

Рекомендации по лечению хронической боли

Во все времена существования человечества и до сегодняшнего дня хроническая боль (ХБ) по-прежнему является значимой клинической проблемой. Около 18% населения Европы страдают ХБ различной степени тяжести. Это заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и часто приводит к инвалидизации. Существует широкий спектр как фармакологических, так и нелекарственных стратегий управления ХБ. Однако очень важно систематизировать доступные данные о методах лечения данной патологии и определить, когда и где их использовать для достижения долгосрочных результатов. С этой целью рабочая группа Шотландской межуниверситетской сети по разработке клинических руководств (SIGN, 2013) обобщила доступные данные, подготовив рекомендации по ведению лиц с ХБ для улучшения клинических исходов и качества жизни больных. В материале представлен раздел данного руководства, посвященный фармакологической терапии пациентов, страдающих ХБ.

Хроническая боль оказывает влияние не только на самих пациентов, но и на членов их семей, а также ассоциируется со значительными финансовыми затратами. Большинство таких больных обращаются за помощью к врачам общей практики или в центры первичной медицинской помощи. Поэтому очень важно, чтобы врачи общей практики и другие медицинские работники обладали достаточным количеством данных и всеми условиями для оказания помощи таким пациентам.

Уровни доказательности и степени рекомендаций представлены в таблице 1.

Фармакологическое лечение

Для лечения ХБ используется широкий спектр анальгетиков. Несмотря на одинаковые механизмы развития хронического болевого синдрома, существует значительная разница в реакции пациентов на обезболивание с точки зрения как эффективности, так и переносимости. Кроме того, имеются доказательства того, что вариации в ответах на прием наркотических средств (например, опиоидов) связаны с генетическими факторами (Mogil, 2012). Поэтому если пациент не в состоянии терпеть боль, или препарат обезболивает недостаточно, целесообразно рассмотреть другое лекарственное средство того же класса.

Данную рекомендацию важно учитывать, когда применяется препарат, терапевтическая доза которого требует титрования. Так, если при использовании медикамента отсутствует ответ на лечение в течение 2-4 недель после достижения терапевтической дозы, пациент вряд ли ответит на него в дальнейшем. В связи с этим неотъемлемыми компонентами успешного лечения являются регулярная переоценка состояния больного и прекращение приема препарата, который не дает эффекта.

По причине наличия сложных нейробиологических механизмов боли существуют научно обоснованные данные, поддерживающие полипрагмазию, а также сочетание анальгетиков, используемых для купирования послеоперационной боли (Dworkin, 2011). В кокрановском обзоре были представлены хорошие доказательства улучшения эффективности вследствие применения комбинаций двух препаратов у пациентов с нейропатической болью (НБ), однако уровень отказов от приема в связи с побочными эффектами был высоким (Charapto, 2012).

Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций

Уровни доказательности	
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно выполненные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества когортных испытаний или исследований случай/контроль Систематические обзоры высокого качества когортных наблюдений или исследований случай/контроль с очень низким риском предвзятости или помех и высокой вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные когортные наблюдения или исследования случай/контроль с низким риском предвзятости или помех и умеренной вероятностью причинно-следственной связи
2–	Когортные испытания или исследования случай/контроль с высоким риском предвзятости или помех и значительным риском отсутствия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев
4	Экспертное мнение
Степени рекомендаций	
A	Как минимум, один метаанализ, систематический обзор или РКИ с уровнем доказательности 1++, непосредственная применимость в целевой группе <i>или</i> Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 1++, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов
B	Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 2++, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов <i>или</i> Экстраполированные доказательства исследований с уровнем доказательности 1++ или 1+
C	Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 2+, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов <i>или</i> Экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательности 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4 <i>или</i> Экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательности 2++
Принципы надлежащей практики	
Рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства	

Независимо от вида используемой анальгезии, необходимо регулярно проводить пересмотр и переоценку жалоб пациента, а также эффективности препарата с целью достижения хорошего результата и комплаенса.

Алгоритм ведения пациентов с НБ приведен в таблице 2.

Следует проводить осмотр пациентов, принимающих анальгетики, не реже одного раза в год, а если была выполнена замена препарата, или болевой синдром и/или лежащие в основе сопутствующие заболевания изменились, чаще (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

Неопиоидные анальгетики

Нестероидные противовоспалительные препараты

Регулярное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) сопровождается умеренным положительным эффектом у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснице по сравнению с плацебо. Не было отмечено никакой разницы в эффективности различных НПВП, а также между неселективными и селективными НПВП в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). (*Уровень доказательности 1++*)

Согласно данным систематического обзора 6 исследований, в которых сравнивали различные НПВП с парацетамолом при боли в пояснице, была отмечена положительная тенденция в пользу НПВП (общая стандартизированная разность средних (СРС) -0,21; 95% доверительный

интервал [ДИ] от -0,43 до 0,02), которая, однако, не была значимой (Roelofs, 2008). В обзоре проведенного РКИ было показано превосходство НПВП над парацетамолом. Побочные эффекты в большей мере ассоциировались с приемом НПВП, чем парацетамола (относительный риск [ОР] 1,76; 95% ДИ 1,12-2,76). (*Уровень доказательности 1++*)

Лечение НПВП связано с более высоким риском нежелательных реакций по сравнению с плацебо (ОР 1,24; 95% ДИ 1,07-1,43) (Roelofs, 2008). Побочные эффекты были разнообразными и включали боль в животе, диарею, отеки, сухость во рту, сыпь, головокружение, головную боль и усталость (Roelofs, 2008; Chou, 2007; Kuijpers, 2011). Нежелательные явления были менее выражены при приеме НПВП с селективным ингибированием ЦОГ-2, чем традиционных НПВП (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99). (*Уровень доказательности 1++*)

При длительном приеме НПВП известными побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Новые данные также свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, инсульте и сердечной недостаточности, ассоциированных с использованием НПВП. Риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ между отдельными НПВП отличается. Наибольший риск желудочно-кишечных кровотечений/перфорации ассоциирован с неселективными НПВП с длительным периодом полураспада и медленным высвобождением действующего вещества. Самый высокий риск у пироксикама (ОР 9,94; 95% ДИ 5,99-16,50), затем у напроксена (ОР 5,57; 95% ДИ 3,94-7,87), тогда как ингибиторы ЦОГ-2, такие как целекоксиб (ОР 1,42; 95% ДИ 0,85-2,3), обладают наиболее низким риском развития подобных побочных эффектов (Gonzalez, 2010). (*Уровень доказательности 2+*)

Метаанализ РКИ показал, что длительное регулярное применение ибупрофена, диклофенака, целекоксиба и эторикоксиба ассоциировано с повышенным риском развития инфаркта миокарда и смертельного исхода в результате ишемической болезни сердца, тогда как при приеме напроксена таковой отсутствует. По данным того же метаанализа, прием всех НПВП был связан со значительным риском сердечной недостаточности, однако не было доказательств повышенного риска развития инсульта (Bhala, Emberson, 2013). (*Уровень доказательности 1++*)

Таким образом, НПВП рекомендуются для лечения пациентов с хронической неспецифической болью в пояснице (*степень рекомендации В*). При назначении любого НПВП следует учитывать возможный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ (*степень рекомендации В*).

Парацетамол

На сегодняшний день данных, подтверждающих положительный эффект парацетамола в лечении ХБ в спине, недостаточно. По эффективности парацетамол уступает НПВП у лиц с остеопорозом и ХБ в спине (СРС 0,3) (Chou, 2007). (*Уровень доказательности 1++*)

Парацетамол в дозе 1000-4000 мг/сут показал небольшое преимущество по сравнению с плацебо в купировании боли у больных остеоартрозом коленного и бедренного суставов и может быть рассмотрен как дополнение к нефармакологическим методам лечения (*уровни доказательности 1++, 4*) (Towheed, 2006).

В одном исследовании было продемонстрировано, что высокие дозы парацетамола (3900 мг/сут) могут быть эффективнее плацебо для облегчения боли и улучшения функции у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (Towheed, 2006).

Эффективность комбинации 1000 мг парацетамола и 400 мг ибупрофена достоверно превосходила монотерапию парацетамолом в дозе 1000 мг при купировании боли в коленях на 13-й неделе, но ассоциировалась с повышенным риском развития желудочно-кишечного кровотечения (*уровень доказательности 1+*) (Doherty, 2011).

В заключение, парацетамол (1000-4000 мг/сут) следует рассматривать в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП для лечения боли у пациентов остеоартрозом коленного и бедренного суставов в дополнение к нефармакологическим методам лечения (*степень рекомендации А*).

Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с НБ

<p>Шаг 1 Диагноз</p>	<p>Постановка клинического диагноза, основанная на данных анамнеза, признаках и симптомах Со вспомогательной целью могут использоваться соответствующие опросники</p> <p>Диагноз НБ является клиническим, но может подтверждаться применением одного из имеющихся опросников.</p> <p>Наиболее распространенными причинами являются постгерпетическая невралгия и диабетическая периферическая нейропатия, однако существует ряд других причин, в том числе травматическое повреждение нервов при хирургическом вмешательстве, рак, невралгия тройничного нерва, ВИЧ, послеампутационная боль, множественный склероз и т. д.</p> <p>После постановки диагноза обычно назначается стартовая терапия препаратом для системного применения.</p> <p>При этом лечение часто пересматривается с целью оптимизации дозы и улучшения переносимости.</p> <p>Препараты, оказывающие незначительный терапевтический эффект после достижения их лечебной дозы, должны быть отменены и заменены альтернативными</p>
<p>Шаг 2 Стартовая терапия</p>	<p>Амитриптилин Габапентин</p> <p>Выбор препарата для стартовой терапии зависит главным образом от клинической ситуации.</p> <p>Нет доказательства преимущества одного лекарственного средства над другим.</p> <p>При этом должны учитываться предпочтения врача, его опыт и пожелания пациента.</p> <p>При отсутствии эффекта от первого препарата второй может назначаться как в качестве монотерапии, так и в комбинации.</p> <p>В клинической практике препаратом первой линии является ТЦА амитриптилин или противозепилептический препарат габапентин.</p> <p>Амириптилин Рекомендуемая эффективная доза амитриптилина составляет 25-125 мг. У многих пациентов эффективно начинать терапию с 10 мг с постепенным повышением на 10 мг в неделю до достижения эффективной дозы или появления у пациента непереносимости. Иногда в клинической практике применяются дозировки выше 125 мг, однако это недостаточно доказательно обосновано.</p> <p>Амитриптилин имеет ряд побочных эффектов, свойственных ТЦА. Одной из частых причин отмены препарата является повышенная сонливость.</p> <p>Габапентин Препаратом выбора обычно является габапентин, назначение которого начинается с 300 мг вечером с постепенным повышением дозы (на 300 мг в неделю). В соответствии с опубликованными клиническими исследованиями, доказана необходимость повышения дозы, как минимум, до 1200 мг, а в некоторых случаях – до 3600 мг.</p> <p>Прегабалин Прегабалин является альтернативным препаратом у пациентов, у которых амитриптилин или габапентин не были эффективными или плохо переносились. Его начальная дозировка обычно составляет 75 мг 2 раза в сутки. У некоторых пациентов можно начинать с более низких доз, однако 150 мг/сут обычно не являются достаточно эффективными. Возможно постепенное повышение дозы препарата до 300 мг дважды в день. Титрование дозы должно проводиться до достижения терапевтической, с учетом возможных побочных эффектов, при этом доказаны преимущества гибкого графика дозирования. Наиболее распространенными побочными эффектами являются сонливость и головокружение. Согласно рекомендациям Шотландского медицинского консорциума, прегабалин применяется только в качестве препарата резерва для пациентов, у которых не было терапевтического ответа на последовательно назначавшиеся лекарственные средства первой и второй линии, например ТЦА или габапентин</p>

<p>Шаг 3 Альтернативные препараты</p>	<p>Альтернативные ТЦА ИОЗСН</p> <p>Альтернативные препараты для системного применения При отсутствии эффекта от стартовой терапии рекомендуется назначение альтернативных препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с одним или более лекарственным средством, имеющим доказанную эффективность при НБ, например габапентином (или, при необходимости, опиоидом). Сочетание двух антидепрессантов обычно не назначается, кроме случаев, когда дозировка одного невысокая (например, 25 мг amitриптилина) или такая комбинация рекомендована специалистом.</p> <p>Альтернативные ТЦА При отсутствии положительных результатов от лечения amitриптилином в качестве альтернативы могут применяться импрамин или нортриптилин в дозировке 25-75 мг/сут. Они, как правило, лучше переносятся и оказывают не столь выраженный седативный эффект, но не превышают amitриптилин по эффективности.</p> <p>ИОЗСН Наиболее часто при НБ применяют дулоксетин. Рекомендуемая доза дулоксетина составляет 60 мг/сут за один прием (возможно повышение до 120 мг).</p> <p>Альтернативные протозипилептические препараты Карбамазепин рекомендован как препарат первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Его также можно применять при других видах НБ. В обоих случаях рекомендуемая начальная доза составляет 100-200 мг/сут с постепенным увеличением на 100-200 мг каждые две недели. Лечебная доза – до 1600 мг/сут</p>
<p>Шаг 4 Препараты для местного применения</p>	<p>Пластыри с лидокаином</p> <p>У пациентов с локализованной НБ могут быть показаны препараты для местного применения.</p> <p>Пластырь с лидокаином Пластыри с лидокаином являются средством выбора (в неспециализированных лечебных учреждениях) у пациентов, предпочитающих местное лечение. Одновременно можно использовать до трех пластырей. Время аппликации – 12 часов с последующим 12-часовым перерывом. Практически нет побочных реакций кроме раздражения и покраснения в месте аппликации. Отменять их следует при отсутствии эффекта спустя 4 недели применения.</p> <p>Низкие дозы капсаицина для местного применения Нет достаточных доказательств эффективности применения низких доз местного капсаицина</p>
<p>Шаг 5 Опиоиды</p>	<p>Опиоиды</p> <p>Рекомендации по назначению опиоидов</p> <ul style="list-style-type: none"> • применять только у отдельных, хорошо обследованных пациентов • только лекарственные формы медленного высвобождения; необходимо избегать колебаний концентрации • не назначать более 180 мг морфина (или эквивалента) без рекомендации специалиста • отменять при отсутствии эффекта • руководствоваться алгоритмом по применению опиоидов
<p>Шаг 6 Консультация специалистов</p>	<p>Препараты третьей линии (пластырь с 8% капсаицином, кетамин) Консультация специалистов Мультидисциплинарный подход к лечению, с психотерапией при необходимости</p> <p>Лиц с рефрактерной болью (не поддающейся лечению четырьмя или более последовательно применяющимися схемами терапии) или пациентов, у которых отсутствует эффект от лечения опиоидами, необходимо направить на консультацию к специалисту. Резервные мероприятия включают применение пластырей с 8% капсаицином, инвазивные процедуры, препараты типа кетамина и тщательный междисциплинарный подход к лечению, включающий психологическую терапию при необходимости</p>

Местные НПВП

Местные НПВП были значительно эффективнее плацебо в снижении интенсивности боли вследствие хронического заболевания опорно-двигательного аппарата (Derry, 2011). Наиболее полные данные были получены при местном использовании диклофенака при остеоартрите. Так, число нуждавшихся в лечении пациентов (NNT) для снижения интенсивности боли, по крайней мере, на 50% в течение 8-12 недель по сравнению с группой плацебо составило 6,4 при применении раствора диклофенака (4 исследования, $n = 1006$) и 11 – геля диклофенака (4 исследования, $n = 2120$). Местные побочные эффекты (в основном незначительные кожные реакции) были более распространены среди пациентов, применявших локальные формы НПВП, по сравнению с плацебо или группой пероральных НПВП. Серьезных побочных реакций отмечено не было. Желудочно-кишечные осложнения, связанные с применением локальных форм НПВП, не отличались от таковых в группе плацебо, но были менее частыми, чем при приеме пероральных НПВП (Derry, 2012). *(Уровень доказательности 1++)*

Следовательно, местные формы НПВП следует рассматривать для купирования ХБ у лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, особенно у тех, которые не переносят пероральные НПВП *(степень рекомендации C)*.

Нефопам

Имеющихся доказательств эффективности нефопама для купирования ХБ недостаточно для того, чтобы рекомендовать его к применению *(уровень доказательности 1++)* (Richards, 2010).

Капсаицин для местного применения

Капсаицин для местного применения выпускается в низкой дозировке в мази (0,025 или 0,075%), а в высокой (8%) – в пластыре.

Было проведено несколько испытаний эффективности капсаицина в мази, однако его эффект не превышал плацебо у пациентов с НБ (Derry, 2012). В рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью 4-12 недель у лиц с остеоартритом мазь с капсаицином была более действенной по сравнению с плацебо. *(Уровни доказательности 1++, 1+)*

В ходе исследований у пациентов с постгерпетической невралгией и у лиц с ВИЧ-ассоциированной нейропатией применение 8% пластыря с капсаицином существенно превышало плацебо по эффективности (Derry, 2013). У больных постгерпетической невралгией для улучшения или значительного улучшения спустя 12 недель лечения NNT составило 7 (95% ДИ 4,6-15). У пациентов с ВИЧ-ассоциированной нейропатией для улучшения или значительного улучшения спустя 12 недель лечения NNT было 5,8 (95% ДИ 3,8-12). Несмотря на очевидное преимущество, данное лечение рекомендуется применять при отсутствии эффекта от других видов по причине его высокой стоимости и необходимости в дополнительных консультациях специалистов. *(Уровень доказательности 1++)*

Таким образом, применение пластыря с капсаицином (8%) рекомендовано для лечения пациентов с периферической нейропатией, в случае если препараты первой линии были неэффективны или плохо переносились *(степень рекомендации A)*.

Лидокаин для местного применения

По данным трех рандомизированных клинических испытаний, лидокаин для местного применения превышает по эффективности плацебо у пациентов с постгерпетической невралгией ($p = 0,003$) *(уровень доказательности 1++)* (Khaliq, 2007; Finnerup, 2010).

Систематический обзор испытаний, в которых изучали использование пластыря с лидокаином у лиц с рефрактерной НБ (не поддающейся стандартному лечению), выявил недостаточно доказательств его эффективности. Результаты были противоречивыми, и данных, позволяющих дать рекомендации по применению, недостаточно (Plested, 2010). *(Уровень доказательности 1+)*

Таким образом, лидокаин для местного применения может быть рекомендован пациентам с постгерпетической невралгией, в случае если препараты первой линии неэффективны (*степень рекомендации В*).

Местнораздражающие средства

Местнораздражающие средства более эффективны, чем плацебо в уменьшении боли (NNT 6,2; 95% ДИ 4,0-13) у пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы, и их следует назначать, если другие лекарственные средства неэффективны (*уровень доказательности 1++*, *степень рекомендации В*) (Matthews, 2009).

Опиоиды

За последние несколько десятилетий опиоиды все чаще используются для лечения боли. На это есть ряд причин, в том числе появление новых опиоидных препаратов и форм их выпуска, изменение отношения к ним со стороны пациентов, медицинской практики, а также общественного мнения.

Существует несколько различных классификаций опиоидов. С учетом специфики данной рекомендации они делятся на слабые – с ограниченным действием на μ -опиоидные рецепторы и сильные – с большей активностью по отношению к таковым. К слабым опиоидам относятся кодеин и трамадол с максимальной дозировкой, определенной Британским национальным формуляром. Среди сильных опиоидов – морфин, диаморфин, гидроморфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин и метадон в новых формах выпуска, которые обеспечивают низкую дозировку с уровнем эффективности, соответствующим слабым опиоидам. Имеются ограниченные данные относительно точности таблиц эквивалентности доз, и следует проявлять осторожность при замене одного опиоида другим (SIGN, 2008).

При оценке терапевтического ответа на опиоиды необходимо учитывать, что опосредованный цитохромом P450 фермента CYP2D6 метаболизм некоторых опиоидов, в том числе трамадола, оксикодона и гидрокодона, отличается, что может привести к непредсказуемым эффектам у разных пациентов. Поскольку кодеин является пролекарством (основной эффект зависит от метаболизма до морфина), 5-10% лиц с низким метаболизмом не получают адекватного обезболивания, тогда как у 5-10% людей с высоким метаболизмом эффект препарата усилен. Существует значительная внутриэтническая вариабельность гена, кодирующего CYP2D6 (Searle, 2009). Тапентадол является сравнительно новым препаратом. Он классифицирован как сильный опиоид и также действует как ингибитор обратного захвата норадреналина. Это может быть преимуществом при таких хронических болевых состояниях, как нейропатическая или смешанная боль.

В ряде систематических обзоров выявлены рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность опиоидов, хотя ни в одном из них не удалось избежать отсутствия систематических ошибок. В ходе одного систематического обзора и метаанализа пациентов с хронической неонкологической болью, принимавших сильные опиоиды в течение не менее 6 месяцев, удалось выявить только одно рандомизированное клиническое исследование. Остальные были нерандомизированными или носили характер испытания до – после, что отражает сложность проведения длительного наблюдения (Noble, 2010). (*Уровни доказательности 1++, 2++*)

Несмотря на значительную гетерогенность, в четырех исследованиях, посвященных приему пероральных опиоидов, была обнаружена стандартизированная разница средних (СРС) 1,55 (95% ДИ 0,85-2,25), что отражает клинически значимое уменьшение боли от исходного уровня (Noble, 2010). Был отмечен высокий процент выхода участников из исследования, что указывает на то, что пациенты, не ответившие на терапию или имеющие непредвиденные осложнения, рано прекращают прием медикамента. Трансдермальные препараты опиоидов существенно снижали боль (СРС 7,56; 95% ДИ 4,65-10,19), однако по данным только двух исследований. Оценка качества жизни в полном объеме не проводилась, и клинически значимая выгода от пероральных

и трансдермальных форм опиоидов не доказана. Наблюдалось некоторое улучшение физической функции при лечении трансдермальными опиоидами в течение 12-13 месяцев. В испытаниях с трансдермальным применением бупринорфина в сравнительно невысокой дозе (20 мкг/ч) с расширенным набором (исключение из исследования лиц без терапевтического ответа и включение пациентов с таковым) и стандартными методами подстановок была выявлена эффективность дозировки 20 мкг/ч при лечении на протяжении 12 недель по сравнению с плацебо, а также положительный эффект на качество жизни. (*Уровни доказательности 1++*, 1+)

Другой систематический обзор рандомизированных клинических испытаний при участии пациентов с ХБ показал умеренный эффект трамадола у лиц с остеоартритом, однако не обнаружил достаточно доказательств эффективности других опиоидов в большинстве исследований, продолжительность которых не превышала 12 недель (*уровень доказательности 1++*) (Manchikanti, 2011).

На сегодняшний день нет достаточно доказательств преимущества опиоидов, в том числе морфина, для купирования боли, хотя по причине недостаточного эффекта пациентам чаще отменяли бупренорфин, чем морфин (отношение шансов [ОШ] 2,32; 95% ДИ 1,37-3,95). В связи с побочными реакциями метадон отменялся чаще, чем морфин (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,14-8,36). Фентанил (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,17-0,5) и буденорфин (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,16-0,53) ассоциировались с меньшим количеством нежелательных эффектов по сравнению с морфином (Bekkering, 2011). В ходе систематического обзора эффективности метадона выявлено только два исследования при участии пациентов с ХБ длительностью 8 недель. (*Уровень доказательности 1++*)

Имеется недостаточно данных эффективности и безопасности тапентадола, поскольку он зарегистрирован сравнительно недавно. Однако было проведено большое количество рандомизированных клинических испытаний по остеоартриту (в основном коленного сустава) и ХБ в спине, в которых применялся активный препарат сравнения оксикодон в дополнение к плацебо. Процент не завершивших исследование пациентов был высоким: 65% в группе оксидона по сравнению с 40-45% при приеме тапентадола и плацебо. Объединенный анализ трех рандомизированных клинических испытаний тапентадола медленного высвобождения (100-250 мг два раза в день) в сравнении с плацебо или оксикодоном показал эффективность тапентадола (различия средних значений, определенных методом наименьших квадратов [LSMD] в сравнении с плацебо -0,6; 95% ДИ от -0,80 до -0,39; $p < 0,001$) и в меньшей мере оксикодона (LSMD по сравнению с плацебо -0,3, 95% ДИ от -0,53 до -0,12; $p = 0,002$) спустя 12 недель лечения. При оценке результатов с использованием стандартных методов подстановок оксикодон не продемонстрировал положительного эффекта, возможно, по причине значительного количества пациентов, не завершивших исследование, и побочных реакций, которые чаще наблюдались в группе оксикодона (Lange, 2010). (*Уровень доказательности 1+*)

Метаанализ данных 11 927 больных в исследованиях с расширенным набором показал эффективность как слабых (выраженность эффекта 0,55, 95% ДИ 0,45-0,66 для облегчения боли и 0,31, 95% ДИ 0,21-0,41 для улучшения функции), так и сильных опиоидов (0,60, 95% ДИ 0,43-0,77 для облегчения боли и 0,37, 95% ДИ 0,22-0,52 для улучшения функции) (*уровень доказательности 1+*) (Furlan, 2011).

Необходимо регулярно оценивать клиническую эффективность терапии опиоидами у каждого пациента, при этом должны быть четкие показания к прекращению лечения, например, недостаточное облегчение боли или неприемлемые побочные явления. При отсутствии эффекта после начала приема опиоида, а также при наличии значительных нежелательных реакций следует заменить его другим препаратом данной группы. (*Уровень доказательности 1++*)

В трех рандомизированных клинических исследованиях трамадола при участии лиц с ХБ нижней части спины, которые характеризовались ограниченными критериями включения и высоким процентом отсева, было выявлено незначительное преимущество препарата по сравнению с плацебо при уменьшении боли на 10,8 балла по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (СРС 0,71, 95% ДИ 0,39-1,02), что подразумевает сомнительную клиническую пользу. Подобные

результаты были выявлены в других обзорах и метаанализах с умеренной эффективностью и улучшением на 10-20 баллов по 100-балльной визуальной аналоговой шкале. Однако в одном обзоре хорошего качества не было продемонстрировано значительного уменьшения боли, а доказательств эффективности по сравнению с плацебо или активным препаратом сравнения являлись ограниченными (Martell, 2007). *(Уровни доказательности 1++, 2++)*

У пациентов пожилого возраста опиоиды (средняя доза – 63 мг, 24-165 мг/сут) эффективно снижают боль и физическую недееспособность, однако оказывают негативное влияние на когнитивные функции. В этой возрастной группе было выполнено только пять исследований продолжительностью 12 недель, более выраженный эффект опиоидов наблюдался при НБ (-0,91, $p < 0,001$), чем при остеоартрите (-0,46, $p < 0,001$) (Papaleontiou, 2010). *(Уровень доказательности 1+)*

При добавлении опиоидов короткого действия в качестве резерва у пациентов, принимавших препараты данной группы длительного действия, облегчение боли не наблюдалось, однако уровень побочных эффектов также не повысился (тошнота в 25% случаев) *(уровень доказательности 2++)*.

У больных старшей возрастной группы эффект длительно действующих опиоидов на боль и физическую функцию был более выраженным, чем у опиоидов немедленного высвобождения, однако эта разница не была существенной *(уровень доказательности 2++)*.

Побочные эффекты опиоидных анальгетиков

Одна из основных причин исключения пациентов из клинических исследований по опиоидам – высокий уровень побочных действий. Это влияет не только на анализ, но и на клиническую практику, поскольку нежелательные эффекты влекут за собой дополнительные затраты на лечение и ухудшение качества жизни (Annetmans, 2011). *(Уровень доказательности 2–)*

Побочные эффекты оценивались в двух систематических обзорах, однако данные ограничивались упоминанием о тошноте, запорах и сонливости. Фентанил и трамадол значительно реже вызывали запор, чем другие опиоиды. У пациентов, принимавших оксикодон, чаще наблюдалась сонливость (Devulder, 2009). Среди других распространенных нежелательных явлений, вызванных длительным приемом опиоидов, встречались проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, запор, диспепсия), головная боль, слабость, сонливость, заторможенность и расстройства мочеиспускания (задержка, недержание). Отмечались некоторые серьезные побочные эффекты, такие как глубокая седация и угнетение дыхания. По причине нежелательных явлений слабые опиоиды отмечались в 11% случаев, а сильные – в 35-39% (Noble, 2010). *(Уровни доказательности 2–, 2++)*

Длительная терапия опиоидами умеренно повышает риск переломов (объединенный ОР 1,32-1,42), хотя эти данные получены из метаанализов весьма неоднородных исследований *(уровень доказательности 2+)*.

Злоупотребление опиоидами

Доклады о злоупотреблении опиоидами неоднозначны, поскольку лица, чрезмерно принимавшие химические вещества в анамнезе, не включались в исследование. Частота случаев, когда отмечались признаки зависимости или злоупотребления, составляла 0,27% (7 из 2613 пациентов). Среди больных, отобранных в группу низкого риска, признаки зависимости проявлялись у 0,19% по сравнению с 3,27% в неотобранной группе, а поведенческие нарушения, ассоциировавшиеся со злоупотреблением лекарственными средствами, – у 0,59 и 11,5% соответственно. Случаи чрезмерного приема химических веществ у пациентов, получавших опиоиды для лечения ХБ в спине, значительно не отличались от таковых у больных, которые не принимали опиоиды (на момент опроса – по 23% в обеих группах, в течение жизни – 54 и 52% соответственно). *(Уровень доказательности 2++)*

Систематический обзор применения опиоидов у пациентов пожилого возраста выявил, что они в меньшей степени подвержены зависимости. В одном крупном исследовании злоупотребление опиоидами было диагностировано менее чем у 1% пациентов в возрасте > 60 лет и у 4% – < 60 лет. *(Уровень доказательности 1+)*

Риск развития ятрогенной опиоидной зависимости выявлялся путем определения препаратов в моче или применения валидизированных опросников. Систематический обзор среднего качества исследований в незначительной мере свидетельствует о том, что высокий балл по опроснику, позволяющему оценить риск развития опиоидной зависимости (SOAPP, вариант 1), повышает вероятность появления в будущем отклонений в поведении, связанных с приемом препаратов (коэффициент положительной вероятности [КПВ] 2,90, 95% ДИ 1,91-4,39). Низкий балл по SOAPP, варианту 1, умеренно снижал риск возникновения отклонений в поведении, ассоциированных с применением лекарственных средств (коэффициент отрицательной вероятности [КОВ] 0,13, 95% ДИ 0,05-0,34). Пересмотренный вариант опросника SOAPP продемонстрировал сходные результаты. В одном исследовании низкого качества с применением инструментария для определения риска опиоидной зависимости (ORT) было выявлено, что разделение пациентов на категории высокого и низкого риска значительно влияло на вероятность появления в будущем отклонений в поведении, связанных с приемом препаратов (КПВ 14,3, 95% ДИ 5,35-38,4 и КПВ 0,08, 95% ДИ 0,01-0,62 соответственно). Опросник для определения мер при опиоидной зависимости (СОММ) продемонстрировал небольшое повышение вероятности преходящего развития отклонений в поведении, ассоциированных с применением лекарственных средств (КПВ 2,77, 95% ДИ 2,06-3,72), при высоком балле и слабое снижение вероятности – при низком (КОВ 0,5, 95% ДИ 0,24-0,52). Кроме того, не было доказано, что с помощью методик определения препаратов в моче, подсчета таблеток или программ мониторинга лекарств по рецептам можно выявить развитие злоупотребления (Chou, 2009). *(Уровень доказательности 2++)*

Доза опиоидов

Опиоиды являются одним из немногих классов анальгетиков, у которых не всегда определена максимальная рекомендуемая доза для конкретного препарата, равно как и нет единого мнения по поводу того, что собой представляет терапия высокими дозами опиоидов. В рекомендациях Американского общества по изучению боли она определяется как эквивалентная > 200 мг/сут морфина на основании данных опубликованной литературы, тогда как в протоколах Британского общества по изучению боли предоставляются ссылки на ≥ 120 -180 мг (Chou, 2009; British Pain Society, 2011). Согласно результатам испытаний, чем выше доза, тем больше риск передозировки. В когортном исследовании пациентов, принимавших < 20 мг/сут морфина, годовой риск передозировки составлял 0,2% по сравнению с 1,8% у больных при приеме > 100 мг/сут (Dunn, 2010). *(Уровни доказательности 4, 2++)*

Таким образом, сильные опиоиды могут рассматриваться как средство для облегчения боли у пациентов с ХБ в пояснице или остеоартритом, при этом терапия может продолжаться только при наличии постоянного болеутоляющего эффекта. Помимо этого, необходим регулярный мониторинг *(степень рекомендации В)*.

Пациенты, которым назначаются опиоиды, должны быть осведомлены о риске развития часто встречающихся побочных реакций, таких как тошнота и запоры *(степень рекомендации В)*. Кроме того, у всех больных, постоянно принимающих сильные опиоиды, необходима регулярная оценка изменения их болеутоляющего действия и побочных эффектов, а также качества жизни пациентов, с учетом постепенного уменьшения наименьшей эффективной дозы препаратов *(рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства)*.

Иногда возможно последовательное назначение более одного опиоида, поскольку эффективность и профиль побочных явлений у разных опиоидов могут отличаться *(степень рекомендации В)*. Замену одного опиоида другим можно выполнить в случае недостаточной эффективности или наличия побочных действий при приеме опиоида у пациентов с ХБ в спине, которые предположительно могут дать терапевтический ответ на лечение этой группой препаратов *(рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства)*.

При повторной оценке состояния пациентов, принимающих сильные опиоиды, следует обратить внимание на признаки злоупотребления и зависимости. Рутинное определение препаратов в моче, подсчет таблеток или программы мониторинга лекарств по рецептам не должны применяться для выявления злоупотребления (*степень рекомендации C*). В дополнение, перед назначением лечения не следует полагаться на современные опросники для точной оценки риска развития опиоидной зависимости (*степень рекомендации B*).

Подытоживая приведенные выше данные, необходима тщательная оценка уже существующих факторов риска развития злоупотребления опиоидами. Консультация специалиста целесообразна в случаях, когда опиоиды показаны, но есть повышенный риск развития ятрогенных злоупотреблений. С целью избежать осложнений в виде побочных явлений или передозировки, которые могут возникнуть при приеме более высоких доз, должна использоваться минимальная эффективная доза. (*Рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*)

Кроме того, следует обратиться за консультацией к специалисту, если вызывает беспокойство необходимость в быстром повышении дозы без достаточного болеутоляющего эффекта, а также если есть потребность в дозе опиоида, эквивалентной > 180 мг/сут морфина (*степень рекомендации D*).

Противоэпилептические препараты

Габапентин

При использовании критериев, отображавших умеренную эффективность (уменьшение боли, как минимум, на 30%), габапентин в дозе 1200 мг/сут превосходил плацебо по болеутоляющему действию у пациентов с постгерпетической невралгией, болевой формой диабетической нейропатии или смешанной невралгией (NNT 6,8, 95% ДИ 5,6-8,7) (Moore, 2011). Нежелательные эффекты значительно чаще возникали при применении габапентина, среди которых головокружение (21%), сонливость (16%), периферические отеки (8%) и нарушение походки (9%). Тяжелые побочные явления (4%) встречались с такой же частотой, как и в группе плацебо. (*Уровень доказательности 1++*)

В одном исследовании было отмечено уменьшение боли на 30% от исходного уровня у 38 пациентов с фибромиалгией из 75 (49%) в группе габапентина по сравнению с 23 из 75 (31%) при приеме плацебо. Относительная польза составила 1,6 (95% ДИ 1,1-2,4), NNT – 5,4 (95% ДИ 2,9-31). (*Уровень доказательности 1++*)

В одном небольшом РКИ габапентин клинически и статистически значимо превышал плацебо по болеутоляющему эффекту у лиц с хронической миалгией жевательных мышц и гипералгезией жевательных мышц, а также по влиянию на дневную функцию (*уровень доказательности 1+*) (Kimos, 2007).

Таким образом, габапентин при постепенном увеличении дозы до 1200 мг/сут показан для лечения НБ (*степень рекомендации A*).

Прегабалин

Прегабалин в дозах 300, 450 и 600 мг/сут был эффективен у пациентов с различными видами НБ. Дозировка 150 мг/сут являлась, как правило, неэффективной. Наименьшее NNT при приеме 600 мг/сут прегабалина для снижения боли, по меньшей мере, на 50% от исходного уровня по сравнению с плацебо составило 3,9 (95% ДИ 3,1-5,1) у лиц с постгерпетической невралгией, 5,0 (95% ДИ 4,0-6,6) – с болевой формой диабетической нейропатии, 5,6 (95% ДИ 3,5-14) – с центральной НБ и 11 (95% ДИ 7,1-21) – с фибромиалгией. Более высокий уровень эффективности (уменьшение боли на > 50%) был выявлен у пациентов с постгерпетической невралгией и болевой формой диабетической нейропатии, чем у таковых с центральной нейропатией или фибромиалгией (Moore, 2009). (*Уровень доказательности 1++*)

В одном РКИ прегабалин был эффективен при адыювантной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом спустя три недели приема, с уменьшением боли на 36% по сравнению

с 24% в группе плацебо (95% ДИ 22-2%; $p = 0,02$). Показатель по шкале оценки общего впечатления пациента об изменениях состояния (PGIC) в группе прегабалина составил 44% по сравнению с 21% в группе плацебо. (*Уровень доказательности 1+*)

Лечение прегабалином в дозе 600 мг/сут отменялось в 18-28% случаев по причине возникновения нежелательных явлений. Сонливость появлялась у 15-25% пациентов, а головокружение – у 27-46%. У больных, принимавших прегабалин, часто регистрировались когнитивные и связанные с координацией побочные эффекты, которые, однако, были дозозависимыми и нетяжелыми. Гибкая стратегия дозирования (150-600 мг/сут, в зависимости от клинической эффективности и переносимости) может уменьшить количество отмен препарата, увеличить итоговую дозировку и несколько усилить болеутоляющее действие. (*Уровни доказательности 1++, 1+*)

Прегабалин неэффективен в лечении пациентов с хроническим простатитом, тазовой болью или ВИЧ-ассоциированной нейропатией (*уровень доказательности 1++*).

Шотландский медицинский консорциум (SMC) рекомендует применение прегабалина у взрослых с периферической нейропатией только в тех случаях, если препараты первой и второй линии оказались неэффективными.

Подводя итоги, прегабалин (постепенное повышение дозы не менее 300 мг/сут) рекомендуется пациентам с НБ, если препараты первой и второй линии неэффективны (*степень рекомендации А*). Кроме того, прегабалин целесообразно назначать лицам, страдающим фибромиалгией (*степень рекомендации А*). Гибкий режим дозирования прегабалина может улучшить переносимость. При отсутствии терапевтического ответа на лечение надлежащей дозой препарата в течение нескольких недель рекомендуется заменить его другим (*степень рекомендации В*).

Карбамазепин

У пациентов с НБ карбамазепин (в любой дозировке) при применении в течение четырех недель значительно превышал плацебо по эффективности, независимо от того, какие критерии улучшения использовались. Исследования по карбамазепину были короткими и имели некоторые ограничения, в том числе небольшой размер выборки. Результаты были схожими – наблюдалось уменьшение боли на 50% от исходного уровня. Так, у 66% больных, принимавших карбамазепин, отмечались побочные эффекты, наиболее распространенным из которых была сыпь (Wiffen, 2011). (*Уровень доказательности 1++*)

Таким образом, карбамазепин может применяться для лечения пациентов с НБ. Однако необходимо обратить внимание на вероятный риск возникновения побочных эффектов (*степень рекомендации В*).

Другие противосудорожные препараты

В ходе систематического обзора были выявлены незначительные доказательства того, что натрия вальпроат является эффективным препаратом первой линии у пациентов с ХБ. Помимо этого, по данным еще одного систематического обзора, лакозамид, ламотриджин, фенитоин, клоназепам и топирамат неэффективны для терапии лиц с НБ или фибромиалгией (Neaig, 2011). В процессе РКИ по леветирацетаму не было показано его клинической эффективности для лечения пациентов с полинейропатией (Holbech, 2011). (*Уровень доказательности 1++*)

Антидепрессанты

Агонисты норадреналина и серотонина или преимущественно норадренергических систем – трициклические антидепрессанты (ТЦА)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) – являются более эффективными, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в терапии НБ (*уровень доказательности 1+*).

Нет достаточного количества доказательств для того, чтобы определить эффективность антидепрессантов в лечении пациентов с темпоромандибулярными нарушениями (*уровень доказательности 1++*) (Mujakperuo, 2011).

Необходимо регулярно проводить оценку состояния пациентов с хроническим болевым синдромом, принимающих антидепрессанты, с целью выявить, что в них есть необходимость, и убедиться, что польза от приема превышает риск (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

ТЦА

Существенная разница между обезболивающими эффектами ТЦА и плацебо у пациентов с ХБ в пояснице отсутствует (*уровень доказательности 1++*).

У лиц с фибромиалгией при применении ТЦА отмечалось улучшение по шкале боли (СРС -0,43, 95% ДИ от -0,55 до -0,30; $p < 0,001$), уменьшение симптомов депрессии (СРС -0,26, 95% ДИ от -0,39 до -0,12; $p < 0,001$), нарушений сна (СРС -0,32, 95% ДИ от -0,46 до -0,18; $p < 0,001$) и повышение связанного со здоровьем качества жизни (СРС -0,31, 95% ДИ от -0,42 до -0,20; $p < 0,001$) (Hauser, 2009). (*Уровень доказательности 1++*)

Амитриптилин эффективно уменьшал боль у больных фибромиалгией (СРС -1,64, 95% ДИ от -2,57 до -0,71; $p < 0,001$), утомляемость (СРС -1,12, 95% ДИ от -1,87 до -0,38; $p = 0,003$) и нарушений сна (взвешенная разность средних [ВРС] -1,84, 95% ДИ от -2,62 до -1,06; $p < 0,001$) (Hauser, 2009). Размер эффекта на депрессию не был статистически значимым по показателю связанного со здоровьем качества жизни. (*Уровень доказательности 1++*)

В ходе небольшого РКИ комбинация нортриптилина и морфина имела ограниченную эффективность у пациентов с ишиасом, также наблюдался очень высокий процент отсева (Khoromi, 2007). Амитриптилин более эффективен, чем плацебо в облегчении НБ у лиц с хроническими заболеваниями позвоночника, вне зависимости от выраженности депрессии. Амитриптилин иногда используется для лечения боли в руке, связанной с повторяющимися однообразными движениями, однако доказательств его эффективности при этой патологии недостаточно. В одном исследовании было выявлено, что низкие дозы амитриптилина не снижают в значительной степени боли в руке у таких пациентов, но существенно улучшают функцию руки и самочувствие. (*Уровни доказательности 1+, 1++*)

Исследования по амитриптилину (от 25 до 125 мг), в которых отмечалось снижение болевых ощущений на $> 30\%$, не подтвердили его эффективность у пациентов с ВИЧ-ассоциированной НБ. Анализ комбинированных результатов у лиц с болевой формой диабетической нейропатии, постгерпетической невралгией, постинсультной болью или фибромиалгией выявил большую эффективность по сравнению с плацебо (ОР 2,3, 95% ДИ 1,8-3,1). Систематический обзор позволил сделать вывод, что амитриптилин эффективен для небольшого числа пациентов. (*Уровень доказательности 1++*)

Таким образом, не следует применять ТЦА с целью уменьшения боли у пациентов с ХБ в пояснице (*степень рекомендации А*). Амитриптилин в дозе 25-125 мг/сут можно использовать для лечения пациентов с фибромиалгией и НБ (кроме ВИЧ-ассоциированной нейропатии) (*степень рекомендации А*). Целесообразно попробовать альтернативные ТЦА, чтобы уменьшить профиль побочных эффектов (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

ИОЗСН

Есть доказательства, подтверждающие эффективность дулоксетина в дозе 60-120 мг у пациентов с ХБ в пояснице. Средние изменения по шкале физической боли во время лечения составляли 1,36 в группе плацебо, 1,95 при приеме 60 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) и 2,11 – 120 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Средние изменения по опроснику функциональных нарушений Роланда – Морриса (RMQD-24) были -1,3 в группе плацебо, -2,7 – 60 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) и -2,9 – 120 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) (Skljarevski, 2009). (*Уровень доказательности 1+*)

В ходе нескольких исследований и метаанализов была показана эффективность дулоксетина у лиц с ХБ различной этиологии. Метаанализ контроля боли у больных фибромиалгией

продемонстрировал, что лечение дулоксетином ассоциировалось с лучшим контролем боли (улучшение по шкале боли на 30%, ОР 1,52, 95% ДИ 1,24-1,86, $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо; улучшение по шкале боли на 50%, ОР 1,60, 95% ДИ 1,22-2,10, $p = 0,0007$) (Roskell, 2011). *(Уровень доказательности 1++)*

Дулоксетин в дозировке 60 мг/сут эффективен в лечении болевой формы диабетической нейропатии коротким курсом 12 недель (95% ДИ 1,34-2,03), при NNT = 6 (95% ДИ 5-10) *(уровень доказательности 1++)*.

Объединенные данные двух исследований при участии пациентов с остеоартритом коленного сустава выявили снижение боли от исходного уровня в 64,9% случаев в группе дулоксетина по сравнению с 44,9% при приеме плацебо (ОР 1,45, 95% ДИ 1,22-1,71; $p < 0,001$). Лечение 60-120 мг/сут дулоксетина ассоциировалось со значительным уменьшением боли и улучшением функции у лиц с остеоартритом коленного сустава. Степень терапевтического ответа в виде уменьшения боли на $> 30\%$ по краткой шкале оценки боли (ВРІ) была значительно выше в группе дулоксетина, чем в группе плацебо (65,3 vs. 44,1%; $p < 0,001$). Процент пациентов, у которых боль уменьшилась на 50% по ВРІ, существенно не отличался между двумя группами (43,8 vs. 32,3%; $p = 0,068$). *(Уровни доказательности 1+, 1++)*

У пациентов с ХБ в спине дулоксетин статистически достоверно превосходил плацебо на 3-12-й неделе по показателям среднего уменьшения боли за неделю, однако эта разница не была статистически достоверной на последней неделе исследования. Среднее снижение боли по ВРІ было выше в группе дулоксетина (Skljarevski, 2011). *(Уровень доказательности 1++)*

Дулоксетин и милнаципран эффективно уменьшали боль на $> 50\%$ у пациентов с фибромиалгией по сравнению с плацебо (СРС -0,23, 95% ДИ от -0,29 до -0,18). Однако не было отмечено значительного улучшения качества жизни, сна или уменьшения усталости (Hauser, 2013). *(Уровень доказательности 1++)*

Уровень возникновения побочных эффектов или выхода из исследования по причине их наличия между двумя группами не отличался *(уровень доказательности 1++)*.

Снижение боли на $> 30\%$ отмечалось у 40% пациентов, принимавших 100-200 мг милнаципрана, по сравнению с плацебо. Побочные эффекты, такие как тошнота и запор, регистрировались у 87% больных в группе милнаципрана по сравнению с 78% при приеме плацебо. *(Уровень доказательности 1++)*

СМС рекомендует применение дулоксетина только как препарата второй или третьей линии для лечения болевой формы диабетической нейропатии у взрослых.

Таким образом, дулоксетин в дозе 60 мг/сут показан лицам с болевой формой диабетической нейропатии при отсутствии эффекта вследствие применения препаратов первой и второй линии *(степень рекомендации А)*. Кроме того, он может применяться у пациентов с фибромиалгией и остеоартритом *(степень рекомендации А)*. Дулоксетин не зарегистрирован для лечения фибромиалгии и остеоартрита.

СИОЗС

В ходе метаанализа эффективности СИОЗС было показано, что прием 20-80 мг/сут флуоксетина и 12,562,5 мг/сут пароксетина уменьшал боль у пациентов с фибромиалгией (СРС -0,39, 95% ДИ от -0,77 от -0,01; $p = 0,04$). Влияние на снижение депрессии и улучшение качества жизни было незначительным, также не отмечалось уменьшения усталости или улучшения сна. Данные об эффективности пароксетина были взяты из единственного рандомизированного клинического исследования. *(Уровень доказательности 1++)*

В заключение, флуоксетин в дозировке 20-80 мг/сут может применяться для лечения пациентов с фибромиалгией *(степень рекомендации В)*.

ХБ с сопутствующей депрессией

В рандомизированных клинических испытаниях при участии пациентов с ХБ и депрессией средней степени тяжести, которые в течение 12 недель получали терапию с добавлением

антидепрессантов с последующей 12-недельной программой самоконтроля боли, было выявлено уменьшение депрессии на > 50% у 37% пациентов по сравнению с 16%, применявшими стандартное лечение (ОР 2,3, 95% ДИ 1,5-3,2) спустя 12 месяцев. Также наблюдалось умеренное снижение тяжести болевых ощущений (уменьшение боли на > 30% у 51% пациентов в группе терапии по сравнению с 17% в контрольной группе, ОР 2,4, 95% ДИ 1,6-3,3) и улучшения функционирования (Kroenke, 2009). *(Уровень доказательности 1++)*

По итогам проведенных исследований, добавление антидепрессантов к основной терапии показано пациентам с хроническим болевым синдромом и депрессией средней степени тяжести (*степень рекомендации В*). ХБ в спине часто сопровождается депрессией, поэтому проявление депрессии у больных необходимо отслеживать и при необходимости лечить (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

Комбинированная терапия

В 21 двойном слепом рандомизированном клиническом испытании сравнивали комбинированную терапию, по меньшей мере, двумя препаратами у пациентов с НБ. В четырех исследованиях (n = 578) изучалось сочетание опиоида с габапентином или прегабалином, в других – опиоида (n = 776), габапентина и нортриптилина (n = 56), а также разнообразных препаратов для местного применения (n = 604). Наблюдался высокий процент отсева при наличии таких побочных эффектов, как седация или когнитивные нарушения, что могло ограничивать применение комбинированного лечения. Метаанализ испытаний совместного приема опиоида и габапентина (n = 386) выявил его преимущество перед монотерапией габапентином. *(Уровень доказательности 1++)*

В одном небольшом исследовании была выявлена более значительная эффективность комбинации нортриптилина и габапентина по сравнению с монотерапией каждым из них (*уровень доказательности 1++*) (Chararro et al., 2012).

Сочетание глицерила тринитрата в форме спрея с вальпроатом натрия может улучшить контроль боли у пациентов с диабетом, однако доказательная база по вальпроату невелика (*уровень доказательности 1++*).

Таким образом, комбинированная терапия показана лицам с НБ (*степень рекомендации А*). При отсутствии эффекта от монотерапии габапентином/прегабалином возможно добавление в схему лечения опиоида, такого как морфин или оксикодон, если имеет место непереносимость других комбинаций. Кроме того, необходимо учитывать пользу и риск при терапии опиоидами (*степень рекомендации А*). В то же время не выявлено эффективности других комбинаций препаратов в лечении пациентов с ХБ.

Подготовила **Лариса Калашник**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.sign.ac.uk