



По страницам Кокрановской библиотеки

Фармакотерапия болевого синдрома при ревматоидном артрите с позиции доказательной медицины

Основу лечения ревматоидного артрита (РА) составляют противовоспалительные средства (НПВП и кортикостероиды) и базисные препараты, модифицирующие течение болезни (гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат и др.). Однако такой терапии далеко не всегда достаточно для купирования болевого синдрома, поэтому продолжается поиск лекарственных средств, которые могли бы быть эффективными в уменьшении боли у больных РА. В этой статье приведены результаты нескольких обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных эффективности и безопасности фармакологических средств, применяемых в клинической практике для лечения болевого синдрома у больных РА.

Миорелаксанты в купировании боли при РА

Миорелаксанты включают препараты, снижающие мышечный спазм (например, бензодиазепины, такие как диазепам, алпразолам, лоразепам, и небензодиазепиновые препараты, такие как метаксалон или комбинация парацетамола и орфенадрина), и препараты, которые препятствуют повышению тонуса мышц (баклофен и дантролен). Несмотря на недостаточную доказательную базу эффективности, эти препараты широко применяются в клинической практике в качестве адъювантной терапии при хронической скелетно-мышечной боли. Целью данного обзора Кокрановского сотрудничества была оценка эффективности и безопасности миорелаксантов в купировании боли у пациентов с РА.

В обзор включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (n=126). Все они характеризуются высоким риском систематической ошибки. В 5 перекрестных исследованиях оценивались бензодиазепины, в том числе в четырех диазепам (n=71) и в одном триазолам (n=15). В шестом исследовании с параллельными группами изучали эффективность и безопасность небензодиазепинового препарата зопиклона (n=40). Продолжительность исследований составляла не более 2 нед, а в трех и вовсе оценивали эффективность однократной дозы в течение 24 ч.

В целом в этих исследованиях не удалось показать преимущества применения миорелаксантов по сравнению с плацебо, как в монотерапии (через 24 ч, 1 или 2 нед), так и при добавлении к НПВП (через 24 ч), в отношении уменьшения интенсивности боли, улучшения функции суставов или качества жизни. Два исследования с продолжительностью более 24 ч (n=74) с диазепамом и зопиклоном показали, что в группах пациентов, которые получали миорелаксант, была значительно больше частота побочных эффектов по сравнению с теми, кто получал плацебо (NNT 3 с 95% доверительным интервалом от 2 до 7). Это были преимущественно побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, включая головокружения и сонливость (NNT 3 с 95% ДИ от 2 до 11).

На основании имеющихся в настоящее время доказательств авторы сделали вывод, что назначение бензодиазепинов (диазепама и триазолама) пациентам с РА не способствует достоверному уменьшению выраженности боли через 24 ч после приема или через неделю лечения. Небензодиазепиновый препарат зопиклон также не обеспечивает существенного уменьшения боли в течение двух недель терапии. При этом даже краткосрочное использование миорелаксантов (от 24 ч до 2 нед) ассоциируется со значительной частотой побочных эффектов, преимущественно сонливости и головокружения.

Richards B.L., Whittle S.L., Buchbinder R. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18; 1: CD008922

Антидепрессанты в купировании боли при РА

Антидепрессанты иногда используются в качестве вспомогательных средств для повышения эффективности купирования боли у больных РА, улучшения сна и уменьшения депрессии. Эта группа препаратов включает трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ингибиторы обратного захвата норадреналина. Однако назначение антидепрессантов в этой популяции больных остается спорным вопросом ввиду противоречивости полученных на сегодня доказательств. С целью обобщения имеющейся доказательной базы по данной проблеме был проведен обзор Кокрановского сотрудничества.

В обзор включили восемь рандомизированных контролируемых исследований (n=652). Во всех испытаниях оценивали ТЦА, в двух – СИОЗС в качестве препарата сравнения. Семь из восьми исследований характеризовались высоким риском систематической ошибки. Данных было недостаточно для расчета показателя NNT, который обычно является первичной конечной точкой при оценке эффективности анальгетиков. Качественный анализ не предоставил доказательств эффективности антидепрессантов в снижении интенсивности боли или депрессии в краткосрочной перспективе (при применении менее одной недели). В среднесрочной (от одной до шести недель) или долгосрочной перспективе (более шести недель) были получены противоречивые результаты.

У пациентов, получавших ТЦА, была значительно выше частота незначительных побочных эффектов по сравнению с получавшими плацебо (относительный риск 2,27; 95% ДИ от 1,17 до 4,42), но при этом не было достоверного повышения частоты досрочного выбывания из исследования из-за нежелательных явлений (ОР 1,09; 95% ДИ от 0,49 до 2,42).

Таким образом, в настоящее время недостаточно доказательств в пользу рутинного назначения антидепрессантов в качестве анальгетиков у пациентов с РА. Использование этих препаратов может ассоциироваться с нежелательными явлениями, которые, впрочем, в большинстве случаев являются легкими и не приводят к прекращению лечения. Необходимы исследования более высокого качества для окончательных выводов по этому вопросу.

Richards B.L., Whittle S.L., Buchbinder R. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9; (11): CD008920

Нейромулаторы в купировании боли при РА

Несмотря на недостаточную доказательную базу, нейромулаторы широко применяются в качестве адъювантной терапии у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью. Эта группа включает антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, фенитоин, вальпроат натрия, ламотриджин, карбамазепин, левитирацетам,

окскарбазепин, тиагабин и топирамат), кетамин, бупропион, метилфенидат, нефопам, капсаицин и каннабиноиды. Целью этого обзора было определить эффективность и безопасность нейромулаторов в управлении боли у пациентов с РА.

Четыре исследования с высоким риском систематической ошибки были включены в данный обзор. Два исследования изучали эффективность перорального приема нефопама (n=52), третье – местное применение капсаицина (n=31), четвертое – каннабиса (n=58 участников).

Объединенный анализ двух первых исследований показал достоверное снижение боли при применении нефопама по сравнению с плацебо через две недели лечения (взвешенная разность средних (BPC) -21,16 с 95% ДИ от -6,71 до -35,61; NNT 2 с 95% ДИ от 1,4 до 9,5). Данных было недостаточно для оценки частоты досрочного выбывания в связи с нежелательными явлениями. Нефопам ассоциировался с более высокой частотой нежелательных явлений (ОР 4,11 с 95% ДИ от 1,58 до 10,69; NNT 9 с 95% ДИ от 2 до 367), наиболее частыми из них были тошнота и повышенная потливость.

Качественный анализ данных третьего исследования, в котором принимали участие в том числе пациенты с РА, показал достоверно более выраженное снижение боли при местном применении капсаицина по сравнению с плацебо через одну (BPC -23,80 с 95% ДИ от -2,79 до -44,81; NNT 3 с 95% ДИ от 2 до 47) и две недели лечения (BPC -34,40 с 95% ДИ от -54,66 до -14,14; NNT 2 с 95% ДИ от 1,4 до 6). Отдельных данных по безопасности для пациентов с РА в этом исследовании не было представлено, однако в общей когорте 44% пациентов отмечали ощущение жжения в месте применения и 2% прекратили из-за этого лечение.

В одном небольшом исследовании низкого качества оценивали эффективность оромукозального применения каннабиса в сравнении с плацебо. Была показана небольшая, но статистически значимая разница в пользу каннабиса в уменьшении боли по субъективной устной оценке больных через пять недель лечения (BPC -0,72 с 95% ДИ от -1,31 до -0,13). Но при этом пациенты, получавшие каннабис, значительно чаще страдали от нежелательных явлений (ОР 1,82 с 95% ДИ от 1,10 до 3; NNT 3 с 95% ДИ от 3 до 13). Чаще всего это были головокружение (26%), сухость во рту (13%) и пресинкопальные состояния (10%).

Авторы сделали вывод, что в настоящее время имеются слабые доказательства превосходства перорального приема нефопама, местного применения капсаицина и оромукозального применения каннабиса над плацебо в уменьшении боли у пациентов с РА. Тем не менее каждое из этих средств ассоциируется со значительной частотой побочных эффектов. Авторы обзора подчеркивают, что полученные результаты следует трактовать с осторожностью с учетом ряда недостатков и ограничений включенных в обзор исследований (сложности с ослеплением, малочисленность участников и недостаточное количество данных о нежелательных явлениях). Тем не менее у некоторых пациентов даже небольшое облегчение боли можно считать целесообразным. До получения результатов дальнейших исследований капсаицин с учетом относительно мягкого и неопасного характера вызываемых им побочных эффектов может рассматриваться в качестве адъювантной терапии у пациентов с персистирующей болью и неадекватным

ответом или непереносимостью других методов лечения. Нефопам и каннабис имеют более выраженные побочные эффекты, и их потенциальный вред, по всей видимости, перевешивает скромную пользу от их применения.

Richards B.L., Whittle S.L., Buchbinder R. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18; 1: CD008921

Опиаты в купировании боли при РА

Несмотря на достижения в лечении РА, контроль боли у этих больных часто является неадекватным, даже если воспаление хорошо контролируется. Целью данной работы была оценка эффективности и безопасности опиатной анальгезии у пациентов с РА и выраженной болью.

Одиннадцать исследований (n=672) были включены в обзор. В четырех исследованиях оценивалась эффективность однократных доз различных опиатов и ненаркотических анальгетиков. Обобщенный анализ этих исследований не проводился, но в каждом отдельном исследовании опиаты уменьшали боль в большей степени, чем плацебо. Не отмечено существенных различий между разными анальгетиками в этих исследованиях.

В семи исследованиях продолжительностью от одной до шести недель оценивали шесть различных опиатов для перорального применения (декспропроксифен, кодеин, трамадол, тилидин, пентазоцин, морфин), либо в монотерапии, либо в сочетании с ненаркотическими анальгетиками. Единственным сильным опиатом был морфина сульфат с контролируемым высвобождением, эффективность которого изучалась в одном исследовании с участием 20 пациентов.

Шесть исследований были посвящены сравнению опиатов с плацебо. Опиаты были эффективнее плацебо по оценке пациентов (3 исследования, 324 участника: ОР 1,44 с 95% ДИ от 1,03 до 2,03), но не по количеству досрочного выбывания из исследования из-за неадекватного обезболивания (4 исследования, 345 участников: ОР 0,82 с 95% ДИ от 0,34 до 2,0).

Нежелательные явления (чаще всего тошнота, рвота, головокружение и запоры) были более частыми у пациентов, получавших опиаты, по сравнению с плацебо (4 исследования, 371 участник: ОР 3,90 с 95% ДИ от 2,31 до 6,56). ОР досрочного выбывания в связи с нежелательными явлениями составил 2,67 (3 исследования, 331 участник; 95% ДИ от 0,52 до 13,75).

В одном исследовании сравнивали опиаты (комбинация кодеина с парацетамолом) с НПВП (диклофенак) и не обнаружили различий в эффективности и безопасности.

Таким образом, имеются некоторые доказательства того, что слабые пероральные опиаты могут быть эффективными анальгетиками для отдельных пациентов с РА, однако побочные эффекты при их применении являются достаточно частыми и могут нивелировать преимущества этого класса препаратов. Недостаточно данных для того, чтобы сделать выводы относительно эффективности и безопасности использования слабых опиатов в течение более чем шести недель, а также относительно роли сильных опиатов.

Whittle S.L., Richards B.L., Husni E., Buchbinder R. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9; (11): CD003113

Подготовила **Наталья Мищенко**

