне уявлення про те, що симптоми існували лише "в голові" або мали психологічне, а не "фізіологічне" чи фізичне походження. Інші терміни, які раніше використовувались для опису хронічної мультисимптомної

хвороби, включають "незрозумілі з медичної точки зору симптоми", "незрозумілі захворювання" або "постійні фізичні симптоми" (щодо обговорення термінології див. *Shine і співавтор.* [2014]). (4-6) Невизначеність під час визначення діагнозу може сприяти тому, що люди відчують відсутність контролю над своїм здоров'ям та самопочуттям.

Незалежно від термінології, клініцисти розпізнають пацієнтів із ХМХ за попереднім клінічним описом. Багатьом клініцистам досить важко надавати допомогу пацієнтам із ХМХ, (7) тож, ймовірно, вони знайдуть рекомендації та супровідну документацію даної клінічної настанови корисними для спрямування свого підходу до прийняття рішень щодо ведення пацієнтів з ХМХ. Покращене розуміння хронічної мультисимптомної хвороби та пов'язаних з нею захворювань після перегляду клінічної настанови сприятиме більш позитивній та продуктивній взаємодії між лікарем і пацієнтом із ХМХ та, ймовірно, призведе до прийняття кращих рішень щодо лікування та догляду, встановлення чіткіших цілей лікування та покращення його результатів.

Два існуючих визначення – визначення Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC) (8) і визначення штату Канзас (9) – найточніше характеризують специфіку сукупності мультисистемних симптомів, які визначають ХМХ. Визначення Центру з контролю та профілактики захворювань США передбачає наявність одного або більше симптомів, принаймні двох із трьох категорій: втома, розлади опорно-рухового апарату і порушення настрою / когнітивних функцій впродовж принаймні шести місяців. Згідно з визначенням штату Канзас, у пацієнта мали спостерігатися симптоми принаймні трьох із наступних категорій: втома чи розлади сну, біль, неврологічні порушення, когнітивні порушення, розлади настрою, шлунково-кишкові розлади, респіраторні чи шкірні розлади, впродовж щонайменше шести місяців. Визначення CDC, яке широко використовувалося дослідниками, виявило хронічну мультисимптомну хворобу у 29–60% ветеранів війни в Перській затоці (залежно від вибірки пацієнтів, що брали участь у дослідженні), тоді як визначення штату Канзас виявило ХМХ у 34% ветеранів війни в Перській затоці зі штату Канзас, які брали участь у початковому дослідженні. (8, 9) Комітет Національної медичної академії (NAM, раніше відомий як Інститут медицини [IOM]) зауважив, що кожне визначення має свої сильні сторони: визначення Центру з контролю та профілактики захворювань США включає показники тяжкості, в той час як визначення штату Канзас – критерії виключення з клінічного дослідження та обмеження. (10)

У звіті Міністерства у справах ветеранів США за 2017 рік щодо звернень до Міністерства у справах ветеранів США та синдрому війни в Перській затоці (GWI), історичного, збірного терміна для певних захворювань серед ветеранів, які служили в Південно-Західній Азії з 1990 року, Управління урядової звітності США (GAO) рекомендувало Міністерству у справах ветеранів розробити план щодо створення окремого визначення синдрому війни в Перській затоці / хронічної багатосимптомної хвороби. (11) Управління також зазначило, що звіт Національної медичної академії за 2014 рік рекомендував тимчасово використовувати визначення штату Канзас та визначення Центру з контролю та профілактики захворювань США. (10) Міністерство у справах ветеранів США створило план та ініціювало два проекти, що використовували удосконалені інструменти аналізу амбулаторних карт та інструменти для анотацій, а також машинного навчання, які, за прогнозами, мали завершитися до 2021 року. Міністерство також працює з керівним комітетом експертів з нагляду, включаючи Міністерство оборони США, наукову спільноту та інших експертів, над підготовкою нового визначення захворювання, що, як очікується, буде готове до експертної перевірки до 2022 року.

За оцінками, поширеність хронічної мультисимптомної хвороби серед ветеранів сучасних воєн становить від 25% до 49,5%. (12, 13) Хронічні багатосимптомні захворювання були особливо поширені серед ветеранів, які брали участь у воєнних діях в Перській затоці (1990 – 1991), і вважалися основним захворюванням, характерним для цього воєнного конфлікту.

Популяційні дослідження постійно підтверджують поширеність і тяжкість заявлених симптомів, пов'язаних з ХМХ у ветеранів війни у Перській затоці, ніж у ветеранів нерозгорнутих військ, які служили в той самий час, або в інших контрольних групах. (13) Дослідження 2020 року свідчило про збільшення поширеності ХМХ на 10% у розгорнутих ветеранів війни в Перській затоці порівняно з нерозгорнутими військовими. (13) Нові епізоди ХМХ були також дуже поширеними через рік після розгортання серед військовослужбовців, що брали участь у військових операціях "Нескорена свобода", "Іракська свобода" та "Новий світанок" (OEF / OIF / OND). (12) ХМХ є більш поширеною серед жінок-ветеранів війни у Перській затоці та вищезазначених військових операцій порівняно з чоловіками-ветеранами, що брали

участь у цих конфліктах, при цьому загальна поширеність ХМХ з часом зростає серед ветеранів обох статей. ([13](#), [14](#))

Попри те, що захворювання, які базуються на поєднанні симптомів, можуть бути особливо поширеними серед ветеранів, задіяних у війні, ХМХ не є характерним лише для тих, хто служив у війську, проходив військову службу під час будь-якого конкретного періоду бойових дій, або військових, які були розгорнуті у бойових чи небойових умовах. Дослідження показують, що приблизно 30% пацієнтів первинної медичної допомоги мають захворювання, яке базується на поєднанні симптомів, а 40–49% – принаймні один симптом, що не пояснюється з медичної точки зору. ([15](#))

Хронічна багатосимптомна хвороба створює значний тягар хвороби та інвалідності з наступним зниженням якості життя для багатьох військовослужбовців, ветеранів, членів їхніх сімей та осіб, які доглядають за ними. Тому важливо забезпечити своєчасну діагностику, а також завчасну, доступну, ефективну допомогу та ведення пацієнтів з ХМХ. Лікування й догляд повинен фокусуватися на ХМХ, а не лише на супутніх захворюваннях. Це особливо стосується таких методів лікування психічних розладів, як когнітивна поведінкова терапія (КПТ). Є відмінності в багатьох методах лікування психічних розладів і методах комплементарної та інтегративної охорони здоров'я при лікуванні ХМХ порівняно з супутніми захворюваннями (наприклад, КПТ при ХМХ проти КПТ при депресії). Рекомендації щодо поведінкової терапії іноді можуть бути неправильно витлумачені як рекомендація щодо поведінкової терапії для психічних захворювань, що не стосується хронічної мультисимптомної хвороби.

Під час розробки даної клінічної настанови робоча група переглянула рандомізовані контрольовані дослідження, мета-аналізи та систематичні огляди. Враховуючи обмежену кількість досліджень, що фокусувалися лише на ХМХ, Робоча група розглянула методи лікування ХМХ та подібних до неї розладів (таких як фіброміалгія, синдром подразненого кишківника та міалгічний енцефаломієліт / синдром хронічної втоми), засновані на доказовому матеріалі. Ефективне лікування захворювань, подібних до хронічної мультисимптомної хвороби, може допомогти деяким пацієнтам з ХМХ, однак незрозумілим залишається рівень узагальнення лікування таких захворювань до лікування ХМХ.

Хоч інші хронічні захворювання не було конкретно включено до систематичного огляду доказів даної клінічної настанови, вона певною мірою може стосуватися розладів і захворювань, які проявляються численними хронічними симптомами та функціональними обмеженнями, іноді пов'язаними з конкретними подіями чи порушеннями, такими як легка черепно-мозкова травма (лЧМТ) або посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Ці захворювання також часто наявні у військовослужбовців і ветеранів з ХМХ. Таким чином, рекомендації цієї настанови можуть застосовуватися до пацієнтів із такими станами та, ймовірно, будуть корисним доповненням до поточних рекомендацій щодо лікування лЧМТ, ПТСР та значного депресивного розладу, особливо коли пацієнти повідомляють про численні хронічні симптоми, які важко пояснити тими чи іншими розладами здоров'я.

### **III. Сфера застосування клінічної настанови**

Клінічна настанова базується на опублікованих клінічних доказах і пов'язаній інформації, доступній до 7 квітня 2020 року. Її призначено для надання загальних вказівок щодо найкращих практичних підходів до ведення пацієнтів з ХМХ, заснованих на доказах (для додаткової інформації щодо методології огляду доказів див. [Додаток А](#)). Дана клінічна настанова не є стандартом надання медичної допомоги (SOC).

#### **A. Цільова аудиторія даної настанови**

Клінічну настанову розроблено насамперед для допомоги медичним установам і фахівцям у лікуванні та догляді за пацієнтами із хронічною мультисимптомною хворобою та пов'язаними з нею захворюваннями. Ця настанова спрямована на надання постачальникам медичних послуг практичних рекомендацій, заснованих на доказах, щодо найпоширеніших сценаріїв, пов'язаних із пацієнтами з ХМХ.

#### **B. Цільова популяція даної настанови**

Цільова популяція, що охоплюється цією клінічною настановою, — дорослі віком від 18 років, які мають право на лікування в закладах системи охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та / або Міністерства оборони США та мають діагноз ХМХ.

## IV. Основні характеристики даної настанови

### A. Основні положення оновленої клінічної настанови

Поточний документ є оновленням клінічної настанови 2014 року щодо ведення пацієнтів з ХМХ. З 2014 року сталося кілька суттєвих змін. По-перше, і найголовніше, при розробці настанови 2021 року було застосовано інший підхід до ХМХ та пов'язаних із нею розладів, таких як синдром подразненого кишківника, фіброміалгія та міалгічний енцефаломієліт / синдром хронічної втоми. Алгоритм клінічної настанови 2014 року розглядає ХМХ разом із переважаючими симптомами, що відображають кожне пов'язане захворювання як цілісність ("ХМХ з переважаючою втомою"), тоді як версію 2021 року більше зосереджено лише на популяції з ХМХ. Це означає, що ми включили докази як другий крок у зборі та оцінці сукупності доказів. Ми також організували презентацію рекомендацій, що відображають пріоритет ХМХ, загалом, а потім рекомендації, засновані на висновках в інших популяціях.

Крім того, хоч обидві версії клінічної настанови мають однакову кількість рекомендацій, втручання, які слід враховувати та яких слід уникати під час ведення пацієнтів з ХМХ, змінилися. Клінічна настанова 2014 року розробила кілька рекомендацій щодо діагностики, оцінки та стратегій лікування та догляду, які настанова 2021 розглядає як частину стандарту надання медичної допомоги. Крім того, що рекомендації впорядковані за вторинними захворюваннями, їх також поділено на групи за типом втручання (наприклад, фармакологічне втручання, поведінкова психотерапія).

Клінічна настанова 2021 року містить вичерпне резюме інформаційних прогалин і потреб у дослідженнях. Резюме відображає загальні проблеми, виявлені в рекомендаціях, і включає втручання та прогалини щодо конкретних рекомендацій.

Нарешті, дана настанова також містить додаток щодо відповідної поведінкової психотерапії. Користувачі настанови, які не знайомі з нюансами та відмінностями конкретної поведінкової терапії, ймовірно, знайдуть цю інформацію корисною. Це також може полегшити ідентифікацію постачальників медичних послуг, які використовують деякі з цих методів терапії.

Клінічна настанова 2021 року використовувала чіткішу методологію, ніж в попередніх версіях, що не допускає відхилень. Додаткову інформацію про *GRADE* (Оцінка групового читання та діагностична оцінка) або методологію розробки клінічних настанов див. у [Додатку А](#).

### B. Компоненти клінічної настанови

Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США 2021 року щодо хронічної мультисимптомної хвороби є другим оновленням цієї клінічної настанови. Вона надає клінічні практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з ХМХ (див. [Рекомендації](#)). Крім того, [Алгоритм](#) включає рекомендації в контексті процесу обслуговування пацієнтів. Настанова також містить [Пріоритет досліджень](#) – розділ, який визначає області, які потребують додаткових досліджень.

Робоча група також розробила інструментарій для постачальників медичних послуг і пацієнтів як супровідну інформацію до клінічної настанови, що містить короткий опис постачальника, резюме пацієнта та кишеньковий довідник. Їх можна знайти за посиланням: <https://www.healthquality.va.gov/index.asp>.

## V. Робоча група з розробки клінічної настанови

Управління з питань науково-обґрунтованої клінічної практики та Управління з питань якості та безпеки пацієнтів Міністерства у справах ветеранів у співпраці з Управлінням з питань науково-обґрунтованої клінічної практики Агенції охорони здоров'я Міністерства оборони США, визначила чотирьох керівників робочої групи з розробки даної клінічної настанови: від Міністерства у справах ветеранів Дрю А. Гельмер (*Drew A. Helmer*), дипломований лікар, магістр наук та Стівен С. Хант (*Stephen C. Hunt*), дипломований лікар, магістр охорони здоров'я, від Міністерства оборони США: підполковник Венді Чао (*Wendy Chao*), офіцер казначейської служби та полковник Аніцето Наварро (*Aniceto Navarro*), дипломований лікар, міжнародний член Американської психіатричної асоціації.

Робоча група складалася з осіб, що є фахівцями у таких сферах знань, як терапія, психіатрія, дієтологія, гастроентерологія, фармакологія, ревматологія, неврологія, охорона психічного здоров'я, соціальна робота, психологія, сестринська справа та фізіотерапія. Список членів Робочої групи наведено в [Табл. 1](#).

Керівникам та членам Робочої групи з розробки клінічної настанови було доручено:

- визначити сферу застосування даної клінічної настанови;
- розробити клінічно значущі ключові питання для керування систематичним оглядом доказів;
- визначити теми для обговорення фокус-групи пацієнтів та врахувати їхню точку зору;
- надати вказівки щодо критеріїв включення та виключення для систематичного огляду доказів та оцінки рівня й якості доказів;
- розробити клінічні практичні рекомендації на основі доказів, включаючи визначення ефективності та категорії кожної рекомендації.

Команда *Lewin*, включаючи *Lewin Group*, *ECRI*, *Sigma Health Consulting*, *Duty First Consulting* та *Anjali Jain Research & Consulting*, уклала контракт з Міністерством у справах ветеранів США для допомоги в розробці даної клінічної настанови.

Таблиця 1. Робоча група та команда з розробки клінічної настанови

Установа / організація	Перелік учасників*
<b>Міністерство у справах ветеранів США</b>	<b>Drew A. Helmer</b> , дипломований лікар, магістр наук (керівник Робочої групи)
	<b>Stephen C. Hunt</b> , дипломований лікар, магістр охорони здоров'я (керівник Робочої групи)
	Jennifer Ballard-Hernandez, доктор медсестринської практики, дипломована медсестра, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар
	Molly Cloherty, ліцензований дієтолог
	David Kearney, дипломований лікар
	Lisa McAndrew, доктор філософії
	Mitchell Nazario, доктор фармацевтичних наук
	Tiffany Smoot, магістр наук в галузі сестринської справи, дипломована медсестра
	Rachel Zhang, ліцензований клінічний соціальний працівник
<b>Міністерство оборони США</b>	<b>Підполковник Wendy Chao</b> , офіцер казначейської служби (керівник Робочої групи)
	<b>Полковник Aniceto Navarro</b> , дипломований лікар, міжнародний член Американської психіатричної асоціації від Міністерства оборони США (керівник Робочої групи)
	Підполковник Pamela Blueford, ліцензований клінічний соціальний працівник
	Майор Nicole H. Brown, фахівець із фізичної терапії, лікар-фізіотерапевт, фахівець з ортопедії та спортивної медицини, сертифікований фахівець з силової підготовки, TPS
	Полковник William Brown, доктор філософії, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар, член Американської асоціації практикуючих медсестер
	Jennifer Felsing, магістр наук в галузі сестринської справи
	Майор Sarah Kelly, доктор фармацевтичних наук
	Майор Joetta Khan, доктор філософії, магістр в галузі охорони здоров'я, RD, LD
	Полковник Patrick Monahan, дипломований лікар, магістр в галузі охорони здоров'я
Майор Rachel Robbins, дипломований лікар, член Американської колегії терапевтів	
<b>Управління з питань науково-обґрунтованої клінічної практики Управління з питань якості та безпеки пацієнтів Міністерство у справах ветеранів</b>	M. Eric Rodgers, доктор філософії, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар
	James Sall, доктор філософії, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар
	Rene Sutton, бакалавр природничих наук, HCA
<b>Управління з питань науково-обґрунтованої клінічної практики Агенція охорони здоров'я Міністерства оборони США</b>	Corinne K. B. Devlin, магістр наук в галузі сестринської справи, дипломована медсестра, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар
	Elaine Stuffel, магістр у галузі управління охорони здоров'я, бакалавр наук у галузі сестринської справи, дипломована медсестра

Установа / організація	Перелік учасників*
Консалтингова компанія "Lewin Group"	Clifford Goodman, доктор філософії
	Erika Beam, магістр наук
	Ben Agatston, доктор юридичних наук, магістр в галузі охорони здоров'я
	Daniel Emont, магістр в галузі охорони здоров'я
Некомерційна організація "ECRI Institute"	Matthew Heron, бакалавр природничих наук
	Kris D'Anci, доктор філософії
	Kelley Tipton, магістр в галузі охорони здоров'я
	Joann Fontanarosa, доктор філософії
	Amber Moran, магістр мистецтв
Консалтингова компанія "Sigma Health Consulting"	Alison Gross, магістр бібліотечної справи
	Frances Murphy, дипломований лікар, магістр в галузі охорони здоров'я
Консалтингова компанія "Anjali Jain Research & Consulting"	James Smirniotopoulos, дипломований лікар
	Anjali Jain, дипломований лікар
Консалтингова компанія "Duty First Consulting"	Rachel Piccolino, бакалавр мистецтв
	Mary Kate Curley, бакалавр мистецтв

\*Додаткову контактну інформацію учасників можна знайти в [Додатку Е](#).

## VI. Резюме методології розробки клінічної настанови

Методологія, використана для розробки даної клінічної настанови, відповідає Керівництву щодо розробки клінічних настанов (*Guideline for Guidelines*), внутрішньому документу Робочої групи з науково-обґрунтованої практики (EBPWG) Міністерства у справах ветеранів США (VA) і Міністерства оборони США (DoD), оновленому в січні 2019 року, в якому описано процедури розробки та подання клінічних настанов Міністерства у справах ветеранів / Міністерства оборони США. (16) Керівництво щодо розробки клінічних настанов ("*Guideline for Guidelines*") доступне за посиланням:

<http://www.healthquality.va.gov/policy/index.asp>. Дана клінічна настанова також узгоджується з принципами Національної медичної академії (NAM) щодо надійних клінічних настанов (наприклад, пояснення якості та сили доказів, управління потенційними конфліктами інтересів, міждисциплінарне залучення зацікавлених сторін, використання систематичного огляду та зовнішнього рецензування). (17) [Додаток А](#) містить детальний опис методології розробки клінічних настанов.

### А. Якість доказів та сила рекомендацій

Робоча група використала систему з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (*GRADE*) для розробки кожної рекомендації та визначення її сили. Відповідно до підходу *GRADE* рекомендації мають базуватися на доказах і не можуть – лише на основі експертної думки. Підхід *GRADE* використовує чотири області для визначення сили кожної рекомендації (див. [Рекомендації щодо оцінювання](#)): (18)

- Впевненість у якості доказів
- Баланс між бажаними та небажаними результатами
- Цінності та вподобання пацієнтів
- Інші міркування, якщо це доцільно, наприклад:
  - ◆ Використання ресурсів
  - ◆ Неупередженість
  - ◆ Прийнятність
  - ◆ Можливість реалізації
  - ◆ Розгляд підгруп

Використовуючи ці чотири області, робоча група визначила відносну силу кожної рекомендації (сильна (рішуче "за")) або слабка (скоріше "за")). Сила рекомендації визначається як ступінь впевненості в тому,

що бажані ефекти втручання переважають небажані наслідки, і базується на наведеній вище структурі, яка включає чотири сфери (19). *Сильна* рекомендація, як правило, вказує на високу або помірну впевненість у якості наявних доказів, чітку різницю у величині між користю та шкодою від втручання, подібні цінності та вподобання пацієнтів, а також зрозумілий вплив інших можливих наслідків (наприклад, використання ресурсів, можливість реалізації).

На основі підходу *GRADE*, якщо Робоча група вважає, що всі або майже всі поінформовані особи рекомендували б "за" чи "проти" втручання, вони розробляють *Сильну* рекомендацію. (19) Якщо після оцінки цих областей Робоча група вважає, що більшість поінформованих осіб рекомендували б втручання, але значна кількість залишається проти, вона, як правило, надає рекомендації оцінку "Слабка" (скоріше "за"). (19) Тим не менш, *Слабка* рекомендація є клінічно важливою та базується на доказах.

У деяких випадках доказів, на основі яких можна обґрунтувати рекомендації щодо певного методу лікування, профілактики чи іншого лікарського втручання, недостатньо. Наприклад, систематичний огляд міг виявити недостатню кількість або відсутність відповідних доказів, непереконливі або суперечливі докази щодо певного медичного втручання. У клінічній настанові це може бути виражено у інший спосіб. У таких випадках Робоча група може включити до переліку своїх рекомендацій заяву про недостатню кількість доказів для медичного втручання, яке може бути поширеним у клінічній практиці, навіть якщо воно не підтверджується клінічними доказами, і особливо якщо можуть існувати інші ризики продовження його використання (наприклад, високі можливі витрати, неправильний розподіл ресурсів). В інших випадках Робоча група може вирішити не включати цей тип заяви про втручання, наприклад, у випадку відсутності доказів медичного втручання, що рідко застосовується. В інших випадках втручання може мати вигідне співвідношення користі та шкоди, однак може бути стандартом надання медичної допомоги, для якого останнім часом не було отримано доказів.

Використовуючи ці елементи, Робоча група визначає силу та спрямованість кожної рекомендації та формулює рекомендацію із загальним відповідним текстом (див. [Табл. 2](#)).

**Таблиця 2. Сила та спрямованість рекомендацій і загальний відповідний текст**

Сила рекомендації та її спрямованість	Загальний відповідний текст
Рішуче "за"	Рекомендуємо...
Скоріше "за"	Пропонуємо...
Ні "за", ні "проти"	Немає достатніх доказів "за" або "проти"
Скоріше "проти"	Не рекомендуємо ...
Рішуче "проти"	Настійно не рекомендуємо...

Варто зазначити, що сила рекомендації (тобто *Сильна* проти *Слабкої*) відрізняється від її клінічної значення (наприклад, *Слабка* рекомендація заснована на доказах і залишається важливою для клінічної допомоги). Силу кожної рекомендації показано у розділі [Рекомендації](#).

Використання підходу до оцінки *GRADE* в даній клінічній настанові відображає ретельніше застосування методології, ніж в попередній версії настанови. Наприклад, визначення сили рекомендації більш напряму пов'язане з впевненістю в якості доказів щодо результатів, які є критичними для прийняття клінічних рішень. Впевненість у якості доказів оцінюється за допомогою об'єктивного систематичного підходу, який не залежить від обраної клінічної теми. Таким чином, рекомендації щодо тем, для яких складніше розробити та провести ретельні дослідження (наприклад, рандомізовані контрольовані дослідження), як правило, підтверджуються доказами нижчої якості та, у свою чергу, *Слабкими* рекомендаціями. Рекомендації щодо тем, для яких можна розробити та провести ретельні дослідження, частіше можуть відноситись до *Сильних* рекомендацій. Відповідно до *GRADE*, якщо якість доказів відрізняється для відповідних критичних результатів, найнижча якість доказів для будь-якого з критичних результатів визначає загальну якість доказів для рекомендації. (20, 21) Цей більш неухильний стандарт забезпечує послідовний підхід до визначення сильних сторін рекомендацій. Додаткову інформацію про методологію *GRADE* або клінічної настанови див. у [Додатку А](#).

## В. Класифікація клінічної настанови 2014 року

Клінічні настанови, що базуються на доказах, мають бути актуальними. За винятком оригінальної версії нової клінічної настанови, зазвичай потребує перегляду попередніх версій настанов на основі нових доказів або за розкладом з урахуванням втрати актуальності з часом. (22) Наприклад, Американська робоча група з профілактичних заходів (USPSTF) здійснює моніторинг появи нових доказів, які можуть стати приводом до оновлення її рекомендацій. Більше того, робоча група намагається переглядати кожну тему принаймні кожні п'ять років для її оновлення або повторного затвердження. (23) Категорії рекомендацій використовувалися для відстеження того, як можна узгодити рекомендації з попередніх клінічних настанов. Ці категорії та їхні відповідні визначення подібні до тих, що використовуються Національним інститутом здоров'я та передового догляду (NICE, Англія). (24, 25) У Таб. 3 наведено ці категорії, які базуються на тому, чи докази, що підтверджують рекомендацію, переглядалися систематично, ступені зміни рекомендації з попередньої клінічної настанови і чи доречною є попередня рекомендація в оновленій настанові.

Додаткову інформацію щодо цих категорій та їх визначення можна знайти в розділі Категоризація рекомендацій. Категорії рекомендацій клінічної настанови 2021 року можна знайти в розділі Рекомендації. Додаток D описує категорії рекомендацій клінічної настанови щодо ХМХ 2014 року.

**Таблиця 3. Категорії та визначення рекомендацій<sup>a</sup>**

Переглянуті докази	Категорія рекомендації	Визначення
Переглянута <sup>b</sup>	Нова додана	Нова рекомендація
	Нова замінена	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було переглянуто та перенесено до нової настанови
	Без змін	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було перенесено до нової настанови без змін
	3 поправки	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було перенесено до нової настанови з незначними змінами
	Видалена	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було видалено
Не переглянута <sup>c</sup>	Без змін	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було перенесено до нової настанови без змін
	3 поправки	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було перенесено до нової настанови з незначними змінами
	Видалена	Рекомендацію з попередньої клінічної настанови було видалено

a Адаптовано з керівних настанов NICE (2012) (24) та Garcia і співавт. (2014) (25)

b Тему цієї рекомендації було переглянуто з огляду на докази, отримані в процесі розробки поточної клінічної настанови

c Тему цієї рекомендації не було переглянуто під час огляду доказів, проведеному в процесі розробки поточної клінічної настанови

Абревіатура: NICE: Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії

### С. Управління потенційними або реальними конфліктами інтересів

Управління конфліктами інтересів для клінічних настанов здійснюється згідно процедури, описаної в Керівництві щодо розробки клінічних настанов ("Guideline for Guidelines"). Крім того, Керівництво посилається на деталі, зазначені в Довідковому посібнику Адміністрації з охорони здоров'я ветеранів США (VHA) "1004.07 Фінансові відносини між фахівцями у сфері охорони здоров'я Адміністрації з охорони здоров'я ветеранів США та іншими фахівцями медичної галузі" ("1004.07 Financial Relationships between VHA Health Care Professionals and Industry"), виданому у листопаді 2014 року Національним центром етики у сфері охорони здоров'я VHA, (23), а також заяв щодо розкриття інформації (тобто стандартну форму розкриття інформації, яка принаймні двічі заповнюється членами робочої групи та команди з розробки клінічної настанови).

Форма для розкриття інформації містить питання щодо будь-яких відповідних фінансових та інтелектуальних інтересів або інших відносин, наприклад, з виробниками комерційної продукції, постачальниками комерційних послуг або іншими зацікавленими сторонами, що мають комерційний

інтерес. У формі розкриття інформації також містяться питання щодо будь-яких інших відносин або діяльності, які можуть сприйматися як такі, що вплинули на внесок респондента в розробку клінічної настанови або створюють враження, що потенційно можуть впливати на неї. Крім того, випадки потенційних або фактичних конфліктів інтересів (КІ) всередині робочої групи та команди з розробки клінічної настанови також підлягали випадковій ідентифікації в Інтернеті за допомогою стандартних електронних засобів (наприклад, Центри забезпечення послуг за програмами *Medicare & Medicaid* та / або *ProPublica*).

Робоча група і команда з розробки клінічної настанови (див. [Табл. 1](#)) двічі подали письмові заяви про розкриття інформації впродовж процесу розробки клінічної настанови, щоб виявити будь-який потенційний КІ за останні 24 місяці, а також усні заяви про розкриття інформації на кожній зустрічі у форматі, який відповідає вказівкам Національного центру етики у сфері охорони здоров'я *VHA*. ([16](#), [23](#)) Крім того, випадки потенційних або фактичних КІ всередині робочої групи та команди з розробки клінічної настанови також підлягали випадковій ідентифікації в Інтернеті за допомогою стандартних електронних засобів (наприклад, Центри забезпечення послуг за програмами *Medicare & Medicaid* та / або *ProPublica*).

Всередині Робочої групи і команди з розробки клінічної настанови не було виявлено КІ. Якби було повідомлено про випадок потенційного або реального КІ, його було б передано до відділів управління програмою Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США та розглянуто разом із керівниками Робочої групи з розробки клінічної настанови. Відділи управління програмою, а також керівники Робочих груп мали б визначити, чи є доцільними подальші дії, і якщо так, якими вони мають бути (наприклад, звільнення членів Робочої групи від обраних відповідних обговорень або виключення з Робочої групи). Форми розкриття інформації зберігаються в Управлінні з питань якості та безпеки пацієнтів Міністерства у справах ветеранів США та надаються за запитом.

#### **D. Точка зору пацієнта**

При розробці клінічної настанови слід враховувати погляди та досвід пацієнтів, які часто відрізняються від поглядів і досвіду постачальників медичних послуг. ([20](#), [26](#)) Для допомоги у зборі якісних даних щодо точки зору та досвіду пацієнтів можна залучати фокус-групи. Керівництво Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США організували віртуальну фокус-групу для пацієнтів 12 березня 2020 року. Дослідження фокус-групи мало на меті отримати уявлення про потенційно релевантних пацієнтів із ХМХ та включити їх у клінічну настанову, якщо це доречно. Серед тем, які обговорювалися, були пріоритети пацієнтів, проблеми, з якими вони зіткнулися, інформація, яку вони отримали щодо свого догляду, і вплив їх лікування та догляду на їхнє життя.

Фокус-група пацієнта включала довільну вибірку з однієї особи. Робоча група визнає, що ця довільна вибірка не є репрезентативною для всіх пацієнтів із ХМХ у системах охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США, тому результати не є узагальненням та не містять доказів. Враховуючи одного пацієнта, робоча група доповнила фокус-групу ресурсами Науково-дослідного консультативного комітету із захворювань, діагностованих у ветеранів війни в Перській затоці (*RAC GWVI*). Для отримання додаткової інформації про методи фокус-групи пацієнта та висновки див. [Додаток В](#). Учасник фокус-групи отримав можливість переглянути остаточний проект і надати додаткові відгуки.

#### **E. Зовнішнє рецензування**

Робоча група підготувала, переглянула та відредагувала дану клінічну настанову за допомогою ітеративного процесу. Для отримання додаткової інформації див. Розробка та завершення клінічної настанови. Коли Робоча група завершила майже остаточний проект, вона визначила експертів із систем охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США, а також сторонніх організацій для перегляду даного проекту. Проект було надіслано цим експертам для розгляду та коментарів впродовж 14 робочих днів. Робоча група розглянула всі відгуки рецензентів і змінила клінічну настанову там, де це було виправдано, відповідно до зібраних доказів.

#### **F. Впровадження клінічної настанови**

Дана клінічна настанова і алгоритм розроблено для адаптації окремими постачальниками медичних послуг з урахуванням унікальних міркувань і вподобань пацієнтів, місцевих потреб і ресурсів. Алгоритм слугує інструментом, який спонукає постачальників розглянути ключові моменти прийняття рішень у

догляді за пацієнтом із ХМХ. Робоча група надає запропоновані показники ефективності Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США для використання під час оцінки впровадження даної клінічної настанови. Надійне впровадження настанови визначено у внутрішніх планах і політиках впровадження Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США. Крім того, впровадження передбачатиме широке поширення шляхом публікації в медичній літературі, онлайн-доступі, освітніх програм і, в ідеалі, програмування електронних медичних записів у формі інструментів для підтримки клінічних рішень у місці надання медичної допомоги.

## **VII. Підхід до догляду Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США**

### **A. Медична допомога, орієнтована на пацієнта**

Рекомендації щодо настанов призначені для врахування потреб і вподобань пацієнтів і репрезентують цілісний / комплексний підхід до лікування, орієнтований на пацієнта, який враховує культурні особливості і доступний людям з обмеженими навичками грамотності та фізичними, сенсорними порушеннями або труднощами у навчанні. Клінічна настанова Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США заохочує постачальників медичних послуг використовувати цілісний / комплексний підхід, орієнтований на пацієнта (тобто індивідуальне лікування на основі потреб, особливостей і вподобань пацієнта). Цей підхід спрямований на лікування конкретної хвороби, а також на оптимізацію загального здоров'я та самопочуття людини.

Незалежно від медичного закладу, усі пацієнти повинні мати доступ до індивідуальної лікування та догляду, що ґрунтується на доказах. Допомога, орієнтована на пацієнта, може зменшити тривогу пацієнтів, підвищити довіру до медичних фахівців і покращити самодисципліну під час лікування. (27, 28)

Цілісний / комплексний підхід до лікування (<https://www.va.gov/wholehealth/>) дає людям можливість досягти індивідуальних цілей покращення свого здоров'я та самопочуття. Хороша комунікація має важливе значення, і її слід підтримувати інформацією, яка ґрунтується на доказах, і є адаптованою до потреб окремого пацієнта. Підхід до пацієнта, що базується на співчутті та відсутності засудження, сприяє обговоренню делікатних тем, які стосуються гендерних, культурних, етнічних та інших відмінностей.

### **B. Спільне прийняття рішень**

Дана клінічна настанова заохочує постачальників медичних послуг практикувати спільне прийняття рішень. Спільне прийняття рішень було підкреслено у звіті Комітету Національної медичної академії "Crossing the Quality Chasm" 2001 року. (29) Медпрацівники повинні вміти надавати пацієнтам інформацію щодо індивідуально розроблених методах лікування, очікуваних ризиків та результатів, а також рівнів та / або етапах надання медичної допомоги, особливо там, де ризики та переваги для пацієнтів можуть бути неоднорідними. Адміністрація з охорони здоров'я ветеранів США та Система медичного забезпечення військових США підтримують спільне прийняття рішень. Надавачам медичних послуг рекомендується використовувати підхід спільного прийняття рішень для розробки індивідуальних цілей і планів лікування на основі можливостей, потреб і вподобань пацієнтів. Цілісний / комплексний підхід до догляду та лікування, який включає спільне прийняття і встановлення цілей, рівнозначно важливий для внесення стійких змін поведінки та способу життя. Крім того, медпрацівники повинні узгоджувати рекомендації щодо лікування з індивідуальними цінностями та цілями щодо покращення здоров'я та самопочуття.

### **C. Пацієнти із супутніми захворюваннями**

Супутні захворювання можуть змінювати ступінь ризику, впливати на діагностику, пріоритети лікування та клінічні рішення пацієнтів і постачальника послуг, а також на загальний підхід до лікування ХМХ. У багатьох ветеранів, військовослужбовців та членів їхніх сімей присутнє одне або кілька супутніх захворювань.

Оскільки ХМХ іноді супроводжується супутніми захворюваннями, часто найкраще вести пацієнтів з ХМХ спільно з міжпрофесійною командою. Для деяких супутніх станів чи захворювань може знадобитися рання консультація фахівця, щоб визначити необхідність будь-яких змін в лікуванні або досягнути загального розуміння того, як слід координувати допомогу. Це може включати посилання на інші клінічні настанови Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США (наприклад, щодо

остеоартриту<sup>a</sup>, великого депресивного розладу<sup>b</sup> посттравматичного стресового розладу<sup>c</sup> та розладів вживання психоактивних речовин<sup>d</sup>).

## VIII. Алгоритм

Алгоритм даної клінічної настанови був розроблений з метою полегшення розуміння клінічного протоколу та процесу прийняття рішень, які використовуються для лікування пацієнтів із ХМХ. Цей формат алгоритму представляє спрощену тактику лікування пацієнтів із ХМХ і допомагає постачальникам медичних послуг приймати ефективні рішення. Формат алгоритму включає наступне:

- Впорядкована послідовність кроків лікування та догляду
- Рішення, які слід розглянути
- Рекомендовані критерії прийняття рішень
- Дії, які необхідно вжити

Алгоритм є покроковою деревоподібною схемою рішень. Для відображення кожного кроку використовуються стандартизовані символи, в той час як стрілки з'єднують пронумеровані поля, що вказує порядок, у якому слід виконувати кроки. (30) Бічні панелі надають детальнішу інформацію, щоб допомогти у визначенні та інтерпретації елементів у блоках.

Форма	Опис
	Заокруглені прямокутники представляють клінічний стан або захворювання
	Шестикутники представляють момент прийняття рішення в процесі ведення пацієнтів, сформульований у вигляді запитання, на яке можна відповісти "Так" або "Ні"
	Прямокутники представляють дію в процесі лікування та догляду
	Овали представляють посилання на інший розділ у алгоритмі

Додаток G містить альтернативний текстовий опис алгоритму.

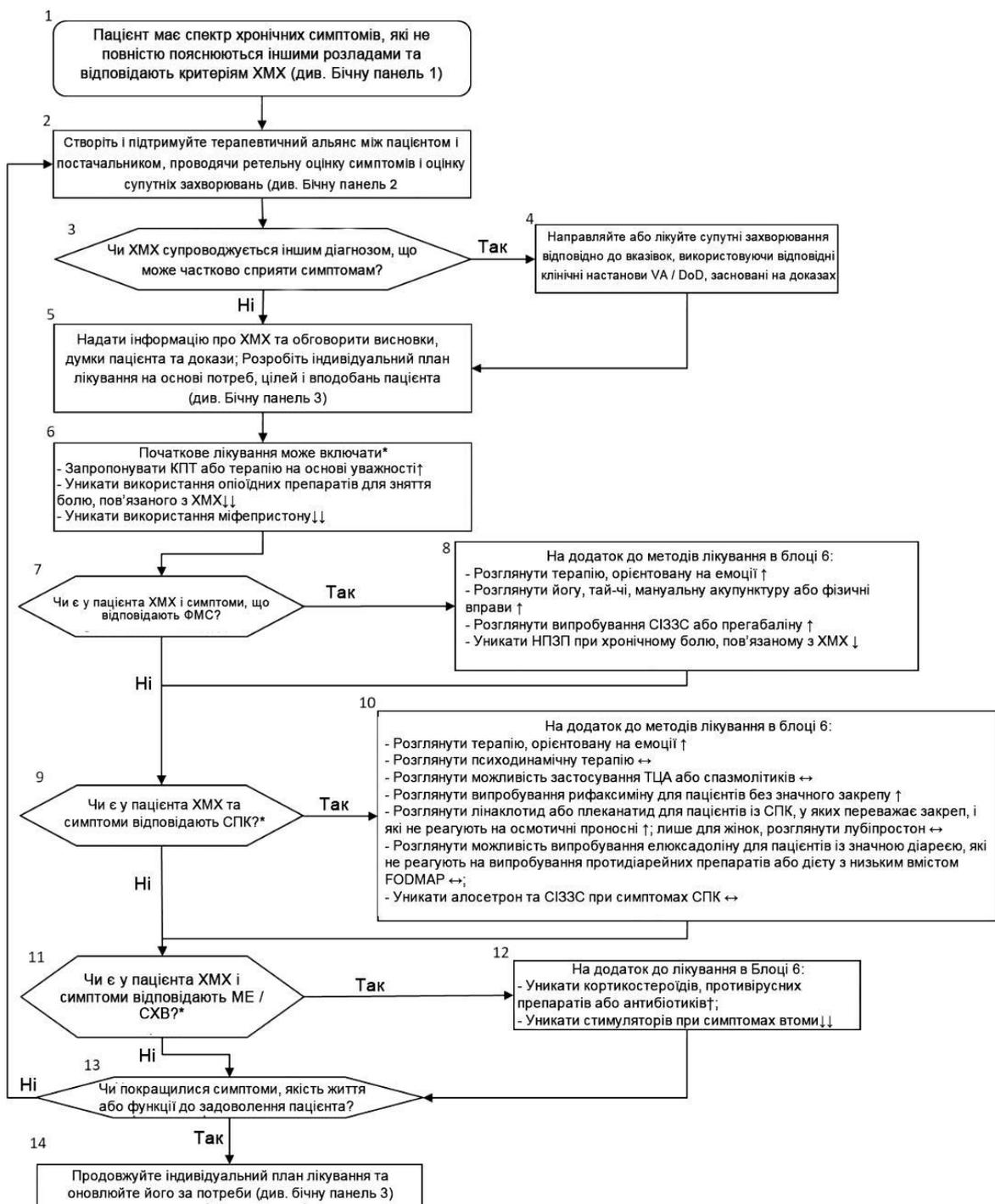
<sup>a</sup> Див. Клінічну настанову Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США щодо нехірургічного лікування остеоартриту кульшового та колінного суглобів. Доступна за посиланням: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/oa/>

<sup>b</sup> Див. Клінічну настанову Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США щодо лікування великого депресивного розладу. Доступна за посиланням: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/mdd/>

<sup>c</sup> Див. Клінічну настанову Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США щодо лікування посттравматичного стресового розладу та гострої реакції на стрес. Доступна за посиланням: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/ptsd/>

<sup>d</sup> Див. Клінічну настанову Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США щодо лікування розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин. Доступна за посиланням: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/sud/>

## Алгоритм: Ведення пацієнтів з ХМХ



\* Рекомендовані заходи не впорядковані за рангом; слід розглядати медичне втручання на основі індивідуальних потреб, цілей і вподобань пацієнта.

† Після клінічної настанови 2014 року щодо ХМХ не було нових доказів, які б свідчили про користь стероїдів, протівірусних засобів або антибіотиків. Відтак, робоча група рекомендує не використовувати ці препарати для лікування ХМХ та симптомів, що відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.

↑ Вказує на силу рекомендації Слабка "за"; ↓ Вказує на силу рекомендації Слабка "проти"; †† Вказує на силу рекомендації Сильна "проти"; ↔ Вказує на силу рекомендації Ні "за", ні "проти"

Абревіатури: ХМХ: хронічна мультисимптомна хвороба; КПТ: когнітивно-поведінкова терапія; МЕ / СХВ: міалгічний енцефаломієліт / синдром хронічної втоми; СПК: синдром подразненого кишківника; СІЗЗС: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; НПЗП: Нестероїдні протизапальні препарати; ТЦА: трициклічні антидепресанти

### Бічна панель 1: Визначення випадку захворювання на ХМХ

Хронічна мультисимптомна хвороба характеризується наявністю декількох постійних симптомів (таких як втома, головний біль, артралгія, міалгія, проблеми з концентрацією та увагою, а також шлунково-кишкові розлади) у більш ніж одній системі організму. Симптоми повинні бути присутніми або часто повторюватися впродовж більш як шести місяців і бути достатньо серйозними, щоб заважати повсякденній діяльності.

### Бічна панель 2: Елементи оцінювання

- Отримати історію хвороби та військову історію / історію розгортання військ
- Провести психосоціальну оцінку, включаючи історію психологічної травми
- Провести фізичний огляд
- Розглянути діагностичні дослідження, як зазначено, лише для виключення альтернативних діагнозів; уникати будь-яких тестів, для яких існує обмежена додаткова перевага
- Розглянути додаткові та / або триваліші прийоми у лікаря

### Бічна панель 3: Індивідуальний план лікування

- Використовуючи комплексний / цілісний підхід до лікування та догляду, визначте індивідуальні цілі лікування (наприклад, повернення до роботи, покращення якості життя, відновлення рекреаційної діяльності)
- Описати варіанти лікування та взяти участь у спільному обговоренні прийняття рішень і спільному встановленні цілей на підтримку прагнень і цілей людини щодо покращення свого здоров'я та самопочуття
- Використовувати немедикаментозні методи лікування (наприклад, КПТ, альтернативні методи лікування (СІН),\* аеробні вправи) наскільки це важливо
- Розробити особистий план лікування та догляду, а також графік для подальшого спостереження та контролю прогресу у досягненні особистих цілей
- Підтримувати безперервні і гармонійні стосунки особисто та / або онлайн
- Забезпечити підготовку та навчання пацієнта (як для покращення знань з питань здоров'я та його охорони, так і для повного / комплексного самостійного піклування про власне здоров'я) та залучити члена сім'ї / опікуна / особу, яка підтримує, якщо вони наявні.
- Спираючись на потреби пацієнта, розглянути можливість направлення до спеціаліста з тактики лікування конкретних клінічних випадків і створити міждисциплінарну групу фахівців з лікування та догляду

Абревіатури: КПТ: когнітивно-поведінкова терапія; СІН: альтернативні методи лікування

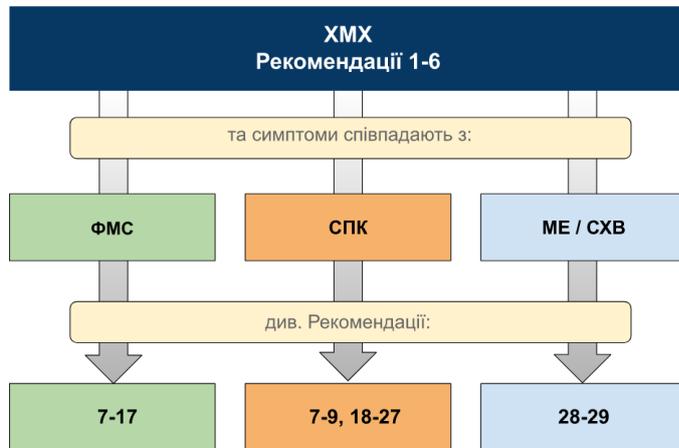
\*Див. <https://www.va.gov/wholehealth/>

## Рекомендації

Наступні рекомендації щодо клінічної практики, засновані на доказах, було розроблено за використання систематичного підходу з урахуванням чотирьох областей відповідно до підходу *GRADE* (див. [Резюме методології розробки клінічної настанови](#)). Ці сфери включають впевненість у якості доказів, баланс бажаних і небажаних результатів (тобто переваг і шкоди), цінності та вподобання пацієнтів та інші наслідки (наприклад, використання ресурсів, справедливість, прийнятність).

Рекомендації представлені як узагальнені методи лікування ХМХ, включаючи фіброміалгічний синдром (ФМС), синдром подразненого кишківника (СПК), міалгічний енцефаломієліт (МЕ) / синдром хронічної втоми (СХВ). Після чого рекомендації зосереджено на ХМХ та симптомах, що відповідають ФМС, СПК, МЕ / СХВ. Порядок рекомендацій зображено на [Рис. 1](#). В подальшому втручання вказані за типом (тобто фармакотерапія, поведінкове здоров'я, комплементарна та інтегративна медицина, фізичні вправи).

**Рисунок 1. Блок-схема організації рекомендацій**



Абревіатури: ХМХ.; ФМС: фіброміалгічний синдром; СПК: синдром подразненого кишківника; МЕ: міалгічний енцефаломієліт; СХВ: синдром хронічної втоми  
Рекомендації представлено в [Табл. 4](#).

**Таблиця 4. Рекомендації**

Тема	Під-тема	№	Рекомендація	Сила <sup>a</sup>	Категорія <sup>b</sup>
Лікування ХМХ	а. Фармакотерапія	1.	Ми рекомендуємо відмовитися від тривалого використання опіоїдних препаратів для лікування хронічного болю у пацієнтів із ХМХ.	Рішуче "проти"	Переглянута, з поправками
		2.	Ми рішуче не рекомендуємо пропонувати міфепристон пацієнтам із ХМХ.	Рішуче "проти"	Переглянута, нова додана
Лікування ХМХ (прод.)	б. Психічне здоров'я	3.	Ми радимо пропонувати когнітивну поведінкову терапію при ХМХ та симптомах, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
		4.	Ми радимо запропонувати методи лікування, засновані на залученні уваги та самоусвідомленості, пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
		5.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування методів біологічного зворотного зв'язку пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана

Тема	Під-тема	№	Рекомендація	Сила <sup>a</sup>	Категорія <sup>b</sup>
Лікування ХМХ (прод.)	с. Комплементарна та інтегративна медицина	6.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування мануальної терапії, спрямованої на лікування кістково-м'язової системи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС або СПК	а. Психічне здоров'я	7.	Ми пропонуємо розглянути емоційно-орієнтовану терапію для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
	б. Комплементарна та інтегративна медицина	8.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування релаксаційної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		9.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування техніки позитивної візуалізації та гіпнозу пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС	а. Фармакотерапія	10.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування міртазапіну, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або амітриптиліну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		11.	Ми радимо запропонувати випробування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
		12.	Ми радимо запропонувати прегабалін для лікування болю у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	Переглянута, з поправками
		13.	Ми не радимо пропонувати нестероїдні протизапальні препарати для лікування хронічного болю, пов'язаного з ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "проти"	Переглянута, нова замінена
	б. Психічне здоров'я	14.	Ми радимо запропонувати йогу або тайцзицюань для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
		15.	Ми радимо запропонувати акупунктуру як частину лікування пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
		16.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування технік масажу глибоких тканин пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
с. Фізичне навантаження	17.	Ми радимо запропонувати фізичні вправи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	
Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають СПК	а. Фармакотерапія	18.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" використання трициклічних антидепресантів для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
		19.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування спазмолітиків для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		20.	Ми радимо запропонувати лінаклотид та плеканатид пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена

Тема	Під-тема	№	Рекомендація	Сила <sup>a</sup>	Категорія <sup>b</sup>
Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають СПК (прод.)	а. Фармакотерапія (прод.)	21.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування любіпростону пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		22.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування елюксадоліну пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із діареєю.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		23.	Ми радимо запропонувати 14-денний курс рифаксиміну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника без закрепу.	Скоріше "за"	Переглянута, нова додана
		24.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування харчових добавок, що містять розчинну клітковину, для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		25.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування алосетрону для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
		26.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
		б. Психічне здоров'я	27.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування психодинамічної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Ні "за", ні "проти"
Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають МЕ / СХВ	а. Фармакотерапія	28.	Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування дулоксетину пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
		29.	Ми рішуче не рекомендуємо пропонувати стимулятори для лікування втоми у пацієнтів пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Рішуче "проти"	Переглянута, нова замінена

a Для додаткової інформації див. [Рекомендації щодо оцінювання](#).

b Для додаткової інформації див. [Категоризація рекомендацій](#) та [Додаток D](#).

## А. Лікування ХМХ

### а Фармакотерапія

#### Рекомендація

1. Ми рекомендуємо відмовитися від тривалого використання опіоїдних препаратів для лікування хронічного болю у пацієнтів із ХМХ.  
(Рішуче "проти" | Переглянута, з поправками)

#### Коментар

У клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ містилися рекомендації щодо відмови від тривалого використання опіоїдних препаратів для лікування пацієнтів із ХМХ, однак в ній не було наведено жодних досліджень, які стосуються коротко- чи довгострокової ефективності та безпеки опіоїдної терапії (ОТ) у пацієнтів із ХМХ. Систематичний огляд доказів даної клінічної настанови не виявив рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які б оцінювали коротко- чи довгострокову ефективність і безпеку опіоїдної терапії у пацієнтів із ХМХ. Клінічна настанова VA/DoD 2017 року щодо опіоїдної терапії для лікування хронічного болю не рекомендує починати тривалу опіоїдну терапію для лікування хронічного болю. Шкода / навантаження на організм, включаючи потенційний розвиток розладу, пов'язаного із вживанням опіоїдів і ризик смерті, пов'язаної з передозуванням, значно переважають потенційний позитивний вплив терапії.

Як зазначено в клінічній настанові 2017 щодо ОТ, швидко зростає розуміння значної шкоди довготривалої ОТ, навіть при щоденних дозах, менших за 50 міліграмів (мг) еквівалента перорального морфіну. Збільшення випадків призначення лікарями опіоїдів з 1999 по 2008 рр. супроводжувалося збільшенням випадків госпіталізації для лікування розладів внаслідок вживання психоактивних речовин, а також збільшенням смертності, захворюваності та смертності від передозування опіоїдами. (31) Водночас бракує якісних доказів того, що довготривала ОТ полегшує біль, покращує функціонування організму та / або якість життя. Систематичний огляд доказів клінічної настанови 2017 року щодо опіоїдної терапії не виявив жодного дослідження, яке б оцінювало ефективність довготривалої ОТ для результатів, що тривають довше 16 тижнів. Враховуючи відсутність доказів стійкої функціональної користі від довготривалої ОТ і помірних доказів її шкоди, клінічна настанова 2017 року щодо ОТ містить рекомендацію *Рішуче "проти"* початку опіоїдної терапії для лікування хронічного болю; перевагу надають неопіоїдним і нефармакологічним методам лікування.

Опіоїди представлені в легкому доступі в широкому діапазоні ХМХічних класів (наприклад, природних, синтетичних і напівсинтетичних) і лікарських форм (наприклад, пероральні препарати негайної та тривалої дії, трансдермальні пластирі, ін'єкції та супозиторії) і є відносно недорогими. Хоча деякі пацієнти з ХМХ можуть висловлювати зацікавленість у застосуванні опіоїдної терапії, показання або клінічні докази на підтримку використання опіоїдної терапії для лікування хронічного болю, пов'язаного з ХМХ, відсутні.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією, і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ та клінічній настанові 2017 щодо ОТ. Отже, ця рекомендація *Переглянута, з поправками*. Робоча група зазначила відсутність доказів на підтримку довготривалої ОТ при ХМХ і те, що шкода значно переважала потенційну користь. Пацієнтам, які в рамках терапії приймають опіоїди на постійній основі, рекомендовано призначення налоксону для зниження ризику. Таким чином, Робоча група вирішила зазначити рекомендацію як *Рішуче "проти"*.

Потрібні подальші дослідження користі та шкоди фармакологічних втручань, які не викликають звикання, у пацієнтів із хронічним болем, пов'язаним із ХМХ.

## Рекомендація

2. Ми рішуче не рекомендуємо пропонувати міфепристон пацієнтам із ХМХ.  
(Рішуче "проти" | *Переглянута, нова додана*)

## Коментар

Міфепристон є сильнодіючим антагоністом прогестерону та кортизолу, показаним для переривання внутрішньоутробної вагітності за Стратегією оцінки та зменшення ризиків (REMS) Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA). Він також показаний для лікування гіперглікемії у пацієнтів із синдромом Кушинга. Він містить попередження FDA про підвищений ризик при перериванні внутрішньоутробної вагітності, що вимагає виключити вагітність у жінок перед початком терапії, а також уникати вагітності під час лікування та впродовж одного місяця після припинення лікування міфепристоном. Він також містить попередження про ризик виникнення бактеріальної інфекції та кровотечі при використанні препарату як абортивного засобу.

РКД (рандомізоване контрольоване дослідження), проведене *Golier та співавт.* (2016), містить порівняння ефекту міфепристону (200 мг/день) з плацебо серед ветеранів війни в Перській затоці з ХМХ. (32) Первинні та вторинні результати дослідження продемонстрували відсутність різниці у фізичному

функціонуванні, загальному стані психічного здоров'я, когнітивному функціонуванні чи симптомах, пов'язаних із втомою, між міфепрестоном і плацебо через 12 тижнів лікування. Стійкість доказів цих результатів була низькою, і дослідження не містило інформації про небажані явища (НЯ).

Хоча *Golier та співавт.* (2016) не повідомили про НЯ, побічні ефекти, зазначені в матеріалах про медпрепарат, які виникають у понад 10% пацієнтів і включають порушення з боку серцево-судинної, центрально-нервової системи, метаболічні розлади (гіпокаліємія у 34–44% пацієнтів), порушення з боку ШКТ, сечостатевої, нервово-м'язової та респіраторної систем. (32) *Golier та співавт.* (2016), не продемонстрували терапевтичного ефекту міфепрестону при ХМХ, до того ж міфепрестон має показання до переривання вагітності, попередження про значні ризики виникнення побічних реакцій та негативні явища, особливо у жінок. Він також багато взаємодіє з препаратами, що метаболізуються цитохромом СYP3A з симвастатином, ловастатином і субстратами СYP3A з вузькими терапевтичними показниками, оскільки міфепрестон протипоказаний для комплексного застосування. Як результат, небагато постачальників медичних послуг і пацієнтів матимуть бажання спробувати цей препарат. Препарат відсутній у Національному формулярі (до Американської Фармакопеї) Міністерства у справах ветеранів США. Проте він є у Формулярі Міністерства оборони для військово-медичних закладів (MTF), і може бути доступним у всіх закладах.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (32), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, додана нова* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була низькою, а шкода значно переважала потенційну користь. Враховуючи відсутність терапевтичної користі для всіх результатів, негативних явищ і попереджень про ризики побічних реакцій, а також потенційно обмежену доступність, Робоча група вирішила зазначити рекомендацію як *Рішуче "проти"*.

Необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти переваги та шкоду фармакологічного втручання у пацієнтів із ХМХ. Наш систематичний огляд доказів не виявив жодних систематичних оглядів переваг і шкоди фармакологічних втручань у пацієнтів із ХМХ. Фармакологічне втручання, що було предметом інтересу під час огляду, включало такі препарати, як стимулятори, нейропатичні препарати, моноклональні антитіла, агоністи рецепторів N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA), анальгетики, антибіотики, антидепресанти та інші (наприклад, низькі дози налтрексону, пероральні кортикостероїди [наприклад, преднізон], інтраназальний інсулін і інтраназальний ксиліт). Причини недостатньої кількості досліджень включають складну природу ХМХ як окремого захворювання, відсутність чіткого розуміння патофізіології ХМХ та тривалі дебати щодо оптимального визначення випадку захворювання ХМХ. Такі дослідження залежатимуть від поглиблення нашого розуміння патофізіології ХМХ та уточнення поточних визначень випадків захворювання, щоб краще задовольнити потреби клінічної допомоги пацієнтам із ХМХ.

## **b Психічне здоров'я**

### **Рекомендація**

3. Ми радимо пропонувати когнітивну поведінкову терапію при ХМХ та симптомах, що відповідають фібрміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.

**(Скоріше "за" | Переглянута, нова замінена)**

### **Коментар**

Рандомізоване контрольоване дослідження *Donta та співавт.* (2003) довільно розподілило 1092 ветеранів війни в Перській затоці на 4 групи: когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) (n=286), аеробні вправи (n=269), КПТ плюс аеробні вправи (n=266) або звичайне лікування (n=271). (33) Когнітивно-поведінкова терапія проводилась у групах, що склалися з психотерапевта та від трьох до восьми ветеранів, за використанням практичного посібника з КПТ. Поліпшення визначалося як покращення здоров'я на 7 або більше балів через 12 місяців лікування. Автори виявили, що 11,5% ветеранів, розподілених до групи звичайного лікування, показали кращі результати; 11,7% – з групи фізичних вправ, 18,4% – з групи КПТ плюс фізичні вправи, і 18,5% – з групи КПТ. Дослідження виявили статистично суттєво вищі шанси того, що учасники, які проходили КПТ, відчули покращення показників здоров'я, принаймні на сім пунктів (лише КПТ або КПТ плюс фізичні вправи) порівняно з тими, хто не проходив КПТ (співвідношення шансів [АБО]: 1,71; 95% довірчий інтервал [CI]: від 1,21 до 2,41; p = 0,005). (33)

Систематичні огляди і мета-аналіз *Bernardy та співавт.* (2018) є найпереконливішим доказом підтримки КПТ для лікування ФМС. (34) Під час даного систематичного огляду (СО) було розглянуто 29 досліджень, 15 з яких включали якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), як результат, з покращенням якості життя на 20% або більше як основним результатом. СО виявив статистично суттєвішу різницю між КПТ і контрольною групою (активною чи неактивною), причому 44,3% учасників у групах КПТ покращили якість життя на 20% або більше (95% CI: від 0 до 0,26) порівняно з 31,5% учасників у контрольних групах. Різниці між групами під час шестимісячного спостереження не виявлено (95% CI: від -0,03 до 0,40).

У рамках СО 10 досліджень порівнювали традиційну КПТ з контрольною групою, а три дослідження порівнювали КПТ, засновану на усвідомленості, з контрольною групою. (34) Традиційна КПТ прагне змінити когнітивні здібності та поведінку, які сприяють утриманню болю, тоді як заснована на усвідомленості КПТ прагне полегшити прийняття внутрішнього досвіду й симптомів та заохочує дії, які відповідають цінностям людини. Ці субаналізи виявили, що традиційна КПТ покращила якість життя на 20% або більше порівняно з контрольною групою наприкінці лікування (95% CI: 0,04 до 0,21) і через шість місяців спостереження (95% CI: 0,02 до 0,22). Крім того, заснована на усвідомленості КПТ покращила якість життя на 20% або більше порівняно з контрольною групою наприкінці лікування (95% CI: 0,08 до 0,75) і принаймні через шість місяців спостереження (95% CI: 0,53 до 0,81). Два дослідження порівнювали КПТ з фармакологічною терапією та не виявили різниці між групами наприкінці лікування (95% CI: від -0,04 до 0,80) або принаймні через шість місяців спостереження (95% CI: від -0,07 до 0,81) у покращенні якості життя, зумовленій станом здоров'я, на 20% або більше (34)

Систематичний огляд та мета-аналіз дев'яти РКД, проведений *Laird і співавт.* (2017) були найпереконливішими доказами використання КПТ у лікуванні СПК. (35) СО порівнював КПТ із контрольною групою і виявив, що КПТ призвело до сильнішого покращення повсякденного функціонування порівняно з контрольною групою (95% CI: 0,38 до 0,71;  $p < 0,001$ ). (35) Інший систематичний огляд і мета-аналіз семи досліджень *Li і співавт.* (2014) також виявили, що КПТ є ефективнішим у покращенні якості життя порівняно з контрольною групою наприкінці лікування (95% CI: 0,24 до 0,74) (36) Систематичний огляд чотирьох досліджень, проведений *Smith і співавт.* (2015) порівняли КПТ з контрольною групою для МЕ / СХВ. (37) СО не виявив різниці між КПТ і контрольною групою (95% CI: від -7,47 до 27,77). Однак сенситивний аналіз, який виключав значення, що виходять за межі кластера даних, виявив докази того, що КПТ покращує фізичне функціонування порівняно з контрольною групою (95% CI: 1,05 до 10,99). Огляд також включав одне дослідження, яке виявило, що КПТ покращує якість життя порівняно з контрольною групою ( $n=58$ ; середнє значення 2,81 проти 3,26;  $p=0,02$ ). (37)

Два клінічних випробування, проведені після систематичного огляду, також підтвердили ефективність КПТ для покращення фізичного функціонування пацієнтів із МЕ / СХВ. *Wiborg і співавт.* (2015) порівняли КПТ у великих групах, КПТ у малих групах і контроль за списком очікування та виявили, що обидві групи КПТ покращили показники здоров'я порівняно з контрольною групою ( $n=204$ ; 95% CI: 0,22–0,81;  $p < 0,001$ ). (38) *Janse і співавт.* (2018). Порівнювали онлайн сеанси КПТ із зворотним зв'язком згідно з протоколом, і онлайн сеанси КПТ із зворотним зв'язком за запитом до контрольної групи в списку очікування ( $n=24$ ). (39) Дослідження показало, що онлайн сеанси КПТ із зворотним зв'язком за запитом покращує фізичне функціонування (95% CI: від -0,6 до 11;  $p=0,0297$ ) і зменшує загальне порушення (95% CI: від -530 до -182;  $p < 0,0001$ ) через шість місяців порівняно з контрольною групою. Онлайн сеанси КПТ із зворотним зв'язком згідно з протоколом зменшують загальне порушення через шість місяців (95% CI: від -514,7 до -161,9;  $p=0,0002$ ), однак різниця у фізичному функціонуванні порівняно з контрольною групою була відсутня. (39)

Ці дослідження КПТ проводили в різних умовах (тобто індивідуально, в групах, дистанційно або через Інтернет). Хоча було небагато прямих порівнянь між різними методами, також було мало доказів того, що будь-який з методів ефективніший за інший. Це свідчить про те, що спосіб проведення КПТ повинен ґрунтуватися на вподобаннях пацієнта та наявних ресурсах. Крім того, існують різні підходи КПТ до ХМХ, включаючи традиційну КПТ та засновану на усвідомленні КПТ, і бракує даних, які б підтверджували вищу ефективність якогось із цих підходів (див. [Додаток J](#)).

Існували відмінності в дотриманні КПТ, особливо в дослідженні *Donta і співавт.* (2003) випробування ветеранів війни в Перській затоці, де лише 36–38% ветеранів були присутні на 2/3 або більше з 12 сеансів терапії. (33) Це означає, що КПТ може бути прийнятною не для всіх пацієнтів. Отже, уподобання пацієнтів та їхню доступність слід враховувати, рекомендуючи КПТ замість іншого поведінкового втручання.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (34-39), і розглядала оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. (33) Таким чином, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи у якості доказів щодо використання КПТ для ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС, СПК та МЕ / СХВ, була низькою. Сукупність доказів мала обмеження, насамперед опосередкованість при обстеженні пацієнтів із ФМС, СПК та МЕ / СХУ на відміну від ХМХ. Попри ці обмеження, було проведено велику кількість клінічних випробувань і узгодженість між станами (тобто ХМХ, ФМС, СПК та МЕ / СХВ). Переваги були більшими за шкоду, враховуючи позитивний вплив КПТ на здоров'я та якість життя та дуже низький ризик шкоди. Існують певні відмінності в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Відтак, Робоча група прийняла рішення про надання рекомендації категорії *Скоріше "за"*.

Щоб краще зрозуміти ефективність КПТ, необхідні додаткові дослідження для визначення методів та цільової групи, для яких КПТ є ефективною, і найкращого запровадження КПТ для ХМХ у системах охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США.

## Рекомендація

4. Ми радимо запропонувати методи лікування, засновані на залученні уваги та самоусвідомленості, пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми. **(Скоріше "за" | Переглянута, нова замінена)**

## Коментар

### Заснована на концентрації уваги редукція стресу для пацієнтів із ФМС

*Pérez-Aranda і співавт.* (2019) виявили, що заснована на концентрації уваги редукція стресу (MBSR) зменшує функціональні порушення ефективніше, ніж традиційні методи лікування наприкінці лікування (95% CI: від -19,59 до -8,97) і через 12 місяців спостереження (95% CI: від -16,64 до -4,26). (40) Заснована на концентрації уваги редукція стресу зменшила функціональні порушення більше, ніж активне багатоконпонентне лікування (Психоосвітня програма для покращення якості життя пацієнтів із фіброміалгією *FibroQoL*, яка включала навчання психологічної самопомогі та гіпнозу) наприкінці лікування (95% CI: від -16,13 до -5,67) без відмінностей у подальшому спостереженні (95% CI : від -10,69 до 1,57).

Дослідження включало 225 учасників (75 осіб було розподілено по групах довільно для MBSR, 75 – для *FibroQoL* і 75 – для традиційного лікування). У дослідженні зареєстровано відносно небагато побічних ефектів, а частота побічних ефектів була подібною для MBSR (у n=3 спостерігалось помітне посилення фізичних симптомів) порівняно з *FibroQoL* (n=1 спостерігалось помітне посилення фізичних симптомів).

### Тренінг з медитації для пацієнтів із ФМС

Рандомізоване контрольне дослідження *Van Gordon і співавт.* (2017) виявило, що тренінг з медитації є ефективнішим, ніж навчання учасників контрольної групи теорії когнітивної поведінки. (41) Тренінг з медитації (n=74) включав щотижневі групові заняття впродовж восьми тижнів і компакт-диск із медитаціями з інструктором для полегшення щоденної самостійної практики. Контрольна група (n=74) включала щотижневі групові навчальні сеанси без медитації впродовж восьми тижнів. У цьому РКД 83,1% пацієнтів були жіночої статі, і автори не повідомляли про жодні негативні явища. Навчання медитації привело до значного зниження функціональних порушень порівняно з контрольною групою одразу після втручання (95% CI: від -8,24 до -4,25), а також через шість місяців спостереження (95% CI: від -13,76 до -7,76) . Навчання медитації також привело до значного зменшення болю одразу після втручання та через шість місяців спостереження порівняно з контрольною групою. (41)

### Когнітивна терапія на основі уважності для пацієнтів із СПК

Рандомізовані контрольовані дослідження *Henrich і співавт.* (2020) оцінили вплив когнітивної терапії на основі усвідомленості (МВСТ) для пацієнтів із СПК та дослідили її терапевтичні механізми. (42) У дослідженні брали участь 7 жінок із симптомами СПК, довільно розподілених по групах, впродовж більш

як шести місяців когнітивної терапії на основі усвідомленості при СПК порівняно з контрольною групою в списку очікування. Сеанси тривали дві години з однією годиною домашньої практики впродовж шести тижнів. Результати показали суттєво ефективніше покращення якості життя в групі МВСТ порівняно з контрольним списком очікування наприкінці лікування та подальшого спостереження. Якість життя покращилася на 32% у групі МВСТ порівняно з 3% у контрольній групі списку очікування після лікування та покращилася на 39% порівняно з 1% під час шеститижневого спостереження. Результати також показали суттєвіше покращення симптомів СПК у МВСТ порівняно з контрольним списком очікування під час подальшого спостереження. (42)

### *КПТ, заснована на усвідомленості, для пацієнтів з СПК*

Результати розглянутих досліджень узгоджуються з мета-аналізом 12 рандомізованих клінічних випробувань КПТ, заснованої на усвідомленості, для захворювань, що базуються на поєднанні симптомів, включаючи ФМС та СПК. (43) Мета-аналіз проводився 2013 року і не включений до цього систематичного огляду даної клінічної настанови.

Для результатів покращення якості життя мета-аналіз включав два клінічних випробування для ФМС і три клінічних випробування для СПК із 411 учасниками всіх досліджень. (43) Мета-аналіз показав від малого до помірного розміру ефекту для навчання медитації порівняно зі списком очікування або контрольною групою підтримки для підвищення якості життя (95% CI: 0,19 до 0,59). Були також докази того, що навчання медитації послаблює біль (95% CI: від -0,37 до -0,03), вираженість симптомів (95% CI: від -0,54 до -0,26) і депресію (95% CI: від -0,40 до -0,07) порівняно з контрольною групою.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (40-42), і проаналізувала оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 щодо ХМХ. Відтак, ця рекомендація *Переглянута, нова замінена*. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи опосередкованість і невелику кількість досліджень, що однак було врівноважено стабільними перевагами в процесі випробувань. Деякі з випробувань були об'ємними та добре спланованими, а користь від них переважала потенційну шкоду. Відтак, робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

Потрібні додаткові дослідження, щоб підтримати терапію, засновану на усвідомленості, яку проводять кваліфіковані фахівці з використанням різних методів (наприклад, цифрових медіа) і для пацієнтів будь-якої статі з ХМХ, у тому числі з симптомами ФМС, СПК або МЕ / СХВ.

### *Рекомендація*

- Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування методів біологічного зворотного зв'язку пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.

**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

### *Коментар*

Хоча цей систематичний огляд доказів під час розробки клінічної настанови не виявив прямих досліджень методів отримання біологічного зворотного зв'язку у пацієнтів із ХМХ, докази біологічного зворотного зв'язку для ХМХ отримано опосередковано через дослідження ФМС, СПК або СХВ. Рандомізовані контрольовані дослідження *Windthorst і snivasm*. (2017) порівняли терапію з біологічним зворотним зв'язком із варіабельністю серцевого ритму (HRV-BF) з тренінгом із поетапного фізичного навантаження, у пацієнтів із СХВ. (44) РКД, яке включало 28 жінок-пацієнок із СХВ, і виявило значні покращення психічного функціонування після HRV-BF з часом, але не після поетапних вправ. Усі учасники мали вісім 50-хвилинних щотижневих індивідуальних тренувань. Тринадцять пройшли навчання HRV-BF і 15 – тренінг з поетапного фізичного навантаження. Пацієнти вели щоденники і записували інтенсивність своєї втоми, повсякденну діяльність і домашні тренування. РКД виявило значне покращення психічного функціонування під час п'ятимісячного спостереження за групою HRV-BF, але не групою тренінгу з поетапного фізичного навантаження. Повідомлялося про побічні ефекти, які включали одного пацієнта з мігренню (група HRV-BF), одного з депресією (група тренінгу з поетапного фізичного навантаження) і одного із збільшенням ваги (група тренінгу з поетапного фізичного навантаження). (44)

Огляд літератури, здійснений *RenEAU і співавт.* (2020), досліджував вплив біологічного зворотного зв'язку варіабельності серцевого ритму на хронічний біль, пов'язаний із ФМС, використовуючи Теорію самоконтролю симптомів. (45) Систематичний огляд виявив лише одне дослідження, у якому брали участь лише пацієнти з ФМС та у вимірюванні результатів якого використовували біль від ФМС, HRV-BF як втручання, було рецензовано англійською мовою та включало дорослих учасників (віком >17 років). Дослідження включало 12 жінок-пацієнок із ФМС, складалося з 10 щотижневих сеансів у клініці та 20-хвилинних домашніх вправ двічі на день, а також використовувало візуальний зворотний зв'язок за використання комп'ютера та вербальне навчання для покращення частоти дихання. Після 10 сеансів дослідження не показало суттєвого покращення функціонального стану чи якості життя пацієнта, а також не містило жодних даних щодо тримісячного спостереження. Учасники повідомили, що пристрій для HRV-BF було простим у використанні, вони отримали користь від лікування, і вони будуть рекомендувати його іншим. (45).

Кокранівський систематичний огляд, проведений *Goldenberg і співавт.* (2019), порівняв біологічний зворотний зв'язок із різними контрольними умовами у пацієнтів із СХВ, включаючи відсутність лікування, контроль уваги, релаксацію, консультування, гіпнотерапію, SOC та симуляцію біологічного зворотного зв'язку. (46) Огляд включав вісім рандомізованих контрольних досліджень із загалом 300 пацієнтів із СПК і не повідомляв про жодні негативні явища в жодній з груп. В одному РКД як групи біологічного зворотного зв'язку, так і групи когнітивної терапії (n=29) продемонстрували покращення якості життя після лікування, але інші сім РКД не повідомляли про результати впливу на якість життя. (46)

Певні варіації в уподобаннях пацієнтів, ймовірно, впливають з неоднорідності типів пропонованого біологічного зворотного зв'язку. Біологічний зворотний зв'язок може бути недорогим варіантом лікування, головними витратами якого є навчання надавача медичних послуг та кошти на обладнання. Крім того, він не вимагає частого відвідування пацієнта, оскільки цим методом можна скористатися вдома після того, як пацієнт пройшов навчання.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (44-46), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Таким чином, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала обмеження, включаючи низьку якість окремих досліджень, малий розмір вибірки, вибірки, які склалися переважно з жінок, і неоднорідність у типах біологічного зворотного зв'язку, що використовувався.

Можливі переваги, зокрема для психічного здоров'я, переважали потенційну шкоду. Ймовірно, існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, і Робоча група розглянула використання ресурсів і здійсненність цієї рекомендації. Таким чином, Робоча група вирішила прийняти рекомендацію *Ні "за", ні "проти"*.

Необхідні подальші дослідження щодо використання методів біологічного зворотного зв'язку для ХМХ, враховуючи велику прогалину у дослідженнях у цій галузі. Дослідження повинні використовувати фізичне функціонування, якість життя та побічні ефекти як критичні результати, орієнтовані на пацієнта.

## **с Комплементарна та інтегративна медицина**

### **Рекомендація**

б. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування мануальної терапії, спрямованої на лікування кістково-м'язової системи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.  
**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

### **Коментар**

Робоча група оцінила мануальну терапію, спрямовану на лікування кістково-м'язової системи, (відому також як спінальна маніпуляційна терапія, мобілізація хребта та остеопатична маніпуляція) як частину ряду методів комплементарної та інтегративної медицини для лікування ХМХ. Мануальна терапія,

спрямована на лікування кістково-м'язової системи, є загальноприйнятим методом лікування багатьох захворювань.

Оскільки докази застосування мануальної терапії при лікуванні ХМХ обмежені, ця рекомендація була підтверджена непрямыми доказами. Незважаючи на те, що існують дослідження щодо методів комплементарної та інтегративної медицини для пацієнтів із симптомами, які відповідають ФМС, СПК та МЕ / СХВ, вони не зосереджені на категорії військових.

Цей систематичний огляд доказів клінічної настанови виявив один СО від *Clar i співавт.* (2014), де мануальну терапію оцінювали для лікування пацієнтів із ФМС, СПК або МЕ / СХВ як самостійне лікування. (47) Цей систематичний огляд складався з семи СО та 12 РКД, які досліджували пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату та захворюваннями, не пов'язаними з опорно-руховим апаратом, що проходили мануальну терапію. *Clar i співавт.* (2014) оцінили мануальну терапію, спрямовану на лікування кістково-м'язової системи, порівняно з іншими методами лікування, такими як силові тренування, контрольну групу очікування, фіктивне лікування, ультразвук або СОС. Коли мануальну терапію порівнюють з контрольною групою або іншими методами консервативного втручання, перевага надається остеопатичній маніпуляції для СПК та МЕ / СХВ при вимірюванні покращення якості життя. Для пацієнтів із ФМС не було різниці в якості життя між пацієнтами, які отримували спинальну маніпуляційну терапію, порівняно з різними контрольними умовами. (47)

Впевненість у якості доказів для цього систематичного огляду була дуже низькою. (47) Якість оригінальних доказів СО було оцінено як задовільну; однак РКД, розглянуті в СО, зосереджені на ФМС, СПК або МЕ / СХВ, були нижчої якості, а докази виявилися не переконливими для цих захворювань. Основними методологічними обмеженнями були ризик упередженості через велику варіацію в досліджуваному типі мануальної терапії, обмежений розмір вибірки, відсутність заявленого приховування розподілу учасників дослідження та відсутність аналізу за призначеним лікуванням. Дослідження, пов'язані з ФМС, СПК та МЕ / СХВ, були додатково знижені через обмеження / опосередкованість та неточність. (47)

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (47), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Мануальна терапія, спрямована на лікування кістково-м'язової системи, потребує співвідношення числа постачальників медичних послуг до кількості пацієнтів – один до одного. Крім того, це лікування не завжди доступне у системах Міністерства у справах ветеранів чи Міністерства оборони США та часто проводиться за межами цих систем охорони здоров'я, при цьому пацієнти оплачують лікування з власної кишені.

Крім того, таке лікування іноді може бути неприйнятним для пацієнтів. Пацієнти можуть бути не знайомі з мануальною терапією, спрямованою на лікування кістково-м'язової системи, а мануальна терапія може бути непринятною для пацієнтів, оскільки деякі можуть вважати її нестандартним методом лікування. З іншого боку, мануальна терапія є медичним втручанням із відносно низьким рівнем ризику для пацієнтів із ХМХ, оскільки немає відомостей про побічні ефекти для пацієнтів із ФМС, СПК або МЕ / СХВ. (47) Відтак, робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Потрібні додаткові дослідження, щоб оцінити ефективність мануальної терапії, спрямованої на лікування кістково-м'язової системи, у пацієнтів з ХМХ, військових, що проходять дійсну військову службу, і ветеранів. Потрібні якісніші дослідження, зосереджені на категоріях військових, які є рандомізованими, великими та чітко звітують про ключові результати.

## **В. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС або СПК**

### **а Психічне здоров'я**

#### **Рекомендація**

7. Ми пропонуємо розглянути емоційно-орієнтовану терапію для пацієнтів із ХМХ і симптомами, що відповідають фібрміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.

## (Скоріше "за" | Переглянута, нова замінена)

### Коментар

Докази свідчать про те, що емоційно-орієнтована терапія, покращує якість життя та функціональний статус пацієнтів із ХМХ та симптомами, які відповідають ФМС або СПК. (48-50) Lumley і співавт. (2018) виявили, що терапія емоційного усвідомлення та експресії (EAET) була пов'язана з покращенням якості життя та функціонального статусу у пацієнтів із ФМС (n=230). Більш ніж удвічі більше учасників повідомили про "значне / дуже значне" покращення завдяки EAET порівняно із навчальними заходами при ФМС (34,8% проти 15,4%). (48) Крім того, Thakur і співавт. (2017) продемонстрували, що EAET може привести до покращення якості життя у пацієнтів із СПК (n=106). (49)

Відповідно до попередніх досліджень, рандомізоване контрольне дослідження, проведене Montero-Marín і співавт. (2017) виявило, що лікування за допомогою терапії співчуття на основі прихильності (ABCT) було пов'язане з покращенням якості життя та функціонального стану у пацієнтів із ФМС (n=42). Абсолютне зниження ризику при ABCT порівняно з розслабленням зросло на 40,0%, з NNT=3 на основі критеріїв зниження FIQ на  $\geq 50\%$  після лікування. (50) Послідовно у всіх включених дослідженнях були докази користі щодо критичних результатів, пов'язаних з якістю життя та функціонування.

Переваги для якості життя та функціонування, виявлені в цих дослідженнях терапії, зосереджені на емоціях, переважають ризики, пов'язані з повідомленою шкодою. Наприклад, серед учасників з ФМС, що проходили терапію емоційного усвідомлення та експресії (EAET), було зареєстровано лише одне незначне НЯ, а група EAET повідомила про найнижчу частоту "набагато гіршої / гіршої" відповіді на загальне сприйняття пацієнтом міри змін після втручання та подальшого спостереження. (48) У звіті про EAET серед пацієнтів із СПК дослідники зафіксували зміни негативних емоцій, передбачаючи можливе зростання серед тих, хто проходив EAET; не було виявлено різниці між групами або інших побічних ефектів (49). Отже враховуючи можливість користі, зазначеної в цих дослідженнях, і дуже низький ризик шкоди, їх баланс підтримує використання терапії, орієнтованої на емоції.

Ймовірно, існують певні варіації в уподобаннях пацієнтів щодо терапії, орієнтованої на емоції, і деякі пацієнти можуть не підходити для даного типу лікування, враховуючи фізичні та розумові обмеження. Пацієнти повинні мати можливість когнітивно брати участь у цьому конкретному лікуванні та опрацьовувати викладений матеріал.

Крім того, це лікування може бути обтяжливим, оскільки воно потребує частих візитів до надавача медичних послуг, доступ до якого може бути ускладненим, оскільки кількість надавачів послуг з належним навчанням обмежена. Однак ці обмеження притаманні багатьом видам психотерапії, і деякі пацієнти можуть віддавати перевагу індивідуальному догляду.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з даною рекомендацією (48-50), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній рекомендації 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи опосередкованість і невелику кількість досліджень. Однак деякі з випробувань були великими та добре спланованими, а постійна користь від них переважала потенційну шкоду. Відтак, робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

## **b** Комплементарна та інтегративна медицина

### Рекомендація

8. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування релаксаційної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.  
(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова замінена)

### Коментар

Два рандомізовані контрольні дослідження оцінювали релаксаційну терапію для лікування ФМС, яка включала кілька стилів лікування. Amirova і співавт. (2017) порівняли мануальну м'язову релаксаційну

терапію (MMRT) з контрольною групою уваги та пацієнтами зі списку очікування. Через один місяць не було значного покращення функції або результатів якості життя. (51) У тривалішому РКД, проведеному *Tomas-Carus і співавт.* (2018), пацієнти з ФМС виконували дихальні вправи впродовж трьох місяців, однак жодного покращення функціональних результатів порівняно з пацієнтами контрольної групи не спостерігалось. (52) Дослідження *Tomas-Carus і співавт.* (2018) було зосереджено на конкретних аспектах функціонування (повсякденне життя, біль і втома), однак результати не були статистично значущими.

Хоча систематичний огляд *Lahmann і співавт.* (2010) не включено до систематичного огляду доказів даної клінічної настанови, він містить два невеликих РКД і оцінює релаксаційну терапію для лікування СПК. (53) В одному невеликому РКД групова функціональна релаксаційна терапія (ФРТ) покращила показники лікування функціональних порушень порівняно з розширеною медичною допомогою (ЕМС). (53) Поліпшення функціонування було очевидним одразу після лікування та через три місяці спостереження, однак суттєвих змін у покращенні соціальної сфери не було. Підхід до релаксації аутогенної терапії (АТ) у *Shinozaki і співавт.* (2010) зосереджено на розслабленні всього тіла, на відміну від ФРТ, за допомогою дихальних і релаксаційних вправ. (54) Хоча це восьми тижневе дослідження не продемонструвало покращення показників загальної якості життя або функціонування, деякі підгрупи функціональних показників (біль і соціальне функціонування) покращилися порівняно з контрольною групою. (54)

Не було жодної оцінки фізичної шкоди, пов'язаної з будь-якою формою релаксаційної терапії, і Робоча група встановила, що співвідношення шкоди та користі було збалансоване, враховуючи переваги для функціонування та зосередженості лише на СПК. Цінності та вподобання пацієнтів щодо дихальних вправ, ймовірно, різняться. Розслаблення є прийнятним способом і частиною інших практик комплементарної та інтегративної медицини (наприклад, йоги, медитації). Релаксаційна терапія сама по собі може бути прийнятною для ветеранів або військовослужбовців або як частина ширшого комплексного / цілісного плану лікування здоров'я.

Конкретні методи релаксаційної терапії, які досліджувалися, можуть бути недоступними або неможливими в усіх умовах, оскільки вони потребують залучення досвідчених фахівців; однак багато методів лікування сприяють їх проведенню дистанційно. Використання такої практики суттєво зростає у Міністерстві у справах ветеранів. Терапевти у США можуть бути краще ознайомлені з MMRT порівняно з іншими методами релаксаційної терапії. З іншого боку, вони можуть бути недостатньо обізнаними в техніках ФРТ і АТ, оскільки дані терапії розроблено й частіше практикуються за межами США.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (51, 52), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Усі дослідження обмежено малими розмірами груп лікування, варіаціями у групі пацієнтів, які потенційно могли бути упередженими, та відсутністю статистичної значущості для критичних результатів якості життя, функціонального стану та побічних ефектів. Крім того, релаксаційну терапію досліджували лише при ФМС та СПК. Відсутність доказів щодо ХМХ загалом та МЕ / СХВ обмежує можливість узагальнення цієї рекомендації. Співвідношення шкоди і користі – збалансоване. Оскільки існували певні переваги для певних груп пацієнтів, не виявилось значних проблем з безпекою, а тактика лікування була в цілому прийнятною, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Переглянуті дослідження показують, що релаксаційна терапія може допомогти лікувати біль і функціональні порушення, пов'язані з ФМС та СПК. Слід провести подальші дослідження щодо доцільності для пацієнтів з ХМХ або МЕ / СХВ. Також може бути корисним вивчити, чи може релаксаційна терапія в поєднанні з іншими методами комплементарної та інтегративної медицини або поведінковим втручанням, або як частина комплексного / цілісного плану лікування, покращити якість життя та функціональні результати.

## Рекомендація

9. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування техніки позитивної візуалізації та гіпнозу пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.  
**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

## Коментар

Цей систематичний огляд доказів під час розробки клінічної настанови не виявив прямих досліджень щодо технік візуалізації або клінічного гіпнозу при ХМХ; тому Робоча група оцінила непрямі дослідження для ФМС та СПК. РКД *Onieva-Zafra та ін.* (2019) досліджували наслідки домашньої програми технік візуалізації для пацієнтів із ФМС. (55) Дослідження показало значне покращення фізичного функціонування та зменшення болю. 60 учасників (усі жінки) були довільно розподілені на дві групи. Тридцять учасників пройшли три 1,5-годинні групові заняття щодо використання компакт-диска (CD) з технікою візуалізації та виконували чотири-п'ять сеансів на тиждень вдома. Контрольна група отримувала 1,5 години групових уроків, які включали групові дискусії. (55)

Систематичний огляд *Zech і співавт.* (2017) порівняв різноманітні техніки візуалізації та методи гіпнозу у пацієнтів із ФМС, включаючи традиційний гіпноз із або без КПТ, фізіотерапію, СОС, аутогенне тренування та контроль уваги, усе порівняно з контрольною групою в списку очікування. (56) СО, який включав дев'ять РКД із загальною кількістю 457 пацієнтів (95–100% жінок), не продемонстрував значних покращень чи переваг. У жодному з досліджень не повідомлялося про побічні ефекти. РКД *Boltin і співавт.* (2015) порівняли символдраму (*GAI*) з модифікацією способу життя лише з модифікацією способу життя у пацієнтів із СПК. (57) Дослідження включало 15 пацієнтів у групі *GAI* та 19 у контрольній групі і виявило покращення якості життя та зменшення вираженості симптомів у групі *GAI*. Сеанси символдрами тривали три години, з індивідуальними сесіями один раз на тиждень. Загалом було проведено вісім сеансів, які не повідомили про НЯ.

*Shahbazi і співавт.* (2016) досліджували гіпнотерапію порівняно зі стандартним лікуванням пацієнтів із СПК. (58) Це дослідження включало 30 осіб у групі гіпнотерапії та 30 у групі стандартного лікування та виявило у групі гіпнотерапії значне покращення якості життя, пов'язаного зі СПК. Тринадцять пацієнтів з кожної групи було виключено через відсутність сприяння з боку пацієнта, міграцію, серйозні психологічні проблеми або смерть, але автор не вилучив НЯ з цієї групи під час аналізу результатів.

РКД *Phillips-Moore і співавт.* (2015) порівняли використання зображень, пов'язаних із кишківником, гіпнозу та релаксаційної терапії у пацієнтів із СПК із 17 пацієнтами в групі лікування. (59) Дослідження виявило значне покращення самопочуття, соціального функціонування та психічного здоров'я у тих, хто проходить терапію. Хоча не було різниці в продемонстрованому покращенні між групами гіпнозу та релаксаційної терапії, всі три групи продемонстрували покращення тяжкості симптомів СПК, в той час, як не було зареєстровано жодних побічних явищ.

Систематичний огляд *Schaefer і співавт.* (2014) включав вісім РКД і порівняв гіпноз з різними методами втручання, включаючи навчання, підтримуючу терапію, СОС та контроль у пацієнтів із СПК. (60) Дослідження включали 464 пацієнти, і мали певні докази того, що гіпноз привів до полегшення симптомів і зниження загальної оцінки шлунково-кишкового тракту та здуття живота. Дослідження мали високий рівень відсіву; лише 290 пацієнтів (62%) залишилися наприкінці терапії та лише 171 пацієнт (36%) залишився наприкінці тривалого спостереження.

Ймовірно, існують певні варіації в уподобаннях пацієнтів щодо технік візуалізації і гіпнозу, на що вказують низькі показники утримання, зазначені в рандомізованих контрольних дослідженнях. Лікування з використанням технік візуалізації і гіпнозу може бути недорогим, причому основна вартість – це навчання надавача медичних послуг та вартість матеріалів, таких як CD-диски для релаксації. Міністерство у справах ветеранів на сьогодні має внутрішній тренінг для навичок, доступний як для технік візуалізації, так і для клінічного гіпнозу. Дані технік не вимагають частих візитів до пацієнта, оскільки їх можна практикувати вдома після того, як пацієнт оволодів навичкам самообслуговування. Техніки візуалізації та гіпнозу є можливими варіантами лікування, якщо доступні навчені постачальники медичних послуг.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (55-60), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала обмеження, включаючи низьку якість окремих досліджень, невеликі розміри вибірки, високий відсоток відсіву, перевага жінок серед учасників, і неоднорідність у типах технік візуалізації й гіпнозу, що використовувалися. Можливі переваги переважають потенційну шкоду, враховуючи відсутність доказів побічних ефектів. Ймовірно, існують певні варіації в уподобаннях пацієнтів щодо візуалізації і методів

гіпнозу, і робоча група розглянула використання ресурсів і здійсненність цієї рекомендації. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Потрібні подальші дослідження щодо використання технік візуалізації і гіпнозу при ХМХ, враховуючи велику прогалину у дослідженнях у цій галузі. Дослідження мають охоплювати більше учасників чоловічої статі та фізичні функції, якість життя та побічні ефекти як критичні результати, орієнтовані на пацієнта.

## С. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС

### а Фармакотерапія

#### Рекомендація

10. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування міртазапіну, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або амітриптиліну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.

(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова замінена)

#### Коментар

Великий системний огляд *Welsch і співавт.* (2018 b) показав, що міртазапін зменшує середню інтенсивність болю та проблеми зі сном порівняно з контрольною групою, однак цей висновок ґрунтувався на доказах низької якості. (61) Слід зазначити, що частка учасників, які досягли покращення якості життя нв 20% або більше впродовж 7–13 тижнів (n=586), не відрізнялася для групи, що приймала міртазапін, порівняно з плацебо. CO також виявив, що 50% людей відчули зменшення болю на 30% або більше порівняно з 30% при застосуванні плацебо, хоча докази були низької якості. (61)

Подібні дані було отримано для трициклічних антидепресантів (ТЦА) і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Кокранівський огляд *Moore і співавт.* (2015) показав, що амітриптилін, ТЦА, забезпечив значне (50%) полегшення болю порівняно з плацебо у 591 пацієнта впродовж 6–24 тижнів. (62) Незважаючи на те, що це не включено до систематичного огляду доказів даної клінічної настанови, у великому Кокранівському огляді було виявлено, що СІЗЗС для пацієнтів із ФМС, включаючи флуоксетин, пароксетин і циталопрам, переважало порівняно з плацебо при оцінці досягнення зменшення болю принаймні на 30% (95% CI: 0,01 до 0,2). (63)

CO також оцінив два невеликих дослідження, у яких порівнювали флуоксетин і плацебо, використовуючи Загальне опитування щодо якості життя, пов'язане з фіброміалгією (*QoL Fibromyalgia Impact Questionnaire*). Результати показали, що флуоксетин має перевагу над плацебо.

Крім того, у невеликому мережевому мета-аналізі пацієнтів із ФМС, проведеному *Nüesch і співавт.* (2013), було виявлено, що СІЗЗС покращують якість життя та зменшують біль, але не втому. (64) У цьому дослідженні було проаналізовано 10 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із середньою тривалістю 12 тижнів і залучено загалом 644 пацієнтів. Рівень вилучення з дослідження між групами СІЗЗС і плацебо суттєво не відрізнявся. (64) Важливо лікувати пацієнтів за допомогою адекватного випробування антидепресантів перед визначенням ефективності, яка може тривати від 6 до 12 тижнів залежно від препарату.

Між міртазапіном і контрольною групою або плацебо у 606 учасників впродовж 7–13 тижнів не було різниці в побічних ефектах. (61) У систематичному огляді пароксетин із СІЗЗС не показав різниці в серйозних побічних ефектах порівняно з плацебо в двох дослідженнях (n=84). (63) З іншого боку, огляд Кокранівського втручання *Moore і співавт.* (2015) (n=318) продемонстрував, що хоча амітриптилін забезпечував суттєвіше полегшення болю, ніж плацебо (кількість, необхідна для лікування [NNT] становила 4,1), він був пов'язаний із більшою кількістю побічних ефектів, ніж плацебо (кількість, необхідна для шкоди [NNH] становила 3,3; 78 % з амітриптиліном порівняно з 48 % з плацебо). (62) НЯ загалом не були серйозними, але могли бути досить неприємними, щоб утримати пацієнтів від прийому амітриптиліну.

Ймовірно, існує велика різниця в уподобаннях пацієнтів. Оскільки всі ці препарати також використовуються для лікування розладів психічного здоров'я, їх прийом може бути пов'язаний з упередженням. Іншим фактором, який слід враховувати, є те, що пацієнти з допуском до роботи із секретними документами або ті, хто працює на високих посадах, можуть побоюватися, що ці ліки можуть вплинути на їхнє кар'єрне зростання або спричинити додатковий тягар щодо звітності. Крім того, оскільки ці пацієнти зазвичай приймають кілька ліків для лікування хронічних захворювань, Робоча група закликає постачальників переглянути взаємодію між ліками під час коригування фармакотерапії. Незважаючи на те, що ці ліки є легкодоступними та відносно недорогими, багато пацієнтів можуть не захотіти їх приймати.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (61, 62, 65), і розглядала оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. (64) Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи невеликі розміри вибірки. В одному аналізі, хоча ТЦА мали статистично значуще, але невелике, покращення болю у пацієнтів із ФМС, ці переваги більше не були статистично значущими, коли аналіз був обмежений дослідженнями з > 50 пацієнтами в групі лікування. (64) Крім того, досліджувана популяція складалася переважно з жінок, і було непряме врахування того, що популяція пацієнтів мала ФМС, а не ХМХ. Переваги щодо полегшення болю та покращення якості життя переважали побічні ефекти, за винятком амітриптиліну, який мав більше побічних ефектів, ніж плацебо, хоча більшість з них були легкими. Цінності та уподобання пацієнтів можуть дуже різнитися. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

## Рекомендація

11. Ми радимо запропонувати випробування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.

**(Скоріше "за" | Переглянута, нова замінена)**

## Коментар

Великий систематичний огляд, проведений *Welsch і співавт.* (2018 а) виявив, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСІН) забезпечують додаткові сприятливі результати для полегшення болю у пацієнтів із ФМС порівняно з контрольною групою в дослідженнях, які тривали від 12 до 27 тижнів. (65) Крім того, СІЗЗСІН привели до покращення показників шкали оцінки пацієнтом загального враження про зміну власного стану (*PGIC*) у 2918 пацієнтів впродовж 12–27 тижнів порівняно з контрольною групою та покращили якість життя пацієнтів порівняно з цією групою.

Інші дослідження мали інші висновки, однак вони були меншими та нижчої якості. Одне з таких досліджень не показало різниці між десвенлафаксином і плацебо за оцінками середньої інтенсивності болю (n=82). Не було різниці в серйозних побічних ефектах між СІЗЗСІН і контрольною групою або плацебо у 13 464 пацієнтів впродовж 8–27 тижнів. (65)

Ймовірно, існує велика варіація у вподобаннях пацієнтів, і продемонстровані переваги слід порівняти з проблемами пацієнтів. Оскільки СІЗЗСІН також використовуються для лікування розладів психічного здоров'я, існує стигма, пов'язана з їх прийомом. Пацієнти з допуском до служби безпеки або ті, хто працює на високих посадах травень, побоюються, що прийом СІЗЗСІН може вплинути на їх кар'єрний розвиток або спричинити додатковий тягар щодо звітності. Крім того, оскільки пацієнти зазвичай приймають кілька ліків для лікування хронічних захворювань, робоча група закликає постачальників переглянути взаємодію між ліками під час коригування фармакотерапії. Незважаючи на те, що СІЗЗСІН легкодоступні та досить недорогі, багато пацієнтів можуть не захотіти їх приймати.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (65), і розглядала оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. (64) Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи невеликі розміри вибірки в складових дослідженнях систематичного огляду та опосередкованість, оскільки досліджувана популяція включала переважно жінок, а популяція пацієнтів мала ФМС, а не ХМХ. Хоча переваги щодо полегшення болю та покращення

показників якості життя і показників PGIC (шкали оцінки загального враження лікаря про зміну стану пацієнта) переважали над побічними явищами, цінності та вподобання пацієнтів можуть впливати на їхнє бажання використовувати СІЗСІН. Отже, робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

## Рекомендація

12. Ми радимо запропонувати прегабалін для лікування болю у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.  
(Скоріше "за" | Переглянута, з поправками)

## Коментар

Великий системний огляд свідчить про те, що прегабалін (PGB) забезпечує значне послаблення болю (30–50%), згідно з оцінкою Короткого опитувальника оцінки болю (BPI) (n=1874) і на основі покращення показників шкали PGIC у пацієнтів із ФМС (n=1869). (66, 67) *Cooper і співавт.* (2017), використовуючи BPI, виявили, що лікування габапентином було пов'язане зі послабленням болю на 30% або більше за допомогою BPI у 49% пацієнтів проти 31% пацієнтів, які приймали плацебо (n=150). (66)

*Derry і співавт.* (2016) виявили, що прегабалін мав значну користь і зменшив біль на 50% у 24% пацієнтів, які приймали від 300 до 600 мг PGB щодня, порівняно з 14% пацієнтів, які приймали плацебо. (67) Загалом 1874 пацієнти були оцінені впродовж 8–26 тижнів у п'яти окремих дослідженнях. Було виявлено, що прегабалін зменшує біль на 30% або більше у 39% пацієнтів, які приймали від 300 до 600 мг PGB щодня, порівняно з 28% пацієнтів, які приймали плацебо. Показники ефективності лікування за шкалою PGIC (Patient Global Impression of Change) були "суттєво або дуже сильно покращені", де число пролікованих хворих на одного вилікуваного (NNT) для цих результатів було у діапазоні від 7 до 14 (67)

Попри те, що габапентин широко використовується фахівцями Міністерства у справах ветеранів, робоча група не знайшла нових доказів на підтримку цього препарату для лікування ХМХ та симптомів, що відповідають ФМС. Габапентин є давно розробленим медпрепаратом, тому більшість нових досліджень після публікації клінічної настанови 2014 року оцінювали прегабалін. Обидва препарати надають свою дію в той самий спосіб. Основна відмінність полягає в тому, що прегабалін є контрольованою речовиною зі списку V, тоді як габапентин не входить до нього через потенціал зловживання препаратом. Крім того, фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики габапентину вимагають довших періодів титрування дози та вищих доз, що призводить до більшого навантаження на пігулки, ніж у випадку з PGB.

Не було суттєвих відмінностей між групами у частоті серйозних побічних ефектів між габапентином і плацебо у 150 пацієнтів, які досліджувалися впродовж 12 тижнів. (66) Крім того, не було різниці в серйозних побічних ефектах між пацієнтами, які приймали PGB, порівняно з плацебо (n=1238) впродовж 8–26 тижнів. (67) Однак інше дослідження продемонструвало, що наявність будь-якого негативного явища надає перевагу плацебо порівняно з PGB (n=687 пацієнтів). (67)

Ймовірно, є деякі відмінності в уподобаннях пацієнтів щодо лікування. Іноді пацієнти можуть не хотіти приймати додаткові ліки, якщо вони вже приймають препарати для лікування інших хронічних захворювань. Вартість прегабалину дещо вища, ніж габапентину, хоча зараз він доступний як дженерик (відтворений лікарський препарат), тому різниця у вартості може зменшуватися. Слід зазначити, що PGB є схваленим Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) для лікування ФМС, тоді як габапентин – ні. На момент цієї публікації попереднє затвердження Міністерством оборони США більше не потрібне, однак все ще потрібне затвердження Міністерством у справах ветеранів США. Більшість постачальників медичних послуг спершу лікують пацієнтів габапентином через його нижчу вартість і легший доступ, оскільки в більшості штатів це неконтрольований лікарський засіб. Неконтрольовані препарати мають довший термін придатності (365 днів проти 180 днів), що зменшує адміністративне навантаження надавача медичних послуг, пов'язане із переписуванням попереджень і рецептів. Крім того, деякі аптеки мають суворіші обмеження щодо кількості контрольованих речовин, тому використання габапентину дозволяє здійснювати довші поставки незалежно від місця розташування, що також полегшує дотримання вимог. Крім того, габапентин наразі контролюється в п'яти штатах, і ця кількість може з часом зростати, зменшуючи будь-яку передбачувану перевагу над прегабалином.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (66, 67) і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це рекомендація *Переглянута, з поправками*. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Існували обмеження, пов'язані з набором доказів, включаючи опосередкованість і неточність. Враховуючи переваги щодо полегшення болю і покращення показників *PGIC* (шкали оцінки загального враження лікаря про зміну стану пацієнта) та Короткого опитувальника оцінки болю (*BPI*) й низьку частоту побічних ефектів, переваги трохи перевищували шкоду / навантаження. Інтерес пацієнтів до використання цих лікарських засобів може бути різним, оскільки пацієнти можуть не хотіти приймати додаткові ліки, а *PGV* є контрольованою речовиною. Отже, робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

## Рекомендація

13. Ми не радимо пропонувати нестероїдні протизапальні препарати для лікування хронічного болю, пов'язаного з ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.  
(Скоріше "проти" | *Переглянута, нова замінена*)

## Коментар

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) широко використовуються для лікування хронічного болю у пацієнтів із ФМС. (68) Кокрейнівський огляд, проведений *Derry і співавт.* (2017) оцінював полегшення болю у пацієнтів із ФМС. (68) Шість рандомізованих подвійних сліпих досліджень, в яких оцінювали загалом 292 пацієнтів, що використовували знеболення як основний показник результату, незмінно продемонстрували відсутність істотної різниці між НПЗП і плацебо. Тривалість подвійного сліпого періоду досліджень коливалася від трьох до восьми тижнів. Жодних серйозних побічних явищ не було зареєстровано в жодній групі, однак більше пацієнтів з побічними явищами було в групі НПЗП. (68)

Незважаючи на загальне використання НПЗП серед ветеранів і інших осіб, які отримують допомогу від Міністерства оборони, існують певні відмінності в прийнятності цих ліків. Людям із ризиком виникнення порушень з боку ШКТ, такими як шлунково-кишкова кровотеча або виразка шлунку, а також тим, хто має захворювання нирок або має високий його ризик, судинних захворювань (включаючи інфаркти та інсульты) або діабету, слід уникати або обмежити прийом НПЗЗ.

Робоча група довго обговорювала використання НПЗП у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають ФМС, і визначила, що їх можна використовувати впродовж короткого періоду часу (тобто 10 днів або менше) для лікування гострого болю чи травми, не пов'язаних з ФМС. (69) Застосування НПЗП понад 10 днів мусить проводитися під наглядом медичного працівника. По можливості слід уникати тривалого застосування НПЗЗ.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (68), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала обмеження, включаючи опосередкованість і неточність. Доказів, які свідчать про переваги порівняно з плацебо в лікуванні помірного та сильного болю, бракувало, більше того, був дещо вищий, хоча незначний, ризик шкоди в групах НПЗП. Таким чином, шкода / навантаження дещо переважає користь. Цінності та вподобання пацієнтів дещо відрізнялися, враховуючи ризики прийому НПЗП у певних популяціях. Отже, робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

## **b** Комплементарна та інтегративна медицина

### Рекомендація

14. Ми радимо запропонувати йогу або тайцзицюань для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.  
(Скоріше "за" | *Переглянута, нова замінена*)

### Коментар

Кокрейнівський огляд, проведений *Theadom і співавт.* (2015) оцінював переваги та шкоду різних рухових терапій порівняно зі стандартним доглядом за пацієнтами з ФМС. (70) Огляд включав три РКД спеціально для йоги. Ці три РКД, плюс одне рандомізоване контрольоване пілотне дослідження цигун, були об'єднані для оцінки якості життя після втручання, виміряної за допомогою Переглянутої анкети щодо впливу фіброміалгії (FIQ-R). Загалом 79% пацієнтів, які взяли участь у цих чотирьох дослідженнях, займалися йогою. У тримісячний та шестимісячний періоди спостереження ці рухові терапії привели до суттєвіших покращень порівняно зі звичайним лікуванням. Однак ці покращення не були значними після коротшого періоду спостереження 8–14 тижнів. (70)

Систематичний огляд, проведений *Zhou і співавт.* (2019) досліджував вплив фізичних вправ на пацієнтів із СПК. (71) Було включено шість РКД з йоги (254 пацієнтів). Систематичний огляд віддавав перевагу йозі Айенгара над контрольною групою очікування щодо фізичного функціонування через шість тижнів для підлітків і молодих людей (від 18 до 26 років) і через два місяці спостереження (лише для молодих людей). Відео заняття йогою (як Хатха, так і Айенгара) також привела до значного покращення (зменшення) функціональної недієздатності.

Лікувальна йога (60 хвилин, три рази на тиждень) і йога в поєднанні з прийомом медпрепаратів показали значне покращення показників тяжкості симптомів СПК і показників якості життя після тримісячного періоду втручання порівняно з контрольною групою очікування. Однак суттєвої різниці в якості життя, продемонстрованої під час тримісячного періоду занять йогою порівняно з дієтою з низькоферментованими оліго-, ди-, моносахаридами та поліолами (FODMAP) через 12 та 24 тижні спостереження, не було. (71)

*Theadom і співавт.* (2015) також розглянули три РКД, які розглядали саме тайцзи (70) Одне з цих РКД, на додаток до одного рандомізованого проспективного контрольованого дослідження пілатесу, оцінило результати якості життя для пацієнтів із ФМС. Більшості зареєстрованих пацієнтів (57%) в аналізі двох досліджень було призначено виконувати тайцзи. Загалом ці рухові терапії продемонстрували значні покращення після втручання та після тримісячного періоду спостереження порівняно з контрольною групою.

В огляді також оцінювалися два РКД, орієнтовані на тайцзи, а також РКД з пілатесу щодо фізичного функціонування за власними оцінками, порівнюючи рухову терапію з контрольною групою уваги. Більшості зареєстрованих пацієнтів (57%) в аналізі двох досліджень було призначено тайцзи.

В цілому, ці рухові терапії продемонстрували значні покращення після втручання та після тримісячного періоду спостереження порівняно з контрольною групою. В огляді також оцінювалися два РКД, орієнтовані на тайцзи, а також РКД з пілатесу щодо фізичного функціонування за власними оцінками, порівнюючи рухову терапію з контрольною групою. Більшості пацієнтів, включених в дослідження (75%), було призначено тайцзи як метод лікування. Спостерігалися значні покращення, які сприяли руховій терапії після втручання та через три місяці спостереження. (70)

Рандомізоване контрольне дослідження, проведене *Wang і співавт.* (2018), визначило ефективність тайцзи порівняно з основним стандартним лікуванням з аеробними вправами та перевірило, чи залежить ефективність тайцзи від його обсягу або тривалості (72) Пацієнтів (n=151) було віднесено до однієї з чотирьох груп втручання (тайцзи один або два рази на тиждень впродовж 12 або 24 тижнів), а 75 пацієнтів було віднесено до контрольної групи (аеробні вправи двічі на тиждень впродовж 24 тижнів). Дослідники оцінювали показники якості життя за допомогою Переглянутої анкети щодо впливу фіброміалгії (FIQ-R), так і функціонування за допомогою інструментів Опитувальника якості життя SF-36, і незалежно від групи лікування, оцінки проводилися через 12, 24 і 52 тижні. Показники FIQ-R покращилися в усіх групах втручання та контрольних групах; однак в комбінованих групах тайцзи більше, ніж у групі аеробних вправ через 24 тижні (p=0,03). Крім того, ті, хто займався тайцзи впродовж 24 тижнів, продемонстрували суттєвіше покращення показників FIQ-R, ніж ті, хто займався ним впродовж 12 тижнів (p=0,007). Через 52 тижні ті, хто займався тайцзи з найбільшою інтенсивністю, мали значно кращі показники FIQ-R порівняно з аеробними вправами (p=0,01). Слід зауважити, що не було жодної статистично значущої різниці між групами щодо показників SF-36 у будь-який момент часу. (72)

У рандомізованому контрольному дослідженні, проведеному *Bongi і співавт.* (2016), 44 пацієнти з ФМС виконували тайцзи (два уроки на тиждень) і порівнювалися з групою, яка проходила навчання з ФМС двічі на тиждень. (73) Оцінки за інструментом FIQ-R показали значне покращення якості життя для тих, хто був призначений до групи тайцзи через чотири місяці. Дослідження також продемонструвало значні

покращення фізичного функціонування в групі тайцзи через чотири місяці, але жодних покращень у соціальному функціонуванні впродовж того ж періоду.

Робоча група з розробки клінічної настанови 2014 року щодо ХМХ знайшла достатньо доказів, щоб настійно рекомендувати "включати відповідні елементи фізичної активності як частину комплексного та інтегрованого плану лікування пацієнтів з ХМХ". Клінічна настанова 2014 року цитує один СО (*Mist i співавт.* [2013]), пов'язаний з йогою та тайцзи для пацієнтів із ФМС. (74) Аналіз показав значну користь від фізичних вправ порівняно з контрольною групою щодо зменшення болю. (74) Хоча робоча група з розробки клінічної настанови 2021 року вирішила не включати зменшення болю як критичний результат у систематичний огляд доказів, *Theadom i співавт.* (2015) та *Bongi i співавт.* (2016), на додаток до РКД, проведеного *Wong i співавт.* (2018), продемонстрували значне зменшення болю у пацієнтів із ФМС, які займалися фізичними вправами.(70, 73, 75) Це узгоджується з попередньою рекомендацією.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (70-75) , і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній постанові 2014 року. (74) Відтак, ця рекомендація *Переглянута, нова замінена*. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою, знижена через опосередкованість і неточність. Однак дані показують, що йога і тайцзи можуть покращувати фізичне функціонування та якість життя пацієнтів із ФМС. Отже, рекомендацію йоги та тайцзи як методу лікування слід розглянути для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають ФМС, інтегруючи спільне прийняття рішень, орієнтовану на пацієнта постановку цілей та обговорення ризиків проти переваг. Дійсно, жодне з розглянутих досліджень не показало суттєвих відмінностей у побічних ефектах між фізичними вправами та контрольними групами, а одне велике дослідження, яке порівнювало тайцзи з аеробних вправ, не виявило різниці в побічних ефектах через один рік. (72) Отже, користь переважала шкоду / навантаження. Оскільки в цих дослідженнях брали участь переважно пацієнтки жіночої статі, результати не можна узагальнити до популяції пацієнтів з ХМХ Міністерства у справах ветеранів / Міністерства оборони.

Також існують певні варіації в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Вимоги до ресурсів для йоги та тайцзи можуть бути відносно низькими, оскільки пацієнти можуть отримати доступ до цих практик через безкоштовні веб-сайти, недорогі відео та роздаткові матеріали від медпрацівників. Йога та тайцзи також стають дедалі більш можливими як форми фізичних вправ серед популяції VA / DoD. Міністерство у справах ветеранів покриває заняття йогою та тайцзи, що покращує їхню доступність для ветеранів.

Крім того, бази Міністерства оборони часто пропонують йогу або тайцзи в рамках відновлювальних процедур, заняттях в тренажерних залах або завдяки методам комплементарної та інтегративної медицини. Оскільки йога і тайцзи мають відносно низький ризик та є немедикаментозними та неінвазивними варіантами лікування ХМХ, Робоча група прийняла рішення позначити рекомендацію як *Скоріше "за"*.

## Рекомендація

15. Ми радимо запропонувати акупунктуру як частину лікування пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.  
(Скоріше "за" | *Переглянута, нова замінена*)

## Коментар

Систематичний огляд 12 РКД, проведених Zhang і співавт. (2019) припускає, що мануальна акупунктура покращує якість життя як одразу після лікування, так і впродовж трьох місяців після лікування у пацієнтів із ФМС порівняно з фіктивною акупунктурою. (76) СО розглянув дослідження як мануальної, так і електроакупунктури порівняно з фіктивною акупунктурою або амітриптиліном. Якщо розділити мануальну та електроакупунктуру, переваги в покращенні якості життя спостерігалися лише в дослідженнях мануальної акупунктури. У складових дослідженнях про легкі побічні ефекти частіше повідомлялося в активних групах, ніж у групах фіктивної акупунктури або амітриптиліну. Однак це враження від результатів є суб'єктивним, оскільки статистичні перевірки відмінностей у НЯ між групами в СО відсутні. (76)

РКД, проведене *Garrido-Ardila i співаєм.* (2020) не змогло продемонструвати перевагу акупунктури для покращення показників якості життя порівняно з фізіотерапією у пацієнтів із ФМС (77) Це було дослідження дуже низької якості, оскільки аналіз намірів лікування не проводився. Крім того, не спостерігалось відмінностей у НЯ між групами акупунктури та фізіотерапії. (77)

В інших систематичних оглядах МЕ / СХВ (78) та СПК (79) негативні явища, пов'язані з акупунктурою, були нечастими та легкими, що свідчить про те, що акупунктура в цілому є безпечною.

Робоча група визначила, що систематичний огляд акупунктури у пацієнтів з МЕ / СХВ не підтверджує її ефективного використання, оскільки вона прирівнює акупунктуру та мокса-терапію (прогрівання акупунктурних точок шляхом спалювання трав для терапевтичної користі) у своїй групі втручання. (78) Окремий СО, проведений *Zheng i співаєм.* (2019), виявив, що акупунктура покращує якість життя у пацієнтів із СПК як наприкінці лікування, так і через два місяці після нього порівняно із методами західної медицини, але не порівняно з фіктивною акупунктурою. (79) В одному дослідженні в тому ж СО порівнювали акупунктуру та китайську медицину з лише китайською медициною, і комбіноване лікування продемонструвало покращення показників якості життя. *Zheng i співаєм.* (2019) припустив, що акупунктура може приносити користь пацієнтам із СПК, однак докази не вважалися достатньо переконливими для чіткої рекомендації щодо використання акупунктури для таких пацієнтів. (79)

У цих дослідженнях акупунктури спостерігалась значні відмінності у тривалості лікування, груп порівняння та оцінки результатів, тоді як докази постійно свідчили про низький ризик лікування. Хоча не було доказів того, що акупунктура впливає на функціонування організму, загалом акупунктурі віддавали перевагу над порівняльними методами лікування, зважаючи на покращення певних результатів її ефективності (наприклад, біль, втома, шлунково-кишкові симптоми).

Вірогідно, існує певна мінливість у вподобаннях пацієнтів щодо акупунктури, враховуючи дискомфорт, який відчувають деякі особи під час голковколювання. Крім того, існує гендерне упередження щодо прийнятності, оскільки майже всі учасники дослідження, проведеного *Zhang i співаєм.* (2019) (76) та *Garrido-Ardila i співаєм.* (2020). (77), були жінками. Стаття не повідомлялася в інших СО. Мануальна акупунктура проводиться кваліфікованими фахівцями, що вимагає досить великих ресурсів і часу для пацієнтів. Навчання також може бути тривалим і вартісним, і хоча Міністерство у справах ветеранів США збільшило наймання навчених спеціалістів акупунктури, вони доступні не на всіх місцях догляду за військовослужбовцями та ветеранами, як зазначено у звітах із залучення ветеранів війни в Перській затоці. Акупунктура є пільгою, що покривається VA, і її можна запропонувати в рамках договору про надання медико-соціальної допомоги, організованої місцевими органами охорони здоров'я, якщо вона недоступна в медичних закладах, що підпорядковуються Міністерству.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (76-79), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була низькою. Обмеження включали в основному вибірки пацієнтів жіночої статі та варіативність оцінюваних типів акупунктури.

Переваги щодо покращення показників якості життя переважали потенційні побічні ефекти, що, як правило, були незначними та рідкісними. Слід звертати увагу на вподобання пацієнтів, особливо враховуючи дискомфорт, який відчувають деякі особи під час голковколювання, і наявність навчених фахівців з акупунктури, що, ймовірно, обмежить широке використання цього втручання. Отже, робоча група прийняла рішення про надання рекомендації категорії *Скоріше "за"*.

Виправдані точніші дослідження, зосереджені на пацієнтах з ХМХ, оскільки дані свідчать про те, що акупунктура є корисною для пацієнтів із ФМС. Слід приділяти особливу увагу плану дослідження, вибору втручання, використанню відповідних груп порівняння, вибору результатів (надання пріоритету більш глобальним, орієнтованим на пацієнта заходів [наприклад, функціонування, якість життя]), а також використання ретельного статистичного аналізу. Дослідження, які з'ясовують механізм дії акупунктури у пацієнтів з ХМХ, також мали б користь.

## Рекомендація

- a Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування технік масажу глибоких тканин пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фібрміалгічному синдрому. (Ні "за", ні "проти" | *Переглянута, нова додана*)

## Коментар

*Yuan і співавт.* (2015) провели СО, в якому досліджували ефективність масажу для покращення якості життя, зменшення болю, больового порогу тиску, втоми, скутості, тривоги, депресії та сну. (80) У цьому систематичному огляді оцінювали 10 РКД, що загалом включали 478 учасників. Вік учасників коливався від 43,5 до 53,7 років, і, що важливо, 97,4% з них були жінками. Оцінювали шість типів масажу: шведський, сполучнотканинний, мануальний лімфодренажний, міофасціальний реліз, шиацу та комбінація кількох стилів. Жодне з включених досліджень не було завершено після 2013 року. Більшість досліджень зосереджувалися на якості життя як первинному результату.

Результати лікування оцінювали після завершення дослідження або впродовж короткого (від 1 до 3 місяців), середнього (від 3 до 12 місяців) або тривалого (>12 місяців) періодів. (80) Мета-аналіз досліджень не проводився, оскільки індивідуальні дослідження використовували різні методи вимірювання, і існував високий ризик упередженості результатів. Незважаючи на ці обмеження, кілька модальностей продемонстрували позитивні результати, такі як послаблення втоми, скутості та підвищення якості життя (міофасціального звільнення), зменшення депресії та поліпшення якості життя (ручний лімфодренаж), а також зменшення болю, втоми, покращення сну та якості життя (шиацу). У прямому порівнянні між ручним лімфодренажем і масажем сполучної тканини з метою позбавлення скутості, депресії та якості життя останній показав кращі результати. Нарешті, шведський масаж не покращив результатів. (80)

Велика кількість доказів підтверджує переваги масажної терапії при різних станах. (81) Однак, переглядаючи переваги масажної терапії для ХМХ, впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Ймовірно, є певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі люди можуть відчувати дискомфорт від дотиків, пов'язаних з масажем. Крім того, попри те, що при лікуванні болю Міністерство у справах ветеранів надає перевагу масажній терапії (82), вона не покривається TRICARE. (83) Масажна терапія може бути ватісною, якщо пацієнти витрачають на неї власні кошти.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (80), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, додана нова* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Це визначення було зроблено тому, що лише два (84, 85) із 10 досліджень у систематичному огляді *Yuan і співавт.* (2015) мали низький ризик упередженості. (80) Крім того, неоднорідність технік масажу та результатів, використаних у розглянутих дослідженнях, не дозволила провести мета-аналіз, обмежуючи порівняння результатів дослідження та висновків.

Переваги трохи переважали шкоду / навантаження, і не існувало доказів того, що масажна терапія була шкідливою. Масажна терапія незмінно приносила користь, хоча ефект часто був короточасним. Отже, Робоча група вирішила надати рекомендації категорію *Ні "за", ні "проти"*.

Докази свідчать про те, що більшість масажних терапій покращують якість життя пацієнтів із ФМС. Проте загальна якість дослідження була низькою. Тому важливо провести більше високоякісних досліджень, які обмежують упередження, щоб гарантувати наявність у постачальників найкращих доступних доказів для консультування пацієнтів з ХМХ щодо найкорисніших масажних терапій.

## С Фізичне навантаження

### Рекомендація

а Ми радимо запропонувати фізичні вправи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.  
(Скоріше "за" | *Переглянута, нова замінена*)

### Коментар

Систематичний огляд доказів даної клінічної настанови не виявив жодних СО або мета-аналізів, пов'язаних із цією рекомендацією. Невелике РКД, проведене *Kerr і співавт.* (2019), порівняло програму

детоксикації з контролем у списку очікування пацієнтів, які проходять звичайне лікування, для ветеранів із синдромом війни в Перській затоці. (86) Програма детоксикації складалася з щоденних аеробних навантажень, фінської сауни та запатентованих харчових добавок. Дослідження оцінювало вплив програми на якість життя та фізичні функції. Ці дані є непрямими, оскільки декілька інших втручань впроваджувалися одночасно. Відтак, важко визначити специфічні впливи фізичної активності на якість життя, пов'язану зі здоров'ям і фізичні функції. Враховуючи обмеження дослідження *Kerr і співавт* (2019), робоча група зрештою вирішила виключити його та використала докази з систематичного огляду доказів клінічної настанови щодо ХМХ 2014 року. (86)

*Donta і співавт* (2003) провели РКД для порівняння ефективності КПТ, анаеробних вправ (АВ), КПТ плюс анаеробних вправ та звичайного лікування у покращенні фізичного функціонування та зменшенні симптомів синдрому війни у Перській затоці (33) Сеанси вправ тривали 60 хвилин щотижня впродовж 12 тижнів, проводилися з використанням посібника із лікування, розробленого для збільшення активності та надання учасникам можливості вибирати типи вправ, які їм найбільше подобаються. Дослідження не виявило різниці між групами щодо первинного результату покращення фізичної функції, однак вторинні результати показали позитивні результати. Автори повідомили, що як фізичні вправи окремо, так і в поєднанні з КПТ значно знизили втому, дистрес, когнітивні симптоми та функціонування психічного здоров'я, але не мали значного впливу на біль. Повідомлялося про кілька серйозних побічних явищ, пов'язаних із фізичними вправами, лише про одну травму спини, яка потребувала хірургічного втручання. (33)

*Peters і співавт*. (2002) провели РКД, щоб перевірити ефективність аеробних вправ (n=114) порівняно з розтяжкою (n=114) у лікуванні пацієнтів із фізичними симптомами, що не мають медичної причини (MUPS). (87) Усі учасники дослідження отримували допомогу в Національній службі охорони здоров'я (NHS) в Англії. Усі тренінги тривали по одній годині двічі на тиждень впродовж 10 тижнів. Під час аеробних вправ мета полягала в тому, щоб пацієнти досягли цільової частоти серцевих скорочень від 60 до 65% від максимального віку; розтяжку було розроблено як неаеробна (максимальна частота серцевих скорочень <50% від вікового максимуму). Не було виявлено жодної різниці у використанні медичних ресурсів між групами аеробних вправ і групами розтяжки. Показники симптомів за Лікарняною шкалою тривоги та депресії (HADS), шкалою SF-36 і шкалами соматизації між групами не відрізнялися. Оцінки з часом покращилися для обох груп, але не були пов'язані з покращенням відвідуваності. Дослідження не повідомляло про побічні ефекти. (87)

Систематичний огляд, проведений *Brosseau і співавт*. (2008), оцінив використання фізичних вправ у пацієнтів із ФМС. (88) Цей СО оцінював ефективність зміцнювальних вправ (що визначаються як ізометричні, ізокінетичні або концентричні / ексцентричні вправи з опором) і включав п'ять РКД, у яких залучено разом 150 дорослих пацієнтів із ФМС. Тривалість лікування становила від 12 до 21 тижня, а зміцнювальні вправи виконувалися двічі на тиждень. Основними результатами були послаблення болю, втрата працездатності та покращення якості життя.

Зміцнювальні вправи показали клінічно та статистично значущі переваги порівняно з контрольною групою щодо загального болю за допомогою Візуальної аналогової шкали (VAS). Зміцнювальні вправи також продемонстрували клінічно та статистично значущі переваги у покращенні показників непрацездатності порівняно з контрольною групою, що виміряно за допомогою Стенфордської анкети оцінки стану здоров'я. Не спостерігалось жодної клінічної чи статистично значущої користі зміцнювальних вправ, порівняно з контрольною групою, для якості життя, виміряної за допомогою Переглянутої анкети щодо впливу фіброміалгії (FIQ). В одному дослідженні, яке розглядало порівняльну ефективність зміцнювальних вправ із тренуваннями на гнучкість, єдиним результатом, для якого зміцнювальні вправи продемонстрували клінічну та статистично значущу користь, були показники якості життя. Дослідження не повідомляло про побічні ефекти. (88)

Мета-аналіз, проведений *Nüesch і співавт*. (2013), оцінив ефективність аеробних вправ у пацієнтів із ФМС. (64) Хоча це дослідження не вивчало конкретно популяцію ХМХ, робоча група вважала це непрямим доказом. Аналіз аеробних вправ був одним із кількох розглянутих методів лікування, і автори розробили комплексний СО кількох фармакологічних і немедикаментозних методів лікування пацієнтів із ФМС. Огляд включав 33 РКД, у яких загалом було залучено 2266 пацієнтів, а середня тривалість лікування в дослідженнях становила 12 тижнів. Дані про первинні результати, біль і якість життя, було об'єднано в мережевий мета-аналіз. Результати вказали на статистичну перевагу аеробних вправ порівняно з плацебо щодо покращення болю та якості життя. Дослідження не повідомляло про побічні ефекти. (64)

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (86), і розглядала оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ (33, 64, 87, 88) Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою, знижена через опосередкованість і неточність. Сукупність доказів мала суттєві обмеження, включаючи невеликі розміри вибірки, відсутність забезпечення анонімності даних, упередженість у звітуванні та базові відмінності в популяціях дослідження. Проте наведені вище докази показали переваги фізичних вправ для якості життя (втома, дистрес, когнітивні симптоми та функціонування психічного здоров'я), що є одним із найважливіших результатів, що представляють інтерес для дослідження. (32, 64) Переваги переважали потенційну шкоду / навантаження. Існують певні варіації в цінностях і вподобаннях пацієнтів щодо фізичних вправ, враховуючи різницю у віці та фізичній формі. Загальновідома користь фізичних вправ для здоров'я в загальній популяції в поєднанні з доказами, що підтверджують переваги якості життя, пов'язану зі здоров'ям у пацієнтів з ХМХ, дозволяє пропонувати фізичні вправи як метод лікування для пацієнтів з ХМХ із симптомами, що відповідають ФМС. Отже, Робоча група прийняла рішення про надання рекомендації категорії *Скоріше "за"*.

Наразі бракує літератури, яка б висвітлювала вплив фізичних вправ на ХМХ. Існує потреба у високоякісних РҚД, які б оцінювали безпеку та ефективність фізичних вправ як можливого методу лікування пацієнтів із ХМХ.

## **Д. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають СПК**

### **а Фармакотерапія**

#### **Рекомендація**

18. Немає достатніх доказів "за" або "проти" використання трициклічних антидепресантів для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.

**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

#### **Коментар**

СО та мережевий мета-аналіз РҚД від *Black і співавт.* (2020) порівняли ефективність ТЦА (дезипраміну, доксеріну, амітриптиліну, іміпраміну, триміпраміну) з плацебо в семи РҚД за участю 559 пацієнтів, які відповідали критеріям синдрому подразненого кишківника з переважною діареєю (СПК-Д) або синдрому подразненого кишківника змішаного типу (СПК-ЗМ). (89) Цей СО та мережевий мета-аналіз включав лише РҚД з дихотомічною оцінкою загальної відповіді на лікування, або щодо глобальних симптомів СПК, або щодо зменшення болю в животі. Бінарна оцінка загального покращення має відмінні психометричні властивості та виявляє мінімально клінічно важливі відмінності в симптомах; як такий він вважається стандартним у клінічних дослідженнях СПК.

Мережевий мета-аналіз РҚД *Black і співавт.* (2020) оцінив ефективність таких категорій лікарських препаратів: розчинна клітковина, спазмолітики, олія перцевої м'яти та кишково-мозкові нейромодулятори (включаючи ТЦА). (89) Для покращення загальної симптоматики СПК ТЦА посідають друге місце за ефективністю (визначається як невдача в досягненні покращення загальної симптоматики впродовж 4–12 тижнів спостереження [відносний ризик (RR): 0,66; 95% CI: 0,53–0,83]) на основі даних дев'яти РҚД, які довільно розподілили 355 пацієнтів на активне лікування (зверніть увагу, м'ятну олію в капсулах не включено в дану клінічну настанову, оскільки вона класифікується як харчова добавка, посідає перше місце; результати були дуже подібні до результатів для ТЦА). Результати також показали, що ТЦА посідають перше місце за ефективністю для зменшення абдомінального болю (визначається як нездатність досягти зменшення абдомінального болю через 4–12 тижнів спостереження [RR: 0,53; 95% CI: 0,34–0,83]), хоча для абдомінального болю, результати ґрунтувалися лише на даних чотирьох РҚД за участю 92 пацієнтів. (89) Довгострокова ефективність ТЦА при СПК залишається невідомою.

Оцінка побічних ефектів показала вищу частоту загальних побічних ефектів у групах лікування порівняно з плацебо (RR: 1,59; 95% CI: 1,26–2,06), хоча кожен із методів лікування, досліджених у *Black і співавт.*

частіше, ніж плацебо, припинив участь у дослідженні через побічні ефекти. Найпоширенішими побічними ефектами від ТЦА є сухість у роті, закріп і сонливість. Слід зазначити, що ці побічні ефекти, як правило, залежать від дози, а дози, які зазвичай використовуються для лікування СПК (наприклад, від 10 до 25 мг щогодини), значно нижчі, ніж ті, які використовуються для лікування депресії. Однак слід дотримуватися обережності, враховуючи відносно невелику кількість пацієнтів, проаналізованих у CO, а також те, що детальну інформацію про окремі побічні ефекти не було надано в *Black і співавт.*

Інший систематичний огляд *Xie і співавт. (2015)*, який включав п'ять РКД, у яких оцінювали 428 пацієнтів, виявив, що ті, хто довільно розподілявся на ТЦА, мали значно більшу ймовірність досягти покращення загальної симптоматики СПК за умови спостереження впродовж принаймні семи днів (RR: 1,36; 95% CI: 1,07 до 1,71). (90) Оцінені дослідження були загалом високої якості, і не існувало жодних доказів упередженості публікації. Більшість досліджень не включали розрізнення між клінічними підтипами СПК. *Xie і співавт.* також оцінили відмінності в якості життя для тих, хто приймав ТЦА, порівняно з плацебо (одне дослідження; n=34) за допомогою SF-36 і не виявили різниці в результатах між групами. Крім того, вони оцінили вибування через побічні ефекти лікування (оцінено в трьох дослідженнях ТЦА), і об'єднаний RR відсіву в групі ТЦА не був значно вищим (RR: 1,92; 95% CI: 0,89–4,17; p=0,10). (90)

Ймовірно, існують великі відмінності у вподобаннях пацієнтів, враховуючи стигму, пов'язану з прийомом антидепресантів. Крім того, деякі пацієнти можуть віддати перевагу лікуванню власних симптомів іншими способами, наприклад, пробною дієтою з низьким вмістом олігосахаридів, дисахаридів, моноцукрів, що піддаються ферментації в кишківнику (FODMAP) або іншими протидіарейними засобами (наприклад, лоперамідом). Це втручання є недорогим, і, хоча побічні ефекти є поширенішими від ТЦА, ніж від плацебо, вони зазвичай легкі (наприклад, седація, антихолінергічні ефекти, такі як сухість у роті або пальпітація). Робоча група також зазначила, що цього класу ліків слід уникати в популяціях із високим ризиком суїциду або людям похилого віку.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (89, 90), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Довіра Робочої групи до якості доказів була дуже низькою через ризик упередженості та опосередкованості результатів. Переваги (тобто покращення результатів СПК) трохи переважали шкоду / навантаження (тобто м'який профіль побічних ефектів). Ймовірно, існує велика варіація в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Постачальники повинні розглядати ТЦА для пацієнтів із ХМХ та абдомінальним болем і симптомами діареї та уникати ТЦА для груп із високим ризиком суїциду або людей похилого віку. Отже, Робоча група вирішила надати рекомендації категорію *Ні "за", ні "проти"*.

Потрібні подальші дослідження для вивчення ефективності ТСА, включаючи великі РКД у пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ.

## Рекомендація

19. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування спазмолітиків для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.

(Ні "за", ні "проти" | *Переглянута, нова замінена*)

## Коментар

Систематичний огляд та мета-аналіз РКД від *Black і співавт. (2020)* порівняли ефективність спазмолітичних засобів з плацебо у пацієнтів, які відповідають критеріям СПК. (89) Цей CO і мета-аналіз виявили, що пацієнти, довільно розподілені на спазмолітики (тобто тримебутин, отилоній, пінаверій, мебеверин, пірензепін, циметропіум, гіосцин, дротаверин, паргеверин) з меншою ймовірністю не досягали покращення загальних симптомів СПК (RR: 0,75). Не було відмінностей у побічних ефектах у популяції, яка приймала спазмолітики, порівняно з плацебо, не було доказів того, що один спазмолітик був кращим за інші, і частота побічних ефектів не відрізнялася між агентами.

Ймовірно, існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі пацієнти можуть вважати за краще лікувати власні симптоми іншими засобами (наприклад, добавки клітковини, ТЦА, зміни дієти). Однак, хоча спазмолітики можуть бути здійсненним і ефективним втручанням, жоден із конкретних спазмолітиків, що оцінювався в *Black і співавт. (2020)* (перелічені вище), не є доступним в США. (89) Незважаючи на те, що дицикломін є широко використовуваним спазмолітичним засобом у Міністерстві у

справах ветеранів та Міністерстві оборони США, Робоча група не знайшла жодних доказів, які б рекомендували його використання. Відтак, Робоча група не може рекомендувати за або проти застосування дицикломіну пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають СПК. Слід зазначити, що дицикломіну слід уникати людям старшого віку через можливість виникнення антихолінергічних побічних ефектів.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (89), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою з огляду на ризик упередженості та опосередкованості. Для спазмолітиків, проаналізованих у *Black i співавт.* (2020), переваги (тобто покращення симптомів СПК-Д) і шкода / навантаження є збалансованими, але, як зазначено вище, жоден із розглянутих спазмолітиків не доступний у США. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Необхідні додаткові дослідження щодо безпеки та ефективності дицикломіну, широко використовуваного та доступного спазмолітика в США, для лікування пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають СПК.

## Рекомендація

20. Ми радимо запропонувати лінаклотид та плеканатид пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.

**(Скоріше "за" | Переглянута, нова замінена)**

## Коментар

Агоністи гуанілатциклази-С, такі як лінаклотид і плеканатид можуть покращувати симптоми та якість життя у пацієнтів із СПК з переважним закрепом, які не відповіли на випробування осмотичних проносних засобів. (91, 92) В одному СО та мета-аналізі за участю шести РКД, які оцінювали загалом 6472 пацієнтів, лінаклотид (290 мг/день) (OR: 2,43; 95% CI: 1,48–3,98; ЧН=6) і плеканатид (3 мг/день, ВШ: 1,87; 95% CI: 1,47–2,38, NNT=9; 6 мг/день, OR: 1,92; 95% CI: 1,48–2,48; NNT=9) були ефективнішими, ніж плацебо, у досягненні кінцевої точки відповіді FDA для СПК з переважним закрепом через 12 тижнів спостереження. Якість більшості досліджень була хорошою.

Докази щодо побічних ефектів, отримані з п'яти РКД, показали, що лінаклотид (290 мг/день) і плеканатид (3 або 6 мг/день) частіше, ніж плацебо, викликають діарею та призводять до відміни дослідження через діарею через 12 тижнів спостереження. (91) Частота діареї як НЯ виникала приблизно у 3–6% пацієнтів. (91)

Докази 5 РКД вказують на відсутність різниці між лінаклотидом (290 мг/день) і плеканатидом (3 мг/день) щодо ефективності на основі цільового показника відповіді FDA у період від 12 до 26 тижнів спостереження, і відсутність різниці в частоті діареї або частоті відміни дослідження між цими препаратами (91)

В іншому СО, що включав чотири РКД, які оцінювали загалом 1773 пацієнтів, лінаклотид (266 мг, 290 мг або 300 мг) порівнювали з плацебо та оцінювали кількість пацієнтів, які не досягли адекватного покращення через 12 тижнів. (91, 92) Якість більшості досліджень була задовільною. Результати щодо клінічно значущого покращення якості життя, пов'язаної зі СПК, були на користь лінаклотиду (RR: 0,78; 95% CI: 0,72–0,86). Довгострокова ефективність і безпека плеканатиду продемонстрована в аналізі 2272 пацієнтів із спостереженням впродовж 53 тижнів, який виявив профіль безпеки, подібний до результатів 12 тижнів. Довгострокова безпека та ефективність лінаклотиду залишається недостатньо вивченою.

Існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі пацієнти можуть бути стійкими до прийому цих ліків через побічні ефекти. Ці медпрепарати рідко використовуються в Міністерстві у справах ветеранів й пропонуються лише після того, як інші методи лікування (наприклад, осмотичні проносні) не дали результатів відповідно до критеріїв Міністерства. Для того, щоб TRICARE схвалив їхнє використання, дві попередні процедури вже мусять бути неефективними, і потрібен попередній дозвіл. Ці препарати мають призначатися під наглядом спеціаліста, що також обмежує їхню доступність.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (91, 92), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була низькою. Користь трохи переважала шкоду / навантаження. Цінності та переваги пацієнтів були дещо різними. Отже, робоча група прийняла рішення про надання рекомендації категорії *Скоріше "за"*.

## Рекомендація

21. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування любіпростону пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.  
(Ні "за", ні "проти" | *Переглянута, нова замінена*)

## Коментар

Три РКД в систематичному огляді, проведеному *Li і співавт.* (2016), для пацієнтів із СПК з переважним закрепом продемонстрували покращення результатів, пов'язаних зі спорожненням кишківника, у тих, хто отримував лікування любіпростоном, порівняно з плацебо через один місяць, однак ця різниця вже не була суттєвою після трьох місяців лікування (для частоти спонтанних випорожнень, тяжкості закрепу, консистенція стільця або ступінь напруження) (93) Єдиним результатом, який значно покращився в трьох оцінених РКД, був ступінь здуття живота, який значно покращився серед тих, хто отримував любіпростон у всі моменти часу. Сила доказів була низькою. Крім того, поширеними були такі побічні ефекти, як нудота, блювання та діарея (рівень захворюваності [IR]: 2,4–75%); однак частота серйозних побічних ефектів була низькою (<5%) і більшість з них не були пов'язані з лікуванням любіпростоном. (93)

Існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі пацієнти можуть бути проти початку прийому нового препарату. Лікарі повинні розглянути осмотичний проносний засіб або інший засіб для розрідження стільця перед призначенням любіпростону, оскільки пацієнти часто добре реагують на інші види лікування. Оскільки довгостроковий профіль безпеки любіпростону невідомий і враховуючи недостатність доказів, що свідчать про значну клінічну користь, ми рекомендуємо обмежити призначення тим, хто має постійні закрепи, попри на лікування осмотичними засобами, і використовувати обмежений курс лікування (наприклад, 12 тижнів). Критерії використання Міністерства у справах ветеранів США та показання, затверджені *FDA*, наразі стосуються лише жінок. Любіпростон, як правило, прийнятний для пацієнтів і можливий як засіб лікування. Цей препарат потребує попереднього дозволу для покриття *TRICARE* і наразі не використовується у Міністерстві у справах ветеранів США.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (93), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була низькою. Користь трохи переважала шкоду / навантаження. Побічні явища були поширеними, тоді як частота серйозних побічних ефектів низькою (<5%) і переважно не була пов'язана з лікуванням любіпростоном. (93) Цінності та вподобання пацієнтів дещо відрізнялися. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

## Рекомендація

22. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування елюксадоліну пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із діареєю.  
(Ні "за", ні "проти" | *Переглянута, нова замінена*)

## Коментар

У мережевому мета-аналізі, що включав дані чотирьох РКД за участю 1967 пацієнтів, які отримували елюксадолін, і 1155 пацієнтів, які отримували плацебо, *Black і співавт.* (2020) виявили, що елюксадолін перевершує плацебо в лікуванні результатів, пов'язаних з кишківником, у пацієнтів із СПК-Д та СПК-ЗМ через 12 тижнів. (94) Перевага порівняно з плацебо виглядає незначною. У цьому СО та мета-аналізі пацієнти, які отримували елюксадолін (100 мг двічі на добу) та елюксадолін (75 мг двічі на добу), з меншою ймовірністю не досягли кінцевої точки, рекомендованої *FDA*, через 12 тижнів (для 100 мг двічі на добу, RR: 0,87; 95% CI: від 0,83 до 0,91; для 75 мг двічі на добу, RR: 0,89; 95% CI: від 0,84 до 0,94).

(94) Кінцева мета, рекомендована FDA, включає поєднання зменшення болю в животі та консистенції стільця. При оцінці відповідно до нездатності досягти загальної відповіді на симптоми СПК, пацієнти, які отримували елюксадолін (100 мг двічі на добу) та елюксадолін (75 мг двічі на добу), мали меншу ймовірність не досягти загальної відповіді на симптоми СПК (для 100 мг двічі на добу, RR : 0,78; 95% CI: від 0,68 до 0,90; для 75 мг двічі на день, RR : 0,81; 95% CI: від 0,68 до 0,98). (94) Хоча ці короткострокові результати вказують на користь елюксадоліну, бракує даних довгострокового спостереження.

З точки зору безпеки, хоча не було різниці в загальних побічних ефектах порівняно з плацебо в чотирьох РКД через 12 тижнів, існував вищий ризик виходу з дослідження для тих, хто отримував елюксадолін через такі побічні ефекти, як нудота, закріп і біль у животі. (94) Ризик виходу з дослідження був подібним для дозування 75 мг двічі на добу та 100 мг двічі на добу. Після схвалення FDA повідомлялося про випадки панкреатиту після використання цього засобу. Елюксадолін протипоказаний пацієнтам без жовчного міхура, що є фактором ризику серйозного панкреатиту після застосування елюксадоліну. Крім того, FDA перераховує наступні протипоказання щодо використання елюксадоліну: панкреатит в анамнезі, дисфункція сфінктера Одді, важкі захворювання печінки, хронічні або важкі запори, зловживання алкоголем або підозра на кишкову непрохідність. Управління з контролю за наркотиками США (DEA) класифікувало елюксадолін як контрольовану речовину зі списку IV, як препарат із низьким потенціалом зловживання та низьким ризиком залежності.

Існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів. Деякі пацієнти віддають перевагу модифікації дієти (наприклад, дієти з низьким вмістом FODMAP) замість ліків. Інші можуть вирішити спершу спробувати лоперамід (Імодіум®), оскільки він частіше використовується в клінічній практиці та є відносно недорогим. Крім того, існують вимоги Міністерства у справах ветеранів щодо випробувань альтернативних засобів проти діареї та вимоги TRICARE щодо попереднього дозволу, які можуть ускладнювати або затримувати отримання елюксадоліну.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (94), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Шкода / навантаження дещо переважали переваги та вимагали ретельного скринінгу пацієнтів на наявність протипоказань. Цінності та вподобання пацієнтів дещо відрізняються. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

## Рекомендація

23. Ми радимо запропонувати 14-денний курс рифаксиміну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника без закрєпу.  
**(Скоріше "за" | Переглянута, нова додана)**

## Коментар

Систематичний огляд та мета-аналіз РКД, проведений *Black і співавт.* (2020), порівняли ефективність рифаксиміну (550 мг тричі на день впродовж 14 днів) з плацебо в двох РКД за участю 1260 учасників (625 отримували рифаксимін, 635 отримували плацебо), які відповідали Римським критеріям II для СПК-Д або СПД-ЗМ. (94) У цьому дослідженні було встановлено, що ті, хто довільно розподілявся на рифаксимін, мали значно меншу ймовірність не досягти відповіді на лікування, визначеної FDA (RR: 0,92; 95% CI: 0,86–0,98) і відчуті покращення консистенції стільця через 12 тижнів спостереження (RR : 0,69 за відсутності відповіді на лікування, визначеної FDA). Рифаксимін призначають курсом лікування 14 днів. Віддалені результати рифаксиміну залишаються недостатньо вивченими. Оцінка побічних ефектів у цих дослідженнях показала відсутність різниці в загальних побічних ефектах між групами лікування через 12 тижнів спостереження.

Ймовірно, є певні відмінності в уподобаннях пацієнтів. Наприклад, деякі пацієнти можуть вважати за краще лікувати свої симптоми іншими способами (наприклад, спробувати дієту з низьким вмістом FODMAP або усунути причини, що викликають симптоми, пов'язані зі стресом). Робоча група також зазначила, що рифаксимін вартісний препарат.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (94), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою через неточність і опосередкованість. У групі лікування також було мало повідомлень про побічні ефекти порівняно з групою плацебо. Користь трохи переважала шкоду / навантаження. Цінності та вподобання пацієнтів дещо відрізнялися. Отже, Робоча група прийняла рішення про надання рекомендації категорії *Скоріше "за"*.

Потрібні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти ефективність рифаксиміну у пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми, що відповідають СПК.

## Рекомендація

24. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування харчових добавок, що містять розчинну клітковину, для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.  
**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова замінена)**

## Коментар

Добавки клітковини, також відомі як розчинна клітковина, мали неоднозначні результати щодо покращення симптомів СПК. (89) Один СО не виявив різниці між розчинною клітковиною (лише лушпиння іспагули) і плацебо через 4–12 тижнів лікування (RR для нездатності досягти глобального покращення симптомів СПК: 0,78; 95% CI: 0,59 до 1,02). (89) *Nagarajan і співавт.* (2015) продемонстрували помірні покращення у пацієнтів, які отримували клітковину, порівняно з плацебо через 4–16 тижнів лікування, хоча спостерігалися значні варіації у відповідях на лікування. (95) Однак після проведення аналізу чутливості покращення глобальних симптомів більше не було очевидним, що узгоджується з Блеком і співавт. (2020). (89) Два дослідження не продемонстрували різниці в загальних побічних ефектах між розчинною клітковиною (лушпинням іспагули) і плацебо між 4-12 тижнями спостереження. (89, 95)

Існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі пацієнти можуть обирати збільшення кількості клітковини шляхом зміни дієти, тоді як інші вважатимуть за краще приймати добавки з розчинною клітковиною. Додавання клітковини є здійсненним, прийнятним, доступним і широко доступним у Міністерстві у справах ветеранів та Міністерстві оборони. Існують міркування щодо підгруп пацієнтів, оскільки пацієнти з діагнозом СПК-3М або мають симптоми діареї можуть отримувати більше користі від розчинної клітковини, ніж інші популяції.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (89, 95), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Користь трохи переважала шкоду / навантаження. Цінності та вподобання пацієнтів дещо відрізняються. Таким чином, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

## Рекомендація

25. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування алосетрону для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.  
**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

## Коментар

Систематичний огляд та мета-аналіз РКД, проведений *Black і співавт.* (2020), порівняли ефективність алосетрону з плацебо. (94) Три РКД включали пацієнтів, які відповідали критеріям СПК-Д або СПК-3М. Цей СО виявив, що ті, хто довільно розподілялися на алосетрон (1 мг двічі на добу), з більшою ймовірністю продемонстрували поліпшення глобальних симптомів СПК (два дослідження; n=1154). В одному дослідженні (n=353) було виявлено кращу консистенцію стільця у пацієнтів, які приймали

алосетрон. Більше загальних побічних ефектів спостерігалось у групах, які приймали алосетрон, порівняно з плацебо (п'ять досліджень; n=2813). У деяких випадках НЯ призвели до виходу з дослідження.

Найпоширенішим побічним ефектом під час прийому алосетрону є закреп. Однак алосетрон був вилучений з ринку США через випадки ішемічного коліту. Згодом алосетрон було повторно запроваджено відповідно до стратегії оцінки ризику та зменшення ризику, і він схвалений FDA для лікування жінок із важким СПК-Д, які не реагують на інші методи лікування.

Ймовірно, існує велика варіація у вподобаннях пацієнтів щодо застосування алосетрону при СПК, враховуючи можливість ішемічного коліту, незвичайного, але потенційно важкого ускладнення. Крім того, деякі пацієнти можуть вважати за краще усувати свої симптоми, використовуючи інші, безпечніші, препарати для СПК (наприклад, клітковину, інші протидіарейні засоби, зміни дієти). Робоча група дійшла висновку, що алосетрон, ймовірно, буде неприйнятним для багатьох пацієнтів, оскільки він потребує додаткового моніторингу, потенційно може спричинити ішемічний коліт і його слід рекомендувати лише жінкам із важким СПК-Д, рефрактерним до інших методів лікування.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (94), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова додана* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою з огляду на ризик упередженості та опосередкованості. Шкода / навантаження (тобто ризик смерті від ішемічного коліту) трохи переважали переваги (тобто покращення симптомів СПК-Д). Ймовірно, існує велика варіація в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Потрібні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти ефективність і безпеку алосетрону у пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми, що відповідають СПК.

## Рекомендація

26. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.

**(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова додана)**

## Коментар

Систематичний огляд та мета-аналіз РКД, проведений *Black і співавт.* (2020), порівняли ефективність СІЗЗС з плацебо в чотирьох РКД за участю 256 учасників, які відповідали критеріям СПК-Д або СПК-ЗМ. (89) Цей СО мета-аналіз виявив, що довільно призначені СІЗЗС не досягли більшого покращення глобального Симптоми СПК під час спостереження впродовж 4–12 тижнів. Не було різниці в загальних побічних ефектах порівняно з плацебо. Інший СО, проведений *Хіе і співавт.* (2015), оцінив покращення якості життя для тих, хто приймав СІЗЗС порівняно з плацебо (два дослідження; n=205), використовуючи SF-36, і не виявив різниці в результатах між групами; також не було різниці в загальному покращенні симптомів СПК (RR : 1,38; 95% CI: 0,83 до 2,28). Крім того, не було різниці в ризику відсіву через побічні реакції для тих, хто отримував СІЗЗС. (90)

Ймовірно, існують певні варіації у вподобаннях пацієнтів, враховуючи стигму, пов'язану з прийомом антидепресантів. Крім того, деякі пацієнти можуть віддавати перевагу лікуванню симптомів іншими способами, наприклад шляхом випробування інших препаратів для лікування СПК (наприклад, добавки клітковини, осмотичні проносні засоби, зміни дієти). Робоча група також зазначила, що СІЗЗС недорогі та мають профіль побічних ефектів, подібний до плацебо, але немає доказів того, що вони покращують симптоми СПК.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (89, 90), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, додана нова* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою через ризик упередженості, неточності та опосередкованості. Враховуючи відсутність доказів того, що СІЗЗС

покращують наслідки СПК і призводять до більшої кількості побічних ефектів, ніж плацебо, користь і шкода збалансовані. Крім того, ймовірно, існують певні відмінності в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Необхідні додаткові дослідження, щоб перевірити ефективність СІЗС у популяціях, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми, що відповідають СПК.

## **в Психічне здоров'я**

### **Рекомендація**

27. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування психодинамічної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника. **(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова замінена)**

### **Коментар**

Докази свідчать про те, що психодинамічна терапія може покращувати психічне здоров'я та повсякденне функціонування пацієнтів із СПК. ([35](#), [96-100](#)) Систематичний огляд, проведений *Laird і співавт.* (2017), оцінив вплив психотерапії на психічне здоров'я та повсякденне функціонування дорослих із СПК у трьох РКД. ([96](#), [97](#), [100](#)) Усі три РКД мали розміри вибірки понад 100 учасників, коливалися від 69 до 79% жінок і пропонувалися між сімома-десятьма індивідуальними сеансами лікування. Два РКД виявили, що психодинамічна терапія покращила якість життя пацієнтів із СПК ([96](#), [97](#)) Систематичний огляд, проведений *Zijdenbos і співавт.* (2009), мав дещо інші висновки. ([98](#)) Цей СО досліджував ефективність міжособистісної психотерапії для лікування СПК і дійшов висновку, що психологічні втручання можуть трохи перевершувати показники для звичайного лікування або контроль за списком очікування щодо покращення болю в животі та якості життя.

Систематичний огляд складався з трьох РКВ, які включали 460 пацієнтів із середнім віком від 30,9 до 49,2 років, а відсоток жінок-учасниць становив від 59 до 80% від загальної кількості. ([96](#), [97](#), [99](#))

Існують певні відмінності в уподобаннях пацієнтів. Психодинамічна терапія може бути обтяжливою, оскільки вимагає частих візитів до лікаря. Крім того, деякі люди можуть не підходити для психодинамічної терапії через фізичні (наприклад, втрата кінцівок) і когнітивні обмеження (наприклад, травма головного мозку або деменція). Доступ до цього лікування може бути обмеженим через відсутність постачальників послуг з належним рівнем навчанням.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією ([35](#)), і розглядала оцінку доказів, викладених у клінічній рекомендації щодо ХМХ 2014 року. ([98](#)) Відтак, це *Переглянута, замінена новою* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи невелику кількість досліджень, переважно жіночу популяцію, різну тривалість лікування та подальшого спостереження, а також використання неузгоджених інструментів для вимірювання результатів, що становлять інтерес для дослідження. ([35](#), [96-98](#))

Переваги для психічного здоров'я та повсякденного функціонування в осіб із СПК переважали потенційну шкоду / навантаження, включаючи необхідність відвідування кількох сеансів терапії. Існують певні варіації в цінностях і уподобаннях пацієнтів. Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Існує обмежена кількість досліджень, які оцінювали психодинамічну терапію для лікування ХМХ. Додаткові дослідження мають включати різноманітнішу вибірку пацієнтів (наприклад, стать, расу та вік) і стандартизувати лікування за різними параметрами (наприклад, сеанси, тривалість, подальше спостереження, контроль / стандартне лікування). Дослідники мають вивчити додаткові способи доставки (наприклад, онлайн проти особистого, групового проти індивідуального) та стандартизувати виміряні результати (наприклад, якість життя, зменшення симптомів, щоденне функціонування).

## Е. Лікування ХМХ та симптомів, що відповідають міалгічному енцефаломієліту/синдрому хронічної втоми

### а Фармакотерапія

#### Рекомендація

28. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування дулоксетину пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми  
(Ні "за", ні "проти" | Переглянута, нова замінена)

#### Коментар

Подвійне сліпе РКД 60 пацієнтів з МЕ / СХВ, проведене *Arnold і співавт.* (2015), надає непряму підтримку терапевтичним дослідженням дулоксетину у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають МЕ / СХВ. (101) У цьому дослідженні дулоксетин не покращив суттєво пов'язаних із втомою симптомів або функціонування, хоча він був дещо кращим порівняно з плацебо для розумової втоми та демонстрував покращення за шкалою Загального клінічного враження про ступень тяжкості (CGI-S). Інші оцінки, особливо шкала Загального клінічного враження про масштаби покращення (PGI-I) і функціонування, не дали остаточних результатів. Важливо, що >5% пацієнтів розвинули побічні ефекти, найчастіше сонливість, запаморочення, головний біль і сухість у роті. (101) Враховуючи можливість виникнення побічних ефектів, незначну користь, продемонстровану в доступному дослідженні, і відсутність надійніших доказів, клініцисти повинні надалі зважувати індивідуальні переваги та ризики лікування. Було помічено лише незначну користь дулоксетину в окремих сферах шкали Загального клінічного враження про масштаби покращення (CGI-I) та розумової втоми.

Існують великі варіації в цінностях і перевагах пацієнтів, оскільки дулоксетин є психоактивним препаратом, і деякі пацієнти віддають перевагу немедикаментозним методам лікування. Дулоксетин легко доступний у системах VA / DoD без попереднього дозволу.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (101), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові щодо ХМХ 2014 року. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи невеликі розміри вибірки та нечіткі методи рандомізації та розподілу. Переваги дулоксетину (тобто невелике покращення розумової втоми та CGI-S) були збалансовані його потенційною шкодою (наприклад, нудота, сонливість, запаморочення, головний біль, сухість у роті). Отже, Робоча група вирішила позначити рекомендацію як *Ні "за", ні "проти"*.

Існує загальна недостатність досліджень лікарських засобів, які можна використовувати для ефективного лікування МЕ / СХВ, а точніше ХМХ. Оскільки ця рекомендація ґрунтується на даних, екстрапольованих із досліджень МЕ / СХВ, необхідні додаткові дослідження щодо безпеки та ефективності дулоксетину та, детальніше СІЗСІН, для пацієнтів із втомою, пов'язаною з ХМХ.

#### Рекомендація

29. Ми рішуче не рекомендуємо пропонувати стимулятори для лікування втоми у пацієнтів пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.  
(Рішуче "проти" | Переглянута, нова замінена)

#### Коментар

Подвійне сліпе РКД 135 пацієнтів з МЕ / СХВ, проведене *Montoya і співавт.* (2018), надає непрямі докази проти терапевтичних випробувань КРАХ002 (метилфенілату гідрохлорид + добавка) у пацієнтів із ХМХ та симптомів, що відповідають МЕ / СХВ. (102) У цьому дослідженні КРАХ002 не покращив суттєво симптоми, пов'язані з втомою, виміряні за допомогою опитувальника щодо індивідуальної сили симптомів (CIS), яка є опитувальником щодо втоми з 20 пунктів, або візуальної аналогової шкали (VAS),

що вимірює втому порівняно з плацебо. Між плацебо та КРАХ002 не було суттєвої різниці щодо побічних ефектів; (102) однак метилфенідат гідрохлорид має ризик зловживання, а стимулятори дедалі більше асоціюються зі смертями від передозування. (103) У 2015–2016 роках у США спостерігалось збільшення на 33,3% смертельних випадків, пов'язаних із застосуванням психостимуляторів. (103) Крім потенціалу зловживання цим препаратом, FDA також випустило попередження щодо цього препарату через ризик пріапізму та серцево-судинних подій, зокрема інсульту, інфаркту міокарда та раптової серцевої смерті. (104) Враховуючи відсутність користі, відсутність надійніших доказів і попереджень FDA щодо можливого зловживання метилфенідатом гідрохлоридом, клініцистам рекомендується уникати призначення цього препарату.

Ймовірно, існують певні варіації в цінностях і уподобаннях пацієнтів, оскільки деякі пацієнти можуть хотіти уникати прийому стимуляторів або ліків загалом, тоді як інші пацієнти можуть прагнути фармакологічного втручання для послаблення своєї втоми. Важливо зазначити, що КРАХ002 не був схвалений FDA, і тому дані ці рекомендації були екстрапольовані лише на метилфенідат гідрохлорид, доступний у системах VA / DoD.

Робоча група систематично переглядала докази, пов'язані з цією рекомендацією (102), і розглянула оцінку доказів, викладених у клінічній настанові 2014 року щодо ХМХ. Відтак, це *Переглянута, нова замінена* рекомендація. Впевненість Робочої групи в якості доказів була дуже низькою. Сукупність доказів мала деякі обмеження, включаючи невеличкі розміри вибірки та потенційну упередженість, оскільки дослідження проводилося під керівництвом людини, яка розробила КРАХ002. (102) Шкода / навантаження (тобто можливість зловживань, підвищена агресія чи ворожість, загострення біполярної хвороби, загострення гіпертонії, загострення феномену Рейно, головний біль, нудота при застосуванні метилфенідату гідрохлориду) переважали будь-які переваги. (104) Існували певні відмінності в цінності та вподобання пацієнта. Таким чином, Робоча група вирішила надати рекомендації категорію Рішуче "проти". Загалом існує невелика кількість ретельних РКД із достатньою потужністю щодо стимуляторів як лікування ME / CXB та ХМХ.

## IX. Пріоритетні напрямки дослідження

Під час розробки клінічної настанови щодо ХМХ 2021 року Робоча група визначила теми, які потребують додаткового дослідження, включно з областями, які вимагають переконливіших доказів на підтримку поточних рекомендацій, і досліджень, що вивчають нові сфери для спрямування майбутніх клінічних настанов.

Робоча група виявила кілька критичних прогалин у доказовій базі щодо лікування ХМХ, які поділяються на сім широких категорій, що розрізняють типи втручань, оцінених у даній клінічній настанові. Мета висвітлення недоліків існуючої літератури ХМХ полягає в тому, щоб спонукати дослідників і директивні органи до розробки та фінансування подальших досліджень. Прогалини охоплюють весь спектр стратегічного плану дослідження Національного інституту охорони здоров'я, яка описує раціональний хід дослідницької діяльності від фундаментальних відкриттів (доклінічні дослідження та дослідження на тваринах) до клінічних досліджень (безпека та ефективність), досліджень ефективності та імплементаційні дослідження. Хоча наше резюме переважно базується на огляді дослідницької літератури з акцентом на РКД та мета-аналізах, важливо зазначити, що провайдери відіграють ключову роль у створенні гіпотез, які можуть допомогти у визначенні пріоритетів науково-дослідницької діяльності. Постачальники мають найтісніший контакт з пацієнтами і можуть повідомити дослідницьким групам про страждання та вплив ХМХ, які спостерігаються у їхніх пацієнтів, а також можуть поділитися багатообіцяючими втручаннями та практиками, які можуть стати основою для систематичніших досліджень. Звичайно, самі пацієнти також можуть поділитися власним досвідом і визначити пріоритети досліджень.

Хоча кожна з областей, виділених нижче, вважається важливою для покращення нашого розуміння ХМХ, робоча група рекомендує визначити пріоритетність деяких прогалин, щоб розвинути дану сферу. Ці "фундаментальні прогалини" та інші сфери, де потрібні додаткові дослідження, підсумовані нижче в порядку пріоритетності.

### A. Прогалини в фундаментальних дослідженнях

#### *a. Відсутність єдиного, загальноприйнятого дослідницького визначення ХМХ*

МОМ рекомендувала використовувати два емпірично підтверджених визначення випадку захворювання для дослідження ХМХ – визначення штату Канзас та визначення Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC). (105) Однак багато досліджень, опублікованих до та після 2014 року, використовували альтернативні або "місцеві" визначення. Крім того, ретельність у застосуванні цих визначень змінювалася залежно від дослідження. Також документація щодо дотримання одного або обох цих визначень часто є незадовільною, що обмежує можливість узагальнення результатів і застосування до індивідуального догляду за пацієнтом. Нарешті, багато досліджень адаптують визначення штату Канзас або CDC для фокусування на симптомах, що становлять інтерес (наприклад, хронічний поширений біль, когнітивні труднощі), вимагаючи високого рівня симптоматики для конкретного клінічного прояву. Це ефективно ідентифікує підгрупу пацієнтів із ХМХ, що збільшує специфічність показань до застосування, але також обмежує можливість узагальнення для ХМХ та включення до цієї клінічної настанови. Слід додатково дослідити та краще зрозуміти можливість підгруп ХМХ на основі патофізіології та клінічної значущості.

#### *b. Відсутність РКД, зосереджених на пацієнтах з ХМХ / Синдромом війни у Перській затоці, з використанням перевіреного визначення випадку захворювання*

Це обмеження було визнано на початку оновлення клінічної настанови щодо ХМХ 2014 року, тож Робоча група погодилася включити дослідження пацієнтів із ФМС, СПК та МЕ / СХВ на додаток до пацієнтів із ХМХ. Вважається, що ці захворювання подібні до ХМХ, хоча емпіричні дані, що підтверджують це припущення, не є надійними. Відтак, дослідження ФМС, СПК та МЕ / СХВ було інтерпретовано як непрямі докази нижчої якості щодо ХМХ.

Однак без включення досліджень подібних захворювань Робоча група мала б кілька відповідних досліджень для включення в оновлену клінічну настанову. Робоча група провела широкі дискусії щодо обмежень цього підходу та серйозного характеру даної прогалини в існуючих дослідженнях. Щоб покращити наше розуміння лікування ХМХ, наукові дослідження мають залучати та вивчати пацієнтів із ХМХ і детально охарактеризувати ці зразки; що допоможе ухвалювати кращі клінічні рішення.

### ***с. Відсутність чіткого розуміння патофізіології ХМХ***

Для визначення лікування, що ефективно спрямоване на етіологію або причини захворювання необхідне глибше розуміння патофізіології ХМХ. Ця прогалина є однією з найбільших перешкод у дослідженні ХМХ і, зрештою, лікуванні пацієнтів ХМХ. Ця неясність привела до інтервенційних досліджень, у яких використовуються аналогічні та подібні синдроми (тобто ФМС, СПК, МЕ / СХВ), які можуть збігатися з, але не повністю охоплювати патофізіологічні механізми ХМХ. Також можливо, що існують клінічно значущі підкатегорії ХМХ з різними патофізіологічними процесами.

Додаткові дослідження для з'ясування конкретних етіологічних і патофізіологічних процесів, пов'язаних із ХМХ та будь-якими відповідними підгрупами ХМХ, дозволять дослідникам і клініцистам ідентифікувати, вивчати та впроваджувати лікування, яке конкретніше долучає всі проблеми людини та ефективніше лікує ХМХ. Це дослідження має бути зосереджено на визначенні того, чи (і наскільки) ХМХ, як окреме захворювання, накладається на інші синдроми, засновані на симптомах (тобто ФМС, СПК та МЕ / СХВ). Такі дослідження повинні чітко обґрунтовувати вибір конкретних методів втручання і передбачуваних механізмів дії втручання на основі поточного розуміння патофізіології.

## **В. Прогалини в додаткових дослідженнях**

### ***а. Відсутність розуміння факторів схильності та первинної й вторинної профілактики ХМХ***

Значну частину доступних досліджень ХМХ зосереджено на цивільних особах і ветеранах. Оскільки розгортання під час військової служби є сильним фактором ризику для розвитку ХМХ, VA та DoD можуть зробити значний внесок у розуміння преморбідних факторів ризику, провокуючих факторів, профілактики, раннього виявлення та раннього лікування ХМХ. Великі проспективні когортні дослідження та якісні дослідження розгорнутих військових можуть допомогти виявити фактори, які підвищують ризик розвитку ХМХ, що, у свою чергу, може спрямовувати зусилля, орієнтовані на профілактику, раннє розпізнавання та лікування.

Дослідження оцінки ризику має враховувати вплив навколишнього середовища та ХМХічних речовин, фізіологічні параметри та психологічні заходи. VA, DoD та інші організації охорони здоров'я застосовують електронні карти (EHR), які можна використати для створення великих наборів даних для розрахунку та підтвердження показників ризику. Покращення інструментів для визначення ризику ХМХ могли б відігравати ключову роль у первинній і вторинній профілактиці ХМХ, що суттєво змінило б його перебіг, захворюваність продовж життя та пов'язані з цим витрати. Дослідження військовослужбовців, військових ветеранів або військових у відставці, а також невійськових цивільних осіб необхідні для кращого визначення факторів ризику ХМХ, пов'язаного з розгортанням і не пов'язаного з розгортанням. Ще не було досліджень, спрямованих на оцінку стратегій профілактики ХМХ. Дослідження фармакологічних втручань і поведінкових втручань серед популяцій, які вважаються групами високого ризику розвитку ХМХ, були б корисними для спрямування майбутніх профілактичних заходів у сфері охорони здоров'я.

### ***б. Комплексні, стандартизовані, підтверджені вимірювання результатів***

Дослідження ХМХ здебільшого зосереджено на окремих аспектах, а не на впливі на людину в цілому. Багато досліджень акцентовано на одному результаті чи симптомі, що обмежує розуміння загального ефекту втручання.

Кілька досліджень, оцінених для оновлення даної клінічної настанови, повідомляють про якість життя, функціональні результати або побічні ефекти, що ще більше обмежує розуміння загального впливу перевірених методів лікування. Спостерігалася загальна відсутність стандартизованих або обґрунтованих показників результатів, які використовувалися в дослідженнях ХМХ, і лише деякі дослідження, якщо такі

були, чітко визнавали проєкт загальних елементів даних для синдрому війни в Перській затоці (також відомому як ХМХ у когорті розгорнутих ветеранів війни у Перській затоці [1990–1991]).

Більш широке використання стандартизованих загальних показників вимірювання для характеристики зразків досліджень і результатів підвищить узгодженість досліджень, а також полегшить порівняння та інтеграцію результатів досліджень. Кілька проєктів зі створення загальних елементів даних (CDE), які мають відношення до ХМХ, тривають, включаючи CDE Національного інституту неврологічних розладів та інсульту (NINDS) і CDE Програми медичних досліджень, керованих Конгресом (CDMRP) та Програми дослідження синдрому війни в Перській затоці (GWIRP). (106, 107) Плани майбутніх досліджень мають спрямовуватися на отримання повнішої картини результатів (показники якості життя, побічні ефекти та функціональні результати).

### ***c. Високоякісні плани дослідження, засновані на доказах***

Робоча група виявила, що якість досліджень, розглянутих для оновленої клінічної настанови, була переважно низькою. Плани досліджень часто мали численні методологічні недоліки, багато з них були невеликими, неповними та не мали контрольної групи. Крім того, учасники дослідження часто були охарактеризовані неточно, зі спотвореним співвідношенням статей та належності до невійськової популяції / не ветеранів, що обмежувало їхнє значення категоріями військовослужбовців і ветеранів. Дослідження, які включали групу порівняння, часто використовували неадекватну групу порівняння. У деяких дослідженнях лікування не було стандартизованим і не мало повного опису (наприклад, кількість сеансів або інші деталі поведінкових втручань, оцінка достовірності). Методи аналізу даних часто були невідповідними або помилковими, що обмежувало достовірність висновків. Майбутні зусилля мають бути спрямовані на вдосконалення плану дослідження, підтримку використання РКД та проспективних лонгітюдних досліджень, які включають відповідну вибірку, досягають належного рівня, забезпечують адекватні та конкретні описи втручань і використовують відповідні методи аналізу даних.

Для перспективних методів втручання потрібні цілеспрямованіші дослідження ключових параметрів (наприклад, тривалості лікування, способу доставки), які сприяють здійсненності, прийнятності та оптимізованій ефективності. Кілька досліджень вивчали конкретні фактори, які могли б оптимізувати лікування. Особливо це стосувалося немедикаментозних методів лікування, оскільки лише деякі з них були теоретично обґрунтовані, а багато з них не визначили механізми лікування. Це ускладнює визначення того, чи незначні масштаби ефекту лікування були спричинені націленням на неправильні механізми, чи неефективного націлювання на правильні механізми. Для покращення немедикаментозних втручань і альтернативних методів лікування необхідним є теоретичне обґрунтування лікування та апіорне визначення механічних цілей.

Клінічні випробування, що порівнюють ефективність методів лікування на основі доказів, необхідні для надання вказівок при виборі найкращих методів лікування ХМХ. Крім того, було проведено кілька досліджень контекстуальних факторів, які сприяють здійсненності, прийнятності та оптимізованій ефективності. Зокрема, необхідними є додаткові дослідження щодо вивчення найкращого способу і тривалості лікування, найкращої моделі догляду, модераторів ефективності лікування та відповідних постачальників. Жодне дослідження не вивчало додатковий вплив поєднання методів лікування, заснованих на доказах, або послідовності лікування (наприклад, починаючи з нефармакологічних підходів), які є важливими міркуваннями при визначенні найкращих методів лікування з доведеною ефективністю. Важливо те, що порівняльних досліджень ефективності було недостатньо.

### ***d. Дослідження впровадження небагатьох втручань, що ґрунтуються на доказах***

Ветерани та військовослужбовці з ХМХ часто повідомляють про низьку задоволеність доглядом, який вони отримують. Постачальники так само повідомляють про незадоволеність лікуванням пацієнтів із ХМХ. Дослідження інших станів показали, що розроблення методів лікування, заснованих на доказах, недостатньо для зміни якості медичної допомоги. Існує потреба в дослідженні, спрямованому на перетворення методів лікування, що ґрунтуються на доказах, на лікування, яке прискорює сприйняття та підтримує надання медичної допомоги. Фокус-група ветеранів і брифінг сесій слухань Науково-дослідного консультативного комітету із захворювань, діагностованих у ветеранів війни в Перській затоці (RAC GWVI), засвідчують нетерпимість пацієнтів та опікунів щодо прогресу в цій галузі.

На доступ до лікування, ймовірно, впливають багато факторів, включаючи знання та визнання постачальниками ХМХ, компетентності провайдерів в ХМХ, підтримку на рівні установи та системи для покращення догляду за пацієнтами з ХМХ, складність і відсутність ясності щодо найкращих доказів лікування, засноване на доказах, доступність методів лікування в системі охорони здоров'я, серед іншого. Ці фактори також впливають на стосунки ветеранів і військовослужбовців із постачальниками та системою охорони здоров'я, які іноді характеризуються недовірою та відчуттям зради. Потрібні додаткові дослідження щодо впливу цілісних / комплексних підходів до охорони здоров'я, які зміщують фокус із лікування, заснованого на захворюваннях, на лікування, орієнтоване на пацієнта, встановлення довірчих стосунків, розширення можливостей і оснащення ветеранів для досягнення їхніх цілей щодо здоров'я та самопочуття. Крім того, необхідні дослідження щодо нових моделей ідентифікації та лікування пацієнтів із ХМХ, а також ефективності освіти та навчання постачальників, пов'язаних із ХМХ.

### **С. Прогалини в дослідженнях щодо конкретних рекомендацій**

- Потрібні подальші дослідження користі та шкоди фармакологічних втручань, які не викликають звикання, у пацієнтів із хронічним болем, пов'язаним із ХМХ.
- Для кращого розуміння переваг та шкоди фармакологічних втручань у пацієнтів із ХМХ необхідні подальші дослідження. Наш систематичний огляд доказів не виявив жодних систематичних оглядів, що стосуються користі та шкоди фармакологічних втручань у пацієнтів із ХМХ. Фармакологічні втручання, що представляли інтерес огляду, включали стимулятори, нейропатичні препарати, моноклональні антитіла, агоністи NMDA-рецепторів, анальгетики, антибіотики, антидепресанти та інші лікарські препарати (наприклад, низькі дози налтрексону, пероральні кортикостероїди [наприклад, преднізон], інтраназальний інсулін та інтраназальний ксиліт). Причини такої недостатності досліджень обумовлені складною природою ХМХ як окремого захворювання, відсутністю чіткого розуміння патофізіології ХМХ та тривалими дебатами щодо оптимального визначення випадку захворювання на ХМХ. Такі дослідження залежатимуть від покращення розуміння патофізіології ХМХ та уточнення поточних визначень випадків, що краще задовольнять потреби клінічної допомоги пацієнтам із ХМХ.
- Для кращого розуміння ефективності КПТ необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, як і для кого КПТ є ефективним і як найкраще запровадити КПТ для ведення пацієнтів з ХМХ у системах охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США.
- Потрібні додаткові дослідження, щоб підтримати терапію на основі усвідомленості, яку проводять навчені фахівці з використанням різних способів реалізації (наприклад, цифрові медіа) і для пацієнтів будь-якої статі з ХМХ, включно з тими, хто має симптоми ФМС, СПК або МЕ / СХВ.
- Потрібні подальші дослідження щодо використання методів біологічного зворотного зв'язку для ХМХ, враховуючи велику прогалину у дослідженнях у цій галузі. Дослідження мають використовувати фізичні функціонування, якість життя та побічні ефекти як критичні результати, орієнтовані на пацієнта.
- Потрібні додаткові дослідження, щоб оцінити ефективність скелетно-м'язової мануальної терапії при ХМХ та популяціях активних військових і ветеранів. Потрібні якісніші дослідження, зосереджені на популяціях військових, які є рандомізованими, що чітко звітують про ключові результати.
- Переглянуті дослідження свідчать про те, що релаксаційна терапія може допомогти у лікуванні болю і функціональних порушень, пов'язаних з ФМС і СПК. Потенційною сферою для майбутніх досліджень є визначення доцільності її використання для пацієнтів з ХМХ або МЕ / СХВ. Також може бути корисним вивчити, чи може релаксаційна терапія в поєднанні з іншими альтернативними методами лікування або поведінковими втручаннями, або як частина комплексного / цілісного плану лікування, покращити якість життя та функціональні результати.
- Потрібні подальші дослідження щодо використання технік візуалізації і методів гіпнозу при ХМХ, враховуючи велику прогалину у дослідженнях у цій галузі. Дослідження мають охоплювати більше учасників чоловічої статі та фізичне функціонування, якість життя та побічні ефекти як критичні результати, орієнтовані на пацієнта.
- Більш чіткі дослідження, зосереджені на пацієнтах із ХМХ, виправдані, оскільки дані свідчать про те, що акупунктура є корисною для пацієнтів із ФМС. Слід приділяти особливу увагу плану дослідження, вибору втручання, використанню відповідних груп порівняння, вибору результатів (пріоритезація глобальніших, орієнтованих на пацієнта заходів [наприклад, функція, якість життя]), а

також використання ретельного статистичного аналізу. Дослідження, які з'ясовують механізм дії акупунктури у пацієнтів з ХМХ, також були б корисними.

- Докази свідчать про те, що більшість масажних терапій покращують якість життя пацієнтів із ФМС. Проте загальна якість дослідження була низькою. Відтак, високоякісні дослідження, які обмежують упередження, є важливими, аби гарантувати, що постачальники мають найкращі доступні докази для консультування пацієнтів з ХМХ щодо тих масажних терапій, які є найкориснішими.
- Наразі бракує літератури, яка б знайомила з дослідженнями впливу фізичних вправ на ХМХ. Існує потреба у високоякісних РҚД, які б оцінювали безпеку та ефективність фізичних вправ як можливого лікування пацієнтів із ХМХ.
- Потрібні подальші дослідження для вивчення ефективності ТЦА, включаючи великі РҚД за участі пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ.
- Потрібні додаткові дослідження щодо безпеки та ефективності дицикломіну, який широко використовується та є доступним в США, для лікування пацієнтів із ХМХ та симптомами СПК.
- Для кращого розуміння ефективності рифаксиміну у пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми СПК, потрібні додаткові дослідження.
- Для кращого розуміння ефективності і безпеки алосетрону у пацієнтів, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми, що відповідають СПК, необхідні подальші дослідження.
- Для перевірки ефективності СІЗС у популяціях, які відповідають критеріям ХМХ та мають симптоми, що відповідають СПК, необхідні додаткові дослідження.
- Існує обмежена кількість досліджень, які б оцінювали психодинамічну терапію для лікування ХМХ. Додаткові дослідження мають включати різноманітнішу вибірку пацієнтів (наприклад, стать, расу та вік) і стандартизувати лікування за різними параметрами (наприклад, сеанси, тривалість, подальше спостереження, контроль / стандартне лікування). Дослідники мають вивчити додаткові способи доставки (наприклад, онлайн проти особистого, групового проти індивідуального) та стандартизувати виміряні результати (наприклад, якість життя, зменшення симптомів, щоденне функціонування).
- Недостатньо досліджень лікарських препаратів, які можна використовувати для ефективного лікування МЕ / СХВ, а точніше ХМХ. Потрібні додаткові дослідження безпеки та ефективності дулоксетину та СІЗСІН у широкому сенсі для пацієнтів із втомую, пов'язаною з ХМХ.
- Загалом існує нестача суворих РҚД із достатньою потужністю щодо стимуляторів як лікування МЕ / СХВ та ХМХ.

## Додаток А: Методика розробки клінічної настанови

### А. Розробка ключових питань для керівництва систематичним оглядом доказів

Для керування систематичним оглядом доказів даної клінічної настанови Робоча група підготувала 12 ключових питань з клінічних тем, які мають найвищий пріоритет для популяції Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США. КП відповідали структурі популяції, втручання, порівняння, результатів, часу та налаштування (PICOTS), як встановлено Агентством досліджень та оцінки якості медичного обслуговування (AHRQ) (див. [Табл. А-1](#)).

Таблиця А-1. PICOTS ([108](#))

Елемент PICOTS	Опис
Популяції або пацієнти	Пацієнти, що є суб'єктом дослідження. Включає стан(и), популяції або субпопуляції, тяжкість або стадію захворювання, супутні захворювання та інші характеристики пацієнта або демографічні дані.
Втручання або вплив	Лікування (наприклад, медпрепарати, хірургічне втручання, зміни способу життя), підхід (наприклад, дози, частота, методи лікування) або діагностичний / скринінговий тест, який використовується з пацієнтом або популяцією.
Медпрепарат порівняння	Лікування (наприклад, плацебо, різні препарати) або підходи (наприклад, зміна дози, зміна частоти, стандарт лікування), які порівнюються з втручанням або впливом, що є об'єктом дослідження, описаним вище.
Результати	Результати, що є об'єктом дослідження (наприклад, смертність, захворюваність, якість життя, ускладнення). Результати можуть включати короткострокові, проміжні та довгострокові результати.
Час, якщо застосовується	Тривалість або подальше спостереження, що представляє інтерес для конкретного втручання пацієнта та результату, якого слід досягти (або не досягти).
Оточення, якщо застосовується	Оточення або контекст, що є об'єктом дослідження. Оточенням може бути локалізація (наприклад, первинна, спеціалізована, стаціонарна допомога) або тип практики.

Абревіатура: PICOTS: "population" (популяція), "intervention" (втручання), "comparison" (медпрепарат порівняння), "outcome" (результат), "timing" (час), та "setting" (оточення)

Через обмеження ресурсів усі ключові питання (КП), що становлять інтерес для Робочої групи, не вдалося включити до систематичного огляду доказів. Відтак, робоча група вибрала 12 КП з найвищим пріоритетом для включення в систематичний огляд доказів (див. [Табл. А-2](#)).

Використовуючи підхід *GRADE*, Робоча група оцінила кожен результат за шкалою від 1 до 9 (7–9 – критично важливий для прийняття рішень; 4–6 – важливий, але не критичний, для прийняття рішень; і 1–3 – обмежено важливий для прийняття рішень). Критичні та важливі результати було включено в огляд доказів (див. [Результати](#)); однак для визначення загальної якості доказів використовувалися лише критичні результати (див. [Рекомендації щодо оцінки](#)).

#### а. Популяція(-і)

- Ключові питання 1, 5, 7, 9–12
  - ◆ Включно з: військовослужбовцями чи ветеранами старше 18 років, з діагностованим випадком захворювання на ХМХ

#### б. Втручання

- Ключове питання 1 – Фармакотерапія:

- ◆ Стимулятори: метилфенідат
- ◆ Нейропатичні препарати: прегабалін, габапентин
- ◆ Моноклональні антитіла: ритуксимаб
- ◆ Інше: низькі дози налтрексону ( $\leq 5,0$  мг), пероральні кортикостероїди (преднізон, преднізолон, прегненолон), міфепристон (RU 486), інтраназальний інсулін, ксиліт назальний
- ◆ Анальгетики: трамадол, ацетамінофен, ібупрофен, напроксен, диклофенак, етодолак, індометацин, кеторолак, мелоксикам, набуметон, піроксикам, целекоксиб
- ◆ Антибіотики: D-циклосерин, доксициклін
- ◆ Антидепресанти
  - ТЦА: Амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін, іміпрамін
  - СІЗЗСІН: Дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин, левомілнаципран
  - СІЗЗС: Циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, вортіоксетин
- Ключове питання 2 – Фармакотерапія:
  - ◆ Анальгетики: трамадол, ацетамінофен, ібупрофен, напроксен, диклофенак, етодолак, індометацин, кеторолак, мелоксикам, набуметон, піроксикам, целекоксиб
  - ◆ Нейропатичні препарати: прегабалін, габапентин
  - ◆ Міорелаксанти: циклобензапрін
  - ◆ Антидепресанти
    - ТЦА: амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін, іміпрамін
    - СІЗЗСІН: дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин, левомілнаципран
    - СІЗЗС: циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, вортіоксетин
  - ◆ Новий метод терапії: налтрексон у низьких дозах ( $\leq 5,0$  мг)
- Ключове питання 3 – Фармакотерапія:
  - ◆ Спазмолітичні препарати: олія м'яти перцевої, тримебутин, дицикломін, гіосціамін
  - ◆ Препарати від діареї: дифеноксилату гідрохлорид 2,5 мг з атропіну сульфатом 0,025 мг, лоперамід, елюксадолін, алосетрон
  - ◆ Засоби, які зв'язують жовчні кислоти: холестирамін, колестипол, колесевелам
  - ◆ Антидепресанти
    - ТЦА: амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін, іміпрамін
    - СІЗЗСІН: дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин, левомілнаципран
    - СІЗЗС: циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, вортіоксетин
  - ◆ Антибіотики: рифаксимін
  - ◆ Нейропатичні препарати: прегабалін, габапентин
  - ◆ Агоністи гуанілатциклази С: лінаклотид
  - ◆ Осмотичні проносні засоби: поліетиленгліколь (ПЕГ), магнезіальне молоко

- ◆ Препарати, що збільшують об'єм кишкового вмісту (добавка з харчовими волокнами): метилцелюлоза, псиліум
- ◆ Засоби від закрепчу: лінаклотид, лубіпростон, плеканатид, тегасерод
- ◆ Інші: тенапанор (інгібітор натрій / водневого обмінника 3), клонідин (альфа-2-агоніст)
- ◆ Засоби від закрепчу: лінаклотид, лубіпростон, плеканатид, тегасерод
- ◆ Інші: тенапанор (інгібітор натрій / водневого обмінника 3), клонідин (альфа-2-агоніст)
- Ключове питання 4 – Фармакотерапія:
  - ◆ Транквілізатори (анксиолітики) / Антидепресанти / Атипові нейролептики
    - ТЦА: амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін, іміпрамін
    - СІЗЗСІН: дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин, левомілнаципран
    - СІЗЗС: циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін, вортіоксетин
    - Буспірон
    - Тразодон
    - Бензодіазепіни: алпрозолам, хлордіазепоксид, клоназепам, діазепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триаололам
    - Кветіапін
    - Анальгетики: трамадол, ацетамінофен, ібупрофен, напроксен, диклофенак, етодолак, індометацин, кеторолак, мелоксикам, набуметон, піроксикам, целекоксиб
    - Нейропатичні препарати: прегабалін
    - Стимулятори: модафініл, метилфенідат
    - Інше
      - Пероральні кортикостероїди: преднізон, преднізолон, прегненолон
      - Імуноглобулін
- Ключові питання 5, 6 – альтернативні методи лікування: акупунктура, біологічний зворотний зв'язок, клінічний гіпноз, техніки візуалізації, масажна терапія, медитація, тайцзи / цигун, йога, мануальна терапія
- Ключові питання 7, 8 – методи лікування розладів поведінки: КПТ (мінімум 12 сеансів), техніка "зв'язок розуму і тіла", групи взаємної підтримки, релаксаційна терапія, терапія на основі уважності, поведінкова психотерапія, психотерапія
- Ключове питання 9 – Фізичні вправи:
  - ◆ Фізична активність і вправи: аеробіка, силові тренування
- Ключове питання 10: Фізіотерапія, ерготерапія, остеопатія
- Ключове питання 11 – Навчання пацієнтів: навчальні матеріали для пацієнтів, методи покращення прихильності до лікування, методи та ефективність сімейного навчання
- Ключове питання 12 – Підготовка та освіта постачальників медичних послуг:
  - ◆ Інструменти навчання для постачальників (безперервна медична освіта, друковані видання, мобільні програми, веб-інтерфейс)
  - ◆ Навчання: спілкування, спільне прийняття рішень, допомога, орієнтована на пацієнта / охорона здоров'я, основні галузі спеціалізації

### ***с. Препарати порівняння***

- Ключові питання 1 – 4: плацебо, інший препарат із списку

Ключові питання 5, 6: активний контроль / фіктивне лікування, стандартне лікування (яке має бути активним втручанням), медична освіта ветеранів війни в Перській затоці (КП 5) або навчання (КП 5 і 6)

- Ключові питання 7, 8: звичайне лікування, список очікування, активний компаратор, контроль уваги / часу
- Ключові питання 9, 10: звичайне лікування, активний компаратор, контроль уваги / часу
- Ключове питання 11: звичайне лікування, інший інструмент
- Ключове питання 12: не пов'язане з ХМХ навчання / підготовка, відсутність навчання

#### **d. Результати**

- Ключове питання 1:
  - ◆ Головні результати: функціональний стан, симптоми, пов'язані з болем, симптоми, пов'язані з ШКТ, симптоми, пов'язані з втомою, несприятливі події (шкода)
  - ◆ Важливі результати: симптоми депресії, якість життя
- Ключове питання 2:
  - ◆ Основні результати: функціональний стан, побічні явища (шкода)
  - ◆ Важливі результати: симптоми, пов'язані з болем, якість життя
- Ключове питання 3:
  - ◆ Основні результати: результати, пов'язані з ШКТ (для СПК-Д, СПК-З, СПК-ЗМ), негативні явища (шкода)
  - ◆ Важливі результати: функціональний стан, якість життя
- Ключове питання 4:
  - ◆ Основні результати: симптоми, пов'язані з втомою, функціональний стан, негативні явища (шкода)
  - ◆ Важливі результати: якість життя
- Ключові питання 5 – 7, 9, 10:
  - ◆ Основні результати: якість життя, функціональний стан, негативні явища (шкода)
- Ключове питання 8:
  - ◆ Основні результати: якість життя, функціональний стан
- Ключове питання 11
  - ◆ Основні результати: покращення функціонування, покращення якості життя
  - ◆ Важливі результати: зменшення інтенсивності / частоти / тривалості та впливу на симптоми (наприклад, біль, втома), використання медичної допомоги, дотримання запропонованого режиму терапії
- Ключове питання 12
  - ◆ Основні результати: покращення функціонування, зменшення інтенсивності / частоти / тривалості та впливу на симптоми (наприклад, біль, втома), покращення якості життя
  - ◆ Важливі результати: використання медичних ресурсів, дотримання запропонованого режиму терапії

#### **e. Час**

- Ключові питання 1 – 12: Мінімум чотири тижні спостереження

#### **f. Умови**

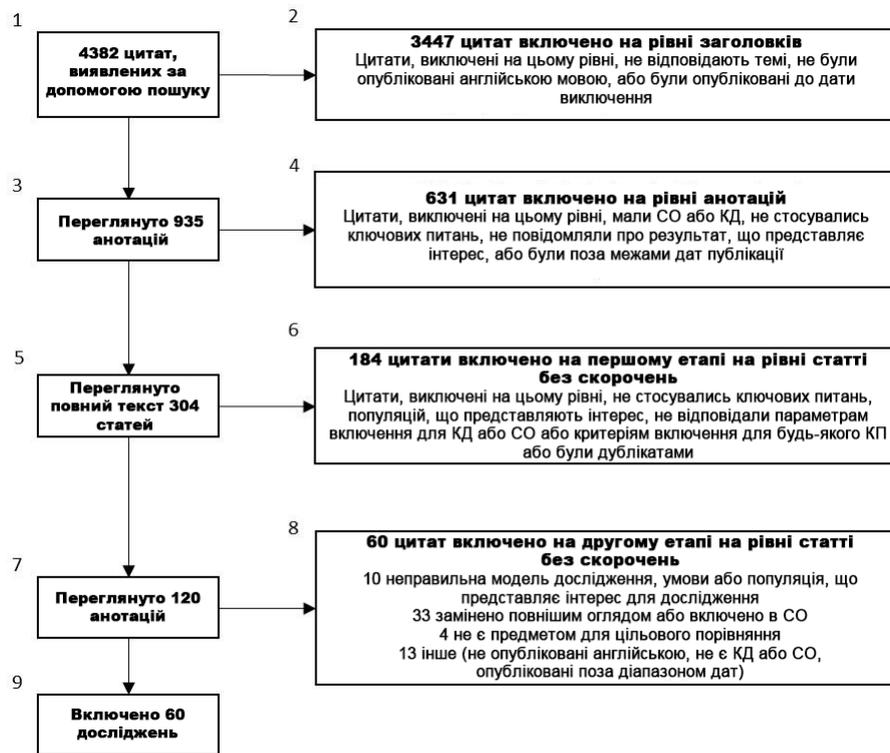
- Ключові питання 1 – 10: амбулаторні пацієнти
- Ключові питання 11, 12: будь-які

## **В. Проведення систематичного огляду**

Ґрунтуючись на рішеннях Робочої групи щодо обсягу клінічної настанови, ключових питань і тверджень *PICOTS*, команда *Lewin Team* склала протокол систематичного аналізу доказів перед проведенням огляду. У протоколі було детально описано ключові питання, критерії *PICOTS*, методологію, яка використовуватиметься під час систематичного огляду доказів, а також критерії включення та виключення, які застосовуватимуться до кожного потенційного дослідження, включаючи тип дослідження та розмір вибірки.

Нижченаведений [Рис. А-1](#) описує процес скринінгу систематичного огляду доказів (див. також [Загальні критерії включення до систематичного огляду](#) та [Специфічні критерії ключових питань](#)). Крім того, у [Табл. А-2](#) вказано кількість досліджень, у яких розглядалося кожне із запитань.

## Рисунок А-1. Блок-схема ходу дослідження



Абревіатури: КД: клінічне дослідження; КП: ключове питання; СО: систематичний огляд

## Альтернативний текстовий опис блок-схеми дослідження

[Рисунок А-1. Блок-схема ходу дослідження](#) – це блок-схема з дев'ятьма позначеними полями, з'єднаними стрілками, які описують процес включення / виключення огляду літератури. Стрілки вказують вниз до полів, які описують наступний крок огляду літератури, а праворуч – до полів, які описують виключені цитати на кожному кроці (включно з причинами виключення та кількістю виключених цитат).

1. Блок 1: 4382 цитати, знайдені за допомогою пошуку
  - a. Праворуч до блоку 2: 3447 цитат виключено на рівні заголовка
    - i. Цитати, виключені на цьому рівні, не стосуються теми, не опубліковані англійською мовою або опубліковані до дати включення
  - b. Вниз до блоку 3
2. Блок 3: 935 анотацій переглянуто
  - a. Праворуч до блоку 4: 631 цитат виключено на рівні анотації
    - i. Цитати, виключені на цьому рівні, не були СО або клінічним дослідженням, безпосередньо не стосувалися КП, не повідомляли про результати, що становлять інтерес, або були поза кінцевим терміном публікації
  - b. Вниз до блоку 5
3. Блок 5: Переглянуто 304 повноцінні статті
  - a. Праворуч до блоку 6: 184 цитати виключено на рівні повної статті на першому рівні
    - i. Статті, виключені на цьому рівні: не стосувалися КП, що становлять інтерес, не включали популяцію, що є суб'єктом дослідження, не відповідали критеріям включення для клінічного дослідження чи СО, не відповідали критеріям включення для будь-якого КП, або були дублікатами
  - b. Вниз до блоку 7
4. Блок 7: Переглянуто 120 статей
  - a. Праворуч до блоку 8: 60 цитат виключено на другому рівні

- i. 10 не є планом дослідження, середовищем або популяцією, що є об'єктом інтересу
  - ii. 33 замінено повнішим оглядом або включено до CO
  - iii. 4 не становлять інтерес для порівняння
  - iv. 13 інше (наприклад, не опубліковано англійською мовою, не є клінічним дослідженням або CO, опубліковано поза кінцевим терміном публікації)
- b. Вниз до блоку 9
5. Блок 9: включено 60 досліджень

Таблиця А-2. Доказова база ключових питань

№	Ключове питання (КП)	К-сть та тип досліджень
1	Яка користь і шкода фармакологічного втручання для дорослих із ХМХ?	1 РҚД
2	Для дорослих із фіброміалгією, які переваги та шкода фармакологічних втручань щодо пов'язаних з болем симптомів, функціонування та якості життя?	5 СО
3	Для дорослих із СПК, які переваги та шкода фармакологічних методів лікування щодо шлунково-кишкових симптомів, функціонування та якості життя?	7 СО, 2 РҚД
4	Для дорослих із СХВ, які переваги та шкода фармакологічних методів лікування щодо симптомів втоми, функціонування та якості життя?	2 РҚД
5	Для дорослих із СХВ, які переваги та шкода фармакологічних методів лікування щодо симптомів втоми, функціонування та якості життя?	1 РҚД
6	Для дорослих із ХМХ, які переваги та шкоди від додаткової та інтегративної медицини для результатів, пов'язаних із ХМХ, функціонуванням та якістю життя?	11 СО, 15 РҚД
7	Для дорослих із ХМХ, які переваги та шкода поведінкових методів лікування для результатів, пов'язаних із ХМХ, функціонуванням та якістю життя?	1 РҚД
8	Для дорослих із фіброміалгією, СПК або СХВ, які переваги поведінкових методів лікування для здоров'я для функціонування та якістю життя?	5 СО, 9 РҚД
9	Для дорослих із ХМХ, які переваги та шкода фізичних вправ для результатів, пов'язаних із ХМХ, функціонуванням та якістю життя?	1 РҚД
10	Для дорослих із ХМХ, які переваги остеопатичної терапії, фізіотерапії та ерготерапевтичних методів лікування для функціонування та якості життя?	Докази відсутні
11	Чи покращує навчання пацієнтів фізичні функції та якість життя дорослих із ХМХ?	Докази відсутні
12	Чи покращують результати навчання та освіта постачальників для дорослих із ХМХ?	Докази відсутні
<b>Загальна доказова база</b>		<b>60 досліджень</b>

Абревіатури: ХМХ: хронічна мультисимптомна хвороба; FDA: Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США; РҚД: рандомізоване контрольоване дослідження; СО: систематичний огляд

### а. Загальні критерії для включення в систематичний огляд доказів

- Рандомізовані контрольні дослідження або системні огляди, що були опубліковані у період з 1 жовтня 2013 року до 7 квітня 2020 року або пізніше. Якщо кілька СО стосуються КП, ми обрали найновіший та / або найповніший огляд. Систематичні огляди були доповнені РҚД, опублікованими після СО.
- Дослідження мають бути опубліковані англійською мовою.
- Публікація повинна бути повним клінічним дослідженням або систематичним оглядом; лише анотації не було включено. Так само листи, редакційні статті та інші публікації, які не є повноцінними клінічними дослідженнями, не приймалися як докази.
- Систематичні огляди мали містити відповідні публікації в бібліографічній базі MEDLINE або EMBASE, виконувати оцінку ризику упередженості включених досліджень і оцінювати якість доказів за допомогою рейтингової системи, що легко розрізнити, такої як GRADE або аналоги (наприклад, оцінка сили доказів, що використовується Центрами науково-обґрунтованої практики Агентства досліджень та оцінки якості медичного обслуговування). Якщо існуючий огляд не оцінював загальну

якість доказів, докази з систематичного огляду мали бути представлені так, щоб ми могли оцінити загальний ризик упередженості, послідовності, безпосередності та точності доказів. Ми не використовували наявний огляд як доказ, якщо не змогли оцінити загальну якість доказів у огляді.

- Інтервенційні дослідження повинні бути проспективним РКД із незалежною контрольною групою. Перехресні випробування не було включено, якщо вони не повідомляли дані для першої фази дослідження окремо.
- У дослідження мало бути включено >20 пацієнтів (10 на групу дослідження); невеликий розмір вибірки пов'язаний із підвищеним ризиком упередженості, тому ми знижуємо рейтинг досліджень невеликого розміру вибірки в сфері точності системи *GRADE*: одне зниження через неточність одного дослідження з <200 пацієнтів / групу та два зниження через неточність для <50 пацієнтів загалом. Примітка: Кокрейнівський систематичний огляд знизить оцінку на два рівні для <50 пацієнтів / групу; якщо це зниження було включено в оцінку ризику упередженості, ми не проводили додаткового зниження через неточність.
- У дослідження мало бути включено щонайменше 85% пацієнтів, які відповідають критеріям досліджуваної популяції: дорослі віком від 18 років із ХМХ. Для досліджень, які вивчають непрямі популяції пацієнтів, дослідження повинні включати щонайменше 85% пацієнтів із відповідним захворюванням.
- Дослідження має повідомляти про принаймні один результат, що становить інтерес для дослідження.

### ***b. Специфічні критерії ключових питань для включення в систематичний огляд доказів***

- Ключові питання, характерні для ХМХ, включали окремі дослідження. Рандомізовані контрольні дослідження були першою лінією доказів. Для ключових питань 11 і 12 розглядалися нерандомізовані контрольні дослідження.
- Ключові питання, специфічні для непрямих популяцій (ФМС, СРК та МЕ / СХВ), включали систематичний огляд. Дотримуючись підходу, заснований на найкращих свідченнях, РКД розглядалися у випадку, якщо не було доступного систематичного огляду для лікування чи результату, що представляє інтерес для дослідження.

### ***c. Стратегія пошуку літератури***

Інформацію про бібліографічні бази даних, обмеження за датою і платформу / постачальника можна знайти в [Табл. А-3](#). Дивіться [Додаток F](#) для отримання додаткової інформації про стратегії пошуку, включаючи тематичні пошукові терміни та стратегії.

**Таблиця А-3. Бібліографічна база даних**

Назва	Обмеження за датою	Платформа / постачальник
MEDLINE та EMBASE	з 1 жовтня 2013 року по 7 квітня 2020 року	EMBASE.com
Унікальний контент у Process Medline і PubMed	з 1 жовтня 2013 року по 7 квітня 2020 року	PubMed.gov
PsycINFO	з 1 жовтня 2013 року по 7 квітня 2020 року	PsycINFO
Кумулятивний показник літератури для медичних сестер і допоміжного персоналу (CINAHL)	з 1 жовтня 2013 року по 7 квітня 2020 року	CINAHL

### ***C. Розробка рекомендацій на основі фактичних даних***

Після консультацій з Управлінням з питань науково-обґрунтованої клінічної практики, Управлінням з питань якості та безпеки пацієнтів Міністерства у справах ветеранів та Управлінням з питань науково-обґрунтованої клінічної практики, Агенція охорони здоров'я Міністерства оборони США *Lewin Team* скликала чотириденну віртуальну нараду 14–17 липня 2020 року для розробки рекомендацій даної клінічної настанови, заснованих на доказах.

Робоча група на чолі з керівниками інтерпретувала результати систематичного огляду доказів і розробила рекомендації даної клінічної настанови. Де це було необхідно, Робоча група перенесла та змінила рекомендації з клінічної настанови 2014 року щодо ХМХ (див. [Категоризацію рекомендацій клінічної настанови 2014 року](#)). Робоча група також розробила нові рекомендації, які не було включено до клінічної настанови 2014 року щодо ХМХ, базуючись на огляді доказів 2020 року.

Під час розробки рекомендацій Робоча група також оцінювала кожну рекомендацію на основі модифікованої методології *GRADE* та *USPSTF*. Рекомендації були оцінені шляхом оцінки якості загальної доказової бази, пов'язаних користі та шкоди, цінностей і вподобань пацієнтів та інших можливих наслідків.

### ***а. Рекомендації щодо оцінювання***

Відповідно до *GRADE* сила та напрям кожної рекомендації визначається наступними чотирма областями: [\(18\)](#)

#### ***1. Впевненість у якості доказів***

Впевненість у якості доказів відображає якість доказової бази, що підтверджує рекомендацію. Варіанти для цієї області включають: *Високу, Помірну, Низьку або Дуже низьку*. Це пряме відображення рейтингів *GRADE* для кожного відповідного критичного результату в огляді доказів (див. [Результати](#)). За *GRADE*, якщо якість доказів відрізняється для відповідних критичних результатів, найнижча якість доказів для будь-якого з критичних результатів визначає загальну якість доказів для рекомендації. [\(20, 21\)](#)

Сила рекомендації, як правило, відповідає впевненості в якості доказів. Наприклад, *Сильні* рекомендації зазвичай підтверджуються доказами *Високої* або *Середньої* якості. Однак *GRADE* дозволяє використовувати докази *Низької* або *Дуже низької* якості для підтримки рекомендацій *Рішуче "за"* у певних випадках (наприклад, ситуація, що загрожує життю). [\(18\)](#)

#### ***2. Баланс бажаних і небажаних результатів***

Баланс бажаних і небажаних результатів (тобто переваг і шкоди) стосується відносних величин або компромісів очікуваних переваг (наприклад, збільшення тривалості життя, зниження захворюваності, покращення якості життя, зменшення використання ресурсів) і шкоди (наприклад, зменшення тривалості життя, посилення ускладнень, погіршення якості життя). Параметри для даної області включають: *переваги переважають шкоду / навантаження, переваги трохи переважають шкоду / навантаження, переваги та шкода / навантаження збалансовані, шкода / навантаження трохи переважають переваги та шкода / навантаження переважають переваги*. Цей домен передбачає, що більшість клініцистів запропонують пацієнтам втручання, якщо його переваги перевищують шкоду. Розуміння Робочою групою переваг і шкоди, пов'язаної з рекомендацією, вплинуло на силу та спрямованість рекомендації.

#### ***3. Цінності та вподобання пацієнтів***

Цінності та вподобання пацієнтів – це загальний термін, який включає точки зору пацієнтів, переконання, очікування та цілі щодо здоров'я та життя, оскільки вони можуть застосовуватися до потенційних переваг, шкоди, витрат, обмежень і незручностей медичного втручання. Варіанти для даної області включають: *подібні вподобання, певну відмінність* або *значну відмінність*. Наприклад, можуть існувати *певні відмінності* в цінностях і вподобаннях пацієнтів щодо рекомендацій використання акупунктури, оскільки деяким пацієнтам може не подобатися застосування голок під час лікування. Коли вподобання пацієнта здаються однорідними, ця область може збільшувати силу рекомендації, коли вподобання пацієнта здаються неоднорідними – зменшувати її. У рамках цієї області Робоча група розглянула результати фокус-групи пацієнтів, проведеної в рамках оновлення даної клінічної настанови (див. [Додаток В](#)).

#### ***4. Інші наслідки***

Інші наслідки охоплюють потенційні наслідки або інші фактори, які можуть вплинути на силу або спрямованість рекомендації. Варіанти для даної області включають, наприклад: використання ресурсів, забезпечення справедливості щодо медичного обслуговування, прийнятність, можливість реалізації та міркування підгрупи. Нижче наведено приклади наслідків, пов'язаних із справедливістю та міркуваннями підгрупи, відповідно: деякі із зазначеної популяції можуть бути географічно віддаленими від втручання (наприклад, через складне радіологічне обладнання); препарат може бути протипоказаним підгрупі пацієнтів.

**Таблиця А-4. Критерії оцінки доказів *GRADE* для розробки рекомендації**

Область прийняття рішень	Питання для розгляду	Оцінка
<b>Впевненість у якості доказів</b>	Який із визначених критичних результатів становить найнижчу якість відповідних доказів? Наскільки ймовірно, що подальші дослідження змінять впевненість в оцінці ефекту?	Висока Помірна Низька Дуже низька
<b>Баланс бажаних і небажаних результатів</b>	Який обсяг очікуваних бажаних результатів? Яка величина очікуваних небажаних результатів? З огляду на найкращу оцінку типових цінностей і переваг, чи впевнені ви, що переваги переважають шкоду / навантаження чи навпаки?	Переваги переважають шкоду / навантаження Переваги трохи переважають шкоду / навантаження Переваги та шкода / навантаження збалансовано Шкода / навантаження трохи переважають переваги Шкода / навантаження переважають переваги
<b>Цінності та вподобання пацієнтів</b>	Які цінності та вподобання пацієнтів? Чи однакові цінності й уподобання в цільовій групі? Ви впевнені в типових цінностях і вподобаннях?	Подібні вподобання Певна відмінність Значна відмінність
<b>Інші наслідки (наприклад, використання ресурсів, справедливість, прийнятність, можливість реалізації та міркування підгрупи)</b>	Які витрати на одиницю ресурсу? Чи є це втручання загальнодоступним? Яка мінливість потреб у ресурсах для цільової групи населення та налаштувань? Чи варті ресурси очікуваної чистої вигоди від рекомендації? Чи варто відмінити це втручання та його наслідки чи не виділяти ресурси з інших втручань?	Різноманітні міркування

### ***в. Категорії рекомендацій***

Короткий перелік категорій рекомендацій і визначень доступний у [Табл. 3](#).

#### ***1. Класифікація рекомендацій з оновленим оглядом доказів***

*Переглянута* стосується рекомендацій щодо тем, включених до систематичного огляду доказів даної клінічної настанови. *Переглянуті, нові додані* рекомендації є оригінальними, новими рекомендаціями (тобто не включеними до попередньої настанови). Ці рекомендації повністю базуються на доказах, включених до поточного систематичного огляду доказів даної клінічної настанови.

*Переглянуті, нові замінені* рекомендації були в попередній клінічній настанові, однак переглянуті після оновленого огляду доказів. Ці рекомендації можуть мати клінічно значущі правки. Рекомендації з категорії *Переглянуті, без змін* були перенесені з попередньої клінічної настанови без змін. *Переглянуті, з поправками* рекомендації були перенесені до нової настанови з незначними змінами. Це дозволило формулювати рекомендації для відображення підходу *GRADE* та будь-яких інших клінічно незначущих змін, які вважалися необхідними. Ці рекомендації можуть ґрунтуватися на комбінації доказів, включених до систематичного огляду доказів поточної клінічної настанови, і доказової бази, яка підтверджує рекомендацію в попередній настанові.

*Переглянута, видалена* стосується рекомендацій з попередньої настанови, які були видалені після перегляду доказів. Це трапляється, якщо докази, що підтверджують рекомендацію, застаріли (наприклад, більше немає підстав рекомендувати використання втручання та / або нові дані свідчать про зміну методів лікування), що робить рекомендацію застарілою.

## 2. Класифікація рекомендацій без оновленого огляду доказів

Були також випадки, коли необхідно було перенести рекомендації з попередньої клінічної настанови без оновленого перегляду доказів. Враховуючи обмеження часу та ресурсів, систематичний огляд доказів, проведений для оновлення даної настанови, не міг охопити всі наявні докази щодо ХМХ; отже, його ключові питання зосереджено на нових або оновлених дослідженнях або сферах, які не охоплювали попередні клінічні настанови.

Для сфер, у яких відповідні докази не було змінено та для яких рекомендації, розроблені в попередній клінічній настанові, все ще були актуальними, рекомендації можна було перенести до оновленої настанови без оновленого перегляду доказів. Докази, що підтверджують ці рекомендації, також були перенесені з попередньої настанови. Ці рекомендації було віднесено до категорії *Не переглянута*. Якби докази не було розглянуто, рекомендації можна було б віднести до категорії *Без змін, З поправками* або *Видалена*. Рекомендації з категорій *Не переглянуті, без змін* було перенесено з попередньої настанови без змін. *Не переглянуті, з поправками* рекомендації було перенесено до нової настанови з незначними змінами. *Не переглянуті, видалені* рекомендації було визначено Робочою групою як неактуальні. Рекомендація може бути нерелевантною, якщо вона, наприклад, стосується теми (наприклад, популяції, закладу догляду, лікування) поза межами оновленої клінічної настанови, або якщо вона була визначена як загальноприйнята практика.

Категорії рекомендацій для поточної клінічної настанови наведено в [Рекомендаціях](#).

Категорії рекомендацій з клінічної настанови 2014 року щодо ХМХ наведено в [Додатку D](#).

## D. Розробка та остаточне доопрацювання клінічної настанови

Робоча група написала, переглянула та відредагувала три чернетки клінічної настанови, використовуючи інтерактивний процес перегляду, щоб отримати відгуки та внести зміни до настанови. Перший і другий проекти були опубліковані в Інтернеті впродовж 20 і 14 робочих днів відповідно, щоб Робоча група могла надати свої коментарі. Третій проект було надано для 14-денної експертної перевірки та коментарів (див. [Зовнішня експертна оцінка](#)). Робоча група розглянула всі відгуки, надіслані впродовж кожного періоду перевірки, і внесла відповідні зміни до клінічної настанови. Після періоду перегляду третього проекту і коментарів Робоча група переглянула зовнішні відгуки та створила остаточний проект клінічної настанови.

Потім Керівники представили клінічну настанову для затвердження Робочою групою з науково-обґрунтованої практики (*EBPWG*). Робоча група врахувала відгуки *EBPWG* і переглянула настанову для створення остаточної версії. Як супровідну документацію до клінічної настанови, Робоча група підготувала набір інструментів, резюме про постачальника послуг, кишеньковий довідник та резюме пацієнта. Остаточні матеріали та набір інструментів клінічної настанови 2021 року було подано до *EBPWG* у травні 2021 року.

## Додаток В: Методи та висновки фокус-груп пацієнтів

### А. Методи

Керівництво Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США набрало учасників для фокус-групи за підтримки Керівників, інших членів Робочої групи та осіб у місці фокус-групи пацієнтів, якщо це було необхідно. У той час як набір учасників було зосереджено на виявленні ряду точок зору, які, ймовірно, були доречними та інформативними в процесі розробки клінічної настанови, учасники фокус-груп пацієнтів не мали бути репрезентативною вибіркою пацієнтів в системах Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони. Учасників не заохочували брати участь у дослідженні і не компенсували витрати на проїзд.

Робоча група за підтримки *Lewin Team* визначила теми, щодо яких важливо враховувати внесок пацієнтів при розробці клінічної настанови. *Lewin Team* розробила, а Робоча група схвалила керівництво для фокус-груп пацієнтів, який охоплює ці теми.

У зв'язку з початком пандемії COVID-19 учасникам було незручно їхати до місця фокус-групи. У результаті опитування здійснювалося через конференц-зв'язок, і лише один учасник зміг приєднатися до розмови. Координатор фокус-групи вів дискусію та використовував керівництво для опитування точки зору пацієнтів щодо їхнього лікування та загального догляду. Враховуючи обмежений час та коло інтересів учасників фокус-групи, не всі питання було розглянуто.

Крім того, Робоча група була проінформована про три сесії опитування ветеранів, проведені Науково-консультативним комітетом з питань синдрому війни у Перській затоці (*RAC GWVI*). Робоча група включала низку клініцистів, які регулярно впродовж десятиріч надавали допомогу ветеранам війни в Перській затоці та іншим військовослужбовцям і ветеранам з ХМХ, а також брали участь у численних дослідженнях і проєктах покращення якості життя, зосереджених на пацієнтах з ХМХ.

### В. Результати фокус-групи пацієнта

***а. Деякі ветерани вважають, що їм було неправильно поставлено діагноз, і вони не знають про синдром війни в Перській затоці та / або ХМХ. Після правильної діагностики просвітницька робота з пацієнтами щодо ХМХ може бути корисною.***

- Пацієнтам можуть знадобитися роки, щоб їм поставили точний діагноз синдрому війни в Перській затоці та / або ХМХ.
- Пацієнти часто отримують інші діагнози (наприклад, ФМС, СПК) перед тим, як їм поставлять діагноз ХМХ.
- Основною перешкодою для встановлення діагнозу є складність точного опису симптомів пацієнтами.
- Навчання та розуміння своєї хвороби особливо важливі для пацієнтів, оскільки це допомагає справлятися із захворюванням та контролювати симптоми.

***б. Пацієнти з ХМХ мають низку симптомів, які можуть впливати на багато аспектів життя, включаючи роботу та міжособистісні стосунки.***

- Складний і різноманітний характер ХМХ означає, що пацієнти можуть відчувати широкий спектр симптомів.

- Симптоми можуть суттєво впливати на повсякденну діяльність пацієнта, включно з роботою, а також на міжособистісні стосунки з друзями, сім'єю та опікунами.
- c. *Догляд, орієнтований на пацієнта, і спільне прийняття рішень дуже важливі для пошуку оптимального набору методів лікування, тим більше, що лікарські препарати та інші методи лікування можуть мати значні побічні ефекти.***
- Догляд, орієнтований на пацієнта, і спільне прийняття рішень відіграли важливу роль у покращенні догляду за учасниками.
  - Лікарські препарати, які використовуються для лікування багатьох типових симптомів ХМХ, пов'язано зі значними побічними ефектами.
  - Альтернативні методи лікування, крім стандартних ліків можуть приносити користь деяким пацієнтам, яким важко справлятися з симптомами ХМХ.
- d. *Групи підтримки можуть бути дуже корисними, оскільки багато пацієнтів з ХМХ розчаровані, самотні та відсторонені, а тому потребують спілкування, розуміння та підтримки.***
- Групи підтримки можуть бути корисними для тих, у кого діагностовано ХМХ або які мають недіагностовані захворювання.
  - Обмін досвідом щодо поширених симптомів приносить значну користь.
- e. *Пацієнтам може бути важко встановити право на отримання медичних послуг від Міністерства у справах ветеранів США, що призводить до розчарування в постачальниках Міністерства. Пацієнтам може бути потрібна допомога в отриманні переваг, на які вони мають право.***
- Учасник зауважив численні проблеми з постачальниками Міністерства у справах ветеранів США, які можуть негативно вплинути на перебіг хвороби та лікування.
  - Багато ветеранів мають труднощі з отриманням пільг від Міністерства у справах ветеранів США, а отже, лікування.

## Додаток С: Таблиця доказів

Таблиця С-1. Таблиця доказів<sup>a,b,c,d</sup>

Рекомендація	Сила рекомендації 2014	Докази	Сила рекомендації 2021	Категорія рекомендацій
1. Ми рекомендуємо відмовитися від тривалого використання опіоїдних препаратів для лікування хронічного болю у пацієнтів із ХМХ.	Рішуче "проти"	<b>Додаткові посилання:</b> (31)	Рішуче "проти"	Переглянута, з поправками
2. Ми рішуче не рекомендуємо пропонувати міфепристон пацієнтам із ХМХ.	-	(32)	Рішуче "проти"	Переглянута, нова додана
3. Ми радимо пропонувати когнітивну поведінкову терапію при ХМХ та симптомах, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Рішуче "за"	(33-39)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
4. Ми радимо запропонувати методи лікування, засновані на залученні уваги та самоусвідомленості, пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Скоріше "за"	(40-42) <b>Додаткові посилання:</b> (43)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
5. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування методів біологічного зворотного зв'язку пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	-	(44-46)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
6. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування мануальної терапії, спрямованої на лікування кістково-м'язової системи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому, синдрому подразненого кишківника або міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	-	(47)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана

<sup>a</sup> Стовпець "Сила рекомендації 2014": Клінічна настанова VA/DoD щодо ХМХ за 2014 рік було розроблено з використанням підходу *GRADE* для визначення сили кожної рекомендації. Включення більше ніж однієї сили рекомендації 2014 року вказує на те, що більше ніж одна рекомендація настанови 2014 року охоплюється рекомендацією 2021 року. "-" вказує на те, що рекомендація клінічної настанови VA/DoD щодо ХМХ CPG 2021 року була новою рекомендацією, а отже, відповідна сила рекомендації настанови 2014 року відсутня.

<sup>b</sup> Стовпець "Докази": перший набір посилань, перерахованих у кожному рядку стовпця доказів, становить доказову базу для рекомендації. Для включення посилання до доказової бази для рекомендації, воно повинно було ідентифіковано шляхом систематичного огляду доказів, проведеного в рамках початкової розробки або оновлення даної клінічної настанови. Другий набір посилань у колонці доказів (так званий "Додаткові посилання") містить посилання, які надають додаткову інформацію, пов'язану з рекомендацією, але які не були виявлені під час систематичного огляду доказів. Відтак, ці посилання не було включено до доказової бази для рекомендації та вони не вплинули на силу та спрямованість рекомендації.

<sup>c</sup> Стовпець "Сила рекомендацій 2021": клінічна настанова VA / DoD щодо ХМХ 2021 року була розроблена з використанням підходу *GRADE* для визначення сили кожної рекомендації. Для отримання додаткової інформації див. розділ Рекомендації щодо оцінювання.

<sup>d</sup> Стовпець "Категорія рекомендацій": див. розділ "Категорії рекомендацій", щоб дізнатися більше про процес визначення та опис кожної категорії.

Рекомендація	Сила рекомендації 2014	Докази	Сила рекомендації 2021	Категорія рекомендацій
7. Ми пропонуємо розглянути емоційно-орієнтовану терапію для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	(48-50)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
8. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування релаксаційної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	(51, 52) <b>Додаткові посилання:</b> (53, 54)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
9. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування техніки позитивної візуалізації та гіпнозу пацієнтам із ХМХ та симптомами, які відповідають фіброміалгічному синдрому та синдрому подразненого кишківника.	–	(55-60)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
10. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування міртазапіну, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або амітриптиліну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	(61, 62, 64, 65) <b>Додаткові посилання:</b> (63)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
11. Ми радимо запропонувати випробування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну для лікування болю та покращення функціонального стану у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	(64, 65)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
12. Ми радимо запропонувати прегабалін для лікування болю у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому	Скоріше "за"	(66, 67)	Скоріше "за"	Переглянута, з поправками
13. Ми не радимо пропонувати нестероїдні протизапальні препарати для лікування хронічного болю, пов'язаного з ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	(68) <b>Додаткові посилання:</b> (69)	Скоріше "проти"	Переглянута, нова замінена
14. Ми радимо запропонувати йогу або тайцзицюань для пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	(70-75)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
15. Ми радимо запропонувати акупунктуру як частину лікування пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Скоріше "за"	(76-79)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
16. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування технік масажу глибоких тканин пацієнтам із ХМХ та симптомами, які відповідають фіброміалгічному синдрому.	–	(80) <b>Додаткові посилання:</b> (81-85)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана

Рекомендація	Сила рекомендації 2014	Докази	Сила рекомендації 2021	Категорія рекомендацій
17. Ми радимо запропонувати фізичні вправи пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають фіброміалгічному синдрому.	Рішуче "за"	(33, 64, 86-88)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
18. Немає достатніх доказів "за" або "проти" використання трициклічних антидепресантів для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ і симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	–	(89, 90)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
19. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування спазмолітиків для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	(89)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
20. Ми радимо запропонувати лінаклотид та плеканатид пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.	Скоріше "за"	(91, 92)	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена
21. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування любіпростону пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із закрепом, організм яких не реагує на осмотичні проносні засоби.	Скоріше "за"	(93)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
22. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування елюксадоліну пацієнтам із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника із діареєю.	Скоріше "за"	(94)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
23. Ми радимо запропонувати 14-денний курс рифаксиміну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника без закрепю.	–	(94)	Скоріше "за"	Переглянута, нова додана
24. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування харчових добавок, які містять розчинну клітковину, для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	(89, 95)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
25. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування алосетрону для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, які відповідають синдрому подразненого кишківника .	–	(94)	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана

Рекомендація	Сила рекомендації 2014	Докази	Сила рекомендації 2021	Категорія рекомендацій
26. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну для лікування симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХМХ та симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишківника.	–	( <a href="#">89</a> , <a href="#">90</a> )	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова додана
27. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування	Скоріше "за"	( <a href="#">35</a> , <a href="#">98</a> ) Додаткові посилання: ( <a href="#">96</a> , <a href="#">97</a> , <a href="#">99</a> , <a href="#">100</a> )	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
28. психодинамічної терапії пацієнтам із ХМХ та симптомами, які відповідають синдрому подразненого кишківника.	Скоріше "за"	( <a href="#">101</a> )	Ні "за", ні "проти"	Переглянута, нова замінена
29. Немає достатніх доказів "за" або "проти" рекомендацій щодо застосування дулоксетину пацієнтам із ХМХ та симптомами, які відповідають міалгічному енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми.	Скоріше "проти"	( <a href="#">102</a> ) Додаткові посилання: ( <a href="#">103</a> , <a href="#">104</a> )	Рішуче "проти"	Переглянута, нова замінена

## Додаток D: Таблиця категоризації рекомендацій 2014 року

Таблиця D-1. Категоризація рекомендацій клінічної настанови щодо МХМ 2014 року<sup>a,b,c,d,e,f</sup>

№ Рекомендації клінічної настанови 2014 року	Текст рекомендацій клінічної настанови 2014 року	Сила рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2021 року	№ Рекомендації клінічної настанови 2021 року
1.	Комісія з клінічної настанови рекомендує всім пацієнтам пройти ретельну оцінку симптомів на основі клінічного судження.	Рішуче "за"	Не переглянута, видалена	–	–
2.	Ця Комісія з клінічної настанови не рекомендує використовувати будь-який тест, який може мати обмежену додаткову користь для підтвердження діагнозу ХМХ. Тестування на рідкісні впливи або біологічні ефекти слід проводити лише за наявності підтверджувального анамнезу або фізичних результатів.	Рішуче "проти"	Не переглянута, видалена	–	–
3.	Ця група рекомендацій пропонує обговорити фактори ризику з використанням принципів комунікації ризиків для здоров'я в рамках альянсу між пацієнтом і постачальником для тих пацієнтів, які хочуть глибше зрозуміти фактори, які можуть сприяти їхньому стану.	Скоріше "за"	Переглянута, видалена	–	–
4.	Комісія з настанов рекомендує використовувати спільний, командний підхід, включно з фахівцем з поведінкових захворювань, для надання первинної медичної допомоги пацієнтам з ХМХ.	Рішуче "за"	Не переглянута, видалена	–	–
5.	Комісія з настанов рекомендує команді медичних фахівців використовувати принципи спільного прийняття рішень для розробки комплексного та персоналізованого плану лікування в догляді за пацієнтами з ХМХ.	Рішуче "за"	Не переглянута, видалена	–	–
6.	Комісія з клінічної настанови рекомендує всім пацієнтам пройти ретельну оцінку симптомів на основі клінічного судження.	Скоріше "за"	Переглянута, видалена	–	–

- Стовпець "№ Рекомендації клінічної настанови 2014 року": вказує на номер рекомендації в клінічній настанові VA / DoD 2014 року щодо ХМХ.
- Стовпець "Текст рекомендацій клінічної настанови 2014 року": містить формулювання кожної рекомендації в клінічній настанові VA / DoD 2014 року щодо ХМХ.
- Стовпець "Сила рекомендації клінічної настанови 2014 року": Клінічну настанову VA/DoD щодо ХМХ за 2014 рік було розроблено за використанням підходу GRADE для визначення сили кожної рекомендації. Сила рекомендацій у настанові 2014 року була: Рішуче "за", Скоріше "за", Н/Д, Скоріше "проти" або Рішуче "проти".
- Стовпець "Категорія рекомендації клінічної настанови 2014 року": це категорія, яку було присвоєно рекомендаціям під час розробки клінічної настанови VA / DoD 2014 року щодо ХМХ. Зверніться до розділу "Категоризація рекомендацій", щоб дізнатися більше про опис процесу категоризації та визначення кожної категорії.
- Це рекомендаційна категорія, яку було присвоєно під час розробки клінічної настанови VA / DoD 2014 року щодо ХМХ.
- Стовпець "Категорія рекомендації клінічної настанови 2021 року": це категорія, яку було присвоєно рекомендаціям під час розробки клінічної настанови VA/ DoD 2021 року щодо ХМХ
- Стовпець "№ Рекомендації клінічної настанови 2021 року": для рекомендацій, які було перенесено до клінічної настанови VA / DoD щодо ХМХ 2021 року, у цьому стовпці наводиться нова рекомендація(ї), якій вони відповідають.

№ Рекомендації клінічної настанови 2014 року	Текст рекомендацій клінічної настанови 2014 року	Сила рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2021 року	№ Рекомендації клінічної настанови 2021 року
7.	Комісія з клінічної настанови пропонує, щоб усі постачальники послуг, залучені до догляду за пацієнтами з ХМХ, поглибили свої знання з наступних критичних областей: а. Навички спілкування (наприклад, активне слухання, попередження про ризики / сприйняття ризиків) б. Навички емпатії в. Робота з міждисциплінарними командами д. Біопсихосоціальна модель е. Фактори ризику ХМХ та аналогічних станів ф. Культурна компетентність у військовій сфері г. Фактори, пов'язані з розгортанням військ	Рішуче "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	17
8.	Комісія з клінічної настанови пропонує включити відповідні елементи рухової активності в складі комплексного і інтегрованого плану лікування пацієнтів з ХМХ.	Рішуче "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	3
9.	Комісія з клінічної настанови рекомендує розглянути терапію на основі уважності, реатрибуцію, поведінкове медичне втручання та / або коротку психодинамічну міжособистісну психотерапію, яку проводять кваліфіковані спеціалісти, для пацієнтів із ХМХ.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	4
10.	Комісія з клінічної настанови рекомендує розглядати додаткові та інтегровані медичні втручання як компонент персоналізованої, превентивної, медичної допомоги, орієнтованої на пацієнта, при лікуванні пацієнтів з ХМХ.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	8, 14, 15
11.	Комісія з клінічної настанови пропонує розглянути можливість випробування селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітора зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRI) або міртазапіну для лікування клінічних симптомів ХМХ.	Скоріше "за"	Переглянута, з поправками	Переглянута, нова замінена	10, 11
12.	Комісія з клінічної настанови радить не використовувати доксициклін для лікування пацієнтів із клінічними симптомами ХМХ.	Скоріше "проти"	Переглянута, видалена	–	–
13.	Комісія з клінічної настанови рекомендує уникати тривалого використання опіоїдних препаратів для лікування пацієнтів із ХМХ.	Рішуче "проти"	Переглянута, без змін	Переглянута, з поправками	1
14.	Комісія з клінічної настанови пропонує розглядати акупунктуру як частину тактика лікування пацієнтів із больовими симптомами при ХМХ.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	15
15.	Комісія з клінічної настанови пропонує розглянути нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для лікування певних периферичних больових симптомів, пов'язаних з ХМХ, хоча вони не обов'язково приводять до загального сприятливого ефекту.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	13
16.	Комісія з клінічної настанови пропонує розглянути трамадол для лікування певних больових симптомів, пов'язаних з ХМХ, які не реагують на інші неопіоїдні анальгетики або нефармакологічні підходи.	Скоріше "за"	Переглянута, видалена	–	–

№ Рекомендації клінічної настанови 2014 року	Текст рекомендацій клінічної настанови 2014 року	Сила рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2014 року	Категорія рекомендації клінічної настанови 2021 року	№ Рекомендації клінічної настанови 2021 року
17.	Комісія з клінічної настанови пропонує випробування інгібітора зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗН) для лікування пацієнтів із клінічними симптомами ХМХ із переважною болем.	Скоріше "за"	Переглянута, з поправками	Переглянута, з поправками	11
18.	Комісія з клінічної настанови пропонує розглянути можливість випробування трициклічних антидепресантів (ТЦА), селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або прегабаліну (ПГБ) для лікування пацієнтів із клінічними симптомами ХМХ, у яких переважає біль.	Скоріше "за"	Переглянута, з поправками	Переглянута, нова замінена; Переглянута, з поправками	10, 12
19.	Комісія з клінічної настанови рекомендує розглядати акупунктуру як частину лікування пацієнтів із симптомами ХМХ, які переважають у втомі.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	15
20.	Комісія з настанови пропонує розглянути можливість випробування СІЗЗС або трициклічних антидепресантів (ТСА) для пацієнтів із клінічними симптомами ХМХ із переважною втомою.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	28
21.	Комісія з клінічної настанови не рекомендує використовувати фармакологічні засоби при порушеннях сну при ХМХ.	Скоріше "проти"	Переглянута, нова замінена	–	–
22.	Комісія з клінічної настанов не рекомендує використання стимуляторів для лікування ХМХ із переважною втомою.	Скоріше "проти"	Переглянута, з поправками	Переглянута, нова замінена	29
23.	Комісія з клінічної настанови рекомендує відмовитися від емпіричного використання протівірусних препаратів або антибіотиків для лікування ХМХ з переважною втомою.	Рішуче "проти"	Переглянута, видалена	–	–
24.	Група рекомендацій рекомендує не використовувати кортикостероїди для лікування ХМХ із переважною втомою.	Рішуче "проти"	Переглянута, видалена	–	–
25.	Комісія з клінічної настанов рекомендує не використовувати імунотерапію для лікування симптомів втомі із переважанням ХМХ.	Рішуче "проти"	Переглянута, нова замінена	–	–
26.	Комісія з клінічної настанови пропонує лікувати пацієнтів із ХМХ та переважно шлунково-кишковими симптомами відповідно до загальноновизнаної науково-обґрунтованої допомоги при СПК.	Скоріше "за"	Не переглянута, видалена	Переглянута, нова замінена	20 – 22, 24
27.	Комісія з клінічної настанови рекомендує розглянути мінімальну контактну психологічну терапію при ХМХ із переважаючими шлунково-кишковими симптомами.	Скоріше "за"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	7, 8, 27
28.	Комісія з клінічної настанов не рекомендує використовувати акупунктуру для лікування пацієнтів із ХМХ з переважаючими шлунково-кишковими симптомами.	Скоріше "проти"	Переглянута, нова замінена	Переглянута, нова замінена	15

## Додаток Е: Список учасників

**Jennifer Ballard-Hernandez, доктор медсестринської практики, дипломувана медсестра, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар**  
Консультант клінічних медичних сестер із серцево-судинних захворювань  
Управління сестринського обслуговування / VACO  
Медична сестра з кардіології  
Медичний центр Тібора Рубіна В.А  
Лонг-Біч, Каліфорнія

**Підполковник Pamela Blueford, ліцензований клінічний соціальний працівник**  
Начальник відділу охорони психічного здоров'я  
Вашингтонський гарнізон ВПС  
Об'єднана база Ендрюс, штат Меріленд

**Майор Nicole H. Brown, фахівець із фізичної терапії, лікар-фізіотерапевт, фахівець з ортопедії та спортивної медицини, сертифікований фахівець з силової підготовки, TPS**  
Завідувач амбулаторної клініки фізичної терапії  
Медичний центр армії Брук  
Форт Сем Х'юстон, штат Техас

**Полковник William Brown, доктор філософії, FNP-BC-сертифікований сімейний практикуючий лікар, член Американської асоціації практикуючих медсестер**  
Керівник Центру лікарського догляду та клінічних досліджень  
Регіональний медичний центр Ландштуль, Німеччина  
**Підполковник Wendy Chao, офіцер казначейської служби**  
Начальник неврологічного відділення  
Відділ медицини  
Військовий медичний центр Сан-Антоніо  
Форт Сем Х'юстон, штат Техас

**Molly Cloherty, ліцензований дієтолог**  
Дієтолог та нутриціолог  
Управління охорони здоров'я ветеранів  
Піттсбург, штат Пенсильванія

**Jennifer Felsing, магістр наук в області сестринської справи**  
Начальник відділу віртуальної медичної допомоги  
Медичний центр армії Брук  
Форт Сем Х'юстон, штат Техас

**Drew A. Helmer, дипломуваний лікар, магістр наук**

**Stephen C. Hunt, дипломуваний лікар, магістр охорони здоров'я**  
Національний директор Міністерства у справах ветеранів  
Ініціатива інтегрованої допомоги військовим після розгортання  
Система охорони здоров'я П'юджет-Саунд  
Міністерства у справах ветеранів  
Сіетл, штат Вашингтон

**David Kearney, дипломуваний лікар**  
Ординатор гастроентерологічного відділення  
Система охорони здоров'я П'юджет-Саунд  
Міністерства у справах ветеранів  
Сіетл, штат Вашингтон

**Майор Sarah Kelly, доктор фармацевтичних наук**  
Начальник відділу аптечної діяльності  
База військово-повітряних сил Кіслер  
Білокі, штат Массачусетс

**Майор Joetta Khan, доктор філософії, магістр в галузі охорони здоров'я, RD, LD**  
Директор відділу освіти та досліджень  
Відділ з корекції та лікувального харчування  
Національний військово-медичний центр ім. Уолтера Ріда  
Бетесда, штат Меріленд

**Lisa McAndrew, доктор філософії**  
Центр вивчення хвороб і травм, пов'язаних з війною  
Система охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів у штаті Нью-Джерсі  
Іст-Оранж, штат Нью-Джерсі

**Полковник Patrick Monahan, дипломуваний лікар, магістр в галузі охорони здоров'я**  
Начальник відділу інтегрованих клінічних навичок  
Науково-медичний університет силових структур  
Бетесда, штат Меріленд

**Полковник Aniceto Navarro, дипломуваний лікар, міжнародний член Американської психіатричної асоціації від Міністерства оборони США**  
Консультанційна підтримка з психіатрії / геріатричної психіатрії  
Громадська лікарня форту Белвуар  
Форт Белвуар, штат Вірджинія

**Mitchell Nazario, доктор фармацевтичних наук**

Заступник директора Центру інновацій якості,  
ефективності та безпеки  
Медичний центр Міністерства у справах  
ветеранів ім. Майкла Е. ДеБейкі  
Х'юстон, штат Техас

**Майор Rachel Robbins, дипломований лікар,  
Член Американської Колегії терапевтів**  
Помічник програмного директора, аспірантура з  
ревматології  
Національний військово-медичний центр ім.  
Уолтера Ріда  
Бетесда, штат Меріленд

**Tiffany Smoot, магістр наук в області  
сестринської справи, дипломована медсестра**  
Медсестра-навігатор – громадський догляд  
Система охорони здоров'я Східного Канзасу  
Міністерства у справах ветеранів  
Топіка, штат Канзас

Національний керівник клінічної програми PBM  
для лікування болю та зловживання  
психоактивними речовинами  
Управління з питань охорони здоров'я ветеранів  
Хайнс, штат Іллінойс

**Rachel Zhang, ліцензований клінічний  
соціальний працівник**  
Кейс-менеджер  
Спеціальна клініка інфекційних захворювань  
(Клініка ВІЛ-інфекції)  
Система охорони здоров'я Міністерства у справах  
ветеранів у штаті Сан-Дієго  
Сан-Дієго, штат Каліфорнія

## Додаток F: Огляд літератури: терміни та стратегія пошуку

### А. Стратегії пошуку *EMBASE* та *Medline* у синтаксисі *EMBASE.com* (усі питання)

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
1.	Захворювання: синдром війни в Перській затоці	'persian gulf syndrome'/de АБО 'persian gulf syndrome' АБО (('persian gulf' АБО Persian) NEXT/2 (syndrome АБО illness*))
2.		'gulf war illness'/de АБО 'gulf war illness' АБО (('gulf war' АБО gulf) NEXT/2 (syndrome АБО illness*))
3.	Захворювання: хронічна мультисимптомна хвороба	'chronic multisymptom':ti АБО 'chronic multi-symptom':ti АБО 'chronic multisymptom illness'/de
4.		(Chronic* АБО deployment* АБО postdeployment* АБО 'post deployment*) 'NEXT/2 (multisymptom* АБО multi-symptom*)
5.		('cmi' АБО 'gwi' АБО 'medically unexplained' АБО 'unexplained illness*' АБО 'unexplained symptom*' АБО 'medically unexplained symptom'/de) TA (veteran* АБО deploy* АБО postdeployment* АБО 'post deployment*' АБО soldier* АБО military АБО 'air force' АБО 'armed forces' АБО army АБО marine* АБО navy АБО 'service member*' АБО servicemen АБО servicewomen АБО 'active duty' АБО persia* АБО gulf*)
6.	Об'єднання захворювання	#1 АБО #2 АБО #3 АБО #4 АБО #5
7.	Захворювання: фіброміалгія	'fibromyalgia'/de АБО 'fibromyalgia syndrome'/de АБО fibromyalg*:ti,ab АБО 'myofascial pain'/de 'myofascial pain syndrome'/de АБО 'muscular rheumatism'
8.	Захворювання: синдром подразненого кишківника	'irritable colon'/exp/dm_dm,dm_th,dm_dt АБО 'irritable bowel АБО (Irritable NEXT/2 (bowel АБО colon АБО intestin*)):ti,ab АБО ((mucus АБО mucous) NEXT/2 colitis):ti,ab АБО (IBS TA bowel*)
9.	Захворювання: синдром хронічної втоми	'chronic fatigue syndrome'/exp/dm_co,dm_dm, dm_rh,dm_th
10.		'chronic fatigue'/mj АБО 'chronic fatigue syndrome'/exp/mj
11.		(chronic АБО fatigue) NEXT/2 (fatigue АБО syndrome АБО disorder)
12.		"myalgic encephalomyelitis" АБО "Royal Free Disease" АБО "Systemic Exertion Intolerance Disease"
13.	Об'єднання синдром хронічної втоми	#9 АБО #10 АБО #11 АБО #12
14.	Фармакотерапія	dt.fs АБО ('drug therapy' АБО 'drug therapies' АБО 'combination drug therap*' АБО pharma*):ti АБО 'drug therapy'/de АБО 'combination drug therapy'/mj
15.	Анальгетики	'anti-inflammatory'/exp АБО 'antiinflammatory agent'/exp АБО 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp АБО 'naproxen'/mj АБО 'ibuprofen'/mj АБО paracetamol'/mj АБО 'analgesic agent'/mj АБО 'lidocaine'/mj АБО 'mexiletine'/de АБО 'tramadol'/de АБО 'celecoxib'/de
16.		('pain reliever*' АБО anti-inflam* АБО antiinflam* АБО non-steroid* АБО nonsteroid* АБО NSAID*):ti АБО (naproxen АБО ibuprofen АБО advil АБО medipren АБО motrin АБО nuprin АБО rufen АБО paracetamol АБО acetaminophen АБО Tylenol АБО mexiletine АБО ryzolt АБО rybix АБО lidocaine АБО tramadol АБО ultram АБО etodolac АБО indomethacin АБО ketorolac АБО meloxicam АБО nabumetone АБО piroxicam АБО celecoxib):ti,ab,tn
17.	Об'єднання анальгетики	#15 АБО #16
18.	Анксиолітики	'anxiolytic agent'/exp АБО 'benzodiazepine derivative'/exp/mj АБО 'alprazolam'/de АБО 'clonazepam'/de АБО 'zolpidem'/de АБО 'trazodone'/de АБО 'buspirone'/de АБО 'temazepam'/de АБО 'sodium oxybate'/de АБО (alprazolam АБО chlordiazepoxide АБО clonazepam АБО diazepam АБО lorazepam АБО oxazepam АБО temazepam АБО triazolam АБО trazodone АБО 'quetiapine buspirone' АБО Xanax АБО niravam АБО klonopin АБО ambien АБО sonata АБО oleptro АБО restoril АБО xyrem):ti,ab,tn

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
19.	Антибіотики	'doxycycline'/de АБО 'rifaximin'/de АБО 'cycloserine'/de АБО (doxycycline АБО rifaximin АБО d-cycloserine):ti,ab
20.	Антидепресанти (наприклад, СІЗЗС, СІЗЗСІН, міртазапін, трициклічні препарати)	'antidepressant agent'/exp АБО 'tetracyclic antidepressant agent'/exp АБО 'tricyclic antidepressant agent'/exp АБО 'mirtazapine'/exp АБО mirtazapine АБО tricyclic* АБО tetracyclic* АБО SSRI* АБО SNRI* АБО 'serotonin uptake inhibitor'/mj АБО 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/mj АБО antidepress*:ti АБО 'fluoxetine'/mj АБО (fluoxetine АБО serotonin АБО amitriptyline АБО desipramine АБО nortriptyline АБО imipramine АБО duloxetine АБО Cymbalta АБО milnacipran АБО savella АБО venlafaxine АБО Effexor АБО 'Effexor XR' АБО desvenlafaxine АБО Pristiq АБО Levomilnacipran АБО Fetzima АБО citalopram АБО escitalopram АБО fluvoxamine АБО paroxetine АБО sertraline АБО vortioxetine):ti,ab,tn
21.	Препарати від діареї	'antidiarrheal agent'/mj АБО 'anti-diarrhea*':ti АБО 'anti diarrhea*':ti АБО 'loperamide'/de АБО (alosetron АБО loperamide АБО 'diphenoxylate hydrochloride' АБО lomotil АБО lmodium АБО eluxadolone АБО cholestyramine АБО colestipol АБО colesevelam):ti,ab,tn
22.	Спазмолітичні препарати	'cholinergic receptor blocking agent'/mj АБО 'spasmolytic agent'/exp АБО 'trimebutin'/de АБО 'dicycloverine'/mj АБО anticholinergic*:ti АБО dicyclomine:ti АБО antispasmodic*:ti АБО anti-spasmodic*:ti АБО 'peppermint oil*':ti,ab АБО trimebutine:ti,ab АБО 'hyoscyamine'/de АБО hyoscyamine:ti,ab
23.	Препарати, що збільшують об'єм кишкового вмісту (добавка з харчовими волокнами):	'fiber'/exp/mj АБО (fiber АБО methylcellulose АБО psyllium АБО reguloid АБО konsyl):ti,ab АБО (Citrucel АБО Metamucil АБО fiberall):ti,ab,tn
24.	Засоби від закрепи	'guanylate cyclase-C agonists'/de АБО 'linaclotide'/de АБО 'chloride channel activator'/de АБО 'serotonin 5-HT4 receptor antagonist' АБО (linzess АБО linaclotide АБО plecanatide АБО lubiprostone АБО tegaserod):ti,ab,tn
25.	Кортикостероїди	'corticosteroid'/exp/mj АБО (betamethasone АБО corticoid* АБО cortisone АБО corticosteroid* АБО dexamethasone АБО glucocorticoid* АБО hydrocortisone АБО methylprednisolone АБО prednisolone АБО prednisone АБО pregnenolone АБО steroid* АБО triamcinolone):ti,ab
26.	Моноклональні антитіла (імуноterapia)	Immunotherap*:ti АБО 'immunotherapy'/exp/mj АБО (monoclonal АБО rituximab АБО immunoglobulin)
27.	М'язові релаксанти	Cyclobenzaprine:ti,ab АБО flexeril:ti,ab,tn АБО flexmid:ti,ab,tn
28.	Нейропатичні препарати	Pregabalin/de АБО pregabalin*:ti,ab АБО gabapentin/de АБО gabapentin*:ti,ab АБО lyrica:ti,ab,tn АБО neurotonin:ti,ab
29.	Нові (або інші) методи лікування	'tenapanor'/de АБО 'clonidine'/de АБО 'naltrexone'/de АБО (naltrexone АБО 'intranasal insulin' АБО 'xylitol nasal'):ti,ab
30.	Осмотичні проносні	'macrogol'/exp/mj АБО (macrogol АБО 'polyethylene glycol' АБО laxative АБО linaclotide АБО 'milk of magnesia'):ti,ab
31.	Стимулятори	'methylphenidate'/de АБО 'modafinil'/de АБО (methylphenidate АБО modafinil АБО provigil):ti,ab,tn
32.	Додаткова інтегративна медицина	'alternative medicine'/exp АБО "CIM" АБО "CAM" АБО "integrative medicine" АБО "integrative therap*" АБО "complementary therap*" АБО "complementary medicine" АБО "alternative therap*" АБО "alternative medicine" АБО ((complementary АБО alternative) NEXT/2 (therap* АБО medicine))
33.	Втручання при ХМХ	'acupuncture'/exp АБО acupuncture АБО 'biofeedback'/exp АБО (biofeedback АБО biofeedback):ti,ab АБО 'chiropractic manipulation'/exp АБО 'chiropractic'/exp АБО chiropract*:ti,ab АБО 'hypnosis'/exp/mj АБО (hypnosis АБО hypnotic):ti,ab АБО 'guided imagery'/de АБО (guide* NEXT/2 imagery) АБО 'massage'/exp/mj АБО massage*:ti,ab АБО 'meditation'/exp АБО meditate АБО meditation АБО 'tai chi'/de АБО "tai chi" АБО taichi АБО 'qigong'/de АБО qigong АБО 'qi gong' АБО 'yoga'/exp АБО yoga
34.	Об'єднання комплементарна інтегративна медицина	#32 АБО #33
35.	Поведінкові медико-санітарні втручання	'behavioral health'/de АБО 'behavioral health care'/de АБО 'behavior therapy'/exp АБО (('behavi* NEXT/3 health*'):ti) АБО (((behavior* АБО behaviour* АБО cognitive АБО emotion* АБО 'mental health' АБО mindful* АБО psych*) NEAR/2 (coach* АБО counsel* АБО intervention* АБО manag* АБО support* АБО therap* АБО treat* АБО train*)):ti,ab)

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
36.		'behavioral medicine'/de АБО ('behavioral medicine' АБО 'behavioral medical intervention' АБО 'behavioral intervention'):ti,ab АБО 'behavior change'/de
37.	Когнітивно-поведінкова терапія	'cognitive behavioral therapy'/exp/mj АБО 'cognitive therapy'/exp АБО 'cognitive behavior* therap*' АБО 'cbt' АБО 'cognitive behavior*' АБО 'rational emotive behavior therapy' АБО 'motivational enhancement therapy'/de АБО 'motivational enhanc*':ti,ab
38.	Техніка "зв'язок розуму і тіла"	'mind body medicine'/de АБО 'mind body bridging' АБО 'mind body' АБО (mind NEXT/2 body)
39.	Усвідомленість	'mindfulness based stress reduction'/de АБО 'mindfulness based cognitive therapy'/de АБО 'mindfulness meditation'/de АБО 'mindfulness training'/de АБО 'mindfulness based intervention'/de АБО 'mindfulness based therapy'/de АБО 'mindfulness'/exp АБО (mindfulness АБО 'mindfulness based'):ti,ab
40.	Взаємна підтримка	'peer group'/exp АБО 'peer group' АБО (peer* NEXT/2 (support* АБО therap* АБО counsel* АБО consult* АБО advise* АБО instruct* АБО facilitat* АБО group* АБО rehab*)) АБО ((social АБО support) NEAR/2 (group* АБО peer*)) АБО 'self help'/de АБО 'self help':ti,ab
41.	Психотерапія	'psychotherapy'/exp/mj АБО 'psychosocial care'/de АБО 'counseling'/exp АБО 'patient counseling'/exp/mj АБО (psychosocial АБО psychotherap*):ti,ab
42.	Релаксаційна терапія	'relaxation training'/de АБО "relaxation therapy":ti АБО (relax* NEXT/2 (therap* АБО rehab* АБО technique* АБО train*)):ti,ab
43.	Об'єднання поведінково медико-санітарні втручання	#35 АБО #36 АБО #37 АБО #38 АБО #39 АБО #40 АБО #41 АБО #42
44.	Фізична активність	'exercise'/exp АБО 'muscle exercise'/exp АБО 'physical activity'/exp АБО 'aerobic exercise'/exp АБО 'physical activity, capacity and performance'/exp АБО 'exercise intensity'/de АБО 'fitness'/de АБО 'resistance training'/de АБО 'cardiorespiratory fitness'/de АБО 'moderate intensity exercise'/de АБО 'pilates'/de АБО 'treadmill'/de АБО 'walking'/exp АБО 'weight training'/de
45.		Exercise* АБО fitness АБО workout АБО 'work out' АБО 'physical activity' АБО isometric* АБО 'weight training' АБО (train* NEAR/3 (weight* АБО resistance)) 'weight lift*' АБО 'weight bearing' АБО walk* АБО run АБО running АБО jog АБО jogging АБО swim* АБО 'cross train*' АБО pilates АБО 'dynamic exercise*' АБО aerobics АБО ((aerobic АБО circuit* АБО interval* АБО aquatic* АБО muscle* АБО class АБО classes АБО cardio) NEAR/3 (exercis* АБО fitness АБО training)) АБО 'high intensity interval*' АБО hiit АБО ((exercise АБО (physical NEAR/2 activity)) TA (change* АБО improve* АБО modif* АБО increase*)) АБО sedentary:ti,ab АБО 'sedentary lifestyle'/exp АБО 'physical inactivity'/exp АБО 'laziness'/exp
46.		Cycle АБО cycling АБО sport АБО biking АБО bike АБО stretch АБО stretching АБО hike АБО hiking АБО 'body movement' АБО mobility АБО 'daily life activit*' АБО active АБО activity АБО activities
47.	Об'єднання фізична активність	#44 АБО #45 АБО #46
48.	Фізіотерапія / ерготерапія	'physiotherapy'/exp АБО 'occupational therapy'/de АБО 'physical medicine'/exp АБО 'manipulative medicine'/exp АБО 'cryotherapy'/exp АБО 'kinesiotherapy'/exp АБО 'magnetotherapy'/de АБО 'radiofrequency therapy'/exp АБО 'thermotherapy'/exp АБО 'ultrasound therapy'/exp АБО 'osteopathic medicine'/exp АБО 'osteopathic manipulation'/de АБО 'acupressure'/exp АБО 'bodywork'/exp АБО 'vibration therapy'/exp
49.		((therapy АБО therapist АБО medicine АБО treatment) NEAR/3 (occupation* АБО physical АБО manipulat* АБО cryo* АБО kinesio* АБО osteo*)) АБО physiotherapy АБО hysiotherapist АБО kinesiotherapy АБО kinesiotherapist АБО ((physical АБО muscular АБО muscle* АБО joint* АБО skeletal АБО musculoskeletal) NEAR/3 (manipulation АБО stretch АБО stretching АБО pressure АБО resistance)) АБО acupressure АБО reflexology АБО 'trigger point therapy' АБО cryotherapy АБО 'osteopathic manipulative treatment' АБО hands-on
50.	Навчання пацієнтів	'patient participation'/exp АБО 'patient education'/exp АБО 'consumer health information'/exp АБО 'health literacy'/exp АБО educate АБО education АБО information АБО literacy
51.	Засоби для навчання пацієнтів	'mobile application' АБО (mobile TA (application* АБО app*)) АБО 'mobile phone' АБО 'cell phone' АБО 'cellular phone' АБО 'technology' АБО 'electronic device' АБО 'social media' АБО website* АБО web-based АБО webbased АБО 'iphone' АБО smartphone АБО 'tablet computer' АБО 'ipad' АБО 'l phone' АБО android АБО blackberry АБО computer АБО laptop АБО internet

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
52.	Навчання та підготовка постачальників	('continuing education'/exp АБО 'continuing medical education' АБО CME АБО education АБО training АБО instruction АБО curriculum) ТА ('medical personnel'/exp АБО 'medical personnel' АБО physician* АБО provider* АБО clinician* АБО nurse* АБО therapist* АБО doctor* АБО counselor* АБО 'medical staff')) АБО 'medical education training'/exp АБО 'medical ducation'/exp
53.		'mobile phone' АБО 'cell phone' АБО 'cellular phone' АБО 'technology' АБО 'electronic device' АБО 'social media' АБО website* АБО web-based АБО webbased АБО 'iphone' АБО smartphone АБО 'tablet computer' АБО 'ipad' АБО 'i phone' АБО android АБО blackberry АБО computer АБО laptop АБО internet АБО webinar* АБО 'moblie application' АБО (mobile TA (application* АБО app*))
54.		'patient provider communication'/de АБО ((patient* АБО provider*) NEXT/2 communicat*) АБО ((interpersonal АБО intrapersonal) NEXT/2 (communication* АБО skill*)) АБО 'interpersonal communication'/exp АБО 'verbal communication'/exp АБО 'verbal communicat*' АБО 'doctor patient relationship'/de
55.	Об'єднання навчання та підготовка постачальників	#52 АБО #53 АБО #54
56.	КП 1	#6 ТА (#14 АБО #17 АБО #19 АБО #20 АБО #26 АБО #28 АБО #29 АБО #31) For adults with XMX, what are the benefits and harms of pharmacologic interventions?
57.	КП 2	#7 ТА (#17 АБО #20 АБО #27 АБО #28 АБО #29) For adults with fibromyalgia, what are the benefits and harms of pharmacologic interventions for pain-related symptoms, function and quality of life?
58.	КП 3	#8 ТА (#19 АБО #20 АБО #21 АБО #22 АБО #23 АБО #24 АБО #28 АБО #29 АБО #30) For adults with IBS, what are the benefits and harms of pharmacologic interventions for gastrointestinal symptoms, function and quality of life?
59.	КП 4	#13 ТА (#17 АБО #18 АБО #24 АБО #26 АБО #31) For adults with CFS, what are the benefits and harms of pharmacologic interventions for fatigue symptoms, function and quality of life?
60.	КП 5	#6 ТА #34 For adults with XMX, what are the benefits and harms of complementary and integrative health interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
61.	КП 6	(#7 АБО #8 АБО #13) ТА #34 For adults with fibromyalgia, IBS, або CFS, what are the benefits of complementary and integrative health interventions for function and quality of life?
62.	КП 7	#6 ТА #43 For adults with XMX, what are the benefits and harms of behavioral health interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
63.	КП 8	(#7 АБО #8 АБО #13) ТА #43 For adults with fibromyalgia, IBS, або CFS what are the benefits of behavioral health interventions for function and quality of life?
64.	КП 9	#6 ТА #47 For adults with XMX, what are the benefits and harms of physical exercise interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
65.	КП 10	#6 ТА #48 For adults with XMX what are the benefits of osteopathic therapy, physical therapy, and occupational therapy interventions for function and quality of life?
66.	КП 11	#6 ТА (#50 АБО #51) Does patient education improve physical function and QoL outcomes for adults with XMX?
67.	КП 12	#6 ТА #55 For adults with XMX, does provider training and education improve outcomes?
68.	Об'єднання всіх ланцюгів ХМХ	#56 АБО #60 АБО #62 АБО #64 АБО #65 АБО #66 АБО #67
69.	Об'єднання всіх ланцюгів ФБС, СПК, СХВ	#57 АБО #58 АБО #59 АБО #61 АБО #63
70.	Видалення непотрібних типів публікацій із ланцюгів ХМХ	#68 NOT ('conference abstract'/it АБО 'erratum'/it АБО 'letter'/it АБО 'note'/it АБО 'short survey'/it АБО book АБО 'case report'/exp АБО editorial АБО letter АБО note/it)

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
71.	Застосування типів досліджень до ланцюгів ФБС, СПК, СХВ	#69 NOT ('conference abstract'/it АБО 'erratum'/it АБО 'letter'/it АБО 'note'/it АБО 'short survey'/it АБО book АБО 'case report'/exp АБО editorial АБО letter АБО note/it)
72.		#71 TA ([cochrane review]/lim АБО [systematic review]/lim АБО [meta analysis]/lim АБО [controlled clinical trial]/lim АБО [randomized controlled trial]/lim АБО cochrane*:ti,ab АБО meta*:ti,ab АБО systematic*:ti,ab АБО random*:ti,ab АБО trial*:ti,ab АБО databases:ti,ab АБО pooled:ti,ab АБО searched:ti,ab АБО 'controlled trial' АБО 'control group' АБО 'matched controls')
73.		#70 АБО #72
74.	Застосування обмежень, видалення популяції дітей і тварин	#73 TA ([English]/lim TA [1-7-2013]/sd NOT [27-3-2020]/sd)
75.		#74 NOT ([adolescent]/lim АБО [child]/lim АБО [infant]/lim АБО [newborn]/lim АБО [preschool]/lim АБО [school]/lim АБО animal* АБО mouse АБО mice АБО rat АБО rats АБО sheep АБО canine* АБО dog АБО dogs АБО equine)

Стратегії пошуку *PsycINFO* у синтаксисі *OVID* (для ключових питань 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, та 12)

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
1.	Захворювання: синдром війни в Перській затоці / ХМХ	'persian gulf syndrome'.ti. або ('persian gulf' adj2 (syndrome або illness*)).mp. або 'persian war syndrome'.ti. або ('persian war' adj2 (syndrome або illness*)).mp. або 'gulf war illness'.ti. або ('gulf war' adj2 (syndrome або illness*)).mp.
2.		((Chronic* або deployment* або postdeployment* або 'post deployment*') adj2 (multisymptom* або multi-symptom*)).mp.
3.		(veteran* або deploy* або postdeployment* або 'post deployment*' або soldier* або military або 'air force' або 'armed forces' або army або marine* або navy або 'service member*' або servicemen або servicewomen або 'coast guard' або 'active duty' або persia* або gulf*).mp. або exp Military Families/ або exp Military Personnel/ або exp Military Veterans/ або exp Military Deployment/ або exp Combat Experience/ або exp Army Personnel/
4.		exp chronic illness/ або ('cmi' або 'gwi').mp. або 'chronic multisymptom'.ti,ab. або 'chronic multi-symptom'.ti,ab.
5.		exp chronic illness/ або ('cmi' або 'gwi').mp. або 'chronic multisymptom'.ti,ab. або 'chronic multi-symptom'.ti,ab. ((unexplained adj1 (symptom або symptoms або illness або illnesses)) або (medically adj2 unexplained)).mp.
6.	Об'єднання ХМХ	(#1 АБО #2 АБО #3) ТА (#4 АБО #5)
7.		exp fibromyalgia/ або fibromyalg*.ti,ab. або myofascial pain.mp. або exp Myofascial Pain/ або muscular rheumatism.ti,ab.
8.	Захворювання: фіброміалгія	irritable bowel syndrome.mp. або exp Irritable Bowel Syndrome/ АБО (((Irritable adj2 (bowel або colon або intestin*)) або ((mucus або mucous) adj2 colitis)).ti,ab. або (IBS and bowel).mp.)
9.	Захворювання: синдром подразненого кишківника	chronic fatigue syndrome.mp. або exp Chronic Fatigue Syndrome/ АБО ((chronic adj2 fatigue).mp. або (fatigue adj2 syndrome*).mp. або (fatigue adj2 disorder*).mp. АБО ('myalgic encephalomyelitis' або 'royal free disease' або 'systemic exertion intolerance disease').mp.
10.	Додаткові та комплексні заходи у галузі охорони здоров'я	exp alternative medicine/ або ('complementary integrat* medicine' або 'complementary alternative medicine' або cim або cam).ti,ab. або ((integrat* або alternat* або complement*) adj3 (therap* або medicine або treatment* або program*)).ti,ab.
11.		acupuncture/ або acupuncture.ti,ab. або massage/ або massage*.ti,ab. АБО chiropract*:ti,ab.
12.		Biofeedback/ або biofeedback.mp. або neurofeedback.mp. або exp hypnotherapy/ або (hypnotherapy або hypnosis).ti,ab. або meditation/ або meditate.ti,ab. або meditation.ti,ab. або exp guided imagery/ або guided imagery.ti,ab. або (guide* adj2 imagery).mp. або (tai chi або taichi).ti,ab. або (qigong або qi gong).ti,ab. або yoga/ або yoga.ti,ab.
13.		exp aromatherapy/ або (aromatherapy* або Spiritual* або naturopath* або homeopath* або 'health coach*).ti,ab.
14.	Об'єднання ХМХ	#10 АБО #11 АБО #12 АБО #13
15.	Поведінкові медико-санітарні втручання	('behavior* health' або (behavi* adj3 health*)).mp. або exp health care psychology/
16.		exp behavioral medicine/ або exp behavior therapy/ або exp behavior modification/ або (behav* adj2 (medicine або intervention* або change* або modification*)).ti,ab. або exp behavior change/ або exp psychotherapy/ або psychotherap*.ti,ab.
17.		exp mindfulness/ або exp mindfulness-based interventions/ або exp meditation/ або exp awareness/ або exp self-compassion/ або 'mindfulness-based'.ti,ab. або mindfulness.ti,ab. або meditat*.ti. або (self* adj2 (aware* або compassion)).ti,ab.
18.		exp psychotherapy/ або psychotherap*.ti,ab. або exp psychotherapeutic techniques/ або exp relaxation therapy/ або psychosocial*.ti,ab. або ((psycho* або relax*) adj2 (therap* або rehab* або technique* або train*)).ti.
19.		exp cognitive behavior therapy/ або exp cognitive therapy/ або (cognitive adj1 (behavior* або therap*)).ti. або 'cbt'.mp. або 'multidisciplinary rehabilitation treatment'.mp.

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
20.		exp mind body therapy/ або *dualism/ або 'mind body'.mp. або (mind adj2 body).mp.
21.		exp peer counseling/ або (peer* adj2 (support* або therap* або counsel* або consult* або advise* або instruct* або facilitat* або group* або rehab*).ti,ab. або ((social або support) adj2 (group* або peer*).ti,ab. або (exp support groups/ and (peer* або social).ti,ab.) або exp self-help techniques/ або exp self-management/ або 'self help'.ti,ab.
22.		#15 АБО #16 АБО #17 АБО #18 АБО #19 АБО #20 АБО #21
23.		Exp exercise/ АБО exp physical activity/ АБО exp aerobic exercise/ АБО 'exercise.mp. АБО physical activity.mp.
24.		Exp running/ АБО exp walking/ АБО Exercise* АБО 'physical activit*' АБО isometric* АБО 'weight training' АБО (train* adj3 (weight* АБО resistance)) АБО 'weight lift*' АБО 'weight bearing' АБО walk* АБО run* АБО jog* АБО swim* АБО 'cross train*' АБО 'dynamic exercise*' АБО aerobics АБО ((aerobic АБО circuit* АБО interval* АБО aquatic* АБО muscle* АБО class АБО classes) adj3 (exercis* АБО fitness АБО training))
25.		Cycle АБО cycling АБО biking АБО bike АБО stretching АБО hike АБО hiking АБО 'body movement' АБО mobility АБО 'daily life activit*' АБО active АБО activity АБО activities
26.		(exercise АБО (physical adj2 activity)) ТА (change* АБО improve* АБО modif* АБО increase*)
27.		Sedentary.ti,ab. АБО sedentary.ti,ab. АБО 'laziness'/exp АБО lazy.ti,ab АБО laziness.ti,ab АБО inactive.ti,ab АБО inactivity.ti,ab
28.	Об'єднання фізична активність	#23 АБО #24 АБО #25 АБО #26 АБО #27
29.		Exp physical therapy/ АБО occupational therapy/ АБО exp physical treatment methods/ АБО exp osteopathic medicine/ АБО ((occupation* АБО physical АБО manipul* АБО osteopath* АБО cryo* АБО kinesio* АБО magnet* АБО radiofrequency АБО ultrasound АБО vibration) adj3 (treatment* АБО therapy АБО therapist АБО medicine АБО program АБО programs)) АБО acupuncture АБО osteopathy
30.	Фізіотерапія / ерготерапія	physiotherapy АБО physiotherapist АБО kinesiotherapy АБО kinesiotherapist АБО ((physical АБО muscular АБО muscle* АБО joint* АБО skeletal АБО musculoskeletal) adj3 (manipulation АБО stretch АБО stretching АБО pressure АБО resistance)) АБО reflexology АБО 'trigger point therapy' АБО cryotherapy АБО 'osteopathic manipulative treatment' АБО hands-on
31.	Об'єднання фізіотерапія	#29 АБО #30
32.	Навчання пацієнтів	exp client education/ АБО client participation/ або exp health information/ АБО exp health promotion/ АБО exp health education/ або exp health knowledge/ або exp health literacy/ або exp treatment compliance/ АБО ((exp family members/ АБО exp caregivers/ АБО exp patients/ АБО exp consumer/) ТА exp education/)
33.		Exp mobile phones/ АБО exp mobile applications/ АБО exp technology/ АБО exp computer applications/ АБО exp internet/ АБО exp computer assisted instruction/ АБО ((mobile АБО cell* АБО android*) adj1 (phone* АБО app АБО apps АБО application*)) АБО technology АБО device АБО social media АБО website* АБО web-based АБО webbased АБО iphone АБО smartphone АБО tablet АБО ipad АБО laptop АБО android* АБО blackberry АБО computer АБО internet АБО text АБО texts АБО instant messag* АБО skype
34.		Exp educational programs/ АБО exp teaching methods/ АБО ((education* АБО learn* АБО literacy АБО literate) adj3 (program* АБО materials АБО tool АБО tools АБО method АБО methods))
35.		Patient* АБО caregiver* АБО family АБО family member* АБО consumer* АБО client*) adj3 (educat* АБО information АБО literacy АБО knowledge АБО compliance АБО participat*)
36.	Об'єднання навчання	#32 АБО #33 АБО #34 АБО #35
37.	Навчання та підготовка постачальників	(Exp continuing education/ АБО exp professional development/) ТА (exp medical education/ АБО exp medical personnel/ АБО exp physicians/ АБО exp clinicians/)
38.		(CME АБО continuing medical education АБО continuing education АБО educat* АБО training АБО train АБО instruct* АБО curriculum АБО teach АБО teaching) ТА (doctor* АБО provider* АБО physician* АБО clinician* АБО nurse* АБО specialist* АБО therapist* АБО counselor* 'medical personnel' АБО 'medical staff')

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
39.		(exp medical personnel/ АБО exp physicians/ АБО exp clinicians/ АБО doctor* АБО provider* АБО physician* АБО clinician* АБО nurse* АБО specialist* АБО therapist* АБО counselor* 'medical personnel' АБО 'medical staff') TA (Exp mobile phones/ АБО exp mobile applications/ АБО exp technology/ АБО exp computer applications/ АБО exp internet/ АБО exp computer assisted instruction/ АБО ((mobile АБО cell* АБО android*) adj1 (phone* АБО app АБО apps АБО application*)) АБО technology АБО device АБО social media АБО website* АБО web-based АБО webbased АБО iphone АБО smartphone АБО tablet АБО ipad АБО laptop АБО android* АБО blackberry АБО computer АБО internet АБО text АБО texts АБО instant messag* АБО skype)
40.		exp Communication/ або exp Interpersonal Communication/ або patient provider communication.mp. АБО ((patient* АБО provider*) adj2 (communicat* АБО relationship)) АБО interpersonal communicat*.mp. АБО interpersonal skill*.mp. АБО verbal communication.mp. АБО communicat*.mp. АБО doctor patient relationship.mp.
41.	Об'єднання навчання та підготовка постачальників	#37 АБО #38 АБО #39 АБО #40
42.	КП 5	#6 TA #14 For adults with XMX, what are the benefits and harms of complementary and integrative health interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
43.	КП 6	(#7 АБО #8 АБО #9) TA #14 For adults with fibromyalgia, IBS, або CFS, what are the benefits of complementary and integrative health interventions for function and quality of life?
44.	КП 7	#6 TA #22 For adults with XMX, what are the benefits and harms of behavioral health interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
45.	КП 8	(#7 АБО #8 АБО #9) TA #22 For adults with fibromyalgia, IBS, або CFS what are the benefits of behavioral health interventions for function and quality of life?
46.	КП 9	#6 TA #28 For adults with XMX, what are the benefits and harms of physical exercise interventions for XMX-related outcomes, function and quality of life?
47.	КП 10	#6 TA #31 For adults with XMX what are the benefits of osteopathic therapy, physical therapy, and occupational therapy interventions for function and quality of life?
48.	КП 11	#6 TA #36 Does patient education improve physical function and QoL outcomes for adults with XMX?
49.	КП 12	#6 TA #41 For adults with XMX, does provider training and education improve outcomes?
50.	Об'єднання всіх ланцюгів ХМХ	#42 АБО #44 АБО #46 АБО #47 АБО #48 АБО #49
51.	Об'єднання всіх ланцюгів ФБС, СПК, СХВ	#43 АБО #45
52.		#50 NOT (chapter АБО "column/opinion" АБО "comment/reply" АБО dissertation АБО editorial АБО encyclopedia entry АБО interview АБО letter АБО authored book АБО book АБО edited book АБО encyclopedia АБО dissertation abstract АБО electronic collection).pt. АБО (abstract collection АБО bibliography АБО chapter АБО clarification АБО "column/opinion" АБО "comment/reply" АБО dissertation АБО editorial АБО encyclopedia entry АБО "erratum/correction" АБО letter АБО obituary АБО poetry АБО publication information АБО reprint АБО retraction АБО review-book АБО review-media АБО review-software & other).dt.

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
53.	Застосування плану дослідження/ типу публікації	#51 TA (meta analysis/ або systematic review/ або systematic review.ti. або meta-analysis або meta* або systematic* або random* або rct або trial або search* або databases або pooled або searched або studies або evidence base* або controlled trial* або control group або matched controls).mp.
54.		#52 АБО #53
55.		Limit #54 to (human and english language and yr="2013 - 2020")

### С. Кумулятивний показник літератури для медичних сестер та допоміжного персоналу (CINAHL)

Ланцюг №	Концепція	Стратегія
1.	ХМХ	"persian gulf syndrome" АБО "Persian gulf illness" АБО "Persian gulf" АБО МН "Persian gulf syndrome" АБО "gulf war illness" АБО "gulf war syndrome" АБО "gulf war"
2.		(TI chronic TA TI (symptom* АБО syndrome* АБО illness*)) TA ("gulf war" АБО "Persian war") АБО "chronic multisymptom"
3.		('cmi' АБО 'gwi' АБО 'medically unexplained' АБО unexplained) TA (veteran* АБО deploy* АБО soldier* АБО military АБО 'active duty' АБО persia* АБО gulf*)
4.		#1 АБО #2 АБО #3
5.	Фіброміалгія	МН "fibromyalgia" АБО TI fibromyalg* АБО АВ fibromyalg* АБО ММ "myofascial pain syndromes" "myofascial pain syndrome" АБО "muscular rheumatism"
6.	Захворювання: фіброміалгія	"МН irritable bowel syndrome" АБО TI "irritable bowel" АБО TI IBS АБО (TI Irritable TA TI (bowel АБО colon))
7.	Захворювання: синдром подразненого кишківника	ММ "chronic fatigue syndrome" АБО "chronic fatigue syndrome" АБО (TI fatigue TA TI (syndrome АБО disorder АБО chronic)) АБО "myalgic encephalomyelitis"
8.		#4 АБО #5 АБО #6 АБО #7
9.		#8 TA English TA 20130101-20201231 TA Academic journals TA exclude MEDLINE records
10.		#9 Limiters: Publication type: journal article, meta analysis, meta synthesis, randomized controlled trial, systematic review

## Додаток G: Альтернативний текст опису алгоритму

### Алгоритм: Тактика лікування хронічної мультисимптомної хвороби

1. Алгоритм починається з Блоку 1 у формі прямокутника з округленими кутами: "Пацієнт має спектр хронічних симптомів, які не повністю пояснюються іншими розладами та відповідають критеріям ХМХ (див. Бічну панель 1)"
  2. Блок 1 з'єднується з Блоком 2 у формі прямокутника: "Створіть і підтримуйте терапевтичний альянс між пацієнтом і постачальником, здійснюючи ретельну оцінку симптомів і оцінку супутніх захворювань (див. Бічну панель 2)"
  3. Блок 2 з'єднується з Блоком 3, у формі шестикутника, ставить запитання: "Чи ХМХ супроводжується іншим діагнозом, що може частково сприяти симптомам?"
    - a. Якщо відповідь на питання у Блоці 3 "так", то переходьте до Блоку 4 у формі прямокутника: "Направляйте або лікуйте супутні захворювання відповідно до вказівок, використовуючи засновані на доказах відповідні клінічні настанови Міністерства у справах ветеранів та Міністерства оборони США"
      - i. Блок 4 з'єднується з Блоком 5
    - b. Якщо відповідь на питання у Блоці 3 "ні", то переходьте до Блоку 5
  4. Блок 5, у формі прямокутника, маркований список: "Надати інформацію про ХМХ та обговорити висновки, думки пацієнта та докази; Розробіть індивідуальний план лікування на основі потреб, цілей і вподобань пацієнта (див. Бічну панель 3)"
  5. Блок 5 з'єднується з Блоком 6 у формі прямокутника: "Початкове лікування може включати\*" та маркований список "Запропонувати КПТ або терапію на основі уважності↑; Уникати використання опіїодних препаратів для зняття болю, пов'язаного з ХМХ↓↓; Уникати використання міфепристону↓↓"
  6. Блок 6 з'єднується з Блоком 7 у формі шестикутника, задає питання: "Чи є у пацієнта ХМХ і симптоми, що відповідають ФМС?\*"
    - a. Якщо відповідь на питання у Блоці 7 "так", то переходьте до Блоку 8 у формі прямокутника: "На додаток до методів лікування в блоці 6:" і маркований список "Розглянути терапію, орієнтовану на емоції↑; Розглянути йогу, тай-чі, мануальну акупунктуру або фізичні вправи↑; Розглянути випробування СІЗЗС або прегабаліну ↑; Уникати НПЗП при хронічному болю, пов'язаному з ХМХ↓"
    - i. Блок 8 з'єднується з Блоком 9
  - b. Якщо відповідь на питання у Блоці 7 "ні", то переходьте до Блоку 9
7. Блок 9 у формі шестикутника ставить запитання: "Чи є у пацієнта ХМХ та симптоми відповідають СПК?\*"
  - a. Якщо відповідь на питання у Блоці 9 "так", то переходьте до Блоку 10 у формі прямокутника: „На додаток до методів лікування в блоці 6:" і маркований список „Розглянути терапію, орієнтовану на емоції↑; Розглянути психодинамічну терапію↔; Розглянути можливість застосування ТЦА або спазмолітиків↔; Розглянути випробування рифаксиміну для пацієнтів без значного закрепу ↑; Розглянути лінаклотид або плеканатид для пацієнтів із СПК, у яких переважає закреп, і які не реагують на осмотичні проносні↑; лише для жінок, розглянути лубіпростон ↔ Розглянути можливість випробування елюксадоліну для пацієнтів із значною діареєю, які не реагують на випробування протидіарейних препаратів або дієту з низьким вмістом FODMAP ↔; Уникати алосетрон та СІЗЗС при симптомах СПК ↔"

- i. Блок 10 з'єднується з Блоком 11
  - b. Якщо відповідь на питання у Блоці 9 "ні", то переходьте до Блоку 11
- 8. Блок 11 у формі шестикутника ставить запитання: „Чи є у пацієнта ХМХ і симптоми відповідають МЕ / СХВ?\*"
  - a. Якщо відповідь на питання у Блоці 11 "так", то переходьте до Блоку 12 у формі прямокутника: „На додаток до лікування в Блоці б:» і маркований список "Уникати кортикостероїдів, протівірусних препаратів або антибіотиків†; Уникати стимуляторів при симптомах втоми↓↓"
    - i. Блок 12 з'єднується з Блоком 13
  - c. Якщо відповідь на питання у Блоці 11 "ні", то переходьте до Блоку 13
- 9. Блок 13 у формі шестикутника ставить запитання: „Чи покращилися симптоми, якість життя або функції до задоволення пацієнта?"
  - a. Якщо відповідь на питання у Блоці 13 "так", то переходьте до Блоку 14 у формі прямокутника: „Продовжуйте індивідуальний план лікування та оновлюйте його за потреби (див. бічну панель 3)"
  - b. Якщо відповідь на питання у Блоці 13 "ні", то переходьте до Блоку 2

## Додаток Н: Аббревіатури

Абревіатура	Визначення
<b>CDC</b>	Центр з контролю та профілактики захворювань США
<b>CI</b>	довірчий інтервал
<b>ХМХ</b>	хронічна мультисимптомна хвороба
<b>DoD</b>	Міністерство оборони США
<b>EBPWG</b>	Робоча група з науково-обґрунтованої практики
<b>FDA</b>	Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів
<b>ФМС</b>	фіброміалгічний синдром
<b>FODMAP</b>	ферментовані оліго-, ді-, моносахариди та поліоли
<b>г</b>	грами
<b>GRADE</b>	оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій
<b>GWI</b>	синдром війни в Перській затоці
<b>HRQoL</b>	якість життя, пов'язана зі здоров'ям
<b>СПК</b>	синдром подразненого кишківника
<b>СПК-З</b>	СПК із закрепом
<b>СПК-д</b>	СПК із діареєю
<b>СПК-ЗМ</b>	СПК зі змішаним синдромом (діарея + закреп)
<b>ІОМ</b>	Інститут медицини
<b>КП</b>	ключові питання
<b>МЕ / СХВ</b>	міалгічний енцефаломієліт / синдром хронічної втоми
<b>мг</b>	міліграми
<b>MSK</b>	опорно-рухового апарату
<b>NAM</b>	Національна медична академія
<b>NICE</b>	Національний інститут здоров'я та передового догляду
<b>НПЗП</b>	нестероїдний протизапальний засіб
<b>PGB</b>	прегабалін
<b>PICOTS</b>	популяція, втручання, порівняння, результати, час та оточення
<b>QoL</b>	якість життя
<b>РКД</b>	рандомізоване контрольоване дослідження
<b>СІЗЗСін</b>	інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну
<b>SOC</b>	стандарт надання медичної допомоги
<b>СО</b>	систематичний огляд
<b>СІЗЗС</b>	селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
<b>ТЦА</b>	трициклічний антидепресант
<b>США</b>	Сполучені Штати Америки
<b>USPSTF</b>	Американська робоча група з профілактичних заходів
<b>VA</b>	Міністерство у справах ветеранів США
<b>VHA</b>	Управління з питань охорони здоров'я ветеранів

## Додаток І: Фармакологічні агенти при ХМХ

Робоча група пропонує постачальникам бути обережними під час припинення та початку прийому цих препаратів. Крім того, постачальники повинні звертатися до інформації про призначення окремого препарату, щоб отримати інформацію, що стосується попереджень та запобіжних заходів, дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок і печінки та використання для особливих категорій, включаючи геріатрію та вагітність.

Таблиця І-1. Фармакотерапія

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
<b>Есциталопрам<sup>†§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 – 20 мг/добу; титрувати з 10 мг/добу до 20 мг/добу через 1 місяць</li> <li>Адекватне випробування: 12 тижнів</li> </ul>	Загальна	<ul style="list-style-type: none"> <li>головний біль</li> <li>нудота</li> <li>назофарингіт</li> <li>безсоння</li> <li>статева дисфункція</li> <li>суїцидальні думки</li> <li>продлонгації QTc</li> <li>серотоніновий синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зменшення вираженості соматичних симптомів, депресії, болю, тривоги</li> <li>Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>Циталопрам (20–40 мг/добу) може бути прийнятною заміною есциталопраму</li> </ul>
<b>Флуоксетин<sup>†§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 – 80 мг/добу; титрувати з 10 мг/добу на 10 мг/добу з інтервалами щонайменше 1 тиждень</li> <li>Адекватне випробування: 6 – 12 тижнів</li> <li>Печінкова недостатність: використовуйте менші дози або рідше</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Загальна*</li> <li>біль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>нудота</li> <li>головний біль</li> <li>безсоння</li> <li>нервозність</li> <li>тривога</li> <li>сонливість</li> <li>астенія</li> <li>діарея</li> <li>анорексія</li> <li>суїцидальні думки</li> <li>серотоніновий синдром</li> <li>продлонгації QTc</li> <li>статева дисфункція</li> <li>синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>Інгібітори MAO протипоказані впродовж п'яти тижнів після припинення прийому флуоксетину</li> <li>Субстрат 2D6: можуть існувати потенційно значні взаємодії, що потребують коригування дози або частоти, додаткового моніторингу та / або вибору альтернативної терапії</li> <li>Протипоказаний пімозид або тіоридазин; слід уникати прийому з іншими препаратами, що сприяють продлонгації QTc</li> <li>Слід пам'ятати про тривалий період напіввиведення під час титрування дози та припинення прийому препарату</li> </ul>
<b>Сертралін<sup>†§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25 – 200 мг/добу; титрувати дозу з 25 мг/добу на 50 мг/добу з інтервалами щонайменше в один тиждень</li> <li>Адекватне випробування: 12 тижнів</li> </ul>	Загальна*	<ul style="list-style-type: none"> <li>нудота</li> <li>сонливість</li> <li>сухість у роті</li> <li>запор</li> <li>запаморочення</li> <li>статева дисфункція</li> <li>суїцидальні думки</li> <li>серотоніновий синдром</li> <li>синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>Умовний ризик подовження інтервалу QTc†</li> </ul>

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
<b>Пароксетин контрольованого вивільнення<sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 62,5 мг/добу (12,5–75 мг/добу), починаючи з 25 мг/добу та збільшуючи на 12,5 мг/добу з інтервалами щонайменше в один тиждень</li> <li>● Адекватне випробування: 12 тижнів</li> <li>● Слід використовувати менші дози для людей старшого віку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● сонливість</li> <li>● нудота</li> <li>● безсоння</li> <li>● головний біль</li> <li>● запаморочення</li> <li>● потовиділення</li> <li>● слабкість</li> <li>● запор</li> <li>● діарея</li> <li>● сухість у роті</li> <li>● акатизія</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● статева дисфункція</li> <li>● синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Також доступний у вигляді пігулок із негайним вивільненням (20 – 60 мг/день)</li> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Найбільш седативний СЮЗС</li> <li>● Потужний антихолінергічний ефект</li> <li>● Субстрат 2D6: можуть існувати потенційно значні взаємодії, що потребують коригування дози або частоти, додаткового моніторингу та / або вибору альтернативної терапії</li> </ul>
<b>Циталопрам<sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20 – 40 мг/добу, титрувати дозу з інтервалами щонайменше в один тиждень</li> <li>● Адекватне випробування: 8 – 16 тижнів</li> <li>● Максимальна рекомендована доза для пацієнтів із порушенням функції печінки становить 20 мг/добу через зниження кліренсу та ризик пролонгації QTc</li> <li>● Для пацієнтів старше 60 років максимальна рекомендована доза становить 20 мг/добу через ризик пролонгації QTc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● нудота</li> <li>● сухість у роті</li> <li>● сонливість</li> <li>● безсоння</li> <li>● гіпергідроз</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● пролонгації QTc</li> <li>● синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Слід уникати прийому з іншими препаратами, що сприяють пролонгації QTc</li> </ul>
<b>Венлафаксин негайного вивільнення (IR) та пролонгованої дії (ER) <sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● негайного вивільнення: 37,5 – 375 мг/добу; титрувати дозу з 37,5 мг/добу на 37,5 мг – 75 мг/добу з інтервалами щонайменше в один тиждень</li> <li>● пролонгованої дії: 75 – 225 мг/добу; титрувати на 75 мг/добу з інтервалами щонайменше в один тиждень</li> <li>● Адекватне випробування: 12 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● нудота</li> <li>● головний біль</li> <li>● втома</li> <li>● запаморочення</li> <li>● запор</li> <li>● тремор</li> <li>● сухість у роті</li> <li>● підвищений артеріальний тиск</li> <li>● статева дисфункція</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● подовження інтервалу QTc</li> <li>● синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Зменшення болю, тривоги, покращення якості життя, однак не тяжкості соматичних симптомів</li> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Пацієнти, які отримували терапевтичну дозу венлафаксину IR, можуть бути переведені на венлафаксин ER у найближчій еквівалентній дозі (мг/добу); після зміни форми може знадобитися індивідуальне коригування дози</li> </ul>

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
<b>Міртазапін<sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 15 – 60 мг/добу; титрувати з 15 мг/добу на 15 мг/добу з інтервалами щонайменше 1–2 тижні</li> <li>● Адекватне випробування: 12 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Загальна*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● сонливість</li> <li>● запаморочення</li> <li>● сухість у роті</li> <li>● підвищений апетит</li> <li>● збільшення ваги</li> <li>● запор</li> <li>● підвищення холестерину</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Висока частота виникнення сонливості (&gt;50%)</li> <li>● Низькі дози можуть бути корисними при безсонні</li> <li>● Умовний ризик пролонгації QTc<sup>‡</sup></li> </ul>
<b>Дулоксетин<sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 60 – 120 мг/добу; титрувати з 20–30 мг на 20–30 мг/добу впродовж двох тижнів</li> <li>● Адекватне випробування: 12 тижнів</li> <li>● Уникайте застосування при порушеннях функції печінки</li> <li>● Не рекомендується пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю кліренс креатиніну &lt;30 мл/хв)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> <li>● Втома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● нудота</li> <li>● головний біль</li> <li>● сухість у роті</li> <li>● втома</li> <li>● сонливість</li> <li>● закріп</li> <li>● безсоння</li> <li>● затримка сечі</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● гепатотоксичність</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Інгібітори MAO протипоказані впродовж 5 днів після припинення прийому дулоксетину</li> <li>● Дози вище 60 мг/добу не мають доказів додаткової користі та підвищують ризик побічних явищ</li> <li>● Зазвичай не застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю</li> </ul>
<b>Мілнаципран<sup>†‡§</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 100 мг/добу (100 – 200 мг/добу) у 2 прийоми; титрувати з 12,5 мг/добу на 12,5–50 мг/добу на тиждень впродовж 3–4 тижнів</li> <li>● Адекватне випробування: 12 тижнів</li> <li>● Зазвичай не призначається пацієнтам, що зловживають алкоголем або мають хронічні захворювання печінки</li> <li>● Не рекомендовано пацієнтам із термінальною хронічною нирковою недостатністю</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> <li>● Втома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● нудота</li> <li>● головний біль</li> <li>● закріп</li> <li>● безсоння</li> <li>● затримка сечі</li> <li>● серотоніновий синдром</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● гепатотоксичність</li> <li>● підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень</li> <li>● затримка сечі</li> <li>● гепатотоксичність</li> <li>● симптоми відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Інгібітори MAO протипоказані впродовж 5 днів після припинення прийому дулоксетину</li> <li>● Протипоказаний пацієнтам з неконтрольованою вузькокутовою глаукомою</li> </ul>

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
<b>Амітриптилін<sup>†‡</sup></b> §	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 10 – 50 мг/добу</li> <li>● Адекватне випробування: 6 – 8 тижнів</li> <li>● Слід використовувати менші дози для людей старшого віку</li> <li>● На маркуванні виробника не передбачено коригування дозування для прийому при печінковій недостатності. Деякі експерти рекомендують зменшити початкову дозу та підтримувати дозу на 50% у пацієнтів з порушенням функції печінки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> <li>● Втома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● сухість у роті</li> <li>● втома</li> <li>● седація</li> <li>● вазовагальна реакція</li> <li>● ортостатична гіпотензія</li> <li>● закріп</li> <li>● затримка сечі</li> <li>● пролонгації QTc; аномалії провідності</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● синдром відміни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний з інгібіторами MAO та впродовж 14 днів після початку або припинення прийому інгібіторів MAO</li> <li>● Протипоказано одночасно з цизапридом</li> <li>● Уникайте використання з препаратами, схильними до пролонгації QTc, та антихолінергічними засобами</li> <li>● Застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи або судин головного мозку</li> <li>● Наразі немає жодних доказів на підтримку використання ТЦА у пацієнтів із ME / СХУ; крім того, може існувати підвищений ризик (тобто суїцидальності) при використанні ТЦА залежно від супутніх захворювань пацієнта.</li> </ul>
<b>Прегабалін</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 300–450 мг/добу, розділені 2 рази на добу, починаючи зі 150 мг/добу та збільшуючи на 150 мг/добу щотижня</li> <li>● Адекватне випробування: 8 тижнів</li> <li>● Відкоригуйте дозу залежно від функції нирок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Біль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● запаморочення</li> <li>● сонливість</li> <li>● головний біль</li> <li>● збільшення ваги</li> <li>● ангіоневротичний набряк</li> <li>● суїцидальні думки</li> <li>● периферичний набряк</li> <li>● симптоми відміни</li> <li>● затуманений зір</li> <li>● втрата поля зору</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Робоча група оцінила дозу 600 мг/день, але не виявила додаткової користі та підвищеного ризику побічних ефектів</li> </ul>
<b>Рифаксимін</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 550 мг тричі на день впродовж 14 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● СПК від середнього до тяжкого ступеня без закріпу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● периферичний набряк</li> <li>● запаморочення</li> <li>● втома</li> <li>● асцит</li> <li>● нудота</li> <li>● срк з діареєю</li> <li>● головний біль</li> <li>● депресія</li> <li>● свербіж</li> <li>● шкірний висип</li> <li>● біль у животі</li> <li>● псевдомембранозний коліт</li> <li>● м'язові спазми</li> <li>● назофарингіт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Реакції гіперчутливості (ексфоліативний дерматит, висипання, кропив'янка, припливи, ангіоневротичний набряк, свербіж, анафілаксія) виникали вже через 15 хвилин після введення препарату.</li> <li>● Тривале застосування може призвести до грибової або бактеріальної суперінфекції, включаючи діарею, пов'язану з <i>Clostridioides difficile</i></li> </ul>

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
				(спостерігається понад 2 місяці після лікування антибіотиками) та псевдомембранозний коліт.
<b>Любіпростон</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 8 мкг перорально двічі на день з їжею та водою</li> <li>● Адекватне випробування: 6 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● СПК із закрепом у жінок старше 18 років</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● головний біль</li> <li>● нудота</li> <li>● діарея</li> <li>● набряк</li> <li>● дискомфорт у грудях</li> <li>● біль у грудях</li> <li>● запаморочення</li> <li>● втома</li> <li>● біль у животі</li> <li>● метеоризм</li> <li>● здуття живота</li> <li>● блювання</li> <li>● диспепсія</li> <li>● ксеростомія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною механічною непрохідністю шлунково-кишкового тракту</li> <li>● Можуть виникнути синкопе / гіпотензія (деякі призводять до госпіталізації), які зазвичай минають після припинення прийому або перед прийомом наступної дози; повідомлялося про рецидиви при наступних дозах</li> </ul>
<b>Лінаклотид</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 290 мкг перорально раз на день</li> <li>● Адекватне випробування: 6 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● СПК із закрепом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● діарея</li> <li>● головний біль</li> <li>● втома</li> <li>● зневоднення</li> <li>● біль у животі</li> <li>● метеоризм</li> <li>● здуття живота</li> <li>● вірусний гастроентерит</li> <li>● сильна діарея</li> <li>● нетримання калу</li> <li>● GERX</li> <li>● блювання</li> <li>● інфекція верхніх дихальних шляхів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Може викликати сильну діарею, пов'язану із запамороченням, непритомністю, гіпотензією та порушеннями електролітного балансу (гіпокаліємія та гіпонатріємія), що вимагає госпіталізації або внутрішньовенного введення рідини</li> </ul>
<b>Плеканатід</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 мкг перорально раз на день</li> <li>● Адекватне випробування: 6 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● СПК із закрепом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● запаморочення</li> <li>● діарея</li> <li>● здуття живота</li> <li>● болі в животі</li> <li>● метеоризм</li> <li>● інфекції сечовивідних шляхів</li> <li>● підвищення сироваткових АЛТ і АСТ</li> <li>● інфекція верхніх дихальних шляхів</li> <li>● назофарингіт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Може викликати діарею впродовж першого місяця лікування; важка діарея може виникнути впродовж трьох днів лікування. Розгляньте можливість припинення лікування та регідратації, якщо виникає сильна діарея.</li> </ul>

Препарат	Дозування для дорослих	Ефективність при симптомах	Помітні побічні ефекти	Коментарі
<b>Елюксадолін</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 100 мг двічі на день, травень зменшити до 75 мг двічі на день у пацієнтів, які не можуть переносити дозу 100 мг</li> <li>● Адекватне випробування: 6 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● СПК із діареєю</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● запаморочення</li> <li>● втома / сонливість</li> <li>● ейфорія</li> <li>● почуття сп'яніння</li> <li>● седація</li> <li>● запор</li> <li>● нудота</li> <li>● біль у животі</li> <li>● блювання</li> <li>● здуття живота</li> <li>● метеоризм</li> <li>● вірусний гастроентерит</li> <li>● GERX</li> <li>● підвищення АСТ і АЛТ</li> <li>● інфекція верхніх дихальних шляхів</li> <li>● назофарингіт</li> <li>● бронхіт</li> <li>● астма</li> <li>● бронхоспазм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Повідомлялося про випадки закрепку, які іноді потребували госпіталізації; також можуть виникати важкі випадки, що супроводжувалися кишковою непрохідністю, перфорацією та ущільненням стільця (каловий корок).</li> <li>● Повідомлялося про тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію</li> <li>● Може викликати панкреатит із спазмом сфінктера Одді або без нього, включаючи серйозні випадки (деякі з летальним наслідком), що вимагають госпіталізації</li> <li>● Може викликати спазм сфінктера Одді, що призводить до панкреатиту або підвищення рівня печінкових ферментів. Назавжди припинити застосування у пацієнтів, у яких розвивається обструкція жовчних проток або спазми сфінктера Одді</li> </ul>

\* Неоднозначна ефективність; не порівнюється з плацебо

† Робоча група пропонує нижчі початкові дози та повільне титрування дози у бік збільшення, особливо у пацієнтів із тривогою, які, як правило, чутливіші до ефектів надмірної стимуляції завдяки антидепресантам

‡ При припиненні лікування антидепресантами, яке тривало понад 3 тижні, поступово зменшуйте дозу (наприклад, впродовж 2-4 тижнів), щоб мінімізувати симптоми відміни та виявити повторні симптоми

§ Особливе попередження щодо суїцидальних думок / поведінки: антидепресанти можуть підвищувати ризик суїцидальних думок і поведінки у дітей і молодих людей (віком від 18 до 24 років) з ВДР або іншими психічними розладами

¥ Пов'язаний із ризиком двонаправленої шлуночкової тахікардії за наявності інших факторів ризику подовження інтервалу QTc (наприклад, високі дози, гіпокаліємія, гіпомагніємія, лікарська взаємодія або вроджений подовжений інтервал QT)

Абревіатури: АЛТ: аланінтрансаміназа; АСТ: аспартаттрансаміназа; GERX: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; СПК: синдром подразненого кишківника; MAO: інгібітори моноаміноксидази; мкг: мікрограми; мг: міліграми; хв: хвилина; мл: мілілітри.

## Додаток J: Поведінкові медико-санітарні втручання при ХМХ

Клас	Втручання	Опис
Когнітивно-поведінкова терапія	Традиційна когнітивно-поведінкова терапія	Когнітивно-поведінкова терапія є проблемно-орієнтованою стратегією. Вона зосереджена на актуальних проблемах і пошуку їх вирішення. Наприклад, на відміну від психоаналізу, вона не займається переважно минулим. Когнітивно-поведінкову терапію більше зосереджено на поточних проблемах. Традиційна КПТ переважно стосується виявлення та зміни поточних тривожних моделей думок і поведінки. (109)
	Поведінкову терапію, засновано на прийнятті	Поведінкову терапію, засновано на прийнятті, розроблено на основі теорії, згідно з якою генералізований тривожний розлад підтримується через реактивні та гармонійні відносини з внутрішніми переживаннями і тенденцією до уникнення досвіду та поведінкових обмежень. Поведінкову терапію, засновано на прийнятті, спеціально спрямовано на ці елементи. Лікування спрямоване не на усунення занепокоєння, а скоріше на зменшення дистресу та перешкод, пов'язаних із цією когнітивною діяльністю. (110)
Терапія, заснована на усвідомленості	Зниження стресу на основі уважності	Терапію зниження стресу, засновано на уважності, є медитативною терапією. Хоча спершу її було розроблено для боротьби зі стресом, використовується для лікування різноманітних захворювань. Використовує медитацію усвідомленості, щоб полегшити страждання, пов'язані з фізичними, психосоматичними та психічними розладами. (111)
	Тренінг з медитації	Навчання усвідомленню медитації, як правило, проводиться впродовж восьми тижнів і передбачає комплексний підхід до медитації, згідно з яким усвідомленість є невід'ємною частиною програми, але не є єдиною метою програми. На додаток до уважності, тренінг з медитації містить практики, яких традиційно дотримуються фахівці з медитації, включаючи техніки, спрямовані на виховання щедрості, терпіння та співчуття. Навчання усвідомленню медитації також включає методи, які заохочують учасника досліджувати та прийти до розуміння складних понять, таких як непостійність і порожнеча. (112)
	Когнітивна терапія на основі уважності	Когнітивна терапія, заснована на уважності, включає елементи КПТ з MBSR у групову програму з 8 сесій. Вона зосереджується на заохоченні пацієнтів прийняти новий спосіб буття та ставлення до своїх думок і почуттів, при цьому мало акцентуючись на зміні або виклику конкретних когнітивних функцій. (113)
Емоційно-фокусована терапія	Терапія емоційного усвідомлення та експресії	Терапія емоційного усвідомлення та експресії призначена для того, щоб допомогти пацієнтам пов'язувати свій біль та інші симптоми з емоційно активованими механізмами центральної нервової системи та усвідомлювати, переживати та адаптивно виражати свої емоції, спричинені нещастям, травмою чи конфліктом. (48)
	Терапія співчуття, заснована на прив'язаності	Включає вісім сесій, кожен з яких триває дві з половиною години і включає вправи на тренування усвідомленості та співчуття, такі як отримання та пропозиція співчуття друзям, особам, які вважаються проблемними, невідомим особам і самому собі. (50)
Релаксаційна терапія	Мануальна м'язова релаксація	Мануальна м'язова релаксація – це техніка слухової релаксації, яка практикується індивідуально та в тиші. Зосереджується на психонейроімунологічному зв'язку між розумом і тілом і включає керовані образи, м'язову релаксацію та дихальні вправи, а також передбачає повну участь і автономію. Вважається, що поза, пов'язана зі стресом, збільшує напругу м'язів і впливає на нервову та ендокринну системи, а також викликає ригідність м'язів і дистонічні патерни. (51)
	Функціональна релаксаційна терапія	Функціональна релаксаційна терапія – це тілесно-орієнтоване психологічне втручання, яке було визнано ефективним, зокрема, при головному болі напруги, некардіальних болях у грудях і психосоматичних астматичних захворюваннях. Згідно з Маріанною Фукс, ФР – це тілесно-орієнтована психотерапія, яка передбачає навчання пацієнта певній техніці релаксації, спрямованій на підтримку рівноваги нервової системи. (53, 114)
	Аутогенна терапія	Підхід до релаксації АТ зосереджується на розслабленні всього тіла за допомогою дихальних і релаксаційних вправ, повторення словесної формули. (54)

Клас	Втручання	Опис
<b>Техніка візуалізації</b>	Релаксаційна терапія за використання візуалізації	Релаксаційна терапія за використання візуалізації ( <i>GIR</i> ) – це когнітивне поведінкове втручання. Воно використовується для зменшення болю на основі біопсихосоціальної теорії хронічного болю. Терапія використовує кероване пізнання для підвищення концентрації та релаксації. В якості зворотного зв'язку використовуються образи, які передбачають уяву себе в приємній сцені. Словесні пропозиції подаються для створення потоку думок, які зосереджують увагу людини на уявних зорових, слухових, тактильних та / або нюхових відчуттях. ( <a href="#">115</a> )
	Символдрама	Символдрама ( <i>GAI</i> ) – тип психотерапії, який передбачає зосередження на психічних образах, щоб викликати розслаблення. Принцип, що лежить в основі <i>GAI</i> , полягає в перериванні думок, які провокують стрес, розслаблюючим зображенням, що викликає розслаблення. ( <a href="#">57</a> , <a href="#">116</a> )
<b>Клінічний гіпноз</b>	Клінічний гіпноз	Клінічний гіпноз – група методів, які використовують гіпноз для лікування станів і розладів, пов'язаних зі здоров'ям. Він припускає, що за допомогою процесів концентрації та релаксації пацієнт може змінити небажані умови та поведінку. ( <a href="#">117</a> )
<b>Психодинамічна терапія</b>	Психодинамічна терапія	Психодинамічна терапія прагне зрозуміти несвідомі процеси, які впливають на міжособистісні стосунки та повсякденне функціонування. Це допомагає людині усвідомити ці процеси, щоб вона могла змінити свої реакції та поведінку. ( <a href="#">118</a> , <a href="#">119</a> )

## Список використаної літератури

1. Evidence based practice work group charter: U.S. Department of Veterans Affairs/Department of Defense Health Executive Committee (HEC); [updated January 9, 2017]. Available from: [www.healthquality.va.gov/documents/EvidenceBasedPracticeWGCharter123020161.pdf](http://www.healthquality.va.gov/documents/EvidenceBasedPracticeWGCharter123020161.pdf).
2. Hyams KC, Wignall FS, Roswell R. War syndromes and their evaluation: From the U.S. Civil War to the Persian Gulf War. *Ann Intern Med.* 1996;125(5):398-405. Epub 1996/09/01. doi: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00007. PubMed PMID: 8702091.
3. Jones E, Hodgins-Vermaas R, McCartney H, Everitt B, Beech C, Poynter D, et al. Post-combat syndromes from the Boer War to the Gulf War: A cluster analysis of their nature and attribution. *BMJ.* 2002;324(7333):321-4. Epub 2002/02/09. doi: 10.1136/bmj.324.7333.321. PubMed PMID: 11834557; PubMed Central PMCID: PMC65292.
4. Two definitions for chronic multisymptom illness afflicting Gulf War Veterans should guide VA treatment and research [Internet]. Institute of Medicine. 2014.
5. Greco M. The classification and nomenclature of 'medically unexplained symptoms': Conflict, performativity and critique. *Soc Sci Med.* 2012;75(12):2362-9. Epub 2012/10/10. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.09.010. PubMed PMID: 23043902.
6. Kroenke K. Physical symptom disorder: A simpler diagnostic category for somatization-spectrum conditions. *J Psychosom Res.* 2006;60(4):335-9. Epub 2006/04/04. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.01.022. PubMed PMID: 16581354.
7. Johansen ML, Risor MB. What is the problem with medically unexplained symptoms for GPs? A meta-synthesis of qualitative studies. *Patient Educ Couns.* 2017;100(4):647-54. Epub 2016/11/30. doi: 10.1016/j.pec.2016.11.015. PubMed PMID: 27894609.
8. Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G, Thompson WW, Robin L, Washko RM, et al. Chronic multisymptom illness affecting Air Force Veterans of the Gulf War. *JAMA.* 1998;280(11):981-8. Epub 1998/09/28. doi: 10.1001/jama.280.11.981. PubMed PMID: 9749480.
9. Steele L. Prevalence and patterns of Gulf War Illness in Kansas Veterans: Association of symptoms with characteristics of person, place, and time of military service. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):992-1002. Epub 2000/11/25. doi: 10.1093/aje/152.10.992. PubMed PMID: 11092441.
10. Institute of Medicine. Chronic multisymptom illness in Gulf War Veterans: Case definitions reexamined. Washington, DC: The National Academies Press; 2014. 130 p.
11. U.S. Government Accountability Office. Gulf War Illness: Improvements needed for VA to better understand, process, and communicate decisions on claims. GAO-17-511. 2017.
12. McAndrew LM, Helmer DA, Phillips LA, Chandler HK, Ray K, Quigley KS. Iraq and Afghanistan Veterans report symptoms consistent with chronic multisymptom illness one year after deployment. *J Rehabil Res Dev.* 2016; 53(1):59-70. Epub 2016/03/24. doi: 10.1682/jrrd.2014.10.0255. PubMed PMID: 27006173.
13. Porter B, Long K, Rull RP, Dursa EK. Prevalence of chronic multisymptom illness/Gulf War Illness over time among millennium cohort participants, 2001 to 2016. *J Occup Environ Med.* 2020;62(1):4-10. Epub 2019/10/19. doi: 10.1097/jom.0000000000001716. PubMed PMID: 31626064.
14. Mohanty AF, McAndrew LM, Helmer D, Samore MH, Gundlapalli AV. Chronic multisymptom illness among Iraq/Afghanistan-deployed US Veterans and their healthcare utilization within the Veterans Health Administration. *J Gen Intern Med.* 2018;33(9):1419-22. Epub 2018/05/26. doi: 10.1007/s11606-018-4479-6. PubMed PMID: 29797218; PubMed Central PMCID: PMC6109005.
15. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(16):279-87. Epub 2015/05/06. doi: 10.3238/arztebl.2015.0279. PubMed PMID: 25939319; PubMed Central PMCID: PMC4442550.
16. U.S. Department of Veteran Affairs, Department of Defense. Guideline for guidelines: Veterans Health Administration, Office of Quality & Performance, Evidence Review Subgroup; 2019 [updated January 29, 2019]. Available from: <http://www.healthquality.va.gov/policy/index.asp>.
17. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *JAMA.* 2013;309(2):139-40. Epub 2013/01/10. doi: 10.1001/jama.2012.156703. PubMed PMID: 23299601.

18. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE Guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35. Epub 2013/04/11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003. PubMed PMID: 23570745.
19. Andrews JC, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25. Epub 2013/01/15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013. PubMed PMID: 23312392.
20. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement. *Health research policy and systems / BioMed Central*. 2006;4:22. Epub 2006/12/07. doi: 10.1186/1478-4505-4-22. PubMed PMID: 17147811; PubMed Central PMCID: PMC1697808.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE Guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):395-400. Epub 2011/01/05. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. PubMed PMID: 21194891.
22. Newberry SJ, Ahmadzai N, Motala A, Tsertsvadze A, Maglione M, Ansari MT, et al. AHRQ methods for effective health care. Surveillance and identification of signals for updating systematic reviews: Implementation and early experience. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
23. U.S. Preventive Services Task Force. Standards for guideline development. June 2018.
24. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2012.
25. Martinez Garcia L, McFarlane E, Barnes S, Sanabria AJ, Alonso-Coello P, Alderson P. Updated recommendations: An assessment of NICE clinical guidelines. *Implementation science : IS*. 2014;9:72. Epub 2014/06/13. doi: 10.1186/1748-5908-9-72. PubMed PMID: 24919856; PubMed Central PMCID: PMC1697808.
26. Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
27. Robinson JH, Callister LC, Berry JA, Dearing KA. Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2008;20(12):600-Epub 2009/01/06. doi: 10.1111/j.1745-7599.2008.00360.x. PubMed PMID: 19120591.
28. Stewart M, Brown JB, Donner A, McWhinney IR, Oates J, Weston WW, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract*. 2000;49(9):796-804. Epub 2000/10/14. PubMed PMID: 11032203.
29. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. Washington, DC: The National Academies Press, 2001.
30. Society for Medical Decision Making Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Proposal for clinical algorithm standards. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1992;12(2):149-54. Epub 1992/04/01. PubMed PMID: 1573982.
31. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers-United States, 1999-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(43):1487-92. Epub 2011/11/04. PubMed PMID: 22048730.
32. Golier JA, Caramanica K, Michaelides AC, Makotkine I, Schmeidler J, Harvey PD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of mifepristone in Gulf War Veterans with chronic multisymptom illness. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;64:22-30. Epub 2015/11/26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.001. PubMed PMID: 26600007.
33. Donta ST, Clauw DJ, Engel CC, Jr., Guarino P, Peduzzi P, Williams DA, et al. Cognitive behavioral therapy and aerobic exercise for Gulf War Veterans' illnesses: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(11):1396-404. Epub 2003/03/15. doi: 10.1001/jama.289.11.1396. PubMed PMID: 12636462.
34. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(2):242-60. Epub 2017/10/07. doi: 10.1002/ejp.1121. PubMed PMID: 28984402.

35. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:142-52. Epub 2016/11/22. doi: 10.1016/j.cpr.2016.11.001. PubMed PMID: 27870997.
36. Li L, Xiong L, Zhang S, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2014;77(1):1-12. Epub 2014/06/11. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.03.006. PubMed PMID: 24913335.
37. Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162(12):841-50. Epub 2015/06/16. doi: 10.7326/m15-0114. PubMed PMID: 26075755.
38. Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H. Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom*. 2015;84(6): 368-76. Epub 2015/09/25. doi: 10.1159/000438867. PubMed PMID: 26402868.
39. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018;212(2):112-8. Epub 2018/02/14. doi: 10.1192/bjp.2017.22. PubMed PMID: 29436329.
40. Pérez-Aranda A, Feliu-Soler A, Montero-Marín J, García-Campayo J, Andrés-Rodríguez L, Borràs X, et al. A randomized controlled efficacy trial of mindfulness-based stress reduction compared with an active control group and usual care for fibromyalgia: The EUDAIMON study. *Pain*. 2019;160(11):2508-23. Epub 2019/07/30. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001655. PubMed PMID: 31356450.
41. Van Gordon W, Shonin E, Dunn TJ, Garcia-Campayo J, Griffiths MD. Meditation awareness training for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Br J Health Psychol*. 2017;22(1):186-206. Epub 2016/11/26. doi: 10.1111/bjhp.12224. PubMed PMID: 27885763.
42. Henrich JF, Gjelsvik B, Surawy C, Evans E, Martin M. A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy for women with irritable bowel syndrome-effects and mechanisms. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88(4): 295-310. Epub 2020/03/07. doi: 10.1037/ccp0000483. PubMed PMID: 32134291.
43. Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71834. Epub 2013/08/31. doi: 10.1371/journal.pone.0071834. PubMed PMID: 23990997; PubMed Central PMCID: PMC3753315.
44. Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, Hipp A, Giel KE, Enck P, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: An exploratory pilot study. *J Psychosom Res*. 2017;93:6-13. Epub 2017/01/22. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.11.014. PubMed PMID: 28107894.
45. Reneau M. Heart rate variability biofeedback to treat fibromyalgia: An integrative literature review. *Pain Manag Nurs*. 2020;21(3):225-32. Epub 2019/09/11. doi: 10.1016/j.pmn.2019.08.001. PubMed PMID: 31501080.
46. Goldenberg JZ, Brignall M, Hamilton M, Beardsley J, Batson RD, Hawrelak J, et al. Biofeedback for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). Epub 2019/11/13. doi: 10.1002/14651858.CD012530.pub2. PubMed PMID: 31713856; PubMed Central PMCID: PMC6848969.
47. Clar C, Tsertsvadze A, Court R, Hundt GL, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness of manual therapy for the management of musculoskeletal and non-musculoskeletal conditions: Systematic review and update of UK evidence report. *Chiropr Man Therap*. 2014;22(1):12. Epub 2014/04/01. doi: 10.1186/2045-709x-22-12. PubMed PMID: 24679336; PubMed Central PMCID: PMC3997823.
48. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, Kidwell KM, Harte SE, Clauw DJ, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: A cluster-randomized controlled trial. *Pain*. 2017;158(12):2354-63. Epub 2017/08/11. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001036. PubMed PMID: 28796118; PubMed Central PMCID: PMC5680092.
49. Thakur ER, Holmes HJ, Lockhart NA, Carty JN, Ziadni MS, Doherty HK, et al. Emotional awareness and expression training improves irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12). Epub 2017/06/24. doi: 10.1111/nmo.13143. PubMed PMID: 28643436; PubMed Central PMCID: PMC5690851.

50. Montero-Marín J, Navarro-Gil M, Puebla-Guedea M, Luciano JV, Van Gordon W, Shonin E, et al. Efficacy of "attachment-based compassion therapy" in the treatment of fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Front Psychiatry*. 2017;8:307. Epub 2018/02/02. doi: 10.3389/fpsy.2017.00307. PubMed PMID: 29387020; PubMed Central PMCID: PMC5775966.
51. Amirova A, Cropley M, Theadom A. The effectiveness of the Mitchell Method Relaxation Technique for the treatment of fibromyalgia symptoms: A three-arm randomized controlled trial. *International Journal of Stress Management*. 2017;24(1).
52. Tomas-Carus P, Branco JC, Raimundo A, Parraca JA, Batalha N, Biehl-Printes C. Breathing exercises must be a real and effective intervention to consider in women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2018;24(8):825-32. Epub 2018/04/14. doi: 10.1089/acm.2017.0335. PubMed PMID: 29653069.
53. Lahmann C, Röhricht F, Sauer N, Noll-Hussong M, Ronel J, Henrich G, et al. Functional relaxation as complementary therapy in irritable bowel syndrome: A randomized, controlled clinical trial. *J Altern Complement Med*. 2010;16(1):47-52. Epub 2010/01/13. doi: 10.1089/acm.2009.0084. PubMed PMID: 20064018.
54. Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, et al. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(3):189-98. Epub 2009/12/10. doi: 10.1007/s10484-009-9125-y. PubMed PMID: 19997775.
55. Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Fernandez-Martinez E. Benefits of a home treatment program using guided imagery relaxation based on audio recordings for people with fibromyalgia. *Holist Nurs Pract*. 2019; 33(2):111-20. Epub 2019/02/13. doi: 10.1097/hnp.0000000000000317. PubMed PMID: 30747780.
56. Zech N, Hansen E, Bernardy K, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2017;21(2): 217-27. Epub 2016/11/30. doi: 10.1002/ejp.933. PubMed PMID: 27896907.
57. Boltin D, Sahar N, Gil E, Aizic S, Hod K, Levi-Drummer R, et al. Gut-directed guided affective imagery as an adjunct to dietary modification in irritable bowel syndrome. *J Health Psychol*. 2015;20(6):712-20. Epub 2015/06/03. doi: 10.1177/1359105315573450. PubMed PMID: 26032788.
58. Shahbazi K, Solati K, Hasanpour-Dehkordi A. Comparison of hypnotherapy and standard medical treatment alone on quality of life in patients with irritable bowel syndrome: A randomized control trial. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):OC01-4. Epub 2016/07/21. doi: 10.7860/jcdr/2016/17631.7713. PubMed PMID: 27437261; PubMed Central PMCID: PMC4948437.
59. Phillips-Moore JS, Talley NJ, Jones MP. The mind-body connection in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial of hypnotherapy as a treatment. *Health Psychol Open*. 2015;2(1):2055102914564583. Epub 2015/01/28. doi: 10.1177/2055102914564583. PubMed PMID: 28070348; PubMed Central PMCID: PMC5193306.
60. Schaefert R, Klose P, Moser G, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014;76(5):389-98. Epub 2014/06/06. doi: 10.1097/psy.000000000000039. PubMed PMID: 24901382.
61. Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Häuser W. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD012708. Epub 2018/08/07. doi: 10.1002/14651858.CD012708.pub2. PubMed PMID: 30080242; PubMed Central PMCID: PMC513659.
62. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(7).
63. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD011735. Epub 2015/06/06. doi: 10.1002/14651858.cd011735. PubMed PMID: 26046493; PubMed Central PMCID: PMC4755337.
64. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: Network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):955-62. Epub 2012/06/29. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201249. PubMed PMID: 22739992.

65. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD010292. Epub 2018/03/01. doi: 10.1002/14651858.CD010292.pub2. PubMed PMID: 29489029; PubMed Central PMCID: PMC5846183.
66. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD012188. Epub 2017/01/04. doi: 10.1002/14651858.CD012188.pub2. PubMed PMID: 28045473; PubMed Central PMCID: PMC6465053.
67. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD011790. Epub 2016/09/30. doi: 10.1002/14651858.CD011790.pub2. PubMed PMID: 27684492; PubMed Central PMCID: PMC6457745.
68. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD012332. Epub 2017/03/30. doi: 10.1002/14651858.CD012332.pub2. PubMed PMID: 28349517; PubMed Central PMCID: PMC6464559.
69. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(2):98-110. Epub 2015/11/13. doi: 10.1016/j.adaj.2015.07.020. PubMed PMID: 26562732.
70. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD001980. Epub 2015/04/10. doi: 10.1002/14651858.CD001980.pub3. PubMed PMID: 25856658.
71. Zhou C, Zhao E, Li Y, Jia Y, Li F. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(2):e13461. Epub 2018/09/21. doi: 10.1111/nmo.13461. PubMed PMID: 30232834.
72. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ.* 2018;360:k851. Epub 2018/03/23. doi: 10.1136/bmj.k851. PubMed PMID: 29563100; PubMed Central PMCID: PMC5861462.
73. Maddali Bongli S, Paoletti G, Calà M, Del Rosso A, El Aoufy K, Mikhaylova S. Efficacy of rehabilitation with tai ji quan in an Italian cohort of patients with fibromyalgia syndrome. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;24:109-15. Epub 2016/08/10. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.05.010. PubMed PMID: 27502810.
74. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: A meta-analysis. *J Pain Res.* 2013;6:247-60. Epub 2013/04/10. doi: 10.2147/jpr.s32297. PubMed PMID: 23569397; PubMed Central PMCID: PMC3616139.
75. Wong A, Figueroa A, Sanchez-Gonzalez MA, Son WM, Chernykh O, Park SY. Effectiveness of tai chi on cardiac autonomic function and symptomatology in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *J Aging Phys Act.* 2018;26(2):214-21. Epub 2017/06/29. doi: 10.1123/japa.2017-0038. PubMed PMID: 28657825.
76. Zhang XC, Chen H, Xu WT, Song YY, Gu YH, Ni GX. Acupuncture therapy for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2019;12:527-42. Epub 2019/02/23. doi: 10.2147/jpr.s186227. PubMed PMID: 30787631; PubMed Central PMCID: PMC6365227.
77. Garrido-Ardila EM, González-López-Arza MV, Jiménez-Palomares M, García-Nogales A, Rodríguez-Mansilla J. Effectiveness of acupuncture vs. core stability training in balance and functional capacity of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(5):630-45. Epub 2020/03/25. doi: 10.1177/0269215520911992. PubMed PMID: 32204612.
78. Wang T, Xu C, Pan K, Xiong H. Acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome in traditional Chinese medicine: A systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):163. Epub 2017/03/25. doi: 10.1186/s12906-017-1647-x. PubMed PMID: 28335756; PubMed Central PMCID: PMC5363012.
79. Zheng H, Chen R, Zhao X, Li G, Liang Y, Zhang H, et al. Comparison between the effects of acupuncture relative to other controls on irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Pain Res Manag.* 2019;2019:2871505. Epub 2019/12/10. doi: 10.1155/2019/2871505. PubMed PMID: 31814859; PubMed Central PMCID: PMC6877908.

80. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2015;20(2):257-64. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.math.2014.09.003. PubMed PMID: 25457196.
81. Field T. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;24:19-31. Epub 2016/08/10. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.04.005. PubMed PMID: 27502797; PubMed Central PMCID: PMC5564319.
82. U.S. Department of Veterans Affairs. Massage therapy in VA - fact sheet. U.S. Department of Veterans Affairs, Office of Public Health; 2020.
83. TRICARE. List of covered services: Massage 2020 [October 3, 2020]. Available from: <https://www.tricare.mil/CoveredServices/IsItCovered/Massage?p=1>.
84. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Granero-Molina J, Aguilera-Manrique G, Quesada-Rubio JM, Moreno-Lorenzo C. Benefits of massage-myofascial release therapy on pain, anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:561753. Epub 2011/01/15. doi: 10.1155/2011/561753. PubMed PMID: 21234327; PubMed Central PMCID: PMC3018656.
85. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Arroyo-Morales M, Saavedra-Hernández M, Fernández-Sola C, Moreno-Lorenzo C. Effects of myofascial release techniques on pain, physical function, and postural stability in patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011;25(9):800-13. Epub 2011/06/16. doi: 10.1177/0269215511399476. PubMed PMID: 21673013.
86. Kerr K, Morse G, Graves D, Zuo F, Lipowicz A, Carpenter DO. A detoxification intervention for Gulf War Illness: A pilot randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21). Epub 2019/10/31. doi: 10.3390/ijerph16214143. PubMed PMID: 31661809; PubMed Central PMCID: PMC6862571.
87. Peters S, Stanley I, Rose M, Kaney S, Salmon P. A randomized controlled trial of group aerobic exercise in primary care patients with persistent, unexplained physical symptoms. *Fam Pract.* 2002;19(6):665-74. Epub 2002/11/14. doi: 10.1093/fampra/19.6.665. PubMed PMID: 12429672.
88. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: Part 1. *Phys Ther.* 2008; 88(7):857-71. Epub 2008/05/24. doi: 10.2522/ptj.20070200. PubMed PMID: 18497301.
89. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(2):117-31. Epub 2019/12/21. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30324-3. PubMed PMID: 31859183.
90. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0127815. Epub 2015/08/08. doi: 10.1371/journal.pone.0127815. PubMed PMID: 26252008; PubMed Central PMCID: PMC4529302.
91. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-C agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):329-38. Epub 2018/01/31. doi: 10.1038/ajg.2017.495. PubMed PMID: 29380823; PubMed Central PMCID: PMC7213047.
92. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):499-509. Epub 2013/12/20. doi: 10.1111/nmo.12292. PubMed PMID: 24351035.
93. Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4):456-68. Epub 2016/04/06. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.015. PubMed PMID: 27046523.
94. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea або mixed stool pattern: Systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2020;69(1):74-82. Epub 2019/04/19. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160. PubMed PMID: 30996042.

95. Nagarajan N, Morden A, Bischof D, King EA, Kosztowski M, Wick EC, et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(9):1002-10. Epub 2015/07/07. doi: 10.1097/meg.0000000000000425. PubMed PMID: 26148247.
96. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2003;124(2):303-17. Epub 2003/01/31. doi: 10.1053/gast.2003.50055. PubMed PMID: 12557136.
97. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;100(2):450-7. Epub 1991/02/01. doi: 10.1016/0016-5085(91)90215-7. PubMed PMID: 1985041.
98. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Quartero AO. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006442. Epub 2009/01/23. doi: 10.1002/14651858.CD006442.pub2. PubMed PMID: 19160286.
99. Shapiro DA, Rees A, Barkham M, Hardy G, Reynolds S, Startup M. Effects of treatment duration and severity of depression on the maintenance of gains after cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63(3):378-87. Epub 1995/06/01. doi: 10.1037//0022-006x.63.3. 378. PubMed PMID: 7608350.
100. Svedlund J, Sjödin I, Ottosson JO, Dotevall G. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet*. 1983;2(8350):589-92. Epub 1983/09/10. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90678-5. PubMed PMID: 6136745.
101. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA, Mariutto E, Heller A. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2015;56(3):242-53. Epub 2015/02/11. doi: 10.1016/j.psym.2014.12.003. PubMed PMID: 25660434.
102. Montoya JG, Anderson JN, Adolphs DL, Bateman L, Klimas NG, Levine SM, et al. KPAX 002 as a treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A prospective, randomized trial. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(3):2890-900. Epub 2018/03/15.
103. Kariisa M, Scholl L, Wilson N, Seth P, Hoots B. Drug overdose deaths involving cocaine and psychostimulants with abuse potential - United States, 2003-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(17):388-95. Epub 2019/05/03. doi: 10.15585/mmwr.mm6817a3. PubMed PMID: 31048676; PubMed Central PMCID: PMC6541315.
104. FDA. Medication Guide Ritalin. 2013.
105. Institute of Medicine. Chronic multisymptom illness in Gulf War Veterans: Case definitions reexamined. Washington, DC: The National Academies Press; 2014.
106. National Institutes of Health. NINDS Common Data Elements 2020 [December 16, 2020]. Available from: <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/>.
107. Congressionally Directed Medical Research Programs. GWI Common Data Elements initiative: Department of Defense; 2019 [December 16, 2020]. Available from: [https://cdmrp.army.mil/gwirp/research\\_highlights/19gwi\\_cde\\_initiative\\_highlight.aspx](https://cdmrp.army.mil/gwirp/research_highlights/19gwi_cde_initiative_highlight.aspx).
108. Agency for Health Research and Quality. The effective health care program stakeholder guide Appendix C: Research questions & PICO(TS) 2011. Available from: <https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/stakeholderguide/appendixc.html>.
109. InformedHealth.org. Cognitive behavioral therapy. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006 September 8, 2016.
110. Zargar F, Farid AA, Atef-Vahid MK, Afshar H, Omidi A. Comparing the effectiveness of acceptance-based behavior therapy and applied relaxation on acceptance of internal experiences, engagement in valued actions and quality of life in generalized anxiety disorder. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):118-22. Epub 2013/08/06. PubMed PMID: 23914213; PubMed Central PMCID: PMC3724371.
111. Niazi AK, Niazi SK. Mindfulness-based stress reduction: A non-pharmacological approach for chronic illnesses. *N Am J Med Sci*. 2011;3(1):20-3. Epub 2011/01/01. doi: 10.4297/najms.2011.320. PubMed PMID: 22540058; PubMed Central PMCID: PMC3336928.

112. Shonin E, Van Gordon W, Griffiths MD. Meditation awareness training (MAT) for improved psychological well-being: A qualitative examination of participant experiences. *J Relig Health*. 2014;53(3):849-63. Epub 2013/02/05. doi: 10.1007/s10943-013-9679-0. PubMed PMID: 23377964.
113. Sipe WE, Eisendrath SJ. Mindfulness-based cognitive therapy: Theory and practice. *Can J Psychiatry*. 2012;57(2):63-9. Epub 2012/02/22. doi: 10.1177/070674371205700202. PubMed PMID: 22340145.
114. Loew TH, Tritt K, Siegfried W, Bohmann H, Martus P, Hahn EG. Efficacy of 'functional relaxation' in comparison to terbutaline and a 'placebo relaxation' method in patients with acute asthma. A randomized, prospective, placebo-controlled, crossover experimental investigation. *Psychother Psychosom*. 2001;70(3):151-7. Epub 2001/05/08. doi: 10.1159/000056241. PubMed PMID: 11340417.
115. Baird CL, Murawski MM, Wu J. Efficacy of guided imagery with relaxation for osteoarthritis symptoms and medication intake. *Pain Manag Nurs*. 2010;11(1):56-65. Epub 2010/03/09. doi: 10.1016/j.pmn.2009.04.002. PubMed PMID: 20207328.
116. Eller LS. Guided imagery interventions for symptom management. *Annu Rev Nurs Res*. 1999;17:57-84. Epub 1999/07/27. PubMed PMID: 10418653.
117. Riera R, Braga VL, Rocha L, Bernardo DD, Andrade LAF, Hsu JC, et al. What do Cochrane systematic reviews say about new practices on integrative medicine? *Sao Paulo Med J*. 2018;136(3):251-61. Epub 2018/06/28. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0172170418. PubMed PMID: 29947699.
118. de Maat S, de Jonghe F, Schoevers R, Dekker J. The effectiveness of long-term psychoanalytic therapy: A systematic review of empirical studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(1):1-23. Epub 2009/02/12. doi: 10.1080/10673220902742476. PubMed PMID: 19205963.
119. Sankar A, Melin A, Lorenzetti V, Horton P, Costafreda SG, Fu CHY. A systematic review and meta-analysis of the neural correlates of psychological therapies in major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;279:31-9. Epub 2018/08/07. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.07.002. PubMed PMID: 30081291.