

# Антидепрессанты при хронической боли: доказанная эффективность дулоксетина

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

*«Дулоксетин — антидепрессант с самым высоким рейтингом доказательности при хронической боли»\**

Боль в спине — одна из самых частых жалоб пациентов, первично обратившихся за амбулаторной медицинской помощью. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в поликлиниках Москвы, почти у 25 % пациентов основной причиной визита к врачу была боль в пояснично-крестцовой области. Нейропатический компонент развития болевого синдрома в нижней части спины был выявлен в 35 % случаев [1]. Это во многом объясняет распространенную клиническую ситуацию длительного и практически безуспешного лечения пациентов с нейропатической болью в спине с использованием стандартных антиноцицептивных схем.

В соответствии с международными рекомендациями препаратами первого ряда для лечения нейропатической боли являются антидепрессанты [2–6], которые не влияют на ноцицепцию, но активны в отношении дезингибиции. Это недостаточная активность нисходящих систем подавления боли: серотониновой, норадренергической, опиоидной, ГАМК. Вследствие дезингибиции не болевые периферические стимулы воспринимаются как болевые. Этот механизм является характерным для хронической боли. Клиническими маркерами дезингибиции является длительность боли больше 1 года, генерализация боли, сочетание боли и депрессии, боли и инсомнии, наличие множества болевых синдромов и существенное снижение качества жизни пациента. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), действуя

одновременно на нисходящие норадренергическую и серотонинергическую системы, способствуют восстановлению ингибиции и уменьшают болевой синдром при длительном применении. В отличие от трициклических антидепрессантов, СИОЗСН значительно менее свойственны антихолинергические побочные эффекты, на фоне их применения редко возникает ортостатическая гипотензия и седация. Это самые назначаемые антидепрессанты в мире. Дулоксетин — представитель группы СИОЗСН, включен в официально утвержденные стандарты Минздрава России по оказанию медицинской помощи больным люмбаго с ишиасом, болью внизу спины, при поражении и межпозвонкового диска, и других отделов позвоночника с радикулопатией [7, 8]. Дулоксетин, единственный антидепрессант, имеющий официально зарегистрированное показание — хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы и обширную доказательную базу клинической эффективности при этом симптомокомплексе.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛИ В СПИНЕ И ТЕРАПИЯ

- Неспецифическая боль в спине, острая. Выражен ноцицептивный компонент (воспаление, мышечный спазм). Эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты.
- Неспецифическая боль в спине, хроническая. Сочетание ноцицептивного и дисфункционального

\* Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. Birkinshaw H. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023.

(дизингибция, функциональные изменения в центральной нервной системе (ЦНС)) компонентов. Короткий курс НПВП, миорелаксантов. Применение антидепрессантов (дулоксетина и неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов) остается одним из возможных методов лечения хронической неспецифической боли в спине. Основа планирования терапии любой хронической боли — биопсихосоциальный подход, учитывающий все аспекты жизни пациента.

- Боль при радикулопатии, острая. Комбинация ноцицептивного (воспаление, мышечный спазм) и нейропатического компонентов (центральная сенситизация). Эффективно сочетание НПВП, миорелаксантов и прегабалина.

- Боль при радикулопатии, хроническая. Сочетание ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального (дизингибция, функциональные изменения в ЦНС) компонентов. Короткий курс НПВП, миорелаксантов, в сочетании с прегабалином или габапентином. Применение антидепрессантов (дулоксетина и ингибиторов обратного захвата моноаминов) — один из возможных методов лечения хронической радикулопатии [9–12, 25].

### **Симптомы центральной нейропатической боли**

Центральная нейропатическая боль (ЦНБ) возникает в результате поражения соматосенсорных структур спинного и головного мозга, связанных с передачей и восприятием тактильной проприоцептивной, температурной и болевой чувствительности. Региональное распределение ЦНБ различно и связано с локализацией повреждения. Характерно полное, частичное или даже субклиническое (выявляемое при инструментальных исследованиях) нарушение соматосенсорной чувствительности. Нарушения глубокой чувствительности (проприоцептивной и вибрационной) выявляются реже, чем при периферической нейропатической боли. При ЦНБ наблюдается широкий спектр болевых ощущений, которые описываются пациентами как жгучие, ноющие, «колющие» «стреляющие», «сжимающие», пульсирующие, иногда в виде чувства «дискомфорта». Наиболее частыми качественными характеристиками чувствительных расстройств являются ощущения жжения, покалывания, прострелов. Нередко ЦНБ сопровождается гиперпатией, дизестезией, аллодинией. Боль может ощущаться как глубокая или поверхностная, варьируя по интенсивности от легкой до непереносимой. В части случаев боль в покое отсутствует, но легко провоцируется движением, внезапным звуком или ярким светом. Большинство больных отмечает снижение боли при полном покое и исчезновение ее во время сна [13–16].

### **Расстройства, сопровождающие нейропатическую боль**

Пациенты с хронической болью в спине часто страдают коморбидными расстройствами, которые сопровождают основное заболевание и в значительной степени определяют снижение качества жизни. Нарушения сна встречаются у 42 % пациентов, депрессия развивается, по данным из разных источников, в 34–60 % случаев, на повышенную тревожность жалуются до 30 % больных с болевым синдромом нейропатической природы. Известно, что между болью, сном и настроением существуют сложные взаимодействия, и изменение одного из этих составляющих в лучшую сторону, автоматически оказывает позитивное влияние общее состояние пациента. Возможна и обратная ситуация усиления болевых ощущений на фоне ухудшения качества сна и состояния тревоги [17–18]. Применение антидепрессантов более чем оправдано как у коморбидных пациентов с хронической болью в спине, так и у не коморбидных. Фармакотерапевтическая коррекция симптомов депрессии достоверно улучшает прогноз у этой категории больных. Но клинические наблюдения демонстрируют важный факт — антидепрессанты подавляют нейропатическую боль даже в тех случаях, когда пациент не находится в депрессивном состоянии. Необходимо отметить, что для наблюдения за действием антидепрессантов на депрессию обычно требуется от двух до четырех недель с момента первого приема препарата, в то время как анальгетический эффект при хронической боли проявляется от нескольких дней до одной недели [19]. Следовательно, обезболивающее действие антидепрессантов на хроническую боль, вероятно, связано с механизмом, отличным от того, который опосредует их антидепрессивный эффект. И это свидетельствует о комплексном терапевтическом воздействии препаратов этой группы на сложные механизмы патологических процессов, которые лежат в основе развития центрального нейропатического болевого синдрома и коморбидных состояний, обеспечивая клинический успех лечения.

### **Российские и американские клинические рекомендации**

В 2020 г. Российское межрегиональное общество по изучению боли опубликовало Клинические рекомендации «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины», которые были разработаны отечественными экспертами и во многом подтверждали данные американских коллег [25]. В 2017 г. Комитет по клиническим рекомендациям Американского колледжа врачей разработал руководство по неинвазивным методам лечения острой, подострой и хронической боли в пояснице

на основании систематического анализа рандомизированных контролируемых испытаний и обзоров, опубликованных до апреля 2015 г. [20]. Оцениваемые клинические результаты включали уменьшение или устранение боли в пояснице, улучшение специфических и общих функций спины, улучшение связанного со здоровьем качества жизни, восстановление трудоспособности и возвращение к работе, глобальное улучшение, количество эпизодов боли в спине или время между эпизодами, степень удовлетворенности пациента лечением и побочные эффекты терапии. Исследуемая популяция — взрослые пациенты с острой, подострой или хронической болью в пояснице. Целевая аудитория рекомендаций — практикующие врачи.

**Рекомендация 1.** Учитывая, что у большинства пациентов с острой или подострой болью в пояснице со временем улучшается состояние независимо от лечения, клиницисты и пациенты должны выбирать нефармакологическое лечение с помощью поверхностного тепла (доказательства среднего уровня), массажа, иглоукалывания или манипуляции с позвоночником (доказательства низкого уровня). Если требуется фармакологическое лечение, необходимо назначить НПВП или миорелаксанты (доказательства среднего уровня).

**Рекомендация 2.** Для пациентов с хронической болью в пояснице сначала рекомендовано нефармакологическое лечение, включающее физические упражнения, мультидисциплинарную реабилитацию, иглоукалывание, снижение стресса (доказательства среднего уровня), тай-чи, йогу, упражнения для контроля моторики, прогрессивное расслабление, электромиографию с биологической обратной связью, лазерную терапию низкого уровня, когнитивно-поведенческую терапию или манипуляции с позвоночником (доказательства низкого уровня).

**Рекомендация 3.** У пациентов с хронической болью в пояснице с неадекватным ответом на нефармакологическую терапию, должно рассматриваться фармакологическое лечение НПВП в качестве терапии первой линии или дулоксетин в качестве терапии второй линии. Опиоиды могут быть назначены только как вариант для пациентов, которые не ответили на вышеупомянутое лечение, и только в том случае, если потенциальные преимущества превосходят риски для отдельных пациентов (доказательства среднего уровня) [20].

### **Эффективность дулоксетина при боли в спине — результаты международных исследований**

Alev L. и соавт. продемонстрировали эффективность дулоксетина при хронической боли в нижней части спины [21]. Были проанализированы объеди-

ненные данные 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний дулоксетина (60 мг/ день в течение 12–14 недель) у взрослых пациентов с хронической болью в поясничном отделе спины. Первоначально фиксировалась доля пациентов со средним снижением уровня выраженности болевого синдрома («уменьшение боли») по шкале краткой оценки боли Brief Pain Inventory (BPI) на  $\geq 30\%$  через 12–14 недель. На втором этапе определяли долю пациентов со снижением уровня боли по BPI на  $\geq 50\%$  и сравнивали эти показатели в группах дулоксетина и контроля (плацебо). Переменными для анализа респондентов были раннее улучшение (снижение боли на  $\geq 15\%$  на 2 неделе), пол, возраст, исходный средний балл боли BPI, продолжительность болевого синдрома и число болезненных участков тела согласно Michigan Body Map ( $\geq 2$  против 1).

По сравнению с группой контроля ( $n = 653$ ) большая часть пациентов, получавших дулоксетин ( $n = 642$ ), достигла  $\geq 30\%$  (59,7% vs 47,8%;  $p < 0,001$ ) и  $\geq 50\%$  уменьшения боли (48,6% vs 35,1%;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов, получавших дулоксетин, раннее улучшение было связано с большей вероятностью уменьшения боли на  $\geq 30\%$  (относительный риск (ОР) [95% доверительный интервал (ДИ)], 2,91 [2,30–3,67]) или  $\geq 50\%$  (3,24 [2,44–4,31]). Женщины несколько чаще, чем мужчины, добивались уменьшения боли на  $\geq 30\%$  (ОР [95% ДИ], 1,14 [1,00–1,30]) или  $\geq 50\%$  (1,17 [0,99–1,38]). Частота ответа была одинаковой в подгруппах по возрасту, продолжительности заболевания и исходному среднему баллу BPI. Пациенты с более чем двумя болезненными участками, с большей вероятностью ответили на дулоксетин 60 мг по сравнению с плацебо, чем пациенты с изолированным болевым синдромом (ОР, дулоксетин vs плацебо [95% ДИ]: снижение  $\geq 30\%$ ,  $\geq 2$  болезненных участков 1,40 [1,18–1,66], изолированный локус боли 1,07 [0,78–1,48]; снижение  $\geq 50\%$ ,  $\geq 2$  болезненных участков 1,51 [1,20–1,89], изолированный локус боли 1,23 [0,81–1,88]).

Основной вывод, который сделали авторы этого обзорного исследования, сформулирован следующим образом — дулоксетин в дозе 60 мг эффективен при лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины независимо от возраста, пола, тяжести и продолжительности болевого синдрома [21].

### **Дулоксента в российской клинической практике**

С недавнего времени в российской клинической практике применяется препарат Дулоксента® (дулоксетин) компании КРКА, хорошо зарекомендовавший себя в европейском медицинском сообществе. Оптимальная дозировка 60 мг обеспечивает

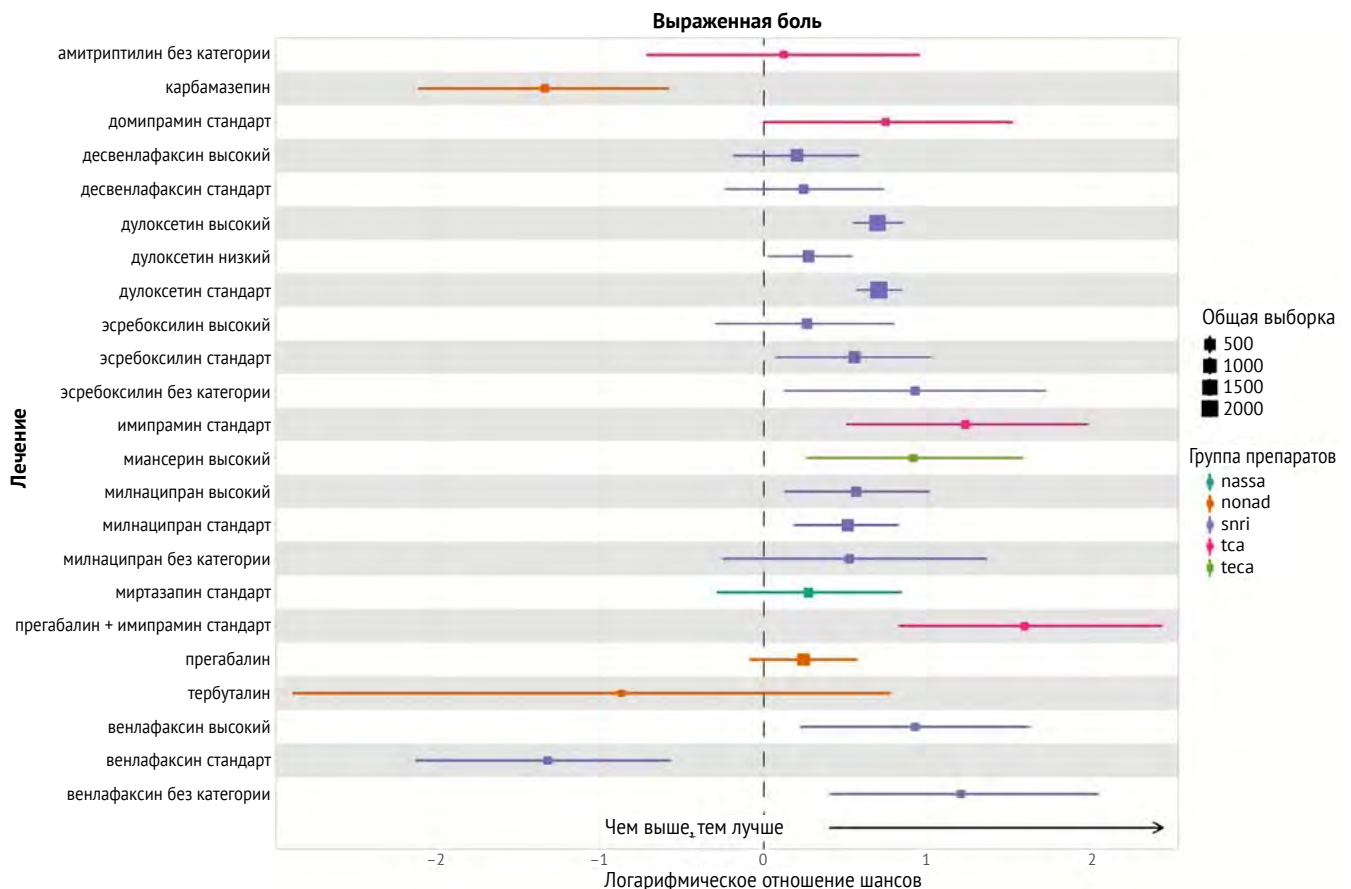
возможность однократного приема в сутки, что гарантирует высокий комплаенс. Эффективность и безопасность Дулоксенты® (дулоксетин) была подтверждена в исследовании Радованович М. и соавт., в котором приняли участие 993 пациента с депрессией, генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и диабетической периферической нейропатией (ДПНП). Наиболее распространенными начальными суточными дозами дулоксетина были 30 мг (48 %) и 60 мг (48 %). Суточная доза 90 мг назначалась 2 % пациентов, а суточная доза 120 мг — 1 % пациентов. Общая средняя суточная доза дулоксетина на момент первого визита составила 47,2 мг и увеличилась во время исследования до 59,4 мг на момент второго визита, и до 62,2 мг на момент третьего визита [23].

Результаты исследования продемонстрировали значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение степени тяжести заболевания, о чем свидетельствует улучшение показателей оценки общего клинического впечатления (ОКВ-Т), полученной в ходе трех визитов после восьми недель лечения дулоксетином. Средняя оценка ОКВ-Т составила  $4,18 \pm 0,95$  на момент пер-

вого визита,  $3,47 \pm 1,02$  — на момент второго визита и  $2,86 \pm 1,13$  — на момент третьего визита. Среднее абсолютное снижение показателей ОКВ-Т между первым и вторым визитами составило  $0,74 \pm 0,91$ , а их относительное снижение —  $16 \pm 22$  %. В период между первым и третьим визитами абсолютное снижение ОКВ-Т составляло  $1,35 \pm 1,16$ , а относительное снижение достигло  $30 \pm 26$  %. Эти данные подтверждают, что дулоксетин улучшает клиническое состояние и уменьшает боль, независимо от причины назначения лечения и в дозах от 60 мг до 120 мг в день.

В рамках исследования проводился и эпидемиологический анализ с участием 501 пациента с аналогичными диагнозами. По мнению врачей, дулоксетин имеет простую схему дозирования, чем и объясняется назначение препарата 42 % пациентов [22].

Дулоксетин хорошо переносился большинством пациентов — 852 (85,8 %) из них не отмечали никаких нежелательных явлений. Частота нежелательных эффектов была реже в период между вторым и третьим визитами и наблюдалась только у 3,5 % пациентов, имея тенденцию снижаться со временем без коррекции дозы [23].



**Рисунок 1.** Диаграмма значительного облегчения боли (отношение шансов с доверительными интервалами по логарифмической шкале)\* [24].

\* nassa: норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; tca: трициклические антидепрессанты; teca: тетрациклические антидепрессанты; nonad: не-антидепрессанты.

**Новейшие данные об обезболивающей эффективности дулоксетина**

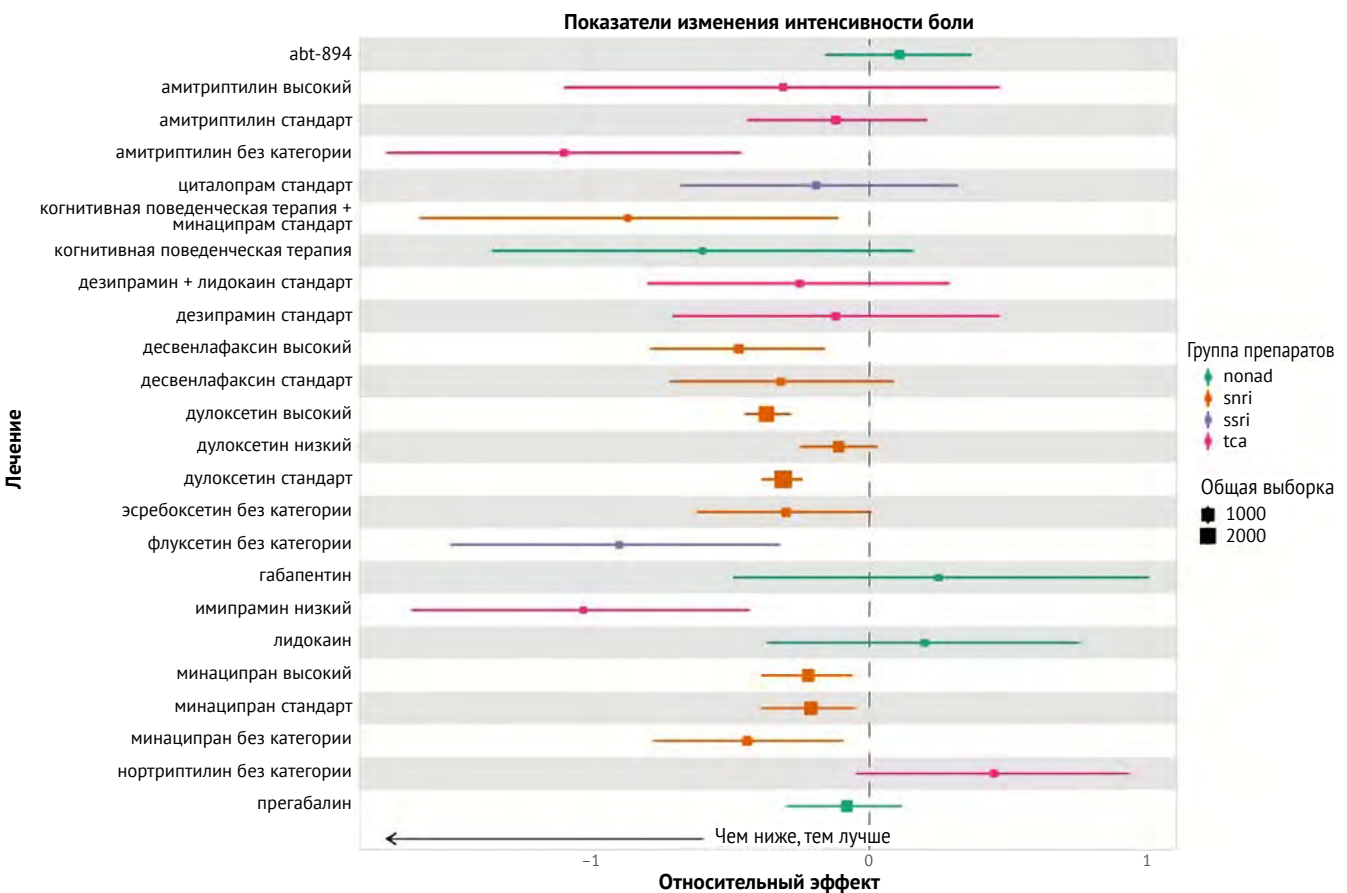
В 2023 г. коллективом авторов из Великобритании был опубликован масштабный сетевой метаанализ «Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis (Review)» [24]. Birkinshaw Н. и соавт. проанализировали 176 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со средней продолжительностью 10 недель, в которых приняли участие 28 664 пациентов с фибромиалгиями (59 РКИ), нейропатической болью (49 РКИ) и костно-мышечной болью (40 РКИ). Были исключены 7 РКИ, не давшие значимой информации. В большинстве работ оценивались только кратковременные результаты и исключались пациенты со сниженным настроением и любыми нарушениями ментального здоровья.

При рассмотрении всех конечных критериев оценки эффективности, дулоксетин неизменно оставался антидепрессантом с самыми высокими оценками и статистически значимой достоверностью результатов при применении в стандартной дозе 60 мг однократно в течение суток. При увеличении дозы уровень обезболивающего действия дулоксетина не становился более выраженным, что подтверждает

оптимальность средней дозы 60 мг купирования болевого синдрома.

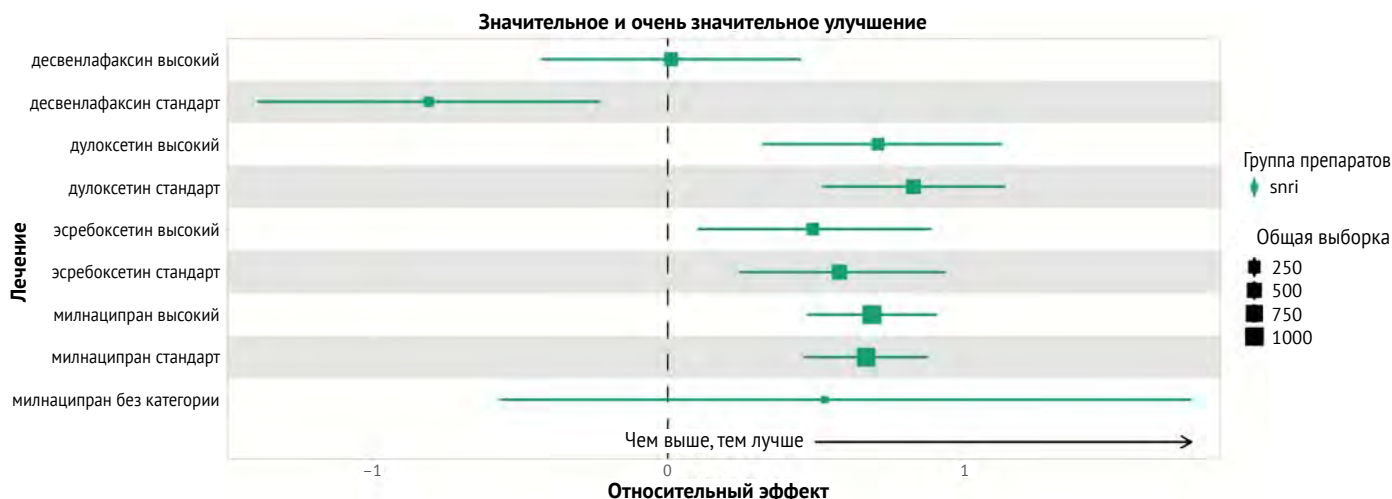
В ряде исследований милнаципран занимал второе место после дулоксетина по обезболивающему действию, но уровень доказательности этих данных был значительно ниже, чем для дулоксетина. Все остальные антидепрессанты, включенные в метаанализ, не были отмечены достоверными свидетельствами эффективности и не могут быть рекомендованы для включения в фармакотерапевтические схемы для пациентов с хронической болью (рис. 1–3).

Дулоксетин в стандартной дозе и дулоксетин в высокой дозе были антидепрессантами с высочайшими оценками значимого облегчения боли и одинаково эффективными в сравнении с плацебо (ОШ 1,91, 95 % ДИ 1,69–2,17 и ОШ 1,91, 95 % ДИ 1,66–2,21, соответственно). Милнаципран в высокой дозе (ОШ 1,64, 95 % ДИ 1,04–2,58) и эсребоксетин в стандартной дозе (ОШ 1,72, 95 % ДИ 1,13–2,62) также получили равные оценки, однако были менее эффективны, чем дулоксетин в стандартной и высокой дозе. Низкая эффективность венлафаксина в стандартной дозировке может быть результатом низкого уровня аффинности к транспортерам норадреналина у данной молекулы.



**Рисунок 2.** Диаграмма интенсивности боли (стандартизированное среднее различие с доверительными интервалами)\* [24].

\* snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ssri: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; tca: трициклические антидепрессанты; nonad: не-антидепрессанты.



**Рисунок 3.** Диаграмма, демонстрирующая общее впечатление пациентов от результатов лечения: значительное / очень значительное улучшение\* [24].

\* snri: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Дулоксетин в высокой и стандартной дозе был антидепрессантом с высочайшими оценками на основании интенсивности боли, с эффектами от малых до умеренных (стандартизированное среднее различие (ССР) — 0,37, 95 % ДИ от -0,45 до -0,28 ССР -0,31, 95 % ДИ от -0,39 до -0,24, соответственно). Эффект милнаципрана в высокой и стандартной дозе был незначительным (ССР -0,22, 95 % ДИ от -0,40 до -0,05).

Дулоксетин в стандартной дозе был антидепрессантом с высочайшими оценками по параметру Physician's Global Impression of Change — шкала оценки общего впечатления врача об изменении состояния пациента (PGIC). Дулоксетин продемонстрировал «значительное и очень значительное улучшение» с выраженным эффектом (ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,98–2,60).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо обратить внимание на тот факт, что нейропатический компонент при болях в спине встречается в 25–37 % случаев и это необходимо учитывать в рациональной фармакотерапии этой категории пациентов. Хронизация боли в спине связана с недостаточным информированием пациентов в период острой боли по коррекции образа жизни (снижение веса, физическая активность). Факторы риска перехода боли из острой в хроническую — неконструктивные копинг-стратегии, катастрофизация, наличие депрессий, тревожное расстройство, нарушение сна, избыточный вес. Рациональная фармакотерапия на всех стадиях патологического процесса и формирование правильного подхода и участия пациента в комплексе лечебных мероприятий — фактор успеха в лечении пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии.

На основании данных метаанализа 2023 года можно рекомендовать более широкое применение дулоксетина в клинической практике, так как он продемонстрировал самый высокий рейтинг доказательности среди всех антидепрессантов при хронической боли. Благоприятный профиль безопасности и однократный прием в средней дозе 60 мг обеспечивает высокий комплаенс, как следствие — эффективное обезболивание и повышение качества жизни у этой сложной категории пациентов с хроническим болевым синдромом.

## Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. с соавт. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль — 2008 — N3 — С. 24–32.
2. Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. H., Gilron I., Haanpää M., Hansson P., Jensen T. S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–173. doi: 10.1016/S1474–4422 (14) 70251–0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Finnerup N. B., Sindrup S. H., Jensen T. S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150:573–581. doi: 10.1016/j. pain. 2010.06.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T. S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010;17:1113–1123. doi: 10.1111/j. 1468–1331.2010.02999. x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Dworkin R. H., O'Connor B., Backonja M., Farrar J. T., Finnerup N. B., Jensen T. S., Kalso E. A., Loeser J. D., Miaskowski C., Nurmikko T. J., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237–251. doi: 10.1016/j. pain. 2007.08.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16:1347–1368. doi: 10.1517/14656566.2015.1047343. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Приказ Минздрава России от 24.12.2007 N 797 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным люмбаго с ишиасом, болью внизу спины»
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. N 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)»

9. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В. Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 330 с.
10. Данилов А., Данилов А. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012. 582 с.
11. Данилов А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 4. С. 11–18.
12. Европейские рекомендации по лечению неспецифической боли в пояснично-крестцовой области в условиях первичной медицинской помощи: реферат под науч. ред. Н. Н. Яхно, Е. В. Подчуфаровой. М.: Практическая медицина, 2010. С. 24.
13. Widerström-Noga E., Loeser J. D., Jensen T. S., Finnerup N. B. AAPT Diagnostic Criteria for Central Neuropathic Pain. *J Pain*. 2017 Dec; 18 (12): 1417–1426.
14. Klit H., Finnerup N. B., Jensen T. S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009 Sep; 8 (9): 857–68.
15. Kramer J. L., Minhas N. K., Jutzeler C. R., et al. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res*. 2017 Jun; 95 (6): 1295–1306.
16. Finnerup N. B., Norrbrink C., Trok K., et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain*. 2014 Jan; 15 (1): 40–8.
17. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F. W., Jensen T. S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010 Feb; 14 (2): 127. e1–8.
18. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther*. 2017 Dec; 6 (Suppl 1): 19–23.
19. Onghena P., van houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: A meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992;49:205–219. doi: 10.1016/0304–3959 (92) 90144-Z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Qaseem A., Wilt T. J., McLean R. M., Forciea M. A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166 (7):514–530. doi: 10.7326/M16–2367. Epub 2017 Feb 14.
21. Alev L., Fujikoshi Sh., Yoshikawa A., Enomoto H. et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Pain Res*. 2017; 10: 1723–1731. doi:10.2147/JPR. S138297
22. Pišljarić M. Epidemiološka raziskava uporabe duloksetina pri slovenskih bolnikih z velikodepresivno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali bolečino diabetične perifernevropatije. KEPSU 08/2015 — ULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2017.
23. Радованович М., Пишльяр М., Барбич-Жагар Б. Эффективность и безопасность дулоксетина в лечении депрессии, генерализованного тревожного расстройства и диабетической периферической нейропатии. КРКА, д. д., Ново место, Словения
24. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Philippon D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5.
25. Клинические рекомендации Российского межрегионального общества по изучению боли «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины», 2020.