

Персонализированный подход к выбору анальгетика для лечения скелетно-мышечной боли

А.Е. Каратеев, <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>, aekarat@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ), связанная с заболеваниями скелетно-мышечной системы, – одна из глобальных причин страданий, утраты трудоспособности, снижения качества жизни и ее продолжительности сотен миллионов жителей Земли. Поэтому эффективный контроль боли относится к числу первоочередных и наиболее важных задач лечения скелетно-мышечных заболеваний. С этой целью используется комплекс медикаментозных препаратов и нефармакологических подходов (кинезиотерапия, психологические методы, образовательные программы и др.). Принципиальную роль среди анальгетиков играют эффективные, доступные и удобные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они относятся к препаратам «первой линии» для контроля СМБ. Однако при их назначении обязательно следует учитывать наличие коморбидной патологии как факторов риска лекарственных осложнений. При этом наиболее безопасным НПВП с точки зрения кардиоваскулярного риска является напроксен. Эффективность этого препарата доказана как при кратковременном лечении острой, так и при длительной терапии хронической боли. Напроксен превосходит по эффективности парацетамол и не уступает слабым опиоидам и другим НПВП, таким как ибупрофен и кеторолак. Данные клинических, наблюдательных и когортных исследований, а также их метаанализ подтверждают минимальный риск кардиоваскулярных осложнений при лечении напроксеном. Актуальной проблемой лечения СМБ является сочетание этой патологии с нарушениями сна, что определяет значительное ухудшение самочувствия и качества жизни пациентов. Применение комбинированного безрецептурного препарата напроксен и дифенгидрамина для кратковременной терапии инсомнии представляет новые возможности фармакотерапии в данной клинической ситуации.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, остеоартрит, боль в спине, НПВП, коморбидность, нарушения сна, напроксен, дифенгидрамин

Для цитирования: Каратеев АЕ. Персонализированный подход к выбору анальгетика для лечения скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет*. 2023;17(21):106–114. <https://doi.org/10.21518/ms2023-412>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Отисифарм». Это никак не повлияло на мнение автора.

Personalized approach to choosing an analgesic for the treatment of musculoskeletal pain

Andrey E. Karateev, <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>, aekarat@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Chronic musculoskeletal pain (CMSP) associated with diseases of the musculoskeletal system is one of the global causes of suffering, disability, and a decrease in the quality of life and its duration for hundreds of millions of people on Earth. Therefore, effective pain control is among the first and most important tasks of the treatment of musculoskeletal diseases. For this purpose, a complex of medications and non-pharmacological approaches (kinesiotherapy, psychological methods, educational programs, etc.) is used. Effective, affordable and convenient nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) play a fundamental role among analgesics. They belong to the “first line” drugs for the control of SMB. However, when prescribing them, it is necessary to take into account the presence of comorbid pathology as risk factors for drug complications. At the same time, naproxen is the safest NSAID in terms of cardiovascular risk. The effectiveness of this drug has been proven both in the short-term treatment of acute and long-term therapy of chronic pain. Naproxen is more effective than paracetamol and is not inferior to weak opioids and other NSAIDs, such as ibuprofen and ketorolac. The data of clinical, observational and cohort studies, as well as their meta-analysis, confirm that the risk of cardiovascular complications in the treatment with naproxen is minimal. An urgent problem in the treatment of CMSP is the combination of this pathology with sleep disorders, which determines a significant deterioration in the well-being and quality of life of patients. The use of the combined over-the-counter drug naproxen and diphenhydramine for short-term therapy of insomnia presents new possibilities of pharmacotherapy in this clinical situation.

Keywords: musculoskeletal pain, osteoarthritis, back pain, NSAIDs, comorbidity, sleep disorders, naproxen, diphenhydramine

For citation: Karateev AE. Personalized approach to choosing an analgesic for the treatment of musculoskeletal pain. *Medicinskiy Sovet*. 2023;17(21):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-412>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Otcpharm. That didn't really affect the author's opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Острая и хроническая боль, связанная с патологией скелетно-мышечной системы (скелетно-мышечная боль, СМБ), – источник серьезных страданий, социальной дезадаптации, снижения качества жизни, причина утраты социальной и трудовой активности сотен миллионов жителей Земли [1–3]. Международный проект изучения глобального бремени болезней (исследование Всемирной организации здравоохранения GBD-2019) показал, что заболевания опорно-двигательного аппарата, проявляющиеся СМБ, прежде всего остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), являются лидирующей причиной потери трудоспособности и инвалидизации в современной популяции [4]. Кроме этого, хроническая СМБ оказывает крайне негативное влияние на здоровье, представляя серьезную угрозу жизни пациента. Связанные с болью ограничение движений, постоянная активация симпатоадреналовой системы, гиперкортицизм, саркопения, нарушения сна, депрессия и тревожность значительно повышают риск развития и прогрессирования коморбидных заболеваний, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–3].

Так, активация симпатоадреналовой системы и компенсаторное снижение активности парасимпатической системы, определяемые по вариабельности сердечного ритма, у пациентов с СМБ были подтверждены метаанализом 20 работ, опубликованных E. Rampazo в 2023 г. [5].

Связь между СМБ и развитием хронических заболеваний подтверждает метаанализ 13 когортных исследований ($n = 3\,086\,612$). Было показано, что хроническая боль ассоциируется с повышением риска висцеральной патологии на 17% – отношение шансов (ОШ) 1,17 (95% ДИ 1,13–1,22) [6]. В этом плане весьма показательной является работа C. Oliveira et al. [7], которые провели метаанализ 20 исследований, где изучалась связь СМБ и сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что лица со СМБ имеют значительно более высокую частоту патологии ССС в сравнении с лицами, не испытывающими боль: отношение рисков (ОР) 1,91 (95% ДИ 1,64–2,21). Ранее было опубликовано исследование A. Fayaz [8], представляющее систематический обзор и метаанализ 25 работ, оценивающих связь сердечно-сосудистых катастроф и СМБ. Было показано, что лица, испытывающие хроническую боль, имели повышенный риск заболеваний сердца – ОР 1,73 (95% ДИ 1,42–2,04), цереброваскулярных осложнений – ОР 1,81 (95% ДИ 1,51–2,10) и гибели от сердечно-сосудистых причин – 1,20 (95% ДИ 1,05–1,36). Весьма показательна работа D. Smith et al. [9], которые использовали данные двух когортных наблюдений: English Longitudinal Study of Ageing ($n = 6\,324$) и North Staffordshire Osteoarthritis Project ($n = 10\,985$) – для определения взаимосвязи хронической СМБ и сердечно-сосудистой летальности у пациентов ≥ 50 лет. Было показано, что боль, влиявшая, с точки зрения пациентов, на их жизнь или вызывавшая серьезное беспокойство, ассоциировалась с повышением риска смерти примерно на 30% – относительный риск (ОР) составил

1,29 и 1,3 соответственно. Хроническая СМБ, оказывающая, с точки зрения пациента, значительное влияние на жизнь, ассоциировалась с повышением риска летального исхода на 88% (ОР 1,88).

Негативное влияние СМБ на ССС определяет повышение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и общего риска гибели у пациентов, страдающих, казалось бы, несмертельными болезнями скелетно-мышечной системы, такими как хроническая НБС и ОА.

Взаимосвязь хронической НБС и развития атеросклероза – важнейшей причины сосудистых осложнений – хорошо известна и подтверждена серией эпидемиологических исследований, в т. ч. Фрамингемским [10, 11]. Корейские ученые I. Na et al. [12], наблюдая когорту 13 841 жителя, отметили достоверную взаимосвязь между наличием хронической НБС и заболеваний ССС: ОШ для мужчин составило 2,16 (95% ДИ 1,34–3,49), для женщин – 2,26 (95% ДИ 1,51–3,38). Близкие результаты были показаны K. Zhu et al. [13], наблюдавших когорту из 1 484 женщин ≥ 70 лет с хронической НБС. Стойкая СМБ, которая наблюдалась ежедневно примерно у четверти пациенток, была связана со значительным нарастанием риска гибели вследствие сердечно-сосудистых осложнений – ОР 2,03 (95% ДИ 1,14–3,60).

Имеется четкая ассоциация между риском сердечно-сосудистых осложнений и ОА. Анализ трех длительных популяционных исследований, проведенный S. Mathieu [14], показал у пациентов ОА существенное повышение риска инфаркта миокарда (ОР 1,22; 95% ДИ 1,02–1,45) и ишемического инсульта (ОР 1,43; 95% ДИ 1,38–1,48). Данные двух метаанализов демонстрируют повышение риска гибели у пациентов с ОА – ОР 1,21 (95% ДИ 0,83–1,78) и 1,24 (95% ДИ 0,87–1,76) [15].

Хорошим примером здесь может служить работа A. Mendy et al. [16], которые оценили вероятность летального исхода в когорте из 51 938 жителей США, у 40,6% из которых был диагностирован ОА. Наличие этого заболевания существенно повышало риск гибели пациентов – суммарно на 43% (ОР 1,43). При этом раннее начало ОА способствовало еще более значимому увеличению риска летального исхода – на 53% (ОР 1,53).

Учитывая столь существенное негативное влияние СМБ на здоровье и жизнь пациентов, становится понятным, что контроль боли, независимо от вызвавшей ее нозологической формы, является самостоятельной и первоочередной задачей, стоящей перед практикующим врачом.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ТЕРАПИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

В настоящее время большинство экспертов и практикующих врачей, чья работа связана с ведением пациентов с СМБ, считают наиболее целесообразным подходом для эффективного контроля хронической боли комплексное мультимодальное (многокомпонентное) лечение, обязательно включающее как фармакологические средства, так и немедикаментозные методы [1, 17].

Комбинированное лечение хронической СМБ оправдано сложным, комплексным механизмом развития этого страдания. Так, патогенез СМБ определяется такими процессами, как повреждение клеток и межклеточного матрикса, вызванное травмой, аутоиммунной агрессией, метаболическим или механическим стрессом; хроническим воспалением с повышением продукции цитокинов, хемокинов и различных медиаторов; периферической и центральной сенситизацией; стойким локальным напряжением мышц, психоэмоциональными нарушениями и др. [18–20].

Так, согласно российским и международным рекомендациям при хронической НБС наилучший результат обеспечивает комбинированное применение кинезиотерапии, психологических методов, образовательных программ и персонализированное назначение анальгетических средств [21–24]. Терапия ОА, самого частого хронического заболевания суставов, также базируется на комплексном подходе, включающем образование пациентов, использование немедикаментозных средств и лекарственных препаратов с различным механизмом действия, а также физической и социальной реабилитации [17, 25, 26].

Следует отметить, что применение нефармакологических методов при СМБ имеет серьезную доказательную базу. В частности, это касается кинезиотерапии (динамические и статические техники, направленные на уменьшение болезненного гипертонуса мышц, повышение их эластичности и объема движений, улучшение трофики и подавление местной воспалительной реакции) [27, 28]. Столь же важны психологические методы (когнитивно-функциональная терапия) и образование пациентов, направленное на объяснение причины возникновения и особенностей болезни, формирование правильного двигательного стереотипа [28, 29]. Примером хорошего результата применения немедикаментозных методов при хронической НБС может служить недавно представленный M. Hochheim [30] метаанализ 15 исследований ($n = 1\,531$), в которых изучалась эффективность биопсихосоциальных методик при данной патологии. Было показано достоверное снижение интенсивности боли непосредственно после курса – стандартизированное различие средних (CPC) = $-1,09$ (95% ДИ от $-1,84$ до $-0,34$, $p = 0,004$), а также в краткосрочной (CPC = $-0,23$, 95% ДИ от $-0,39$ до $-0,08$, $p = 0,004$), долгосрочной (CPC = $-0,79$, 95% ДИ от $-1,42$ до $-0,17$, $p = 0,01$) и очень долгосрочной перспективе (CPC = $-1,13$, 95% ДИ от $-1,93$ до $-0,33$, $p = 0,005$).

Столь же действенны нефармакологические подходы и методы медицинской реабилитации при ОА [31, 32]. Так, J. Tong et al. [33] выполнили метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, РКИ ($n = 614$) и определили значимое снижение боли при ОА на фоне магнитотерапии: CPC = $0,71$ (95% ДИ $0,08$ – $1,34$, $p = 0,03$). Метаанализ 22 РКИ ($n = 1\,063$), представленный M. Stausholm [34], продемонстрировал очевидные достоинства низкоинтенсивной лазерной терапии при ОА: по сравнению с плацебо уменьшение боли через 1–12 нед. после курса лечения составило 15,92 мм ВАШ (95% ДИ $6,47$ – $25,37$). Согласно данным метаанализа 13 РКИ ($n = 1\,398$), проведенного J. Thorlund [35], терапевтический

результат курса физических упражнений при ОА не уступает «ответу» на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды. По данным A. Pitsillides et al. [36], которые провели анализ результатов 6 исследований, применение когнитивно-поведенческой терапии обеспечивало значимое снижение боли при ОА: динамика индекса WOMAC «боль» = $-1,42$ (95% ДИ $-1,76$, $-1,09$).

Фармакотерапия СМБ включает использование препаратов с различным механизмом действия. Это лекарства, позволяющие добиться кратковременного снижения интенсивности боли (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, опиоиды и парацетамол), подавить местное воспаление (локальные инъекции глюкокортикоидов), замедлить катаболические, дегенеративные процессы и стимулировать регенерацию тканей (медленнодействующие симптоматические препараты для лечения ОА, препараты гиалуроновой кислоты, обогащенная тромбоцитами плазма и др.), снизить избыточную активацию ноцицептивной системы (габепентиноиды, антидепрессанты) и влияние психоэмоциональных нарушений (антидепрессанты, анксиолитики), устранить мышечный спазм (миорелаксанты) и др. [1, 17]

Использование этих средств должно быть персонализировано и учитывать особенности клинической картины, характеристики боли и наличие коморбидных заболеваний, которые могут быть серьезными факторами риска развития тех или иных нежелательных реакций (НР).

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ

Одним из наиболее важных аспектов выбора анальгетического препарата является учет коморбидной патологии, что в первую очередь связано с безопасностью пациента. Например, патология сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек в зависимости от тяжести может стать ограничением или противопоказанием для применения НПВП; дыхательные и когнитивные нарушения, лекарственная зависимость – для применения опиоидов; патология гепатобилиарной системы, в т. ч. связанная со злоупотреблением алкоголя, – для применения парацетамола [37–40].

К сожалению, очень многие пациенты с СМБ имеют различные сопутствующие болезни, особенно если речь идет о лицах старших возрастных групп. Эта проблема имеет особое значение для терапии пациентов с ОА. Так, согласно данным S. Swain et al. [41], представившим метаанализ 42 эпидемиологических исследований из 16 стран, вероятность наличия одного коморбидного заболевания при ОА в сравнении с лицами без ОА составила (коэффициент распространенности) $1,21$ (95% ДИ $1,02$ – $1,45$), двух коморбидных заболеваний – $1,58$ (95% ДИ $1,03$ – $2,42$), трех и более коморбидных заболеваний – $1,94$ (95% ДИ $1,45$ – $2,59$). Основными сопутствующими заболеваниями, связанными с ОА, были инсульт (ОР $2,61$; 95% ДИ $2,13$ – $3,21$), язвенная болезнь желудка (ОР $2,36$; 95% ДИ $1,71$ – $3,27$) и метаболический синдром (ОР $1,94$; 95% ДИ $1,21$ – $3,12$). Хорошей иллюстрацией данной проблемы может служить канадское популяционное исследование, показавшее

распространенность коморбидных заболеваний среди 497 362 пациентов с ОА. В целом по группе и у пациентов, имеющих хотя бы одно коморбидное заболевание, артериальная гипертензия была отмечена у 29% (53,1%), депрессия у 19,9% (36,5%), ХОБЛ у 18,6% (33,9%), диабет у 9,5% (17,3%), сердечная недостаточность у 5,6% (10,3%), инфаркт миокарда и цереброваскулярные заболевания у 2,2% (4,0%) [42].

Аналогичная ситуация наблюдается и при хронической НБС. Например, по данным B. Rafn [43], среди 2 083 пациентов с этой патологией 49% имели как минимум одно хроническое коморбидное заболевание, а 20% – два и более. Эти данные подтверждает работа Н. Park [44], представляющая корейское национальное исследование, участниками которого стали 2 693 пациента с хронической НБС и 14 345 лиц в качестве контроля. При хронической НБС в сравнении с контролем частота артериальной гипертензии составила 32,6% (18,1%); диабета 11,5% (7,0%), ишемической болезни сердца (ИБС) 4,9% (1,8%).

Высокая представленность коморбидной патологии у лиц, нуждающихся в приеме анальгетиков, была показана в исследовании «КОРОНА-2», включавшем 21 185 пациентов из России и 8 стран СНГ. Частота артериальной гипертензии достигла 37,7%, ИБС – 17,8%, инфаркта миокарда и цереброваскулярных осложнений – 7,8%, сахарного диабета – 8,2%, язвенной болезни – 11,3% [45].

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

НПВП – класс анальгетиков, оказывающих обезболивающее и противовоспалительное действие за счет блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижения синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления – простагландина E₂. Препараты имеют доказанную эффективность при острой и хронической боли, они доступны и удобны в применении. Во всем мире это наиболее востребованный класс обезболивающих препаратов [46]. Так, в США ежегодно выписывается 143 млн рецептов на НПВП (13,7% от всех назначений лекарств за 2015 г., суммарно на 1,9 млрд долл.) [47]. Большинство (96%) лиц старше 65 лет время от времени или регулярно принимают НПВП. В США и Европе среди пациентов с ОА и хронической НБС порядка 40–50% постоянно используют НПВП, что соответствует 10–15% общей популяции этих стран [48].

Целесообразность терапии НПВП при ОА доказана в ходе метаанализа 192 РКИ (n = 102 829). Согласно полученным данным, НПВП превосходят по своему лечебному действию опиоиды и парацетамол в высоких дозах (4 г/сут) [49]. Имеется серьезная доказательная база эффективности НПВП при острой НБС. В частности, Кохрановский метаанализ 32 РКИ (n = 5 356) продемонстрировал, что снижение интенсивности боли на фоне приема НПВП превосходит действие плацебо на 7,29 мм по ВАШ (95% ДИ 3,61–10,98) [50]. Применение НПВП для лечения хронической НБС позволяет добиться относительно небольшого, но статистически значимого, в сравнении с плацебо, уменьшения выраженности болевых ощущений [51].

Хотя действие НПВП преимущественно симптоматическое и они не оказывают какого-либо значимого влияния на прогрессирование ОА и воспалительных и дегенеративных изменений при хронической НБС, эти препараты являются важной составной частью комплексной терапии хронической СМБ. В то же время НПВП могут вызывать широкий спектр осложнений, прежде всего со стороны ССС, ЖКТ и почек [1, 52]. Поэтому выбор конкретного препарата из этой группы должен базироваться прежде всего на оценке риска осложнений, связанных с коморбидными заболеваниями и состояниями.

НАПРОКСЕН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Одним из наиболее популярных в мире препаратов из группы НПВП является напроксен. Этот препарат широко используется в клинической практике с 1976 г. и завоевал доверие врачей как лекарственное средство, демонстрирующее отличный анальгетический потенциал во всех клинических ситуациях, когда назначение НПВП может быть оправданно: от кратковременного лечения зубной боли и обезболивания при небольших хирургических вмешательствах до длительного контроля хронической боли при системных ревматических заболеваниях и онкологической патологии [53].

Востребованность напроксена видна из исследования Р. McGettingan и D. Henry [54], которые оценили тенденции использования НПВП в 15 государствах мира (Юго-Восточная Азия, Австралия, Новая Зеландия, Великобритания и Канада). Напроксен оказался среди наиболее назначаемых НПВП, его применяли 26,8% пациентов, получавших эти препараты; по популярности он уступал только диклофенаку, который получали от 8,3 до 43,4% больных, и ибупрофену, назначаемому с частотой от 3,3 до 16,0%.

Преимущества напроксена демонстрирует недавно представленный S. Weisman [55] метаанализ 15 РКИ (n = 1 583), в которых оценивалась эффективность этого препарата при острой послеоперационной боли. Было показано, что применение напроксена сопровождалось снижением интенсивности боли $\geq 50\%$ у 46–49%, плацебо – лишь у 7–16% пациентов. Напроксен не уступал по эффективности другим НПВП и превосходил действие кодеина, трамадола и парацетамола. Индекс NNT напроксена (Number Needed to Treat – число пациентов, которым надо назначить препарат, чтобы определить заданное отличие от плацебо) для улучшения $\geq 50\%$ составил 2,7 (95% ДИ 2,3–3,2). Среднее время действия напроксена после однократного приема составило > 8 ч, плацебо – только 2 ч.

В качестве примера успешного применения напроксена можно привести РКИ М. Fathi et al. [56], которые сравнили лечебное действие этого препарата в дозе 250 мг и опиоидного анальгетика оксикодона 5 мг у 150 пациентов с травматическим повреждением мягких тканей. Эффект обоих лекарств оказался сходным: боль (оценка по ВАШ) снизилась с $6,21 \pm 0,9$ и $6,0 \pm 1,0$ балла до $4,5 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,2$ через 30 мин

и $2,5 \pm 1,3$ и $2,6 \pm 1,3$ балла через 60 мин. При этом число НР на фоне использования напроксена оказалось достоверно меньше, чем на оксикодоне.

Ценная «модель» для определения обезболивающего и противовоспалительного потенциала НПВП – острый подагрический артрит. Напроксен оказался весьма действенным средством при данной патологии. Это демонстрируют результаты РКИ, проведенного H. Janssens [57], в ходе которого действие напроксена 1000 мг/сут сравнивалось с применением преднизолона 35 мг/сут у 120 больных с острым подагрическим артритом. Эффективность напроксена и преднизолона оказалась сходной: через 90 ч средняя интенсивность болевых ощущений снизилась на 46,0 и 44,7% от исходного уровня.

Напроксен по своему обезболивающему действию не уступает такому мощному анальгетику, как кеторолак. Доказательством этого стало РКИ, проведенное P. Plapler [58], в ходе которого 83 пациента с острой НБС в течение 5 дней получали напроксен 250 мг 3 раза в сутки или кеторолак 10 мг 3 раза в сутки. После курса лечения уменьшение выраженности боли и функциональных нарушений (опросник Роланда – Морриса) в группах напроксена и кеторолака достоверно не отличалось. Однако потребность в приеме кеторолака за 5 дней была в два раза выше, чем в использовании напроксена.

Напроксен хорошо подходит для использования в режиме «по требованию»: даже невысокие, «безрецептурные» дозы этого препарата обеспечивают значимое снижение боли. Это демонстрирует анализ 4 РКИ ($n = 818$), в которых эффективность напроксена 440 и 660 мг/сут сравнивалась с плацебо. Через 7 дней терапии результат использования напроксена был достоверно выше, чем в контроле: динамика боли в покое, при пассивной и активной нагрузке составила 0,6 и 0,4; 0,7 и 0,4; 1,1 и 0,8 по ВАШ 0–4 соответственно (во всех случаях $p < 0,05$) [59].

Напроксен в «безрецептурных» дозах более эффективен, чем высокие дозы парацетамола. Так, H. Golden et al. [60] сравнили данные двух идентичных по построению РКИ, в ходе которых 445 пациентов с ОА прошли

курс напроксена 440/660 мг/сут, парацетамола 4 г/сут или плацебо. Через 7 дней ответ на терапию был достоверно лучше в группе напроксена: по всем параметрам в сравнении с плацебо по ряду параметров, в частности боли при ходьбе, при сгибании, подъеме и наклонах, в сравнении с парацетамолом (рис. 1).

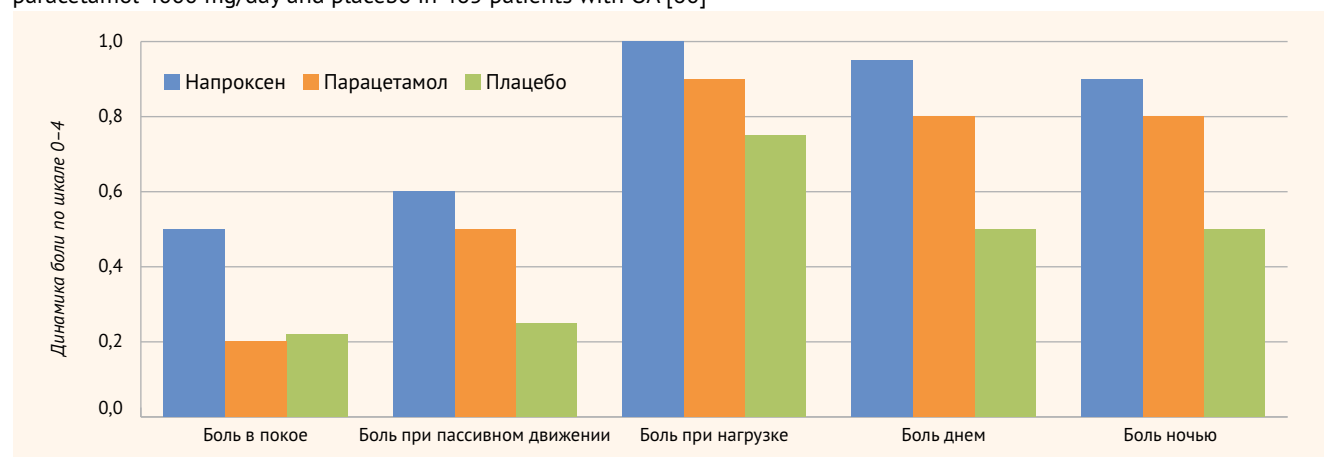
Аналогичный результат был получен M. Schiff и M. Minic [61] в ходе двух идентичных по построению работах, где сравнивался напроксен 440/660 мг/сут, ибупрофен 1 200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА. Через 7 дней результат применения напроксена достоверно превосходил плацебо и как минимум не уступал, а по некоторым параметрам превосходил ибупрофен.

Большой интерес представляет работа S. Smith et al. [62], которые провели метаанализ РКИ, оценивающих анальгетический потенциал ряда НПВП, включая напроксен, по сравнению со слабыми (трамадол) и сильными опиоидными препаратами (оксикодон и гидроморфон) у пациентов с ОА. Оказалось, что динамика индекса WOMAC «боль» (0–100 мм) при использовании НПВП, трамадола и других опиоидов при наблюдении до 12 нед. не различалась: в среднем -18, -18 и -19 мм соответственно. При этом на фоне приема напроксена уменьшение WOMAC составило от 11 до 25 мм, т. е. анальгетический эффект этого препарата не уступал опиоидам.

Не следует думать, что напроксен предназначен лишь для кратковременного использования. Имеется серия работ, в которых изучалось длительное применение этого препарата. В частности, H. Williams et al. [63] провели 2-летнее РКИ, в ходе которого сравнивалось действие напроксена 750 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 178 пациентов с ОА. К концу периода наблюдения наметилась отчетливая тенденция к большему контролю симптомов в группе напроксена. Динамика боли (по ВАШ 0–10) в покое составила от $3,0 \pm 2,2$ до $1,0 \pm 1,8$ и от $3,0 \pm 2,2$ до $2,0 \pm 2,4$; при движении – от $5,0 \pm 2,7$ до $3,0 \pm 2,2$ и от $5,0 \pm 3,3$ до $4,0 \pm 3,0$ соответственно. Время, необходимое для прохождения расстояния 50 футов (примерно 15 м), изменилось с $16,0 \pm 10,8$ до $12,0 \pm 5,8$ с

● **Рисунок 1.** Сравнение динамики клинических проявлений остеоартрита через 7 дней приема напроксена 440/660 мг/сут, парацетамола 4000 мг/сут и плацебо у 465 больных ОА [60]

● **Figure 1.** Comparison of changes in clinical presentations of osteoarthritis after a 7-day course of naproxen 440/660 mg/day, paracetamol 4000 mg/day and placebo in 465 patients with OA [60]



и с $14,0 \pm 5,6$ до $14,0 \pm 6,7$ с соответственно ($p = 0,03$). При этом число отмен вследствие НР на фоне приема напроксена и парацетамола не различалось, составив 23 и 18%.

Сходные результаты были получены в 12-месячном РКИ A. Temple et al. [64], которые назначили напроксен по 375 мг 2 раза в день или парацетамол по 1 000 мг 4 раза в день 571 больному ОА. Напроксен в средней дозе работал так же, как высокие дозы парацетамола: динамика индекса WOMAC не отличалась. Число эпизодов прерывания лечения вследствие НР составило у принимавших напроксен 22,2%, парацетамол – 24,7%.

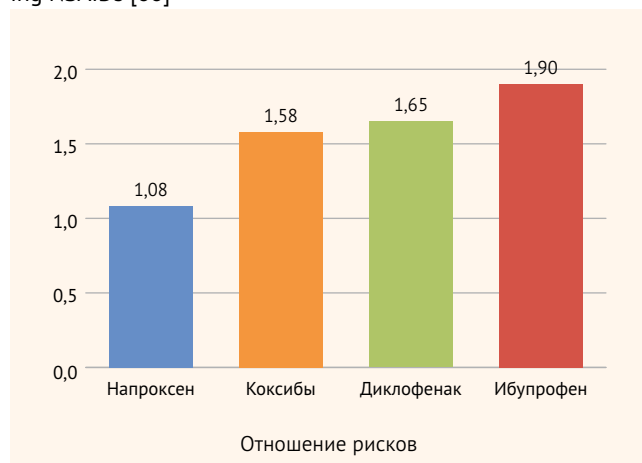
Среди оценок длительного применения напроксена самым масштабным представляется РКИ J. Reginster et al. [65], которые сопоставили действие напроксена 1 000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у 997 больных ОА при сроке наблюдения 2,5 года. Анальгетический потенциал этих препаратов оказался близким: значение индекса WOMAC «боль» уменьшилось с 67 и 67 мм в начале терапии до 33 и 34 мм через 2,5 года. Очень важно, что сердечно-сосудистые НР существенно реже отмечались при использовании напроксена (6 случаев), чем эторикоксиба (13 случаев).

Неоспоримым преимуществом напроксена, выделяющим его среди других НПВП, является низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это подтверждает масштабное исследование N. Bhala et al. [66], оценивших сравнительный риск сердечно-сосудистых событий при использовании наиболее популярных НПВП по данным метаанализа 280 РКИ, где эти препараты сравнивались с плацебо ($n = 124\ 513$) и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой ($n = 229\ 296$). Для напроксена был показан наименьший риск гибели от патологии ССС: ОШ 1,08 (95% ДИ 0,48–2,47); для эторикоксиба, целекоксиба, диклофенака и ибупрофена этот риск был значимо повышен (рис. 2).

Аналогичные данные были представлены P. McGettigan и D. Henry [67], которые оценили соотношение относительных рисков развития больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, ишемический инсульт, кардио-

● **Рисунок 2.** Риск гибели от сердечно-сосудистых причин на фоне приема НПВП [66]

● **Figure 2.** Risk of death from cardiovascular causes while taking NSAIDs [66]



васкулярная смерть) для разных НПВП на основании метаанализа 30 исследований «случай – контроль» (184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями) и 21 когортного исследования (>2,7 млн лиц). Максимальный риск был показан для эторикоксиба – 2,05 (95% ДИ 1,45–2,88) и диклофенака 1,40 (95% ДИ 1,27–1,55), умеренный для целекоксиба – 1,17 (95% ДИ 1,08–1,27) и ибупрофена – 1,18 (95% ДИ 1,11 – 1,25), и минимальный для напроксена – 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16). При этом для всех НПВП была показана дозозависимость сердечно-сосудистого риска, за исключением напроксена, для которого опасность осложнений со стороны ССС была минимальной при использовании как низких, так и высоких доз.

Значение напроксена как наиболее кардиобезопасного анальгетика подчеркивают C. Stiller и P. Hjelm Dahl [68] в недавно опубликованном обзоре «Уроки, извлеченные за 20 лет работы с ингибиторами ЦОГ-2...»: «Наблюдательные исследования показывают повышение сердечно-сосудистого риска через несколько недель после начала лечения ингибиторами ЦОГ-2 и высокими дозами традиционных НПВП, в отличие от напроксена, который является наиболее безопасной альтернативой».

НАПРОКСЕН В КОМБИНАЦИИ С ДИФЕНГИДРАМИНОМ ПРИ ИНСОМНИИ, СВЯЗАННОЙ С БОЛЬЮ

Нарушения сна – одна из серьезных проблем, связанных с хронической болью. Развитие инсомнии при СМБ связано с влиянием воспаления (повышение системной концентрации цитокинов), нейроэндокринного дисбаланса и иммунных нарушений на ЦНС. Инсомния существенно усиливает страдания, ухудшает общее самочувствие и значительно снижает качество жизни пациентов с СМБ [69, 70]. В этом плане весьма показательны результаты Y. Sun et al. [71], изучавших данную проблему с помощью метаанализа 12 исследований ($n = 3\ 597$), в которых нарушение сна оценивалось с помощью Питтсбургского опросника PSQI, и 8 исследований ($n = 2\ 578$), оценивающих инсомнию с помощью опросника ISI. Было показано, что у пациентов с хронической СМБ инсомния определялась в 75,3 и 72,9% случаев (в популяции лиц без боли – у 5–10%).

Конечно, эффективная комплексная обезболивающая терапия сама по себе способна уменьшить проблемы со сном у пациентов с СМБ. Тем не менее нередко для коррекции инсомнии при СМБ целесообразно прибегать к использованию снотворных средств. В этом плане большой интерес представляет дифенгидрамин – блокатор гистаминовых H1-рецепторов, оказывающий противоаллергическое, мягкое седативное и снотворное действие. Недавно опубликованный систематический обзор S. Almond [72] показывает для этого препарата, широко известного в качестве безрецептурного средства для кратковременного лечения инсомнии, способность улучшать засыпание и предотвращать раннее пробуждение.

Для лечения инсомнии, возникающей на фоне СМБ, была предложена комбинация напроксена и дифенгидрамина. Доказательством эффективности комбинации этих препаратов для контроля боли и нарушений сна стала работа S. Cooper et al. [73]: авторами были проведены два исследования ($n = 712$ и $n = 267$), в которых определялся результат использования комбинированного средства у пациентов с острой инсомнией на фоне перенесенной экстракции зуба. Изучалось действие разных сочетаний напроксена и дифенгидрамина: 220 + 50, 440 + 50, 440 + 25 мг. Основными конечными точками для определения терапевтического действия являлась интенсивность боли, общее время бодрствования после наступления сна (WASO) и задержка сна (sleep latency). Согласно полученным результатам наилучший эффект в отношении купирования боли и контроля нарушений сна был отмечен для комбинации напроксена 440 мг и дифенгидрамина 50 мг.

Недавно были опубликованы данные многоцентрового российского исследования Е.Р. Баранцевича и соавт. [74], в котором изучалась эффективность 3-дневного приема комбинации напроксена 440 мг и дифенгидрамина 50 мг (Новема® Найт) в сравнении с монотерапией напроксеном 550 мг и приемом комбинации парацетамола 1000 мг и дифенгидрамина 50 мг у 235 пациентов с НБС и нарушением сна. По результатам исследования комбинация напроксена и дифенгидрамина обеспечивала достоверно более значимое улучшение сна в сравнении с монотерапией напроксена (по динамике WASO, $p = 0,0174$) и более значимое снижение боли (ВАШ) в сравнении с обеими контрольными группами ($p < 0,001$ и $p < 0,05$).

Возможность использования в реальной клинической практике комбинации напроксена и дифенгидрамина была обозначена в ходе междисциплинарного совета экспертов, состоявшегося в Москве в 2022 г. Согласно резолюции совета препарат Новема® Найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) целесообразно применять короткими курсами – до 3 дней для симптоматической терапии боли, сопровождающейся нарушением сна.

Препарат также может рассматриваться как дополнительное средство для кратковременного лечения боли, сопровождающейся нарушениями сна, в рамках комплексной терапии хронической СМБ [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль хронической СМБ – сложная, но совершенно необходимая часть работы врача, занимающегося ведением пациентов с патологией скелетно-мышечной системы. Терапия боли основывается на комплексном мультимодальном подходе с применением нефармакологических и медикаментозных методов. Среди анальгетических средств ведущую позицию занимают старые добрые НПВП. Использование этих препаратов обязательно включает предупреждение возможных осложнений – со стороны ССС, ЖКТ и почек. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто присутствует кардиоваскулярная патология. Поэтому особую ценность имеет препарат напроксен, обладающий минимальным кардиоваскулярным риском среди всех НПВП. Этот препарат продемонстрировал свою эффективность во всех клинических ситуациях, когда целесообразно использовать НПВП. Следует учитывать, что хроническая СМБ нередко сопровождается нарушениями сна. Поэтому появление нового безрецептурного препарата напроксен для кратковременного лечения боли (Новема®) и нормализации сна у пациентов, испытывающих боль (комбинация с дифенгидрамином, Новема® Найт), представляется важным расширением возможностей терапии данной патологии. Причем наличие линейки препаратов Новема® позволяет дифференцировать лечение: использовать Новему® при отсутствии нарушений сна и Новему Найт при их наличии. Целесообразно также комбинированное использование этих продуктов – применение Новемы® в утренние часы и Новемы® Найт на ночь.



Поступила / Received 28.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023
Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
- Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
- Schaffer J, Fogelman N, Seo D, Sinha R. Chronic pain, chronic stress and substance use: overlapping mechanisms and implications. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1145934. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1145934>.
- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>.
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):e508–e522. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7).
- Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5378. <https://doi.org/10.3390/ijms24065378>.
- Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, O'Brien KM, Lee H, Wolfenden L et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Med*. 2018;16(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1151-2>.
- Oliveira CB, Maher CG, Franco MR, Kamper SJ, Williams CM, Silva FG, Pinto RZ. Co-occurrence of Chronic Musculoskeletal Pain and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(6):1106–1121. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz217>.
- Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, Langford RM, Donaldson LJ. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2016;13:76–90. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.005>.
- Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):236–243. <https://doi.org/10.1002/acr.23268>.
- Wilson Zingg R, Kendall R. Obesity, Vascular Disease, and Lumbar Disk Degeneration: Associations of Comorbidities in Low Back Pain. *PM R*. 2017;9(4):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.09.011>.
- Patel A. Health disparities in chronic back pain and associated mortality seen in ischemic cardiac disease: a commentary. *Arch Public Health*. 2021;79(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00710-4>.
- Ha IH, Lee J, Kim MR, Kim H, Shin JS. The association between the history of cardiovascular diseases and chronic low back pain in South Koreans: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093671>.

13. Zhu K, Devine A, Dick IM, Prince RL. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(18):2012–2018. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318133fb82>.
14. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679–684. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.06.013>.
15. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5):24–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621563/>.
16. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy187>.
17. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01773-5>.
18. Zhuang J, Mei H, Fang F, Ma X. What Is New in Classification, Diagnosis and Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:937004. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.937004>.
19. Zhao K, Ruan J, Nie L, Ye X, Li J. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1164137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1164137>.
20. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, Inoue G, Takaso M. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*. 2023;15(2):e35331. <https://doi.org/10.7759/cureus.35331>.
21. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Давыдов ОС, Головачева ВА и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Golovacheva VA et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
22. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева ВА и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva VA et al. Chronic nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RASP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2 Suppl.):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
23. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356:i6748. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6748>.
24. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ 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;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
25. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;2(2):65–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>. Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Therapy*. 2022;2(2):65–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>.
26. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>.
27. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>. Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>.
28. O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keeffe M, Smith A, Dankaerts W, Fersum K, O'Sullivan K. Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. *Phys Ther*. 2018;98(5):408–423. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy022>.
29. Roesner A, Zerritsch I, Schäfer A. Patient education for acute low back pain: Contents of pain education in patients with acute non-specific low back pain – a scoping review. *Schmerz*. 2022;36(4):266–271. (In German.) <https://doi.org/10.1007/s00482-022-00622-4>.
30. Hochheim M, Ramm P, Amelung V. The effectiveness of low-dosed outpatient biopsychosocial interventions compared to active physical interventions on pain and disability in adults with nonspecific chronic low back pain: A systematic review with meta-analysis. *Pain Pract*. 2023;23(4):409–436. <https://doi.org/10.1111/papr.13198>.
31. Smedslund G, Kjekshus I, Musial F, Sexton J, Østerås N. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthritis Cartil Open*. 2022;4(2):100242. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100242>.
32. Holden MA, Nicolson PJA, Thomas MJ, Corp N, Hinman RS, Bennell KL. Osteoarthritis year in review 2022: rehabilitation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(2):177–186. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.10.004>.
33. Tong J, Chen Z, Sun G, Zhou J, Zeng Y, Zhong P et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2022;2022:9939891. <https://doi.org/10.1155/2022/9939891>.
34. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, Lopes-Martins RAB, Sæbø H, Lund H et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031142>.
35. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, Berthelsen DB, Day R, Koes B, Juhl CB. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(4):207–216. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10490>.
36. Pitsillides A, Stasinopoulos D, Giannakou K. The effects of cognitive behavioural therapy delivered by physical therapists in knee osteoarthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;25:157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.11.002>.
37. Jovanovic F, Pirvulescu I, Knezevic E, Candido KD, Knezevic NN. Comparative safety review of current treatment options for chronic low back pain and unmet needs: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):1005–1033. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1921142>.
38. Dell'Isola A, Turkiewicz A, Zhang W, Kiadaliri A, Bierma-Zeinstra S, Runhaar J et al. Does osteoarthritis modify the association between NSAID use and risk of comorbidities and adverse events? *Osteoarthritis Cartil Open*. 2022;4(2):100253. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100253>.
39. Dufort A, Samaan Z. Problematic Opioid Use Among Older Adults: Epidemiology, Adverse Outcomes and Treatment Considerations. *Drugs Aging*. 2021;38(12):1043–1053. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00893-z>.
40. Teschke R, Danan G. Drug-induced liver injury: Is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(4):425–438. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1252749>.
41. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. <https://doi.org/10.1002/acr.24008>.
42. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033334. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033334>.
43. Rafn BS, Hartvigsen J, Siersma V, Andersen JS. Multimorbidity in patients with low back pain in Danish chiropractic practice: a cohort study. *Chiropr Man Therap*. 2023;31(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12998-023-00475-3>.
44. Park HJ, Choi JY, Lee WM, Park SM. Prevalence of chronic low back pain and its associated factors in the general population of South Korea: a cross-sectional study using the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03509-x>.
45. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ, Тогизбаев ГА, Мартусевич НА и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):600–606. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>. Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL, Toghizbaev GA, Martusevich NA et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the corona-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600–606. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>.
46. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
47. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, Knell ME. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):921–928. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.9.921>.

48. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
49. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2321>.
50. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>.
51. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017;317(22):2327–2328. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4571>.
52. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.004>.
53. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):179–191. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.08.006>.
54. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>.
55. Weisman S. Naproxen for Post-Operative Pain. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:62–70. <https://doi.org/10.18433/jpps31629>.
56. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015;33(9):1205–1208. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.021>.
57. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1854–1860. <https://doi.org/10.1016/S0140>.
58. Plapler PG, Scheinberg MA, Ecclesato Cda C, Bocchi de Oliveira MF, Amazonas RB. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1987–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97756>.
59. Couto A, Troullos E, Moon J, Paredes-Diaz A, An R. Analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium in the management of moderate osteoarthritis of the knee or hip. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1747–1753. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1437029>.
60. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther*. 2004;11(2):85–94. <https://doi.org/10.1097/00045391-200403000-00002>.
61. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1373–1383.
62. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–972. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.135>.
63. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1196–1206. <https://doi.org/10.1002/art.1780360904>.
64. Temple AR, Benson GD, Zinszenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 2006;28(2):222–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.02.004>.
65. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):945–951. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059162>.
66. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
67. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>.
68. Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022;292(4):557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>.
69. Li MT, Robinson CL, Ruan QZ, Surapaneni S, Southerland W. The Influence of Sleep Disturbance on Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(10):795–804. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01074-2>.
70. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205–216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>.
71. Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, Saripella A, Nagappa M, Pham C et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101467. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101467>.
72. Almond SM, Warren MJ, Shealy KM, Threatt TB, Ward ED. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Over-the-Counter Medications Used in Older People for the Treatment of Primary insomnia. *Sr Care Pharm*. 2021;36(2):83–92. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2021.83>.
73. Cooper S, Lauruska I, Wang Y, Venkataraman P, An R, Roth T. Efficacy and tolerability studies evaluating a sleep aid and analgesic combination of naproxen sodium and diphenhydramine in the dental impact pain model in subjects with induced transient insomnia. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1149–1158. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12669>.
74. Баранцевич ЕР, Каракулова ЮВ, Баранова НС, Моржухина МВ. Лечение нарушений сна, связанных с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины: результаты проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного в параллельных группах клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):85–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>.
75. Barantsevich ER, Karakulova YuV, Baranova NS, Morzhukhina MV. Treatment of sleep disturbances associated with chronic non-specific low back pain: results of prospective randomized multicenter open-label clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>.
76. Азимова ЮЭ, Баранцевич ЕР, Давыдов ОС, Данилов АВ, Камчатнов ПР, Каратеев АЕ и др. Результаты консенсуса специалистов. Роль фиксированной комбинации напроксена и дифенгидрамина – препарата Новема® Найт (производства ОАО «Фармстандарт Лексредства») в терапии пациентов с болевым синдромом, сопровождающимся нарушениями сна. *Российский журнал боли*. 2022;20(4):71–74. <https://doi.org/10.17116/pain20222004171>.
77. Azimova YuE, Barantsevich ER, Davydov OS, Danilov AB, Kamchatnov PR, Karateev AE et al. The results of the consensus of experts. The role of a fixed combination of naproxen and diphenhydramine – the drug Novema Night (produced by JSC "Pharmstandart Leksredstva") in the treatment of patients with pain syndrome accompanied by sleep disorders. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222004171>.

Информация об авторе:

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., руководитель отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; aekarat@yandex.ru

Information about the author:

Andrey E. Karateev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; aekarat@yandex.ru