



Комбінація в одній таблетці,  
що робить амлодипін кращим<sup>1, 2</sup>



ТРИ компоненти, ТРИ дози,  
ЄВРОПЕЙСЬКА якість<sup>3</sup>



**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Валодіп**

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану. **Лікарська форма:** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцевих каналів. Код АТХ С09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Побічні реакції, що раніше спостерігалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не спостерігалися у ході проведення клінічних досліджень або в післяреєстраційний період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну: часто – бльовання, нечасто – алопеція, порушення у роботі кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, підвищення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична нейропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення функції нирок, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення вмісту азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткової хвороба. **Виробник:** КРКА, д. д., Ново место, Словенія/КРКА, d. d., Novo mesto, Slovenia. З усіх питань на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, а/с 42. Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

Посилання: 1. Tung YC, Lin YS, Wu LS, Chang CJ, Chu PH. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015 Jan;17(1):51-8. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Валодіп. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ко-Валодіп.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ  
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ко-Валодіп**

**Склад:** діюча речовина: амлодипін у вигляді амлодипіну бесилату, валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлортіазид. Код АТХ С09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Порушення функції печінки, білірний цироз або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** З боку метаболізму і живлення – гіпокаліємія, з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакіурія, загальні порушення – слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Перед терапією лікарським засобом Ко-Валодіп стан пацієнта слід контролювати незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіпу повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни лікарського засобу. Максимальна рекомендована доза препарату амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в той самий час доби, бажано вранці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д. д., Ново место, Словенія/КРКА, d. d., Novo mesto, Slovenia. З усіх питань на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, а/с 42. Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

UA-2023-10, Ukraine





Л.А. Міщенко, д.м.н., завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

# Фіксовані комбінації на основі валсартану: докази клінічної ефективності та переваги поза межами контролю артеріального тиску



Л.А. Міщенко

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є простим, але й водночас складним завданням. Загальні принципи терапії цього найпоширенішого неінфекційного захворювання спрощені до алгоритмів, зручних для використання лікарями-інтерністами. Проте рівень контролю АГ залишається незадовільним навіть у країнах із високим рівнем соціально-економічного розвитку, де він сягає 50-60% пацієнтів із цільовим рівнем артеріального тиску (АТ). Значно гіршою є ситуація в країнах з обмеженими ресурсами. Так, в Україні, за даними епідеміологічного дослідження STEPS, проведеного під егідою та за методологією Всесвітньої організації охорони здоров'я ще до початку воєнного конфлікту, лише 13% від загалу пацієнтів з АГ мали АТ <140/90 мм рт. ст.

Постає закономірне запитання: чому так складно досягти та утримати цільовий АТ? У пошуках відповіді варто зосередитися на проблемах, які стосуються двох учасників процесу – лікаря та пацієнта. Лікарська інерція здебільшого перешкоджає призначенню ефективної антигіпертензивної терапії (АГТ), прописаної у сучасних настановах із лікування АГ. В оприлюдненому в червні 2023 р. проєкті настанови Європейського товариства гіпертензії (ESH) вкотре наголошується на використанні подвійної терапії у вигляді фіксованої комбінації (ФК) зі старту лікування для переважної більшості пацієнтів. Водночас зазначається, що така тактика дозволяє досягти ефективного контролю АТ орієнтовно в 60% хворих з АГ, а інтенсифікація терапії в інших 40% із використанням потрійної ФК надасть сумарний результат у 90% ефективного контролю АГ на популяційному рівні.

Натомість варто пам'ятати і про другого учасника процесу – пацієнта, який має повністю дотримуватися призначеного лікування й робити це впродовж невизначено тривалого часу, тобто йдеться про прихильність до терапії та її постійність. На перший погляд здається, що це ідентичні терміни. Однак прихильність відображає те, якою мірою поведінка пацієнта (прийом ліків, дотримання заходів зміни способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям лікаря. Постійність описує термін застосування тривалої терапії, а також відображає тривалість прийому ліків упродовж загального часу лікування. Ці дві складові значною мірою визначають успіх у досягненні та утриманні цільового АТ, тому впродовж останнього десятиліття вони є предметом численних досліджень. На сьогодні встановлено, що прихильність та постійність лікування залежать від значної кількості факторів, які можна систематизувати в певні категорії: соціально-економічні й демографічні; залежні від системи охорони здоров'я; пов'язані з лікарем; пов'язані з пацієнтом; асоційовані з особливостями лікування (Choudhry N.K., 2021).

Очевидно, що лікарські компетенції у питанні покращення прихильності хворого до лікування обмежені можливостями впливу на 3 останні групи факторів – пов'язаних безпосередньо з лікарем, лікуванням і пацієнтом.

Водночас важливо зазначити, що ми маємо універсальний та доступний інструмент покращення прихильності до лікування, зумовлений тактикою застосування антигіпертензивних препаратів і водночас пов'язаний з подоланням лікарської інерції, покращенням прихильності пацієнтів. Йдеться про використання ФК антигіпертензивних препаратів. Якщо пригадати історію розвитку АГТ, ФК успішно застосовуються впродовж останніх 50 років. На початку їхня кількість та варіативність компонентів була вельми обмеженою і складалася переважно з діуретика, вазодилататора і препарату центральної дії, проте наразі представлено широкий вибір подвійних й потрійних ФК антигіпертензивних препаратів, крім того, спостерігається впевнений їх розвиток (аж до розширення лінійки поліпілів). Отже, сьогодні існує потужний потенціал поліпшення результатів лікування пацієнтів з АГ завдяки простому розширенню – використанню подвійних (особливо потрійних) ФК.

Цей огляд присвячено висвітленню результатів дослідження VICTORY II, під час проведення якого вивчали ефективність та безпеку ФК, створених на основі блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану – валсартан/амлодипін (Валодіп) і валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид (ГХТЗ) (Ко-Валодіп).

Завдання дослідження полягали в оцінці таких показників:

- ступінь досягнення цільових рівнів АТ;
- вплив досліджуваної терапії на динаміку показників центрального (аортального) АТ, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) та індексу аугментації;
- вплив на рівень екскреції альбуміну із сечею;
- метаболічну нейтральність (глюкоза, сечова кислота, ліпідний профіль);
- зручність терапії для пацієнтів (за результатами візуальних аналогових шкал з оцінки зручності поточної АГТ);
- вплив препаратів на еректильну функцію в чоловіків;
- вплив на якість життя (за результатами анкет оцінки якості життя SF-36);
- крім того, потрібно було вивчити вплив досліджуваної терапії на функцію ендотелію.

Контингент дослідження представили пацієнтами із АГ 2 і 3 ступенів, з яких 17% взагалі не приймали антигіпертензивних препаратів, а у 83% попередня терапія виявилася неефективною. До залучення до випробування 70% хворих отримували комбінацію двох препаратів; лише в 26% це були ФК.

У групі помірної АГ лікування розпочинали з мінімальної дози ФК валсартан/амлодипін (5/80 мг), у групі тяжкої АГ – із дози 5/160 мг. У процесі лікування, яке тривало 16 тиж, дози препаратів

у складі комбінацій збільшувалися до максимально ефективної; за потреби здійснювався перехід із подвійної ФК амлодипін/валсартан на потрійну ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ. Із 60 пацієнтів з АГ 2 ступеня практично 1/3 (28%) залишилися на початковій дозі ФК валсартан/амлодипін, 50% закінчили дослідження на дозі 5/160 мг, 18% хворих досягли ефекту на максимальній дозі 10/160; лише 2 пацієнтам (3%) знадобився перехід на потрійну ФК. Із 30 пацієнтів з АГ 3 ступеня 18% залишилися на початковій дозі подвійної ФК, 54% хворих знадобилося підвищення дози подвійної ФК до максимальної 10/160, 11 пацієнтів (28%) потребували переходу на потрійну ФК – 8 хворих отримували ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ у дозі 10/160/12,5 мг і 3 хворих – у максимальній дозі 10/160/25 мг. Препаратами дослідження були Валодіп (ФК валсартан/амлодипін) і Ко-Валодіп (ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ) компанії «КРКА».

Через 16 тиж лікування продемонстровано максимально можливий ефект, про який йдеться в останній настанові ESH (2023). У загальній групі пацієнтів з АГ 2 і 3 ступенів застосування подвійної та потрійної ФК зумовило зниження систолічного/діастолічного АТ (САТ, ДАТ), що в середньому сягало 32 і 16 мм рт. ст. відповідно; цільового АТ <140/90 мм рт. ст. досягнуто в 90% пацієнтів. Варто зазначити, що такий цільовий рівень був прийнятним на момент проведення дослідження; натомість сьогодні первинною метою лікування є АТ <140/80 мм рт. ст. З урахуванням такого цільового АТ застосування навіть подвійної ФК валсартан/амлодипін було ефективним з огляду на досягнутий рівень у середньому в загальній групі дослідження та в групах із помірною і тяжкою АГ (рис. 1).

У групах з АГ 2 і 3 ступенів частка хворих із цільовим АТ становила 94 і 84% (рис. 2) на тлі абсолютного зниження САТ/ДАТ на 31/16 і 35/17 мм рт. ст. відповідно. Висока ефективність досліджуваних ФК підтвердилася і за даними амбулаторного вимірювання АТ. Цільового АТ за результатами домашнього моніторингу (<135/85 мм рт. ст.) вдалося досягти в 32% пацієнтів з АГ 2 ступеня та в 53% хворих з АГ 3 ступеня.

Завдання дослідження VICTORY II не обмежувалися рутинною оцінкою антигіпертензивної ефективності ФК валсартан/амлодипін і ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ. У його рамках вивчено динаміку показників центрального (аортального) АТ і ШППХ. Центральний АТ розглядається як точніший

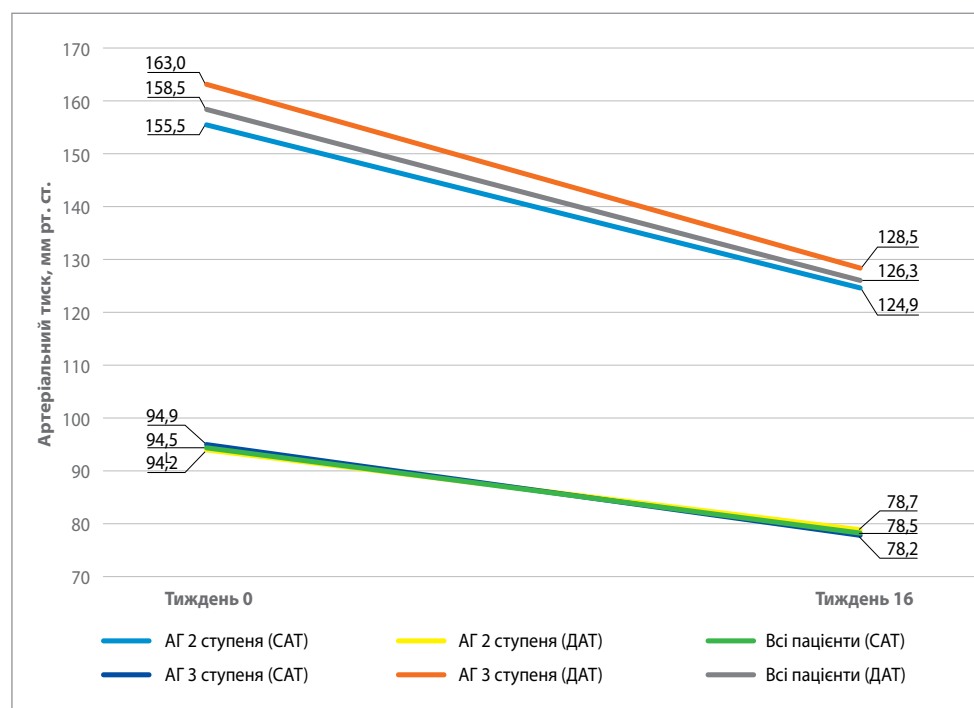


Рис. 1. САТ і ДАТ під час лікування ФК амлодипін/валсартан

Продовження на стор. 22.

Л.А. Міщенко, д.м.н., завідувачка відділу гіпертонічної хвороби,  
 ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

## Фіксовані комбінації на основі валсартану: докази клінічної ефективності та переваги поза межами контролю артеріального тиску

Продовження. Початок на стор. 21.

показник гемодинамічного навантаження на органи-мішені порівняно із плечовим АТ [3]. Крім того, встановлено, що показники центрального САТ (тісніше за показники плечового) пов'язані з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) – насамперед у пацієнтів високого ризику [4, 5]. З огляду на це здатність антигіпертензивних препаратів знижувати центральний АТ розглядається не просто як додаткова перевага, а як важливий фактор зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

У дослідженні VICTORY II мінімальне (5%) покращення показника центрального САТ спостерігали в 73% пацієнтів, залучених до підгрупи додаткового обстеження (38 осіб). Центральний САТ знизився на 16 мм рт. ст. – зі 138 до 122 мм рт. ст. Найвиразніше зниження зафіксовано в пацієнтів з АГ 3 ступеня – зі 147 до 123 мм рт. ст. У хворих з АГ 2 ступеня зниження було меншим – зі 135 до 122 мм рт. ст., що пояснюється нижчим рівнем центрального САТ на початку лікування.

Не менш важливою із прогностичного погляду є також динаміка показників ШППХ та індексу аугментації, які характеризують еластичні властивості артеріальної стінки. Каротидно-феморальна ШППХ – визнаний золотий стандарт оцінки жорсткості великих артерій; її значення >10 м/с є критерієм гіпертензивно-опосередкованого ураження артерій еластичного типу. Наявні докази свідчать про те, що збільшення артеріальної жорсткості – фактор ризику розвитку ССЗ, тому однією з вимог до сучасних антигіпертензивних препаратів поза межами їхнього безпосереднього ефекту (зниження АТ) є покращення еластичних властивостей артерій. У дослідженні VICTORY II (щонайменше 5%) покращення показників ШППХ, індексу аугментації відбулося в 57 і 67% обстежених хворих за терапії подвійною та потрійною ФК. Максимальний ефект зменшення ШППХ зафіксовано в групі пацієнтів з АГ 2 ступеня (рис. 3).

З огляду на те що багато пацієнтів, залучених до випробування VICTORY II, мали супутню та коморбідну патологію, наявність якої підвищує ризик ССЗ, важливим фрагментом було дослідження впливу ФК на основі валсартану на функціональний стан нирок. Упродовж проведення випробування рівень креатиніну крові та ШКФ не зазнавали змін; натомість лікування подвійною та потрійною ФК сприяло значному зниженню альбумінурії у 59% пацієнтів, у яких мікроальбумінурія була наявною під час первинного обстеження. Регрес до нормаальбумінурії визначався в 60 та 57% хворих з АГ 2 і 3 ступенів. Як відомо, мікроальбумінурія – це не лише ознака ураження нирок; вона також розглядається як сурогатний маркер ендотеліальної дисфункції, тому позитивна динаміка цього показника на тлі застосування

ФК на основі валсартану може опосередковано свідчити про покращення функціонального стану ендотелію під впливом лікування.

Однак висока антигіпертензивна ефективність (як і доведені плейотропні властивості застосованих комбінацій) не гарантує досягнення клінічного ефекту в разі низької прихильності пацієнтів до лікування. В цьому розрізі надзвичайно важливе завдання – оцінка переносимості та зручності терапії, що чинить безпосередній вплив на прихильність і постійність лікування. За результатами VICTORY II, переносимість оцінено як хорошу: більшість зареєстрованих небажаних явищ виявилися легкими чи помірними. Зареєстровано лише 6 випадків, які спричинили відміну препаратів дослідження (3 випадки периферичних набряків, фібриляція передсердь із пневмонією, алергічний дерматит), проте для останніх двох не було встановлено зв'язку з досліджуваним препаратом. Окрім низького ризику короткострокових побічних ефектів, важливою характеристикою антигіпертензивних препаратів є безпека їхнього тривалого застосування. Найбільше це стосується метаболічної нейтральності препаратів. Із цього погляду ФК можуть мати певні переваги, зважаючи на раціональне поєднання компонентів не лише з огляду на підвищення ефективності, а й на зниження ризику побічних ефектів. Це показово щодо зменшення частоти розвитку амлодипін-індукованих набряків при поєднанні цього БКК із блокаторами РААС. Окрім того, виражений позитивний вплив валсартану на показники вуглеводного метаболізму на тлі метаболічної нейтральності амлодипіну сприяють збереженню вуглеводного, ліпідного та пуринового балансу в разі застосування потрійної комбінації, до складу якої входить ГХТЗ. Моніторинг цих показників у дослідженні VICTORY II засвідчив метаболічну нейтральність подвійної та потрійної комбінації на основі валсартану: жодних негативних змін рівнів глюкози, сечової кислоти, калію, показників ліпідного спектра крові, а також печінкових ферментів виявлено не було.

Вельми важливий фактор прихильності до лікування в чоловіків з АГ – вплив препаратів на сексуальну функцію. В дослідженні VICTORY II продемонстровано відсутність негативного впливу ФК на основі валсартану на ерекtilьну функцію в чоловіків, яку оцінювали за опитувальником «Міжнародний індекс ерекtilьної дисфункції». Індекс не зазнав достовірних змін у процесі лікування як подвійною, так і потрійною ФК. Варто зауважити, що в 59% чоловіків у групі ФК валсартан/амлодипін і в 41% чоловіків групи амлодипін/валсартан/ГХТЗ спостерігалось покращення ерекtilьної функції, що засвідчено позитивною динамікою

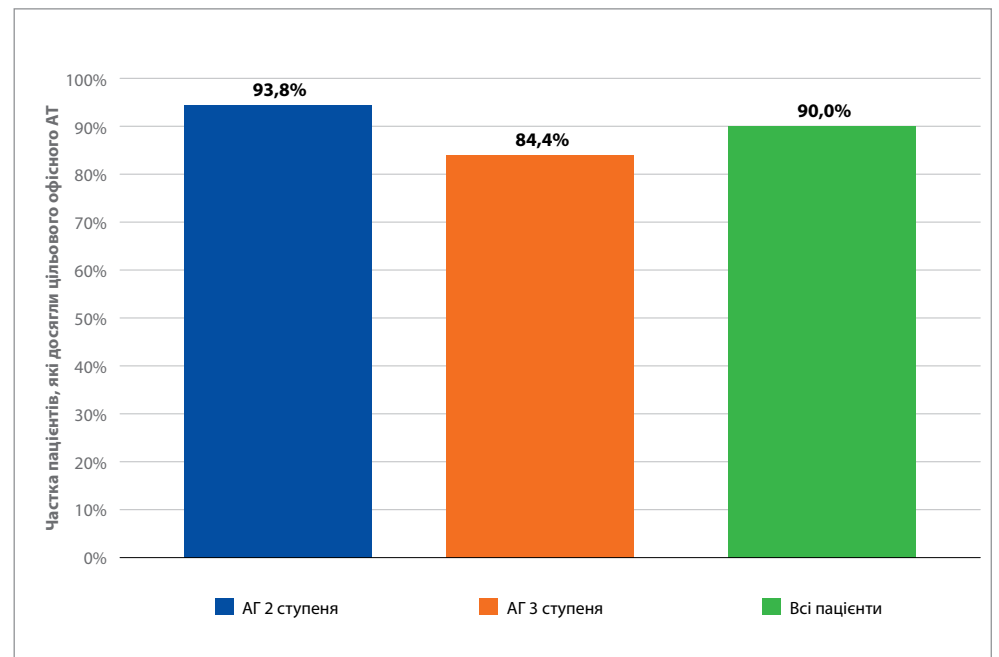


Рис. 2. Досягнення цільового АТ: САТ <140 мм рт. ст., ДАТ <90 мм рт. ст. (<85 мм рт. ст. для пацієнтів із діабетом)

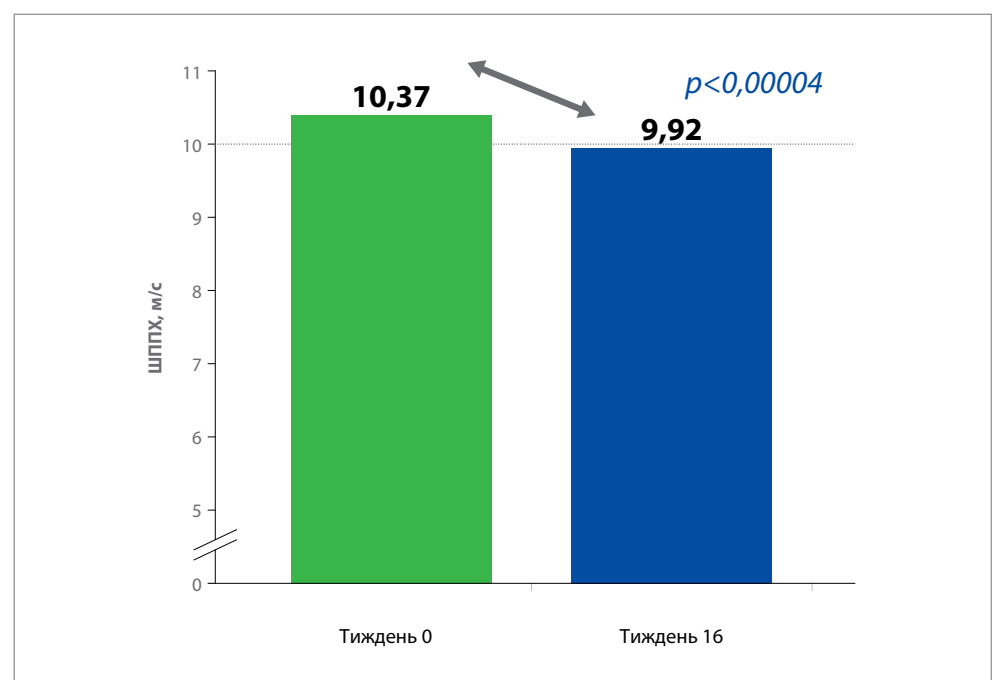


Рис. 3. ШППХ впродовж лікування ФК амлодипін/валсартан у пацієнтів з АГ 2 ступеня

індексу ерекtilьної дисфункції. Отриманий позитивний ефект АГТ переважно пов'язаний із властивостями валсартану. Це було продемонстровано в дослідженні VICTORY при застосуванні монотерапії валсартаном (Вальсакор) і його комбінації з ГХТЗ (Вальсакор Н) та знайшло підтвердження у випробуванні VICTORY II.

В дослідженні також було оцінено такий важливий для прихильності параметр, як зручність лікування. Загалом кожен другий пацієнт зазначав, що терапія ФК була зручнішою за попередню. Зручність полягала в можливості дотримуватися звичного способу життя, зменшенні кількості одночасно застосованих таблеток і кратності їхнього прийому, а також збільшенні ефективності порівняно з попередніми режимами лікування.

Висока ефективність, хороша переносимість та зручність застосування ФК на основі валсартану позитивно відобразилися на прихильності пацієнтів до терапії. За оцінкою використаних таблеток комплаєнс становив  $\approx 100\%$  у різних групах дослідження. Безумовно, такого високого показника досягнуто в т. ч. і за рахунок ретельного спостереження в умовах клінічного дослідження. Однак моніторинг пацієнтів в умовах клінічної практики сьогодні є вимогою для досягнення та утримання цільового АТ. У проекті настанови з лікування АГ ESH (2023) з'явився новий розділ Follow up, тобто подальше спостереження за пацієнтом,

де зазначається, що подальше спостереження хворих з АГ є ключовим не лише задля констатації досягнення контролю АТ, а й для підтримки модифікації способу життя, оцінки прихильності до терапії, побічних ефектів, адаптації лікування, відстеження розвитку чи змін ураження органів-мішеней, зумовлених гіпертензією.

Дизайн дослідження VICTORY II в пацієнтів з АГ 2 та 3 ступенів із застосуванням на старті терапії препарату Валодіп (амлодипін/валсартан – 5/80 і 10/160 мг) із подальшою титрацією доз АГП, а також призначення (за потреби) потрійної ФК Ко-Валодіп (амлодипін/валсартан/ГХТЗ) повністю відповідає сучасним рекомендаціям щодо лікування АГ. Через 16 тиж терапія препаратами Валодіп і Ко-Валодіп забезпечувала оптимальне зниження АТ (навіть у хворих, які раніше отримували АГТ). Поряд із надійним контролем АТ показано додаткову органопroteкцію: покращення індексу аугментації, поліпшення центрального АТ і ШППХ, позитивний вплив на рівень альбуміну в сечі, функціонального стану ендотелію. Застосування зазначеної стратегії лікування, крім ефективного контролю АТ та додаткової органопroteкції, забезпечує високу прихильність і постійність терапії за рахунок простоти лікарського режиму (1 таблетка на день), хорошої переносимості (загальна безпека, метаболічна нейтральність), покращення якості життя пацієнтів.