

Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы?

Шварцман Г.И.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Лечение хронической боли в спине (ХБС) — сложная терапевтическая задача. Гетерогенность патологии, различные фенотипы боли, наличие коморбидных заболеваний и индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам требуют использования широкого спектра обезболивающих средств с разным механизмом действия.

В настоящем обзоре кратко рассмотрена доказательная база основных фармакологических групп, которые применяются для лечения ХБС в реальной клинической практике или проходят клинические испытания: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , ингибиторы фактора роста нервов, опиоиды, антидепрессанты и миорелаксанты, а также антибиотикотерапия. Показано, что в настоящее время даже в перспективе не существует лекарств, применение которых способно полностью решить проблему ХБС. Лечение целесообразно начинать с НПВП. Хотя их эффективность при ХБС относительно невысока, тем не менее использование НПВП позволяет добиться определенного уменьшения боли и создать условия для успешного применения других классов препаратов и немедикаментозных методов.

Рассмотрены достоинства нимесулида, который может считаться препаратом первой линии среди НПВП по соотношению эффективности, относительной безопасности и доступности.

Ключевые слова: хроническая боль в спине; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора роста нервов; опиоиды; антидепрессанты; миорелаксанты; антибиотикотерапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Шварцман ГИ, Каратеев АЕ. Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы? Современная ревматология. 2017;11(3):112–120.

Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects?

Shvartsman G.I.¹, Karateev A.E.²

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Treatment for chronic back pain (CBP) is a complex therapeutic challenge. The heterogeneity of the disease, different phenotypes of pain, comorbidities, and individual sensitivity to drugs require the use of a broad-spectrum of analgesics with different mechanisms of action.

The present review briefly considers the evidence base of basic pharmacological groups that are used for the treatment of CBP in real clinical practice or in clinical trials: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, nerve growth factor inhibitors, opioids, antidepressants, and muscle relaxants, as well as antibiotic therapy. It is shown that at the moment there are no existing or promising drugs that are able to completely solve the problem of CBP. Treatment should be initiated with NSAIDs. Although their efficacy in CBP is relatively low; nevertheless, the use of NSAIDs makes it possible to achieve a certain reduction in pain and to create conditions for the successful use of other drug classes and non-drug methods. The benefits of nimesulide that may be deemed to be a first-line drug among NSAIDs are considered in terms of its efficacy, relative safety, and availability.

Keywords: chronic back pain; pharmacotherapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; biological agents; nerve growth factor inhibitors; opioids; antidepressants; muscle relaxants; antibiotic therapy.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Shvartsman GI, Karateev AE. Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):112–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-112-120>

Хроническая боль в спине (ХБС) — серьезная медицинская и социальная проблема, один из «больших вызовов», стоящих перед учеными и организаторами здравоохранения. ХБС — источник тяжелых страданий миллионов людей, одна из главных причин инвалидизации населения в развитых странах мира [1–3]. По данным эпидемиологических исследований, ХБС отмечается у 15–40% работающих жителей во Франции, 13% — в США и 6% — в Италии [4]. Прямые и косвенные затраты, связанные с этой патологи-

ей, ложатся тяжким бременем на государство и общество. Они достигают астрономических цифр: по расчетам американских ученых, ежегодные финансовые потери из-за ХБС составляют около 100 млрд долларов, что в основном связано с утратой трудоспособности и необходимостью социальной поддержки больных [4, 5].

Несмотря на все усилия врачей, проблема эффективного лечения ХБС далека от своего решения [1–3]. Американские авторы отмечают огромный рост применения дорого-

стоящих диагностических и лечебных методик, а также сильнодействующих обезболивающих препаратов при этой патологии. С 1994 по 2004 г. количество магнитно-резонансных исследований возросло на 307%, эпидуральных инъекций — на 629%, операций на позвоночнике — на 220%, назначений опиоидов — на 423%! Но при этом число пациентов с ХБС неуклонно увеличивается: если в 1995 г. число работавших лиц, потерявших трудоспособность из-за заболеваний опорно-двигательного аппарата, составляло 20,6%, то в 2005 г. — уже 25,4% [6].

К сожалению, до настоящего времени нет однозначно представления о патогенезе ХБС и единого последовательного подхода к ее лечению. В первую очередь это связано с патогенетическим и клиническим разнообразием ХБС: факторы, определяющие формирование этой патологии, существенно различаются и в значительной степени зависят от индивидуальных особенностей пациента.

В подавляющем большинстве случаев (порядка 70%) явной анатомической причины развития ХБС обнаружить не удается. Источником боли могут быть стойкое напряжение мышц, миофасциальный синдром (с формированием типичных триггерных точек), растяжение и микроразрывы связок позвоночника, локальная компрессия межпозвоночного диска (МПД), связанная с нарушениями осанки, нестабильностью или деформациями и т. д. До 27% составляют «механические» причины ХБС — определенные структурные изменения позвоночника. Это дегенеративные нарушения МПД, грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала, выраженный сколиоз, или кифоз, остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных, ФС) и крестцово-подвздошных (КПС) суставов — так называемые фасеточный синдром и дисфункция КПС. Еще 3% приходится на «отраженную» боль при висцеральной патологии или тяжелую органическую патологию позвоночника — онкологические и ревматические заболевания (спондилиты), инфекции и переломы [1–3].

Как видно, подавляющее большинство случаев ХБС связано с неспецифическими изменениями и, по сути, представляет собой *хронизацию* острой боли в спине — патологии, которая, как известно, периодически возникает у каждого человека. Формальный критерий хронической боли — продолжительность свыше 12 нед — свидетельствует о нарушении нормальных восстановительных процессов после повреждения. В этом случае боль приобретает характер самостоятельного патологического процесса и во многом связана с изменениями ноцицептивной системы (периферическая и центральная сенситизация), а также психологического статуса пациента.

Развитие синдрома хронической скелетно-мышечной боли, частным случаем которой является ХБС, — комплексный, многофакторный процесс. В его формировании участвуют такие взаимозависимые механизмы, как воспаление, стойкое мышечное напряжение, патологические процессы адаптации к повреждению (неоангиогенез, неонейрогенез, замещение специализированной ткани рубцовой и т. д.), нарушение биомеханики и уже упомянутая выше дисфункция болевой системы. Соответственно, и лечение ХБС должно быть направлено на разные фармакологические «мишени», т. е. иметь мультимодальный характер [7, 8]. И одним из главных направлений здесь является противовоспалительная терапия.

Изменения в позвоночнике, которые ранее расценивались как проявления «дегенерации», на самом деле тесно связаны с воспалительной реакцией [9–11]. Так, одной из частых причин развития ХБС, особенно у лиц старшего возраста, является поражение ФС, аналогичное ОА крупных суставов или суставов кистей. Весьма показательна работа P. Suri и соавт. [12], которые в рамках Фремингемского исследования провели компьютерную томографию поясничного отдела позвоночника 252 пожилым людям: выраженный ОА ФС был выявлен у 63,2% лиц, испытывавших ХБС. Наличие этой патологии ассоциировалось с более чем 2-кратным повышением риска появления боли — отношение шансов (ОШ) — 2,15 (95% доверительный интервал, ДИ — 1,13–4,08). Частота ОА ФС как фактора развития ХБС отчетливо увеличивается с возрастом: так, если у 40–45-летних пациентов она составляет 10–15%, то у 60–65 летних — уже более 50% [13]. Но, как хорошо известно, развитие и прогрессирование ОА тесно связано с низкоинтенсивным («low grade») хроническим воспалением.

Источником ХБС могут быть и воспалительные изменения в позвонках. Имеется четкая ассоциация между болью и воспалительными изменениями тел позвонков, определяемыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Классификация этих изменений была предложена в 1988 г. M.T. Modic и носит его имя (соответственно Modic-1, 2 и 3) [14]. W. Brinjikji и соавт. [15] провели метаанализ 14 исследований, в которых определялась связь между развитием ХБС и данными МРТ. Общую группу составили 3097 пациентов, из которых 38,6% испытывали боль, у 61,4% боли не было. Оказалось, что наличие изменений по типу Modic-1 (признаки воспаления и отека костной ткани) ассоциировалось с 4-кратным риском появления боли: ОШ — 4,01 (95% ДИ — 1,10–14,55).

Еще одним источником воспалительной активности является МПД. Его «дегенеративные» изменения, характеризующиеся нарушением структуры (неравномерное уменьшение высоты, формирование протрузий, развитие грыжи и секвестрация), сопровождаются гиперпродукцией цитокинов — интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), синтезом провоспалительных медиаторов — простагландинов (ПГ), лейкотриенов, окиси азота и др. Протекающие на фоне хронического воспаления процессы неоангиогенеза и неонейрогенеза делают МПД более чувствительным к механическому стрессу, значительно снижая порог болевой чувствительности и способствуя хронизации боли. Аналогичный процесс (ангиофибропластическая трансформация) захватывает и связочный аппарат позвоночника, не только снижая его устойчивость к повреждению, но и способствуя развитию гипералгезии [9–11].

Нестероидные противовоспалительные препараты

При обсуждении вопросов противовоспалительной терапии при ХБС, конечно же, в первую очередь следует рассмотреть применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это основной класс анальгетиков, который используется для контроля скелетно-мышечной боли; средство первой линии для купирования острой боли в спине [16, 17]. Важнейшие фармакологические эффекты НПВП — способность блокировать синтез ПГ, главных медиаторов боли и воспаления, подавлять экспрессию циклооксигеназы 2, уменьшать периферическую и центральную

сенситизацию, замедлять развитие неангиогенеза — определяют их патогенетическую роль в комплексной программе лечения ХБС.

Анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых НПВП использовались при ХБС, демонстрирует достаточно скромные результаты [7, 8]. В частности, W.T.M. Enthoven и соавт. [18] провели метаанализ 13 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо, другими НПВП, парацетамолом, трамаолом и физическими упражнениями при ХБС. По данным 6 РКИ (n=1354), НПВП оказались достоверно более эффективными в отношении уменьшения боли и улучшения функции, чем плацебо, но различие между группами было очень невелико. Различие в уменьшении интенсивности боли составило в среднем лишь -3,3 мм (95% ДИ — от -5,33 до -1,27) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм). Не выявлено существенных различий в эффективности между разными НПВП, в том числе между неселективными НПВП и коксибами.

Терапевтический потенциал НПВП при ХБС оценивали R.A. Moore и соавт. [19]. Авторы проанализировали результаты двух однотипных 12-недельных РКИ, в которых изучалась эффективность эторикоксиба 60 и 90 мг в сравнении с плацебо у 639 пациентов с ХБС. Число больных со значимым улучшением (уменьшение боли в 2 раза) при использовании НПВП составило 45%, в то время как аналогичный результат в группе плацебо был достигнут у 30% больных.

Еще одним примером сравнения эффективности НПВП и плацебо при ХБС является исследование A.J. Kivitz и соавт. [20], в котором изучалось новое средство терапии этой патологии — ингибитор фактора роста нервов (ФРН) танезумаб. В исследовании участвовали 1347 больных с ХБС, из которых 230 получали плацебо, а 295 — напроксен 1000 мг/сут (соответственно в качестве «пассивного» и «активного» контроля). Согласно результатам исследования, напроксен оказался достоверно эффективнее плацебо, хотя и уступал танезумабу. Так, через 16 нед лечения число лиц с уменьшением боли на >30 и >50% в группе напроксена составило 37,6 и 26,4%, в группе плацебо — 27,0 и 17,0% (p<0,05; рис. 1).

Как видно, НПВП не могут считаться очень эффективным средством для лечения ХБС. Тем не менее это необходимый инструмент, который занимает одну из центральных позиций в комплексной терапии этого заболевания.

Большую роль НПВП в лечении ХБС отмечают эксперты Американской коллегии интернистов (American College of Physicians, АСР), представившие в 2017 г. последние рекомендации по лечению этой патологии. В этих рекомендациях указывается: «...У пациентов с хронической болью в спине, у которых был неадекватный ответ на нефармакологическую терапию, ...следует рассмотреть фармакологическое лечение НПВП в качестве терапии первой линии или трамадол, или дулоксетин в качестве терапии второй линии...» [21].

Важно помнить, что успех при лечении НПВП во многом зависит от удачного выбора препарата. Здесь приходится учитывать индивидуальные фармакологические свойства лекарства, особенности клинической ситуации и, конечно, соображения безопасности [22, 23]. Большое число НПВП на фармакологическом рынке дает возможность принять правильное терапевтическое решение. Эта проблема обсуждалась экспертами из 8 европейских стран

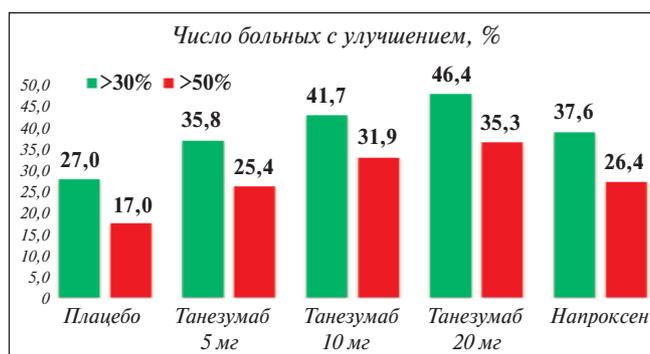


Рис. 1. Сравнение эффективности ингибитора ФРН танезумаба (5, 10 и 20 мг 1 раз в 8 нед), напроксена (1000 мг/сут) и плацебо при ХБС (n=1347, 16 нед), адаптировано из [20]

(Австрии, Болгарии, Испании, Италии, Польши, Румынии, Словакии и Чехии) на совещании в Вене в 2015 г., посвященном вопросам адекватного контроля острой боли. Инициатором данного мероприятия стал один из ведущих специалистов в области анальгетической терапии, вице-президент Европейского общества по изучению боли (EFIC) проф. Н. Kress. Интересно, что акцент делался на целесообразности применения нимесулида как препарата с высоким анальгетическим потенциалом, воздействующего на периферические и центральные механизмы развития боли и обладающего хорошей переносимостью [24]. Преимущества нимесулида получили высокую оценку, что особенно ценно для российских специалистов, поскольку в нашей стране этот препарат является одним из наиболее востребованных НПВП [25].

По данным исследований, нимесулид является действенным средством купирования острой боли в спине. Так, в исследовании T. Pohjolainen и соавт. [26] (n=102) нимесулид 200 мг/сут превосходил ибупрофен 1800 мг/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем 2-кратное улучшение функциональной активности. Индекс Остерверти на фоне приема нимесулида снизился в среднем с 38 до 15 баллов (-23), а при использовании ибупрофена — с 35 до 20 (-15); p=0,02. Немаловажно, что нимесулид существенно реже вызывал побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эффективность нимесулида при боли в спине оценивалась в масштабной работе L. Konstantinovic и соавт. [27]. Авторы изучали потенциал низкоэнергетической лазерной терапии при люмбоишиалгии. Эффективность лазеротерапии определяли у больных, которые одновременно принимали НПВП (нимесулид 200 мг/сут). Всего в исследование включено 546 больных, которые составили три группы. В 1-й группе пациенты получали нимесулид + реальную лазеротерапию, во 2-й — только нимесулид, а в 3-й — нимесулид и ложную лазеротерапию. Согласно данным исследования, в 1-й группе эффект был максимальным — уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, достигнутые в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо (лазер) весьма существенно облегчал не только боль в спине, но и радикулярную (невропатическую) боль. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп

на 44, 18 и 22 мм по ВАШ; а в ноге — на 33, 17 и 20 мм. Переносимость терапии оказалась хорошей: на фоне приема нимесулида не отмечено серьезных осложнений.

Благоприятная переносимость и низкий риск нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ — принципиальное преимущество нимесулида [28]. Так, недавно опубликованы данные крупного исследования, в котором оценивалась безопасность этого препарата. Международная группа эпидемиологов J. Castellsague и соавт. [29] сопоставили риск ЖКТ-кровотечений при использовании нескольких НПВП в ряде регионов Италии за период с 2001 по 2008 г. Исследуемую группу составили 588 827 лиц, принимавших НПВП, среди которых у 3031 имелся эпизод серьезного ЖКТ-кровотечения. Для нимесулида риск данного осложнения оказался минимальным: ОШ — 1,53; ниже он был только при использовании цецекоксиба — 1,5; для напроксена риск составил 2,74, для ибупрофена — 3,04, для диклофенака — 3,24, для эторикоксиба — 3,27, для мелоксикама — 4,47, для кетопрофена — 5,45.

Успешный опыт использования нимесулида в нашей стране можно оценить по результатам обзора отечественных клинических исследований. С 1995 по 2009 г. в России была выполнена 21 работа, посвященная оценке действия нимесулида 200–400 мг/сут, который назначали на период от 7 дней до 1 года (n=1590). Активный контроль составили пациенты, получавшие другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол, а также гомеопатический препарат артрофоон (n=526). Было установлено, что по анальгетическому и противовоспалительному действию нимесулид как минимум не уступал (а чаще превосходил) препараты контроля. В среднем более чем у 50% пациентов отмечено существенное улучшение состояния. Что касается НР, то нимесулид существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки; повышение артериального давления, гепатотоксические реакции; значительно реже возникла потребность в прерывании терапии [30].

Обсуждая безопасность этого препарата, следует отметить недавнюю работу итальянских ученых M. Donati и соавт. [31], посвященную эпидемиологической оценке гепатотоксичности НПВП. В этом исследовании по типу «случай-контроль» сравнивали частоту использования НПВП у 2232 пациентов, госпитализированных в связи с острой патологией печени с 2010 по 2014 г., и 3059 лиц, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. Работа охватывала популяцию четырех провинций Италии, где проживает 4 938 700 человек. По данным анализа, лишь 179 случаев гепатотоксических реакций были признаны «чистыми» НР, связанными с приемом НПВП или парацетамола; из них 30 случаев соотнесены с назначением нимесулида. В целом прием НПВП существенно повышал риск печеночных осложнений: ОШ — 1,69 (95% ДИ — 1,21–2,37). Риск оказался наиболее высок при использовании нимесулида и ибупрофена: ОШ 2,10 (1,28–3,47) и 1,92 (1,13–3,26) соответственно; для диклофенака он составил 1,50 (0,74–3,06). Но самый высокий риск был показан для парацетамола — 2,97 (2,09–4,21); абсолютное число гепатотоксических осложнений на фоне приема этого «простого анальгетика» также было максимальным — 69 эпизодов. Как видно, риск развития поражения печени при исполь-

зовании нимесулида лишь незначительно превышает аналогичный показатель для всех НПВП и практически равен таковому при применении ибупрофена. Очень важно, что вероятность появления гепатотоксических осложнений при приеме НПВП существенно ниже, чем в случае использования парацетамола.

Ценную информацию о реальной частоте НР при назначении нимесулида дает анализ «спонтанных сообщений» о лекарственных осложнениях, которые поступают в адрес органов медицинского надзора. Так, Росздравнадзор любезно предоставил информацию об одном из наиболее популярных генериков нимесулида (найз¹) за период с 2009 по 2014 г. За 6 лет была получена информация о 152 осложнениях, развившихся у 138 больных. Учитывая объемы реализации этого препарата, по расчетам, одно «спонтанное сообщение» приходилось на 150 000 пролеченных больных в год. Интересно, что за все это время было получено лишь 5 сообщений о гепатотоксических реакциях [32].

Таким образом, НПВП — пусть не идеальный, но необходимый инструмент лечения ХБС. Эти препараты всегда следует назначать как средство первой линии, разумеется, с учетом факторов риска и необходимости профилактики свойственных им осложнений.

Глюкокортикоиды

Обсуждая тему противовоспалительной терапии при ХБС, нельзя не упомянуть о таком мощном средстве, как глюкокортикоиды (ГК). До недавнего времени эти препараты широко применялись в рутинной практике при лечении острой боли в спине, в том числе системно, например в виде внутримышечных (в/м) или внутривенных (в/в) инъекций. Однако хорошо организованные РКИ не подтверждают эффективность этого метода [33–36]. Например, A. Finckh и соавт. [35] оценили действие в/в введения 500 мг метилпреднизолона или плацебо у 60 больных с дискогенной люмбоишиалгией. Различия в снижении уровня боли на фоне активной терапии в отличие от плацебо оказалось значимым (p=0,04), хотя и небольшим, но лишь в первые 3 дня после инъекции. Через 10 и 30 дней различия в анальгетическом действии и влиянии на функцию уже не определялись. B. W. Friedman и соавт. [36] сравнили действие однократного в/м введения 160 мг метилпреднизолона или плацебо (физиологический раствор) у 82 больных с острой люмбоишиалгией. Вероятность хорошего ответа (ОШ) в группе активной терапии составила 1,3; однако статистического различия с плацебо не выявлено (p=0,1). Правда, в/м инъекция ГК уменьшила потребность в анальгетиках (22 и 43% в группе активной терапии и плацебо), а также снизила выраженность функциональных нарушений.

При ХБС, особенно при наличии люмбоишиалгии, достаточно часто прибегают к перирадикулярным инъекциям ГК. Однако этот метод не имеет преимуществ перед локальным введением местных анестетиков (МА). Доказательством этого служит работа L. Ng и соавт. [37], которые сравнивали эффективность инъекций метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином и только бупивакина у 86 больных с хронической люмбоишиалгией. Улучшение наблюдалось в обеих группах, но достоверной разницы между комбинированным лечением и монотерапи-

¹Найз (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.).

ей МА по уменьшению интенсивности боли в спине и ноге не отмечено.

Близкие данные были получены в более позднем исследовании S. Tafazol и соавт. [38], основанном на 12-месячном наблюдении эффекта перирадикулярных инъекций ГК и МА у 150 больных. Результаты лечения при использовании метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином или только бупивакаина через 3 и 12 мес практически не различались.

Точное локальное введение ГК в область ФС при их поражении, а также инъекции ГК в эпидуральное пространство при люмбоишиалгии и стенозе позвоночного канала занимают важное место в комплексном лечении ХБС. Энтузиасты так называемой интервенционной медицины дают этим методикам высокую оценку, считая их едва ли не решением проблемы ХБС. Правда, такой позиции придерживаются далеко не все эксперты [39]. Ведь, по данным серии РКИ, инъекции в область ФС, область нервных корешков и эпидуральное пространство во многих случаях обеспечивают лишь кратковременное облегчение, относительно мало влияя на функциональное состояние и необходимость в хирургическом вмешательстве [40–42]. Нельзя забывать, что локальные инъекции в область позвоночника могут приводить к редким, но очень тяжелым неврологическим и септическим осложнениям [43, 44]. Поэтому методы «интервенционной терапии» ХБС должны осуществляться по четким показаниям, квалифицированным персоналом в специальных процедурных кабинетах и с обязательным применением инструментальной визуализации.

Генно-инженерные биологические препараты

В последнее десятилетие возможности медикаментозного воздействия на воспалительный процесс значительно расширились в связи с появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), целенаправленно блокирующих основные провоспалительные цитокины или клеточные рецепторы к ним. Сегодня применение ГИБП – стандарт ведения больных с аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями, у которых они демонстрируют очень высокий терапевтический потенциал. Неоднократно предпринимались попытки использовать ГИБП и при ХБС, к сожалению, не слишком успешные [45–47]. Так, D. Pimentel и соавт. [48] провели метаанализ данных наблюдательного исследования (n=143) и 11 РКИ (n=539), в которых сравнивалось действие эпидуральной инъекции ингибиторов ФНО α этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба и экспериментального REN-1654, а также плацебо. Как оказалось, статистически значимые различия с плацебо по динамике болевых ощущений выявлены лишь в 5 РКИ, но уровень эффекта оценивался лишь как умеренный или небольшой.

Перспективной «мишенью» для создания ГИБП стал ФРН – пептид, выделяемый нервными окончаниями и клетками воспалительного ответа, мощнейший фактор, влияющий на развитие периферической сенситизации болевых рецепторов. Блокада ФРН не только целенаправленно подавляет болевые ощущения, но и препятствует неонейрогенезу – образованию новых немиелинизированных нервных волокон, прорастающих в область воспаленной ткани, процессу, во многом определяющему хронизацию боли [49, 50].

В настоящее время созданы несколько ингибиторов ФРН, которые проходят клинические испытания и пока не вошли в реальную практику. Так, были проведены 4 РКИ, в которых определялась эффективность трех ингибиторов ФРН – танезумаба, фурланумаба и фасинумаба при ХБС (n=2109). Результаты исследований были достаточно скромными: только танезумаб имел клинически значимую, хотя и относительно небольшую анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и плацебо составила -0,44 (95% ДИ – от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию от «пустышки». При этом число НР на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего, неврологических), оказалось значимо больше, чем на фоне плацебо (ОШ – 1,93) [51].

Так, в уже упомянутом выше исследовании A.J. Kivitz и соавт. [20] (n=1347), число больных с улучшением на 30 и 50% в сравнении с исходным уровнем при использовании танезумаба 5, 10 и 20 мг (в/в введение 1 раз в 8 нед) было лишь немногим больше, чем в группах напроксена и плацебо (см. рис. 1).

Можно заключить, что пока позиция ГИБП в лечении ХБС еще не определена. Но вполне вероятно, что в ближайшем будущем применение некоторых представителей этого класса, например танезумаба или его аналогов, займет важное место в комплексной терапии ХБС.

Опиоиды

Назначение опиоидов при ХБС воспринимается многими специалистами как терапия «отчаяния», но это не совсем так. Эти препараты влияют на важнейший механизм формирования хронической боли – стимулируют антиноцицептивную систему. Как известно, недостаточность естественного ингибирующего влияния на болевую систему является одним из центральных элементов патогенеза хронической боли. В этом плане опиоиды могут рассматриваться как важный компонент комплексной анальгетической терапии, и особенно интересны такие препараты, как трамадол и тапентадол, оказывающие двойное действие: они обладают свойствами агонистов опиоидных рецепторов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИ-ОЗС) [52, 53].

Недавно был представлен метаанализ 20 РКИ (n=7925), в которых определялась эффективность опиоидов при ХБС. Суммарно кратковременный противоболевой эффект этих препаратов оказался умеренным: средний уровень уменьшения боли составил -10,1 (95% ДИ – от -12,8 до -7,4) мм по ВАШ 100 мм. При этом примерно у 50% больных терапия была прервана, в основном из-за НР [54].

Несколько ранее F. Petzke и соавт. [55] опубликовали метаанализ 12 РКИ (n=4375) продолжительностью не менее 4 нед (в среднем 12 нед), в которых проводилось сравнение опиоидов и плацебо при ХБС. Исследуемыми препаратами были оксикодон, оксиморфон, гидроморфон, бупренорфин (трансдермальная форма), трамадол и тапентадол. В отношении снижения интенсивности боли и улучшения функции опиоиды достоверно превосходили плацебо. Правда, различие между активной терапией и контролем было невелико: стандартизированное отличие по анальгетическому действию составило -0,29 (95% ДИ – от -0,37 до -0,21). При использовании опиоидов оказалось достоверно больше от-

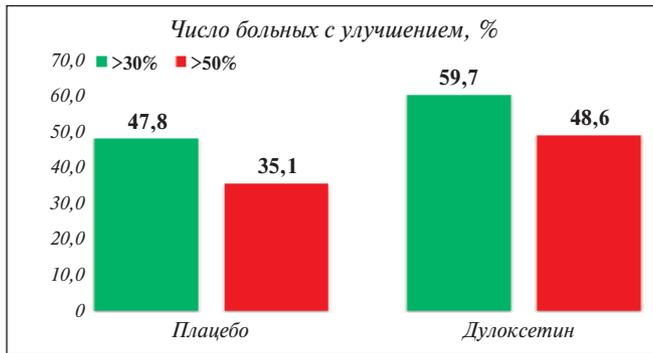


Рис. 2. Сравнение эффективности СИОЗС дулоксетина 60 мг/сут и плацебо при ХБС (метаанализ 4 РКИ, n=1295, 12–14 нед), адаптировано из [62]

мен из-за НР, но различий по таким параметрам, как серьезные осложнения и смерть пациентов, не отмечено.

Терапевтический потенциал опиоидов (трамадол) можно оценить по результатам двух 6-недельных РКИ, в которых этот препарат в дозе 200 мг/сут сравнивался с НПВП (целекоксиб 400 мг/сут) примерно у 1500 пациентов с ХБС. Согласно полученным данным, НПВП оказался достоверно эффективнее: число лиц с улучшением >30% составило в первом РКИ 63,2 и 49,9%, во втором – 64,1 и 55,1% соответственно. При этом трамадол в 4 раза чаще, чем НПВП, отмечался из-за НР – 16 и 4% случаев соответственно [56].

Таким образом, опиоиды при ХБС не могут рассматриваться в качестве средства, способного быстро и полностью устранить неприятные симптомы, – их эффективность при этой патологии относительно невелика. Они часто вызывают НР (нарушение сна, головокружение, тошнота, запор). Вместе с тем опиоиды имеют собственную «точку приложения». Их целесообразно применять в тех ситуациях, когда не могут быть назначены НПВП (например, при очень высоком риске кардиоваскулярных осложнений) или предшествующая терапия другими анальгетическими средствами не позволила эффективно контролировать боль и требуется комплексная терапия.

Антидепрессанты

Еще одним классом препаратов, которые нередко используются для лечения ХБС, являются антидепрессанты [1–3]. Хорошо известно их анальгетическое действие при невропатической боли и фибромиалгии [57]. Это оправдывает применение антидепрессантов, например при люмбаго, когда имеется повреждение седалищного нерва. Однако эти лекарства могут быть эффективны и при ХБС, не связанной с радикулярным поражением. В этом случае их действие определяется активацией нисходящего ингибирующего влияния на болевую систему; как было отмечено выше, дисфункция (недостаточность) антиноцицептивных влияний – один из ключевых механизмов хронизации боли.

Недавно опубликован метаанализ 13 РКИ, в которых изучалась эффективность 11 различных антидепрессантов при ХБС. Авторы отметили большую гетерогенность исследуемых групп и относительно низкую эффективность изучаемых лекарств. По сути, серьезные доказательства анальгетического действия при ХБС были получены лишь для одного антидепрессанта – СИОЗС дулоксетина [58].

Дулоксетин активно используется для лечения невропатической боли [59]; он также зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования боли при ОА и вошел в международные стандарты лечения этого заболевания [60].

За последнее время проведено 4 РКИ продолжительностью от 12 до 14 нед, в которых эффективность дулоксетина 60 мг/сут сравнивалась с плацебо при ХБС (n=1295). Важно отметить, что наличие люмбаго, связанной с грыжей МПД или стенозом позвоночного канала, было критерием исключения, поэтому речь не шла о лечении невропатической боли. Дулоксетин оказался достоверно эффективнее, чем плацебо, хотя число ответивших на терапию различалось несущественно (рис. 2). Интересно, что, согласно расчетам, большая часть эффекта дулоксетина (>90%) приходилась именно на обезболивающее действие, т. е. он выступал в роли своеобразного анальгетика. Лишь менее 10% позитивного действия реализовалось за счет антидепрессивного эффекта [61, 62].

Таким образом, антидепрессанты обладают собственным анальгетическим потенциалом. Но использовать их при ХБС целесообразно, конечно же, в рамках комплексной терапии, в комбинации с другими обезболивающими средствами.

Миорелаксанты

Миорелаксанты широко применяются для лечения острой боли в спине [63]. Их эффективность подтверждает метаанализ 30 РКИ, в которых сравнивалось действие различных препаратов данной лекарственной группы [64]. Согласно полученным данным, небензодиазипиновые миорелаксанты при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие в сравнении с плацебо (ОШ – 0,8 и 0,49 соответственно). Правда, риск развития побочных эффектов при их использовании был выше в 1,5 раза по сравнению с плацебо

Совсем недавно был представлен новый метаанализ, включающий данные 5 РКИ (n=496), в которых эффективность 7 разных миорелаксантов сравнивалась между собой и с плацебо. Было показано, что все препараты этого ряда обеспечивают значимое уменьшение боли: кратковременный эффект составил в среднем -21,3 (95% ДИ – от -29,0 до -13,5) мм по ВАШ 100 мм. Однако это касается лишь использования миорелаксантов при острой боли, данные об их эффективности при ХБС отсутствуют [65].

Справедливости ради надо отметить, что не во всех РКИ подтвержден хороший терапевтический потенциал миорелаксантов. Так, В.В. Friedman и соавт. [66] сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут в комбинации с опиоидным анальгетиком (оксикодон 5 мг + парацетамол 325 мг), миорелаксантом (циклобензаприн) и плацебо у 215 пациентов с острой НБС. Опиоид и миорелаксант могли назначаться «по требованию» по 1–2 таблетки до 3 раз в сутки. Критерием эффективности была динамика функционального индекса Роланда–Морриса. Как оказалось, комбинированное лечение практически не улучшало результатов, отмеченных при монотерапии напроксеном. Так, динамика индекса Роланда–Морриса, исходные значения которого достигали 19–20 баллов, через 7 дней составила 11,1; 10,1 и 9,8 балла соответственно.

Тем не менее миорелаксанты должны оставаться в арсенале практикующего врача. При ХБС их следует применять

короткими курсами (2–4 нед) в комбинации с НПВП и/или опиоидами при резком усилении («прорыве») боли.

Антибиотикотерапия

Еще один оригинальный подход к лечению ХБС связан с инфекционной теорией развития этого заболевания, предложенной в последние годы датскими учеными Н.В. Albert и соавт. [67]. По мнению этих исследователей, развитие воспалительных изменений в МПД, которые по данным МРТ классифицируются как Modic-1, вызвано бактериальной инфекцией. Это подтверждается частым выявлением микроорганизмов, в основном *Propionibacterium acnes*, в биологическом материале, полученном при хирургических операциях по поводу грыжи МПД [68]. Так, по данным метаанализа 9 исследований, инфицированность МПД ассоциировалась более чем с 6-кратным риском развития грыжи диска: ОШ – 6,1 (95% ДИ – 1,4–25,9) [69].

Для проверки этой гипотезы было проведено весьма интересное исследование, в ходе которого 162 больных с ХБС продолжительностью более 6 мес, наличием клиники люмбашиалгии, выявленными при МРТ грыжей диска и изменениями по типу Modic-1, в течение 100 дней получали антибиотик (амоксциллин с клавулоновой кислотой 1,5 или 3 г/сут) либо плацебо. Результаты исследования однозначно подтвердили эффективность антибиотикотерапии при ХБС. Так, если исходно выраженность боли в спине (0–10 баллов по числовой рейтинговой шкале) составляла 6,7, то через 100 дней терапии – 5,0, а через 12 мес – 3,7 балла. В контрольной группе такой динамики не прослеживалось: выраженность боли составила 6,3; 6,3 и 6,3 балла соответственно. Аналогичная ситуация отмечалась в отношении боли в ноге – при проведении активной терапии ее интенсивность снизилась с 5,3 до 3,0, а затем до 1,4 балла; в контрольной группе боль даже несколько усилилась: с 4 до 4,3 и 4,3 балла (рис. 3). Важно отметить, что, хотя общее число НР было существенно выше в группе антибиотикотерапии (63% против 25%), они не носили серьезного характера и не потребовали прерывания лечения [70].

Данная работа была встречена скептически и в дальнейшем подверглась серьезной критике [71]. В итоге инфекционная теория возникновения ХБС не получила дальнейше-

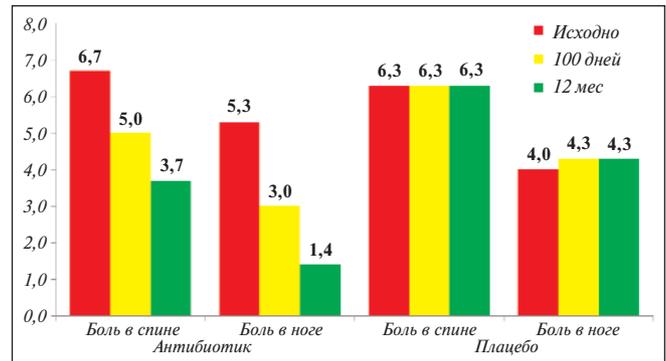


Рис. 3. Проверка «инфекционной» теории ХБС: сравнение эффективности антибиотикотерапии (амоксциллин + клавулолат 1,5–3 г/сут 100 дней) и плацебо у 162 пациентов с люмбашиалгией, адаптировано из [70]

го развития, хотя и вызывает несомненный интерес многих исследователей [72, 73].

Заключение

Настоящий обзор показывает, что ни одно из фармакологических средств само по себе не может считаться решением проблемы ХБС. Для успешного лечения этой патологии требуется комплексный подход с учетом фенотипа боли, преобладающих механизмов ее формирования и индивидуальных особенностей пациента. Подбор схемы терапии при ХБС – сложный и длительный процесс. Разумеется, помимо фармакологических препаратов, следует активно использовать немедикаментозные методы. Во многих случаях физиотерапия, лечебная гимнастика, психотерапия, методики «традиционной» медицины обеспечивают очень серьезный вклад в контроль хронической боли. Тем не менее начинать терапию ХБС следует с простых и доступных на амбулаторном этапе препаратов – НПВП. Нимесулид – эффективное, достаточно безопасное и экономичное средство – может стать в этой ситуации средством выбора. Оценивая в процессе лечения эффект НПВП, следует постепенно подключать другие фармакологические средства и немедикаментозные методики, пока не будет достигнут полный терапевтический успех.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain – new approaches on the horizon. *J Pain Res.* 2017 May 10;10:1111-1123. doi: 10.2147/JPR.S132769. eCollection 2017.
2. Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord.* 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
3. Last AR, Hulberta K. Chronic Low Back Pain: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2009;79(12):1067-74.
4. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. *F1000Res.* 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11];5. pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
5. Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Nov;68(11):1688-94. doi: 10.1002/acr.22890.
6. Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med.* 2009;22(1):62-8.
7. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
8. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4;166(7):480-492. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
9. Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2007 May 30;53(5):4-18.
10. Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop.* 2013 Apr 18;4(2):42-52. doi: 10.5312/wjo.v4.i2.42. Print 2013 Apr 18.
11. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface.* 2015 Mar 6;12(104):20141191. doi: 10.1098/rsif.2014.1191.
12. Suri P, Hunter DJ, Rainville J, Guermazi A, Katz JN. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoarthritis*

- Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1199-206. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.013.
13. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
14. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988 Jan;166(1 Pt 1):193-9.
15. Brinjikji W, Diehn FE, Jarvik JG, et al. MRI Findings of Disc Degeneration are More Prevalent in Adults with Low Back Pain than in Asymptomatic Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Dec;36(12):2394-9. doi: 10.3174/ajnr.A4498. Epub 2015 Sep 10.
16. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
17. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
18. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017 Jun 13;317(22):2327-2328. doi: 10.1001/jama.2017.4571.
19. Moore RA, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses – do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
20. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1009-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.006. Epub 2013 Mar 14.
21. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367. [Epub ahead of print]
22. Scarpignato C, Lanis A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
23. McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S43-4. doi: 10.1111/pme.12253
24. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23-36.
25. Кресс Х, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. Русский медицинский журнал. 2016;(12):757-64. [Kress Kh, Karateev AE, Kukushkin ML. Effective pain control: evidence-based therapeutic approaches. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(12):757-64. (In Russ.)].
26. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579-85.
27. Konstantinovic L, Kahjun Z, Milovanovic A, et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2010 Aug;28(4):553-60. doi: 10.1089/pho.2009.2576.
28. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*. 2010 Aug;101(4):285-93.
29. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-75.
30. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. [Karateev AE. The Russian experience of use of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. (In Russ.)].
31. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
32. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. 2015;(8):4-12. [Karateev AE, Zhuravleva MV. Analysis of spontaneous messages from Russian doctors about the adverse reactions that occurred in patients receiving nimesulide: hepatotoxic complications are very rare. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(8):4-12. (In Russ.)].
33. Haimovic IC, Beresford HR. Dexamethasone is not superior to placebo for treating lumbosacral radicular pain. *Neurology*. 1986 Dec;36(12):1593-4.
34. Porsman O, Friis H. Prolapsed lumbar disc treated with intramuscularly administered dexamethasonophosphate. A prospectively planned, double-blind, controlled clinical trial in 52 patients. *Scand J Rheumatol*. 1979;8(3):142-4.
35. Finckh A, Zufferey P, Schurch MA, et al. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Feb 15;31(4):377-81.
36. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized placebo-controlled trial of single-dose IM corticosteroid for radicular low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Aug 15;33(18):E624-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181822711.
37. Ng L, Chaudhary N, Sell P. The efficacy of corticosteroids in periradicular infiltration for chronic radicular pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Apr 15;30(8):857-62.
38. Tafazal S, Ng L, Chaudhary N, Sell P. Corticosteroids in peri-radicular infiltration for radicular pain: a randomised double blind controlled trial. One year results and subgroup analysis. *Eur Spine J*. 2009 Aug;18(8):1220-5. doi: 10.1007/s00586-009-1000-2. Epub 2009 Apr 22.
39. Каратеев АЕ. Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины? Современная ревматология. 2016;10(3):87-94. [Karateev AE. Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-87-94
40. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar.
41. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 18;157(12):865-77.
42. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jan 1;34(1):49-59.
43. Ter Meulenaer B, Weinsteina B, Ostelob R, Koehler P. The Epidural Treatment of Sciatica: Its Origin and Evolution. *Eur Neurol*. 2016;75(1-2):58-64. doi: 10.1159/000443729. Epub 2016 Jan 28.
44. Pountos I, Panteli M, Walters G, et al. Safety of Epidural Corticosteroid Injections. *Drugs R D*. 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3.
45. Tobinick E, Davoodifar S. Efficacy of etanercept delivered by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain: a study of clinical observations in 143 patients. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jul;20(7):1075-85.
46. Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal

О Б З О Р Ы

- etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology*. 2007 Jul;107(1):99-105.
47. Okoro T, Tafazal SI, Longworth S, Sell PJ. Tumor necrosis alpha-blocking agent (etanercept): a triple blind randomized controlled trial of its use in treatment of sciatica. *J Spinal Disord Tech*. 2010 Feb;23(1):74-7. doi: 10.1097/BSD.0b013e31819afdc4.
48. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
49. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res*. 2016 Jun 8;9:373-83. doi: 10.2147/JPR.S89061. eCollection 2016.
50. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
51. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E45-60.
52. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1672-83.
53. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):44-51.
54. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
55. Petzke F, Welsch P, Klose P, et al. Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz*. 2015 Feb;29(1):60-72. doi: 10.1007/s00482-014-1449-8.
56. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec; 37(6):1789-802.
57. Kremer M, Salvat E, Muller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:183-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057. Epub 2016 Jul 9.
58. Williamson OD, Sagman D, Bruins RH, et al. Antidepressants in the treatment for chronic low back pain: questioning the validity of meta-analyses. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2): E33-41. doi: 10.1111/papr.12119. Epub 2013 Oct 17.
59. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
60. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):291-304. doi: 10.1177/1759720X13508508.
61. Enomoto H, Fujikoshi S, Funai J, et al. Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *J Pain Res*. 2017 Jun 1;10:1357-1368. doi: 10.2147/JPR.S133396. eCollection 2017.
62. Alev L, Fujikoshi S, Yoshikawa A, et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Pain Res*. 2017 Jul 24;10:1723-1731. doi: 10.2147/JPR.S138297. eCollection 2017.
63. Beebe F, Barkin R, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005 Mar-Apr;12(2):151-71.
64. Van Tulder M, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2): CD004252.
65. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
66. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15): 1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
67. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):361-8. Epub 2007 Jul 10.
68. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, et al. Association between sciatica and Propionibacterium acnes. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2024-5.
69. Ganko R, Rao PJ, Phan K, Mobbs RJ. Can bacterial infection by low virulent organisms be a plausible cause for symptomatic disc degeneration? A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 May 15;40(10):E587-92. doi:10.1097/BRS.0000000000000832.
70. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy. *Eur Spine J*. 2013 Apr;22(4): 697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y. Epub 2013 Feb 13.
71. McCartney M. Antibiotics for back pain: hope or hype? *BMJ*. 2013 May 14;346:f3122. doi: 10.1136/bmj.f3122
72. Chen Z, Cao P, Zhou Z, et al. Overview: the role of Propionibacterium acnes in non-pyogenic intervertebral discs. *Int Orthop*. 2016 Jun;40(6):1291-8. doi: 10.1007/s00264-016-3115-5. Epub 2016 Jan 28.
73. Crockett MT, Kelly BS, van Baarsel S, Kavanagh EC. Modic Type 1 Vertebral Endplate Changes: Injury, Inflammation, or Infection? *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jul;209(1):167-170. doi: 10.2214/AJR.16.17403. Epub 2017 Apr 12.

Поступила 3.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.