

Фармакотерапия люмбагии

Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) — одно из самых распространенных ревматических заболеваний, с которым связано наибольшее число обращений за медицинской помощью. К сожалению, в нашей стране отсутствуют общепризнанная точка зрения на природу этой патологии и единая концепция ее терапии. Серьезной проблемой при ведении пациентов с БНЧС является неоправданно широкое применение дорогостоящих инструментальных методов диагностики и методов лечения с недоказанной и спорной эффективностью.

Основными препаратами для лечения БНЧС были и остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их терапевтический потенциал доказан большим числом хорошо организованных клинических исследований и не вызывает сомнений. Вместе с тем появляются новые методы фармакотерапии БНЧС, такие как эпидуральное введение ингибиторов фактора некроза опухоли α , использование ингибиторов факта роста нервов и препаратов, влияющих на дисфункцию ноцицептивной системы. В статье рассмотрены основные группы лекарственных средств, которые нашли свое место или изучались при БНЧС: НПВП, парацетамол, опиоиды, миорелаксанты, антидепрессанты и антиконвульсанты, глюкокортикоиды, локальные анестетики, генно-инженерные биологические препараты, представлены основные данные об их эффективности и переносимости.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; диагностика; современная фармакотерапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Фармакотерапия люмбагии. Современная ревматология. 2014;(2):95–102.

Pharmacotherapy for lumbago

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

Nonspecific low back pain (NLBP) is one of the most common rheumatic disorders; it is responsible for the greatest number of patients seeking medical advice. Unfortunately, there is neither a generally acknowledged viewpoint on the nature of this pathology nor a unified conception of its treatment in Russia. The unreasonably wide use of expensive instrumental diagnostic methods and treatment options that have unconfirmed and disputable efficiency is a serious problem in managing NLBP patients.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been and remain basic medications used to treat NLBP. Their therapeutic potential has been proved in a large number of well-designed clinical trials and it is beyond any doubt. At the same time, there are new NLBP pharmacotherapies, such as epidural injection of tumor necrosis factor- α inhibitors, the use of nerve growth factor inhibitors and nociceptive system dysfunction-affecting drugs.

This paper considers the main groups of drugs (NSAIDs, paracetamol, opioids, myorelaxants, antidepressants and anticonvulsants, glucocorticoids, local anesthetics, and genetically engineered biological agents) that have found application or tested in NLBP and gives general data on their efficacy and tolerability.

Keywords: nonspecific low back pain; diagnosis; modern pharmacotherapy.

Contacts: Andrey E. Karateev; aekarateev@rambler.ru

Reference: Karateev AE. Pharmacotherapy for lumbago. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):95–102. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-95-102>

Ревматология — одна из наиболее точных и хорошо организованных медицинских дисциплин. Каждый ревматолог знает, что диагноз ревматического заболевания может быть установлен лишь на основании общепризнанных международных критериев, а терапевтические подходы должны иметь целенаправленный характер и четко соответствовать положениям доказательной медицины. Разумеется, какие-то нюансы в лечении могут присутствовать; обычно это касается использования принятых в разных странах (да и в разных клиниках) вспомогательных методов, в частности физиотерапии и «народной медицины». Но по основным аспектам диаг-

ности и лечения наиболее распространенных нозологических форм, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и остеоартроз, в практике ревматолога из России, и например США, Бразилии или Китая, не будет существенного расхождения.

Тем более странно для привыкших к точности ревматологов видеть широкий «разброс» мнений, который наблюдается в России по отношению к неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС) — заболеванию, которое в соответствии с МКБ-10 относится к числу ревматических (13-й класс). До настоящего времени нет единых нацио-

нальных рекомендаций по ведению больных с этим страданием, а многочисленные публикации, в которых предлагаются «алгоритмы» лечения БНЧС, зачастую носят противоречивый характер. Вместе с тем, пожалуй, нет другого заболевания, при котором столь широко рекомендуются малообоснованные методы немедикаментозной терапии, причем не в качестве дополнительной, а именно в качестве основной терапии [1–3].

Следует сразу определиться с характеристикой нозологической формы. БНЧС – самостоятельная патология, а не симптом какого-либо иного заболевания; установление такого диагноза подразумевает исключение другого серьезного заболевания, которое может проявляться болью в области позвоночника. Для быстрого диагностического поиска используется концепция «красных флажков» – признаков, которые выявляются уже при расспросе больного и могут свидетельствовать о связи боли в спине с травмой, онкологическим или ревматическим заболеванием, а также инфекционным процессом. Принципиально важно, что в случае отсутствия «красных флажков» пациент не нуждается в инструментальной диагностике и врач (начиная с момента первого контакта) может смело сосредоточить свои усилия на лечении пациента. Следует учесть, что, по данным популяционных и наблюдательных исследований, у подавляющего числа пациентов боль в спине носит именно неспецифический характер, а опасная патология является ее причиной не более чем у 3% [3].

Отражением такого подхода являются рекомендации по лечению БНЧС, опубликованные в 2010 г. международной группой экспертов.

Международные рекомендации по диагностике и лечению БНЧС (адаптировано из [4])

Диагностика БНЧС:

- диагностический отбор (неспецифическая БНЧС, радикулярный синдром, серьезная патология);
- скрининг серьезной патологии («красные флажки»);
- физикальное исследование с неврологическим скринингом;
- оценка психологического состояния («желтые флажки»);
- рутинная диагностика не показана для неспецифической БНЧС.

Лечение острой БНЧС:

- успокоить пациента;
- рекомендовать сохранять активность;
- лечение по необходимости: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды или антидепрессанты и антиконвульсанты (как дополнение при использовании других анальгетиков);
- исключить постельный режим;
- физические упражнения не рекомендуются.

Лечение хронической БНЧС:

- физиотерапия (УЗИ, электростимуляция) не рекомендуется;
- короткие курсы фармакотерапии /манипуляций;
- физические упражнения;
- когнитивная поведенческая терапия;
- мультидисциплинарная терапия.

Как видно, после «отбора» больных и выделения подгруппы пациентов, у которых боль в спине является лишь симптомом другого серьезного заболевания, а также пациентов с выраженными неврологическими проявлениями, врачу предлагается назначить лечение без привлечения дополнительных методов обследования [4].

Следует отметить, что широкое применение инструментальной визуализации, которой, к сожалению, нередко «увлекаются» российские врачи, не приводит к лучшим терапевтическим результатам. Подтверждением этого является метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=1804). В этих РКИ оценивали исходы лечения БНЧС в зависимости от использования «точных» методов диагностики: определяли динамику боли и функционального статуса в группах больных, которым перед началом терапии проводилась или не проводилась инструментальная визуализация патологии позвоночника, что у пациентов, которым в дебюте болезни выполняли рентгенографию, магнитно-резонансную (МРТ) и/или компьютерную (КТ) томографию, результаты лечения были такими же, как и у больных, которым проводился лишь рутинный осмотр. Причем статистической разницы в выраженности боли и функциональных нарушений не отмечено не только непосредственно, в первые недели терапии, но и через 6–12 мес динамического наблюдения [5].

Современный подход к лечению любых заболеваний основывается на комплексном патогенетическом воздействии. Залогом успеха являются хорошее знание патогенеза и использование препаратов или методов лечения, целенаправленно подавляющих ключевые элементы развития болезни. Эта концепция представляется наиболее рациональной и при лечении БНЧС.

Развитие БНЧС – многофакторный процесс, главной причиной которого, видимо, следует считать нарушение биомеханики позвоночного столба. Нарушение функции приводит к перенапряжению и микротравме мышц, растяжению связок, что сопровождается их повреждением, особенно в местах прикрепления к надкостнице (энтезисы), в некоторых случаях смещение части суставного диска может вызывать сдавление нервных корешков с развитием соответствующей неврологической симптоматики. Дегенеративные изменения позвоночника, в частности изменение высоты и грыжи дисков, остеофиты, остеоартроз дугоотростчатых суставов, служат фоном, на котором развивается заболевание, обуславливающим дополнительное нарушение функций, но не являются его причиной [6].

Одна из главных мишеней фармакотерапии при БНЧС – воспаление, развивающееся в ответ на механическое повреждение мягких тканей. Конечно, воспалительные изменения при этой патологии носят субклинический характер и не сопровождаются признаками системной активности, такими как повышение СОЭ и уровня СРБ. Так, попытки обнаружить увеличение концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, 6 и 8, а также фактора некроза опухоли (ФНО) α в ликворе пациентов с острой БНЧС, в том числе при грыже диска, не увенчались успехом [7, 8]. Не удается определить и четкую взаимосвязь выраженности БНЧС с повышением уровня СРБ (за исключением эпизодов острой боли, связанной с грыжей диска) [9, 10].

В то же время при изучении биологической среды непосредственно в области повреждения и патологического про-

цесса четко определяются признаки воспалительной реакции. Так, японские ученые А. Igarashi и соавт. [11] оценили концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии дуготростчатых суставов у 40 больных (у 14 с грыжей диска и у 26 со стенозом позвоночного канала), перенесших операцию. В синовиальной оболочке и хряще фасеточных суставов у этих пациентов отмечено значительное повышение концентрации ИЛ 1, 6 и ФНО α . Близкие данные приводят французские ученые S. Genevay и соавт. [12], изучавшие концентрацию провоспалительных медиаторов в перирадикулярном жире, полученном при хирургическом вмешательстве на позвоночнике у больных с радикулопатией (суммарно 23 препарата) и без радикулопатии (14 дисков, 10 образцов жира). Авторы выявили четкую разницу в гиперпродукции ФНО α : так, концентрация этой субстанции в перирадикулярном жире у пациентов с радикулопатией составила 6,6 (1,6–16,3) пг/мл, без радикулопатии – 2,3 (1,3–5,0) пг/мл и лишь 0,35 (0–2,28) пг/мл в подкожной жировой клетчатке ($p < 0,001$). J.M. Cuellar и соавт. [13] определили концентрацию интерферона α в пунктате, полученном при проведении дискографии у 21 больного с дегенеративными изменениями дисков и аксиальной болью и у 3 лиц со сколиозом без боли в спине (контроль). Концентрация данного медиатора была достоверно повышена в области межпозвонковых дисков у лиц, испытывавших боль.

Чрезвычайно интересны данные американских ученых M. Briggs и соавт. [14], которые исследовали связь между уровнем СРБ, ожирением и развитием БНЧС у 15 322 пациентов, находившихся под наблюдением в 1999–2004 гг. Повышение уровня СРБ > 3 мг/мл ассоциировалось с риском развития БНЧС: отношение шансов (ОШ) для этого фактора составило 1,74 (95% конфиденциальный интервал, КИ 1,04–2,91); еще выше был риск при комбинации повышения СРБ+избыточная масса тела (ИМТ > 30 кг/м 2): ОШ 2,87 (95% КИ 1,18–6,96). На основании этих данных можно говорить о наличии определенной связи между воспалением и развитием боли в спине.

Традиционно большое значение в патогенеза острой и хронической БНЧС придается спазму паравертебральных мышц. Боль, возникающая в результате функциональных нарушений, приводит к рефлекторному мышечному напряжению (что сопровождается повреждением и ишемией мышечных волокон), которое становится дополнительным источником болевых ощущений. Формируется порочный круг: боль – мышечный спазм – боль [1–3, 6].

В последние годы большое значение в развитии хронической боли (в том числе БНЧС) придается феномену дисфункции ноцицептивной системы. На уровне ЦНС она проявляется повышением чувствительности нейронов болевых центров к периферической афферентной стимуляции (центральная сенситизация) при заметном снижении активности антиноцицептивной системы [1, 6]. Присутствие этого феномена при хронической боли в спине не вызывает сомнения. Так, D.A. Fishbain и соавт. [15] провели анализ 11 исследований при БНЧС и 5 исследований при патологии мягких тканей, в которых изучалось наличие признаков нейропатической боли. Она была выявлена у части пациентов во всех указанных исследованиях; признаки нейропатической боли зафиксированы в среднем у 36,6% пациентов с БНЧС и у 41,1% пациентов с патологией мягких тканей.

Весьма существенную роль в развитии хронической БНЧС играет и повышение чувствительности периферических болевых рецепторов, связанное с их длительной активацией и локальным воспалительным процессом. Негативное влияние воспаления на возбудимость ноцицепторов реализуется через нейротрофины, среди которых важнейшее значение имеет фактор роста нервов (ФРН) [16, 17].

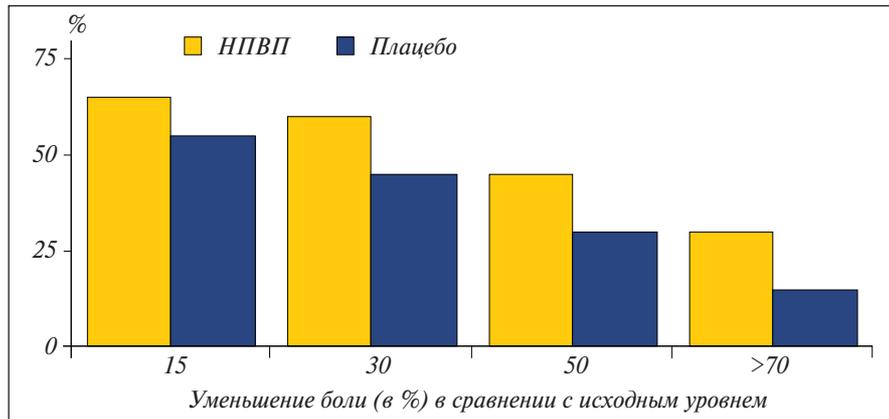
Таким образом, сегодня известны многие принципиальные элементы патогенеза БНЧС, которые могут рассматриваться как перспективные мишени фармакотерапии. Ниже представлены данные об использовании при этом заболеваниях препаратов различных фармакологических групп.

Всегда интересно оценить практику лечения того или иного заболевания в других странах; в случае БНЧС оценка зарубежного опыта может быть особенно поучительна. Так, в 2013 г. была опубликована работа итальянских авторов G. Piccolli и соавт. [18], которые оценили ведение 475 больных БНЧС в Южном Тироле и сопоставили полученную информацию с имеющимися национальными и международными рекомендациями. В Италии в отличие от России данным заболеванием занимаются почти исключительно врачи общей практики; правда, они нередко направляли своих пациентов на консультацию к другим специалистам: в 11,6% случаев – к хирургам-ортопедам, в 6,5% – к нейрохирургам и в 2,3% – к физиотерапевтам. Консультации неврологов, очевидно, для итальянских терапевтов не требовались, поскольку упоминаний о них не было. Итальянские терапевты не злоупотребляли инструментальными методами диагностики, ограничиваясь в подавляющем большинстве случаев физикальным осмотром. Так, рентгенография была назначена 27% больных, МРТ – 5,5%, а КТ – 4%. Основными назначениями были: НПВП – 88,3%, парацетамол в комбинации с опиоидом – 10,4%, только парацетамол – 6,3%, миорелаксанты – 9%, глюкокортикоиды (ГК) – 5,2%, трамадол – 2,9%, габапентин – 2,3%, бензодиазепины – 2,0%.

Как видно, главным средством, которое использовали для лечения БНЧС итальянские врачи, были НПВП. Вообще НПВП занимают первую позицию среди лекарств, которые следует назначать для лечения острой и хронической БНЧС. Это связано с основным фармакологическим эффектом НПВП – блокадой циклооксигеназы 2 и снижением синтеза простагландинов, которые, как известно, выступают в роли важных медиаторов воспаления и фактора, вызывающего сенситизацию ноцицепторов.

«Простой анальгетик» парацетамол назначался относительно редко. Вообще, хотя многие эксперты предлагают использовать парацетамол как препарат первой линии для купирования БНЧС (он фигурирует и в приведенных нами международных рекомендациях), серьезных доказательств его терапевтического потенциала при этой патологии, по видимому, нет. На это указывают, в частности, авторы обзора, посвященного использованию этого препарата при БНЧС и опубликованного в 2008 г. [19]. Косвенным подтверждением этого положения является публикация S.M. Williams и соавт., в которой представлен план плацебоконтролируемого исследования парацетамола при БНЧС – *первого*, как специально отмечают авторы, хорошо организованного исследования этого препарата [20].

Эффективность НПВП при острой и хронической БНЧС не вызывает сомнений, на что указывают результаты метаанализа Cochrane, проведенного P.D. Roelofs и соавт.



Сравнение эффективности НПВП и плацебо при БНЧС (данные двух 12-недельных РКИ, n=639) [22]

[21]. Данная работа основана на данных 65 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо, парацетамолом, друг с другом и иными методами лечения. Авторы делают вывод – НПВП однозначно эффективны, хотя уровень их эффекта недостаточно велик. Правда, было отмечено, что НПВП не превосходили по эффективности парацетамол и другие методы лечения. При этом был отчетливо подтвержден постулат о сходном терапевтическом потенциале у всех представителей этой лекарственной группы.

Оценка эффективности НПВП при БНЧС предпринята R.A. Moore и соавт. [22] на основании результатов двух однотипных 12-недельных РКИ: эффективность эторикоксиба 60 и 90 мг в сравнении с плацебо у 639 пациентов с БНЧС (см. рисунок). Как видно, число больных с существенным улучшением (уменьшение боли в 2 раза) при использовании НПВП составляло лишь 45%, в то время как аналогичный результат при использовании плацебо был достигнут у 30% больных.

Вместе с тем имеются четкие данные, что НПВП при БНЧС не уступают по обезболивающему потенциалу опиоидным анальгетикам, таким как кодеин и трамадол, и при этом обладают существенно лучшей переносимостью [23]. Так, G. Innes и соавт. [24] сравнили эффективность кеторолака в дозе 10 мг 4 раза в день и препарата, содержащего кодеин 60 мг и парацетамол 600 мг, который также назначался 4 раза в день (т. е. суммарно 240 мг кодеина в сутки!) у 123 пациентов БНЧС. Через 2 нед лечения уровень улучшения в группах кеторолака и кодеина не различался, однако опиоидный анальгетик достоверно чаще вызывал осложнения – тошноту, сонливость, головокружение, запор и др.

Конечно, НПВП имеют серьезный недостаток, во многом ограничивающий их терапевтический потенциал. Это риск развития опасных осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Поэтому выбор НПВП для купирования острой боли или длительного контроля хронической боли при любых заболеваниях должен основываться на оценке соотношения возможной пользы и вреда, связанного с побочными эффектами [25].

Одним из наиболее популярных в России НПВП, обладающим благоприятным сочетанием высокого терапевтического потенциала и хорошей переносимости, является нимесулид [26, 27]. Важным достоинством препарата следует счи-

тать наличие на рынке качественных, но при этом недорогих генериков*.

Нимесулид показал себя эффективным средством для купирования неспецифической БНЧС. По данным исследования, проведенного в Финляндии (n=102), нимесулид 100 мг 2 раза/сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза/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. Среди пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерверти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно

отличалось от показателей у пациентов, леченных ибупрофеном, – с 35 до 20 (-15), $p=0,02$. Немаловажно, что нимесулид существенно реже (примерно в 2 раза – 7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с препаратом контроля [28].

Масштабное и хорошо организованное исследование, в котором оценивали эффективность нимесулида, проведено сербскими учеными L. Konstantinovic и соавт. [29]. Эта работа посвящена применению низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седлищного нерва. Однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП – нимесулид в дозе 200 мг/сут. В исследование включено 546 больных, которые составили три группы. Пациенты 1-й группы получали нимесулид и настоящую лазеротерапию, 2-й – только нимесулид, а 3-й – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно данным исследования, в 1-й группе эффект был максимальным – уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенно облегчение не только при «механической» боли в спине, но и при радикулярной (нейропатической) боли. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм; а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ). При этом переносимость терапии оказалась весьма хорошей – авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных с использованием лазера или нимесулида.

Когда речь идет о противовоспалительной терапии, любому врачу приходит в голову оценить возможности применения такого мощного инструмента, как ГК. Конечно, препараты этого класса имеют точку приложения и при БНЧС. Парентеральное введение ГК не рекомендуется для рутинного лечения острой БНЧС, поскольку эффективность этого метода не слишком велика. Так, B.W. Friedman и соавт. [30] провели РКИ, в ходе которого 82 молодых (моложе 50 лет) больных с острой люмбаишалгией получили однократно внутримышечно 160 мг метилпреднизолона или плацебо. Значимое улучшение чаще отмечалось в группе активного лечения: ве-

* – Найз® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

роятность хорошего ответа составила 1,3; однако статистического различия не выявлено ($p=0,1$). Внутримышечная инъекция ГК обеспечила снижение потребности в анальгетиках (22 и 43% пациентов в группе активной терапии и плацебо), а также уменьшение функциональных нарушений (19 и 49% соответственно). Однако побочные эффекты также чаще отмечались в группе активной терапии — 32% против 24%.

Похожие результаты получены в более позднем исследовании S. Tafazal и соавт. [31]: 12-месячное наблюдение эффекта перирадикулярных инъекций ГК и локального анестетика у 150 больных. Результаты лечения метилпреднизолоном в комбинации с бупивакаином или только бупивакаином через 3 и 12 мес практически не различались.

Перирадикулярное введение ГК также не имеет преимуществ по сравнению с введением локальных анестетиков, что подтверждают данные L. Ng и соавт. [32]. Авторы сравнили эффективность инъекций метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином и только бупивакаина у 86 больных с острой люмбаишалгией. Оба вида лечения давали значимое облегчение — однако достоверной разницы между комбинированным лечением и монотерапией локальным анестетиком по интенсивности как боли в спине, так и боли в ноге и изменению дистанции, которую могли пройти пациенты, не отмечено.

Многие специалисты на Западе практикуют при выраженной БНЧС эпидуральное введение ГК. Однако преимущество такого метода лечения вызывает сомнения. Так, недавно опубликованы данные метаанализа 43 РКИ ($n=3641$), в котором сопоставлялась эффективность эпидуральных инъекций ГК, локальных анестетиков и «неэпидуральных» введений аналогичных препаратов в качестве контроля [33]. Оказалось, что вероятность достижения клинически значимого уменьшения боли существенно выше при эпидуральном введении ГК в сравнении с контролем (ОШ 4,07; 95% КИ 2,44–6,79). Однако эпидуральные инъекции только анестетика давали близкие результаты (ОШ 3,18; 95% КИ 2,37–4,27); суммарно, преимущество эпидуральных введений ГК в сравнении с негормональными препаратами было минимальным (ОШ 1,28; 95% КИ 0,98–1,67).

Многие эксперты сдержанно относятся к широкому использованию инъекционной терапии при БНЧС. По мнению авторов обзора, проведенного в системе Cochrane и опубликованного в 2009 г. [34], доказательств эффективности таких методов недостаточно. Основой для этого вывода стали данные обзора 18 исследований ($n=1179$), в которых изучали такие методики, как введение ГК и локальных анестетиков в область фасеточных суставов, перирадикулярное пространство и болевые точки (tender points). В то же время причинами низкой оценки экспертов могли явиться клиническая гетерогенность изучаемых групп и разнообразие терапевтических подходов. Тем не менее инъекционная терапия может быть полезной в некоторых клинических ситуациях.

Одним из наиболее мощных средств целенаправленной противовоспалительной терапии, используемых в ревматологии, несомненно, являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы ФНО α . В последние годы проведено несколько исследований эффективности этих препаратов для купирования БНЧС. Так, D. Pimentel и соавт. [35] представили метаанализ одного наблюдательного исследования ($n=143$) и 11 РКИ ($n=539$), в которых сравнивали эффект эпидурального введения ин-

гибиторов ФНО α и плацебо. Исследуемыми препаратами были этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб и экспериментальный REN1654. К сожалению, эффективность ГИБП оставалась желать лучшего — статистически значимое отличие от плацебо по динамике болевых ощущений выявлено лишь в 5 РКИ, при этом уровень эффекта оказался умеренным или незначительным.

Говоря об анальгетической терапии, не следует забывать о таком мощном инструменте, как опиоиды. Эти лекарства обладают значительным анальгетическим потенциалом и одновременно менее опасны, чем НПВП, в отношении развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. В ряде случаев (при наличии риска этих осложнений) опиоидные анальгетики могут быть хорошей альтернативой НПВП [36].

В некоторых странах, прежде всего в США, опиоидные анальгетики (обычно в комбинации с парацетамолом) используются при лечении БНЧС существенно чаще, чем НПВП. Так, G. Franklin и соавт. [37] проанализировали лекарственные назначения у 1883 работающих американцев, у которых было документировано развитие БНЧС, и выяснили, что опиоиды были использованы у 781 (42%) из них. При этом 111 (16%) пациентов, которым назначали опиоиды, вынуждены были регулярно принимать эти лекарства не менее 12 мес.

Однако опыт клинических исследований показывает, что эффективность опиоидов при БНЧС не слишком велика, а их переносимость оставляет желать лучшего. Так, в двух 3-месячных сравнительных испытаниях целекоксиба 400 мг и трамадола 200 мг примерно у 1500 пациентов с БНЧС НПВП оказался достоверно эффективнее, при этом его в 4 раза реже отменяли из-за побочных эффектов (4 и 16% соответственно) [23].

V. Martell и соавт. [38], проведя метаанализ 9 РКИ эффективности и безопасности опиоидных анальгетиков при лечении БНЧС, пришли к неутешительным выводам. Оценка суммарных результатов 4 РКИ позволила авторам заключить, что действие опиоидов не отличалось от влияния плацебо. Лишь в 5 других исследованиях было показано статистически значимое (но умеренное) снижение выраженности боли и улучшение функции позвоночника. Очень важно, что, по данным проведенного анализа, формирование лекарственной зависимости и привыкания при использовании опиоидов отмечалось у 5–24% больных.

К сожалению, в России из-за неоправданно жесткой системы контроля за оборотом опиоидных анальгетиков они практически недоступны для использования в реальной терапевтической практике.

Еще одна фармакологическая группа, нашедшая широкое применение при люмбагии — миорелаксанты [39]. Подтверждением их эффективности является метаанализ M. van Tulder и соавт. [40], оценивших результаты 30 РКИ, в которых сравнивалась эффективность различных препаратов данной лекарственной группы при БНЧС. Согласно полученным данным, небензодиазипиновые миорелаксанты при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие в сравнении с плацебо: относительный риск (ОР) 0,8 и 0,49 соответственно. Правда, риск развития побочных эффектов был выше в 1,5 раза (а в отношении побочных эффектов со стороны ЦНС — в 2,04).

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Одним из наиболее известных в России миорелаксантов является тизанидин*. Серия хорошо организованных исследований показала, что комбинация этого препарата и НПВП более эффективна в отношении купирования острой БНЧС, чем монотерапия НПВП. Так, в 1988 г. британские авторы Н. Bergu и D. Hutchinson [41, 42] опубликовали данные двух многоцентровых исследований, освящающих данный вопрос. Первое из них – 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина 4 мг 3 раза в день и плацебо (n=112), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии был отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров, таких как уменьшение боли в покое и ночью. Во втором РКИ (n=105) сравнивали действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом число осложнений со стороны ЖКТ было значительно выше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно (p=0,02), хотя число больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было выше в группе комбинированной терапии: 33 и 9% соответственно (p=0,025).

Наиболее крупное исследование эффективности комбинации тизанидина и НПВП при острой БНЧС было проведено учеными 6 азиатских стран в ходе 8-дневного много-

центрового РКИ (n=361) [43]. Больные получали диклофенак 50 мг и тизанидин 2 мг 2 раза/сут или только диклофенак 50 мг 2 раза/сут. Комбинированная терапия была однозначно более действенной: так, боль в покое (оценивалась по шкале от 0 до 3 баллов) снизилась к 8-му дню с 1,98 до 0,53 балла в основной группе и с 1,87 до 0,92 балла в контрольной (p<0,05). При этом побочные эффекты со стороны ЖКТ отмечены у 12 и 32% больных (p<0,001), а со стороны ЦНС – у 18 и 10% (p<0,05) соответственно. Особый интерес представляло тестирование на наличие в кале скрытой крови. У больных, получавших комбинированную терапию, тест был положительным в 5% случаев, а у получавших монотерапию диклофенаком – в 11% (различия недостоверны).

Индийские ученые А. Pareek и соавт. [44] недавно представили результаты 7-дневного сравнения эффективности комбинации ацеклофенака 100 мг и тизанидина 2 мг 2 раза в сутки и монотерапии ацеклофенаком 100 мг 2 раза в сутки у 197 пациентов с острой БНЧС. Как и в предыдущих работах, комбинированная терапия демонстрировала очевидное преимущество, обеспечивая более выраженное и быстрое уменьшение болевого синдрома. Серьезных осложнений, потребовавших отмены терапии, не отмечено в обеих группах.

Хотя препараты, способные уменьшать выраженность «нейропатической составляющей» хронической боли, применяются для лечения БНЧС достаточно широко, уровень доказательств эффективности многих представителей этой

Основные препараты для лечения БНЧС

Препарат	Эффективность	Уровень доказательности	Примечание
Парацетамол	Низкая/умеренная	C	Отсутствуют хорошо организованные РКИ
НПВП	Умеренная	A	Нет четких различий между разными препаратами; выбор определяется на основании оценки риска осложнений
Опиоиды	То же	A	Эффективность примерно равна НПВП; могут использоваться при наличии противопоказаний к НПВП или как дополнительный анальгетик
Миорелаксанты	« »	A	Используются в комбинации с анальгетиками
Локальные анестетики	Умеренная/высокая	B	Кратковременный эффект; эффективны не у всех пациентов
ГК: парентерально эпидурально	Низкая Умеренная/высокая	B B	По данным РКИ, нет четких отличий от плацебо Кратковременный эффект; Уровень улучшения при комбинации ГК и локальных анестетиков несущественно превышает эффект монотерапии локальными анестетиками
в область фасеточных суставов, периферически, область болевых точек (tender point)	Умеренная	B	Неясно преимущество в сравнении с локальными анестетиками; значительное расхождение результатов исследований
Прегабалин	То же	B	Имеются лишь единичные РКИ; используется в комбинации с анальгетиками
Дулоксетин	« »	A	Используется как элемент комплексной терапии боли
Эпидуральное введение ингибиторов ФНОα	« »	B	Обеспечивают умеренное уменьшение боли; использование не вышло за рамки клинических испытаний
Ингибиторы ФРН	« »	A	Использование не вышло за рамки клинических испытаний

* – Сирдалуд® (ООО «Новартис Фарма»).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

лекарственной группы относительно низкий [45]. Имеются ограниченные данные об использовании при БНЧС антиконвульсанта прегабалина, препарата, наиболее популярного сегодня для лечения нейропатической боли и фибромиалгии [46]. Лишь единичные работы показали благоприятный результат его применения у пациентов с люмбагией, если он назначался в комбинации с НПВП [47].

Наиболее четко подтвержден при БНЧС эффект другого средства для лечения нейропатической и дисфункциональной боли — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина. Так, V. Skjarevski и соавт. провели анализ 2 однотипных 13-недельных РКИ, в которых дулоксетин в дозе 60–120 мг/сут сравнивали с плацебо у 581 пациента с БНЧС. Согласно плану исследований, пациенты могли получать также НПВП или парацетамол. Авторы разделили больных на четыре группы в зависимости от проводимой терапии: 1) дулоксетин + НПВП; 2) дулоксетин + плацебо; 3) НПВП + плацебо и 4) только плацебо (контроль). Число «ответивших» на терапию (улучшение на 30%) было наибольшим в 1-й группе — 55%; несколько ниже был результат лечения во 2-й группе — 50%; в 3-й группе значимое улучшение достигнуто лишь у 40%, а в 4-й (контрольной) группе — у 28% [48].

Новой мишенью фармакотерапии хронической боли стал ФРН. В настоящее время разработано несколько биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, способные блокировать этот фактор и тем самым существенно снижать периферическое ноцицептивное восприятие [49]. К 2014 г. выполнены 4 РКИ, в которых изучалась эффективность трех различных ингибиторов ФРН — танезумаба, фуранумаба и REGN475 (суммарно 2109 больных) при БНЧС. К сожалению, результаты этих работ оказались достаточно скромными — лишь танезумаб демонстрировал значимую, хотя и относительно небольшую, противоболевую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и

плацебо составила -0,44 (95% КИ -0,81– -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число побочных эффектов на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего неврологических) оказалось значимо больше, чем на фоне плацебо (ОР 1,93) [50].

В настоящем обзоре мы не затрагиваем сложную и спорную тему применения различных немедикаментозных методов лечения БНЧС — физиотерапии, массажа, мануальной терапии, акупунктуры и др. Эта тема заслуживает отдельного рассмотрения.

В заключение отметим, что спектр препаратов, используемых для лечения БНЧС, достаточно велик (см. таблицу). Эффективность некоторых из них, в частности НПВП, миорелаксантов, дулоксетина, сомнений не вызывает, хотя их терапевтический потенциал можно оценить скорее как умеренный. Другие — локальные анестетики и ГК — при введении в эпидуральное пространство, перирадикулярно или в область фасеточных суставов могут давать значимое и быстрое облегчение. Однако этот эффект отмечается не у всех пациентов и во многих случаях кратковременен. Весьма интересным представляется испытание при БНЧС совершенно новых средств, таких как ингибиторы ФНО α и ФРН. Однако значение этих препаратов для реальной клинической практики еще предстоит уточнить.

В любом случае врач должен помнить, что при неспецифической БНЧС необходимо строго соблюдать приоритет лечебных мероприятий. Точная диагностика патологии позвоночника при люмбагии имеет сомнительное значение и требуется лишь в том случае, когда присутствуют симптомы другого тяжелого заболевания или комплексная анальгетическая терапия в первые недели и даже месяцы терапии не позволила добиться значимого улучшения. При этом обезболивающая терапия при БНЧС должна назначаться как можно раньше (при первом визите больного к врачу), а средством первой линии здесь следует считать НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkina ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Галушко ЕА. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2008;80(5):59–61. [Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Pains in the lower part of a back in all-clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):59–61. (In Russ.)]
3. Last A, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2009;79(12):1067–74.
4. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al C. 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.
5. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):463–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0.
6. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 83 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetizing preparations in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 83 p.]
7. Brisby H, Olmarker K, Larsson K, et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J*. 2002 Feb;11(1):62–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s005860100306>.
8. Nagashima H, Morio Y, Yamane K, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of patients with cervical myelopathy and lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1946–50. DOI: 10.1007/s00586-009-1069-7. Epub 2009 Jun 19.
9. Gebhardt K, Brenner H, Stürmer T, et al. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain — a 6 months prospective longitudinal study. *Eur J Pain*. 2006 Nov;10(8):711–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.11.005>. Epub 2006 Jan 5.
10. Stürmer T, Raun E, Buchner M, et al. Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):921–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.027045>.
11. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091–5.
12. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041–6. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86.
13. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):212–8. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.12.007.
14. Briggs MS, Givens DL, Schmitt LC, Taylor CA. Relations of C-reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain. *Arch Phys Med*

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Rehabil. 2013 Apr;94(4):745–52. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.026. Epub 2012 Nov 24.
15. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 2014 Jan;15(1):4–15. DOI: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
16. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, et al. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience.* 1994;62(2):327–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90366-2](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90366-2).
17. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>.
18. Piccoliori G, Engl A, Gatterer D, et al. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Family Practice.* 2013;14:148. DOI: 10.1186/1471-2296-14-148.
19. Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2008 Nov;17(11):1423–30. DOI: 10.1007/s00586-008-0783-x. Epub 2008 Sep 17.
20. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. PACE – the first placebo controlled trial of paracetamol for acute low back pain: statistical analysis plan. *Trials.* 2013 Aug 9;14:248. DOI: 10.1186/1745-6215-14-248.
21. 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.
22. 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.
23. 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;37(6):1789–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700615>.
24. Innes G, Crosskerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998;16(4):549–56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679\(98\)00044-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679(98)00044-4).
25. 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.
26. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–93.
27. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. Russian experience of application nimesulid: review of clinical tests. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. (In Russ.)]
28. 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.* 2000;25(12):1579–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
29. Konstantinov L, Kahjun Z, Milovanovic A, et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed laser surg.* 2010;28(4):555–60. DOI: 10.1089/pho.2009.2576.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Bicket MC, Gupta A, Brown CH 4th, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the «control» injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013 Oct;119(4):907–31. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829c2ddd.
34. 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. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181909558.
35. 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.
36. De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med.* 2013 Mar;126(3 Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.11.011.
37. Franklin G, Rahman E, Turner J, et al. Opioid use for chronic low back pain: A prospective, population-based study among injured workers in Washington state, 2002–2005. *Clin J Pain.* 2009;25(9):743–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b01710>.
38. Martell B, O'Connor P, Kerns R, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):116–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00006>.
39. Beebe F, Barkin R, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther.* 2005;12(2):151–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mjt.0000134786.50087.d8>.
40. Van Tulder M, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252.
41. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res.* 1988;16(2):75–82.
42. Berry H., Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988;16(2):83–91.
43. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res.* 1998;59:13–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X\(98\)85019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X(98)85019-4).
44. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009;18(12):1836–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-009-1019-4>.
45. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):11–33. DOI: 10.1185/03007995.2010.534446. Epub 2010 Nov 18.
46. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
47. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol.* 2009 Dec;10(4):185–91. DOI: 10.1007/s10195-009-0077-z. Epub 2009 Nov 18.
48. Skljarevski V, Liu P, Zhang S, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain who used versus did not use concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen: a post hoc pooled analysis of 2 randomized, placebo-controlled trials. *Pain Res Treat.* 2012;2012:296710. DOI: 10.1155/2012/296710. Epub 2012 Mar 18.
49. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152(10):2248–58. DOI: 10.1016/j.pain.2011.05.003. Epub 2011 Jun 21.
50. 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;17(1):E45–60.