

Комбинация напроксена и парацетамола для контроля боли при скелетно-мышечных заболеваниях: новая классика

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Хроническая боль — наиболее тягостное проявление ревматических заболеваний (РЗ), синдром, имеющий сложный комплексный патогенез и представляющий серьезную угрозу для здоровья и жизни пациента. Он развивается в случае недостаточно эффективного контроля острой боли, на фоне персистирующего воспаления, дегенеративных процессов, дисфункции ноцицептивной системы и психоэмоциональных нарушений. Ведущей стратегией анальгетической терапии при РЗ является мультимодальный подход с использованием препаратов и методов лечения, направленных на основные элементы патогенеза боли. Для обезболивания при заболеваниях суставов и позвоночника, как правило, применяются парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды. Одним из путей повышения эффективности противоболевой терапии является рациональная комбинация анальгетиков. В частности, сочетанное применение НПВП и парацетамола повышает результативность лечения на 30–40%. Учитывая, что большинство пациентов с РЗ — люди старших возрастных групп, имеющие коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы, большой интерес вызывает использование в комбинированных препаратах напроксена. Этот НПВП обладает высоким анальгетическим потенциалом и одновременно наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности. Поэтому новый препарат, представляющий собой комбинацию напроксена 275 мг и парацетамола 500 мг, который недавно вошел в российскую медицинскую практику, может рассматриваться как один из наиболее удачных инструментов для контроля скелетно-мышечной боли при РЗ.

Ключевые слова: лечение боли; скелетно-мышечные заболевания; остеоартрит; неспецифическая боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; комбинация напроксена и парацетамола.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для цитирования: Каратеев АЕ. Комбинация напроксена и парацетамола для контроля боли при скелетно-мышечных заболеваниях: новая классика. Современная ревматология. 2026;20(2):122–130. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-122-130>

Naproxen plus paracetamol combination for pain control in musculoskeletal diseases: a new classic **Karateev A.E.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Chronic pain is the most burdensome manifestation of rheumatic diseases (RD), a syndrome with a complex multifactorial pathogenesis and a serious threat to the patient's health and life. It develops when acute pain is insufficiently controlled, against the background of persistent inflammation, degenerative processes, dysfunction of the nociceptive system, and psycho-emotional disturbances. The leading strategy of analgesic therapy in RD is a multimodal approach using drugs and treatment methods targeting the main elements of pain pathogenesis. For pain relief in diseases of the joints and spine, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and opioids are generally used. One way to increase the effectiveness of analgesic therapy is a rational combination of analgesics. In particular, combined use of NSAIDs and paracetamol increases treatment efficacy by 30–40%. Given that most patients with RD are older individuals with comorbid cardiovascular diseases, the use of naproxen in combination products is of great interest. This NSAID has high analgesic potential and, at the same time, the best cardiovascular safety profile. Therefore, a new drug comprising a combination of naproxen 275 mg and paracetamol 500 mg, which has recently entered Russian medical practice, can be considered one of the most successful tools for controlling musculoskeletal pain in RD.

Keywords: pain management; musculoskeletal diseases; osteoarthritis; nonspecific low back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; naproxen plus paracetamol combination.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For citation: Karateev AE. Naproxen plus paracetamol combination for pain control in musculoskeletal diseases: a new classic. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(2):122–130 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-122-130>

Хроническая боль (ХБ) — одна из главных проблем современной медицины, серьезный вызов, стоящий перед учеными, организаторами здравоохранения и практикующими врачами [1, 2]. Сегодня ХБ рассматривается как самостоятельное заболевание (представленное рядом нозологических форм в МКБ-11), определяющее тяжелые страдания, снижение работоспособности, качества жизни и социальной активности существенной части жителей Земли [3]. В недавно опубликованном систематическом обзоре С. Rometsch и соавт. [2], которые провели анализ 23 исследований (n=852 013), «пожизненная» распространенность ХБ в странах Европы составляет 12,7–33,7% общей популяции. При этом основной контингент пациентов с ХБ — лица, страдающие ревматическими заболеваниями (РЗ), прежде всего остеоартритом (ОА, не менее 8–10% популяции) [4], хронической неспецифической болью в спине (НБС, не менее 8% популяции) [5], ревматоидным артритом (РА, 0,5–1,0% популяции) [6], спондилоартритами (СпА, 0,2–0,5% популяции) [7], подагрическим артритом (ПодА, 0,5–2,0% популяции) [8].

Боль — основное клиническое проявление заболеваний суставов и позвоночника. Проблема контроля боли при РЗ не решена, несмотря на достижения науки, внедрение в практику таргетного подхода к базисной противовоспалительной терапии, использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК). Не менее чем у половины пациентов с РА и СпА на фоне терапии ГИБП и иЯК сохраняется умеренная или высокая активность, а значит, основные симптомы болезни [9, 10]. Даже при достижении ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) — основной цели терапии РА (принцип Treat-to-Target) — «резидуальная» (остаточная) боль отмечается у 10–25% пациентов с РА, о чем свидетельствуют данные серии исследований [9, 10].

Особое значение терапия боли имеет при лечении ОА и хронической НБС — нозологических форм, при которых до настоящего времени не разработана общепризнанная эффективная базисная терапия и применение препаратов с симптоматическим действием (в том числе анальгетиков) рассматривается как основное направление лечения [4, 11].

Следует учитывать, что боль, особенно ХБ, оказывает негативное влияние не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. Причиной этого являются связанные с болью дистресс, депрессия и тревога, стойкая активация симпатоадреналовой системы с повышением артериального давления и протромботическими сдвигами свертывающей системы, негативные поведенческие реакции [12, 13]. Согласно данным метаанализа 20 исследований (n=1 594 264), проведенного Н.Е. Taylor и соавт. [14], ХБ ассоциировалась с повышением риска развития артериальной гипертензии более чем на 60% (отношение шансов, ОШ 1,66; 95% доверительный интервал, ДИ 1,28–2,15). В систематическом обзоре и метаанализе 376 исследований из 50 стран (n=347 468) R. V. Aarop и соавт. [15] установили, что у взрослых пациентов с ХБ четкие признаки депрессии отмечались в 39,3% случаев (95% ДИ 37,3%–41,1%), тревоги — в 40,2% (95% ДИ 38,0%–42,4%). Как итог А. Fayaz и соавт. [16] в метаанализе 25 исследований выявили статистически значимую взаимосвязь ХБ с летальными исходами от сердечно-сосудистых причин (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,08–1,41), а также с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы — ССС (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,51–2,10). Представленные данные обосновывают необходимость

эффективного контроля боли как принципиально важного направления при ведении пациентов со скелетно-мышечной патологией.

Сложности контроля боли: проблемы комплексного патогенеза и коморбидности

Лечение любой ХБ, в том числе связанной с РЗ, нередко вызывает серьезные затруднения, а его результаты не удовлетворяют ни лечащего врача, ни, что особенно важно, страдающего пациента [17, 18]. Так, согласно данным 23 исследований, представленных в обзоре J.W. Geurts и соавт. [19], ожидания пациентов в отношении снижения ХБ после курса лечения составляют 60–90%; в реальной практике снижение интенсивности боли может быть обеспечено не более чем на 40–60%. Более того, по данным четырех работ, у пациентов, ожидавших уменьшения боли на 50 пунктов (по шкале 0–100), ее реальная динамика составила всего 11 пунктов [19]. Сложную ситуацию с лечением ХБ демонстрирует исследование BISCUIITS, проведенное учеными Дании, Норвегии, Швеции и Финляндии и включавшее более 1,4 млн пациентов с ОА и 400 тыс. с хронической НБС. Среди обследованных соответственно 44,7 и 77,7% регулярно принимали опиоиды, а 20,9 и 37,2% — НПВП. Столь частое применение анальгетиков, несомненно, говорит о персистенции болевых ощущений, несмотря на терапию. При этом 30–35% пациентов были классифицированы как «трудные для лечения» [20]. Весьма наглядным представляется систематический обзор 31 исследования (n=2120), в котором оценивалась эффективность фармакологических и немедикаментозных методов лечения хронической НБС у пожилых людей: результаты терапии у них расценены как сомнительные или недостаточно доказательные [11].

Проблемы лечения ХБ во многом определяются ее сложным комплексным патогенезом. Пусковым моментом в развитии боли является повреждение клеток, вызванное механическим или метаболическим стрессом, аутоиммунными и аутовоспалительными процессами. При этом состоящий из продуктов распада клеток (вследствие как непосредственного повреждения, так и последующего апоптоза) «молекулярный комплекс повреждения» (DAMP) не только активирует болевые рецепторы, но и выступает в роли фактора, «запускающего» локальную воспалительную реакцию. Это происходит при взаимодействии DAMP и Toll-подобных рецепторов (TLR) 1–4 резидентных макрофагов, дендритных клеток и синовиоцитов, индуцирующем продукцию интерлейкина (ИЛ) 1 β . Данный цитокин, в свою очередь, через соответствующие рецепторы (ИЛ1R) запускает внутриклеточные сигнальные пути, в частности связанные с NF- κ B и p-38 MAPK, что в итоге определяет биологический ответ в виде продукции ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , CXCL8, CCL2 и др. и формирования воспалительного каскада. Воспаление, которое развивается на фоне гиперпродукции макрофагами и миелоидными клетками таких медиаторов, как простагландин E₂ (ПГЕ₂), лейкотриен В₄, фактор роста нервов, субстанция P (СР) и др., вызывает сенситизацию периферических ноцицепторов, что существенно усиливает болевую афферентацию (воспалительная гипералгезия). При персистенции периферического воспаления интенсивные болевые ощущения и системное влияние цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α) и медиаторов (ПГЕ₂, СР и др.) индуцируют ноципластические процессы (открытие

потенциал- и лиганд-зависимых нейрональных Na^+ - и Ca^{2+} -каналов) и развитие центральной сенситизации (ЦС). Этот патофизиологический феномен в сочетании с хроническим воспалением во многом определяет хронизацию скелетно-мышечной боли. Кроме того, вклад в хронизацию боли вносят психоэмоциональные нарушения, неизбежно возникающие при скелетно-мышечной патологии: депрессия, тревога, катастрофизация [21–23].

Роль дисфункции ноцицептивной системы в развитии ХБ подтверждают многочисленные исследования. Так, по данным метаанализа 62 исследований, проведенного Z. Rutter-Locher и соавт. [24], при системных РЗ признаки ЦС отмечаются у 30–40% пациентов. L. Zolio и соавт. [25] представили метаанализ 39 исследований, в которых оценивалось наличие признаков ЦС при ОА с помощью опросника CSI (Central Sensitization Inventory), данный феномен определялся у 36% пациентов с ОА коленного и у 29% с ОА тазобедренного суставов. В метаанализе 16 исследований, проведенном I. Schuttert и соавт. [26], так же показано наличие признаков ЦС (по опроснику CSI) у 43,2% пациентов с хронической НБС.

Сложный патогенез боли определяет существенные ограничения при попытках добиться успеха путем назначения какого-либо одного анальгетического препарата. Наиболее рациональной тактикой контроля ХБ является мультимодальное лечение, предусматривающее использование нескольких фармакологических средств и немедикаментозных методов, действующих на разные элементы патогенеза этого синдрома [1, 27].

Еще одной проблемой является коморбидность. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ССС, почек и др. существенно ограничивает возможности применения основных групп обезболивающих препаратов из-за риска развития опасных осложнений. К сожалению, наличие нескольких сопутствующих заболеваний – закономерная ситуация, которую приходится наблюдать у пациентов (особенно пожилого возраста) со скелетно-мышечной патологией [28]. Например, по данным S. Swain и соавт. [29], которые выполнили метаанализ 42 исследований, при ОА наличие >3 коморбидных патологий отмечается почти в 2 раза чаще, чем в общей популяции: ОШ – 1,9. Так же в 2 раза чаще встречаются цереброваскулярная патология и язвенный анамнез: ОШ – 2,6 и 2,4 соответственно. По данным исследования КОРОНА-2, в котором проанализирована коморбидность у 21 185 пациентов, нуждавшихся в обезболивающей терапии, ишемическая болезнь сердца имела у 17,8%, инфаркт или инсульт – у 7,8%, язвенный анамнез – у 11,3% из них [30].

Основные классы анальгетиков,

используемых в терапевтической практике

Контроль боли предполагает уверенное и быстрое подавление этого тягостного симптома. Данный подход имеет принципиальное значение в дебюте болезни, поскольку неадекватная анальгетическая терапия – верный путь к хронизации болевых ощущений. Это хорошо иллюстрирует ситуация с развитием хронической НБС. Так, по данным недавнего обзора Z. Finneman и соавт. [31], частота перехода острой НБС в хроническую достигает 30%, а ее рецидивы в течение года возникают у 24–80% пациентов.

Один из наиболее популярных для лечения боли препаратов – парацетамол (ацетаминофен). Он блокирует ак-

тивность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в ткани головного мозга, снижая синтез важнейшего медиатора боли и воспаления – ПГЕ₂. Кроме того, парацетамол стимулирует активность естественного регулятора ноцицептивной афферентации, эндоканнабиноидной системы, за счет повышения концентрации эндогенных медиаторов ее рецепторов СВ₁ и СВ₂ (таких, как тетрагидроканнабинол, анандамид и 2-арахидоноилглицерин), влияет на ГАМКергическую и серотонинергическую антиноцицептивную систему, активирует участвующие в болевом восприятии калиевые ($\text{Kv}_{7.2}$, $\text{Kv}_{7.3}$) и блокирует неселективные катионные (TRPV1) трансмембранные каналы, а также оказывает ряд других фармакологических эффектов [32, 33]. Парацетамол широко используется в амбулаторной практике и является одним из наиболее востребованных безрецептурных анальгетиков. Его основные преимущества – относительно низкий риск серьезных неблагоприятных реакций (НР) и возможность применения у пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями [32, 33].

Наряду с имеющимися доказательствами эффективности и безопасности монотерапии парацетамолом существует и иная точка зрения. Так, метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=3541), включавших пациентов с ОА, которые получали этот препарат в дозе 4 г/сут, показал минимальное различие в эффекте между парацетамолом и плацебо: -26,2 и -23,0 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [34]. Метаанализ 3 РКИ (n=1825), в которых этот препарат назначался пациентам с НБС, не выявил статистически значимой разницы в эффекте между парацетамолом и плацебо [35]. При этом в упомянутом выше метаанализе А.О. Leopoldino и соавт. [34] профиль безопасности парацетамола тоже оценивался неоднозначно: относительный риск (ОР) серьезных НР по сравнению с плацебо составил 1,36, повышения уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (отражающего бессимптомное поражение печени) – 3,79.

Другим классом анальгетиков, широко используемым для контроля ХБ в США, Канаде и странах Западной Европы, являются опиоиды. Механизм их действия связан с активацией эндогенной антиноцицептивной эндорфиновой системы. Фармакологические эффекты опиоидов, агонистов μ -, Δ -, κ -опиоидных рецепторов, реализуются путем блокады синоптической передачи между нейронами болевой системы. Кроме того, самый известный «слабый» опиоидный препарат трамадол, помимо активации μ -опиоидных рецепторов, демонстрирует свойства ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, что обеспечивает дополнительный анальгетический эффект [36].

Принципиально важно, что в Российской Федерации трамадол, согласно утвержденной Минздравом России инструкции (Государственный реестр лекарственных средств), может использоваться по показанию «болевого синдрома средней и высокой интенсивности» (R52 по МКБ-10) [37], что делает возможным его назначение при неонкологических заболеваниях.

Однако эффективность трамадола при РЗ невысока. Так, в метаанализе 10 РКИ (n=1019), проведенном M.S. Cepeda и соавт. [38], установлено, что при ОА трамадол обеспечивал лишь на 12% более выраженное уменьшение боли, чем плацебо. В более позднем метаанализе X. Zhang и соавт. [39], включавшем 6 РКИ (n=3611), показан относительно невы-

сокий и дозозависимый эффект трамадола при ОА. Так, стандартизированная разность средних для трамадола 100, 200 и 300 мг/сут составила соответственно -0,16 (95% ДИ от -0,34 до 0,00), -0,21 (95% ДИ от -0,37 до -0,06) и -0,30 (95% ДИ от -0,48 до -0,14).

Следует учитывать, что применение опиоидов при неонкологической боли по сравнению с ненаркотическими анальгетиками может сопровождаться существенным риском развития угрожающих жизни осложнений. Это, в частности, демонстрирует метаанализ 4 масштабных исследований (n=120 186), выполненный T. Tölle и соавт. [40]. Применение опиоидов, в отличие от других обезболивающих средств, значительно повышало частоту летальных исходов от всех причин: скорректированный риск события – 1,69 (95% ДИ 1,47–1,95).

Основная группа анальгетических препаратов, применяемых для лечения скелетно-мышечной боли, – НПВП. Эти препараты подавляют активность ЦОГ2 и синтез ПГЕ₂ в области тканевого повреждения и воспаления, оказывая обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Эффект НПВП связан прежде всего со снижением активации и сенситизации периферических ноцицепторов. Конечно, ПГЕ₂, универсальный провоспалительный агент, играет существенную роль и в развитии ЦС, в отношении которой позитивное действие НПВП также доказано. Однако на пути реализации «центральных» эффектов НПВП имеется серьезное препятствие: подавляющее большинство молекул представителей этого фармакологического класса (за исключением эторикокиба) практически на 99% связывается альбумином сыворотки крови и не способно проникать через энцефалический барьер (ГЭБ) [41].

Эффективность НПВП доказана при всех РЗ – эти препараты занимают ведущую позицию в симптоматической терапии РА и ОА, играют патогенетическую роль при лечении Спа, являются одним из основных средств купирования острого ПодА [41]. Преимущества НПВП демонстрирует масштабная работа В.Р. da Costa и соавт. [42], которые сравнили эффективность анальгетиков при ОА по данным сетевого метаанализа 192 РКИ (n=102 829). Так, вероятность достижения хотя бы минимального улучшения при использовании пероральных НПВП составляет 99%, в то время как опиоидных средств – лишь 53%. При этом частота НР при применении НПВП составляет 29,8%, опиоидов – 89,5%. R.A. Moore и соавт. [43] оценили результаты 10 РКИ длительностью 12 нед (n=3554) и установили, что суммарное снижение боли ≥50% при терапии НПВП достигается примерно у 45–50% пациентов с ОА.

К сожалению, применение ряда НПВП наталкивается на ограничения, связанные с риском развития серьезных «класс-специфических» НР со стороны ЖКТ, ССС и почек [44]. Так, по многолетним статистическим данным, риск развития ЖКТ-кровотечений и угрожающих жизни кардиоваскулярных событий (инфаркт, инсульт, внезапная коронарная смерть) при использовании некоторых НПВП находится на уровне 0,25–1,0 случая на 100 пациенто-лет [41].

В ряде случаев для комплексной терапии боли при РЗ назначаются миорелаксанты, которые снижают болезненное мышечное напряжение и усиливают эффект других анальгетиков [45]; антидепрессанты (наибольшая доказательная база имеется для селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина), которые могут применяться для

лечения ХБ, особенно при ее сочетании с депрессией, а также фибромиалгией [46]; антиконвульсанты (габепентин и прегабалин), которые показаны при невропатической боли и фибромиалгии [47]. Принципиальное место в общей системе контроля симптомов при РЗ занимают локальная инъекционная терапия и немедикаментозные подходы – физиотерапия и реабилитация [1].

Выбор НПВП: напроксен

Как было отмечено выше, именно НПВП рассматриваются в качестве основного класса обезболивающих средств при скелетно-мышечной патологии [41]. Учитывая, что сегодня в распоряжении практикующего врача имеется более 20 различных представителей данного фармакологического семейства (речь идет о молекулах – международных непатентованных наименованиях), принципиальным вопросом становится выбор препарата для конкретного пациента и клинической ситуации. Это стало одной из ведущих тем для обсуждения при формировании консенсуса российских экспертов «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» в конце 2024 г. Главенствующим был принцип сочетания эффективности и безопасности, основанной на учете ЖКТ- и кардиоваскулярных факторов риска. И одну из центральных позиций здесь, по общему мнению экспертов, занимает напроксен [41].

Напроксен – классический неселективный ингибитор ЦОГ2. Он широко используется в самых разных областях медицины (ревматология, неврология, хирургия, онкология, гинекология и др.) как надежный инструмент обезболивающей терапии и острой боли, и ХБ [48]. Его эффективность доказана серией РКИ и соответствующими метаанализами. Так, эффективность однократного приема напроксена при острой боли оценивалась в Кокрановском метаанализе, включавшем данные 10 РКИ (n=996). Было показано, что число пациентов с улучшением ≥50% для напроксена в дозе 200/220 мг составило 45%, плацебо – 16%; для напроксена 400/440 мг – 49%, плацебо – 11%; для напроксена 500/550 мг – 56%, плацебо – 15%. Число больных, которых требовалось пролечить для получения заданного отличия от плацебо (number needed to treat, NNT), т. е. улучшения ≥50%, составило для указанных доз напроксена 3,4; 2,7 и 2,7 соответственно [49]. Весьма показательным сравнением эффекта напроксена 1000 мг/сут и преднизолона 35 мг/сут при остром приступе ПодА, которое было проведено в РКИ (n=120) H.J. Janssens и соавт. [50]. Через 90 ч после начала терапии (оценка на 4-й день лечения) число пациентов со значимым уменьшением боли (≥55%) достигало 88 и 80% соответственно. Суммарная динамика боли – 46,0±21,2 и 44,7±25,0 мм по ВАШ соответственно. Как видно, при ПодА напроксен в обычной терапевтической дозе был даже несколько эффективнее, чем высокие дозы глюкокортикоидов.

Напроксен оказался весьма действенным средством для лечения хронических РЗ. Так, в недавно опубликованном сетевом метаанализе P. JiaoYi и соавт. [51] (31 РКИ, n=68 539) было проведено сравнение эффективности различных НПВП при ОА с помощью показателя SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking curve – площадь под кривой кумулятивного ранжирования). Для индекса WOMAC боль, который чаще всего применяется в подобных исследованиях, показатель SUCRA для эторикокиба составил – 84,4%, напроксена – 79,6%, диклофенака – 71,3%, кетопрофена –



Фармакологическое взаимодействие НПВП и парацетамола. СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТФР – трансформирующий фактор роста; ЦНС – центральная нервная система; BMPs – костные морфогенетические пептиды; CXCL8, CCL2 – хемокины; TRPV1 – ванилоидный рецептор

Pharmacological interaction of NSAIDs and paracetamol. VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF – transforming growth factor; CNS – central nervous system; BMPs – bone morphogenetic proteins; CXCL8, CCL2 – chemokines; TRPV1 – vanilloid receptor

53,1%, цефекоксип – 45,6%, парацетамола – 30,9%. Как видно, напроксен уверенно занимает одно из первых мест по эффективности при ОА. Важные данные были представлены S.R. Smith и соавт. [52] в метаанализе 27 РКИ, в которых для лечения боли при ОА применялись НПВП или опиоиды. Согласно проведенным расчетам, при терапии напроксеном наблюдалось снижение боли на 11–25 мм, а трамаолом – на 17–29 мм по ВАШ. Отсюда следует, что напроксен как минимум не уступает по анальгетическому действию опиоидным анальгетикам.

Высокая эффективность напроксена при НБС в реальной клинической практике была показана в открытых клинических и наблюдательных исследованиях, проведенных В.А. Парфеновым [53] и О.С. Левиным и соавт. [54]. Принципиальным преимуществом напроксена перед другими НПВП является минимальный риск НР со стороны ССС [55]. Это демонстрирует, в частности, метаанализ 30 исследований случай-контроль (включавших 184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями) и 21 когортного исследования (более 2,7 млн участников), выполненный Р. McGettigan и D. Henry [56]. ОР развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена был самым низким среди всех НПВП: 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16). Важно, что вероятность развития серьезных сердечно-сосудистых событий не нарастала при использовании как низких (<500 мг/сут), так и высоких (>500 мг/сут) доз напроксена: ОР – 0,97 и 1,05 соответственно. Для других НПВП выявлена четкая дозозависимость негативного влияния на ССС, в частности для низких/высоких доз ибупрофена и диклофенака ОР составил соответственно 1,05/1,78 и 1,22/1,98.

Аналогичные данные приведены в масштабном метаанализе, включавшем 280 РКИ (сравнение НПВП с плацебо; n=124 513) и 474 РКИ (сравнение внутри группы НПВП; n=229 296) [57]. Суммарный ОР больших сердечно-сосудистых событий при использовании напроксена не был повышен: 0,93 (95% ДИ 0,69–1,27). При этом для ибупрофена ОР составил 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33), диклофенака – 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78), коксибов – 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66).

Безусловно, при использовании напроксена, как и всех традиционных НПВП, имеется известный риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Однако вероятность возникновения НР со стороны верхних отделов ЖКТ можно снизить до минимума при учете факторов риска (язвенный анамнез, кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов/анти тромботических средств) и назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП), таких как пантопрозол [41]. Так, согласно данным недавно опубликованного метаанализа 12 РКИ (n=8760), применение ИПП снижает риск развития язв желудка почти в 4 раза (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,23 – 0,36), серьезных язвенных осложнений – в 3 раза (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,10–1,07) [58].

Таким образом, напроксен целесообразно рассматривать как препарат выбора у пациентов со скелетно-мышечной болью, у которых имеется умеренный/высокий сердечно-сосудистый риск.

Комбинация напроксена и парацетамола

Практикующий врач нуждается в надежных и действенных инструментах анальгетической терапии, позволяющих быстро подавлять острую скелетно-мышечную боль, предупреждая

ее хронизацию. И здесь весьма целесообразно использовать рациональные сочетания обезболивающих средств с разным механизмом действия, способных усилить общий обезболивающий эффект, конечно, не в ущерб безопасности терапии.

Хорошо зарекомендовало себя совместное применение НПВП и парацетамола. Эти препараты имеют разные фармакологические мишени (см. выше), а их фармакокинетика, по данным серии экспериментальных исследований, характеризуется отсутствием негативного взаимовлияния. Так, и НПВП, и парацетамол обладают высокой биодоступностью (соответственно 90–100 и 75–88%), их пиковая концентрация в плазме достигается уже через 1–2 ч после перорального приема. При этом, в отличие от НПВП, лишь <20% парацетамола связывается с альбумином, что обеспечивает возможность его прохождения через ГЭБ и реализацию «центральных» эффектов. При этом эффект НПВП (например, напроксена) сохраняется в течении 8–12 ч, парацетамола – 2–3 ч. Различие в механизме действия определяет синергизм позитивного влияния препаратов: комбинация НПВП и парацетамола действует значительно лучше, чем монотерапия НПВП (см. рисунок) [59].

Это демонстрирует проведенный С.К. Ong и соавт. [60] метаанализ 21 РКИ (n=1909), в которых изучалось комбинированное применение НПВП и парацетамола. Согласно полученным данным, добавление парацетамола повышало анальгетический эффект НПВП на 30–40%. Этот подтверждает и недавно опубликованный Z. Сао и соавт. [61] метаанализ 22 РКИ (n=4961), в которых сравнивались результаты применения комбинации различных анальгетиков и парацетамола с монотерапией анальгетиками при ОА и НБС. Совместное использование НПВП и парацетамола обеспечивало более значимое снижение боли, чем только НПВП: различие средних – от -4,3 до -15,1 мм по ВАШ. При этом существенного повышения риска НР при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией не отмечено.

Очень важно, что сочетанное применение анальгетиков позволяет снизить дозу НПВП, необходимую для получения хорошего обезболивающего эффекта, а значит, и риск развития класс-специфических НР [59].

Рациональным сочетанием является фиксированная комбинация парацетамола и низких доз напроксена. Этот НПВП зарекомендовал себя как весьма эффективное средство и при назначении в безрецептурных дозах. Н.Е. Golden

и соавт. [62] оценили результаты двух одинаковых РКИ (n=445), в которых сравнивался эффект напроксена 440/660 мг/сут, парацетамола 4000 мг/сут и плацебо у больных ОА. Через 7 дней лечения результат был значимо выше у получавших напроксен: по сравнению с плацебо – по всем параметрам, с парацетамолом – по динамике боли при ходьбе, активных и пассивных движениях. Аналогичный ответ на лечение был показан М. Schiff и М. Minic [63] при оценке двух идентичных РКИ (n=444), в которых изучалось действие напроксена 440/660 мг/сут, ибупрофена 1200 мг/сут и плацебо при ОА. После 7 дней лечения были определены преимущество напроксена перед плацебо и отсутствие отличия (а по ряду параметров – превосходство) по сравнению с ибупрофеном.

Имеются единичные клинические исследования, посвященные оценке эффективности комбинации напроксена и парацетамола. Так, в работе P. Seideman [64] выявлено преимущество сочетанного применения этих препаратов по сравнению с монотерапией напроксеном при РА. Сходный результат был получен P. Seideman и соавт. [65] при назначении комбинации напроксена и парацетамола при ОА тазобедренного сустава.

Комбинированные препараты напроксена и парацетамола активно используются в мировой медицинской практике. Так, на сайте популярной фармацевтической онлайн-энциклопедии Drugs.com размещена информация о 30 брендах, содержащих фиксированные комбинации напроксена и парацетамола [66].

В нашей стране фиксированная комбинация напроксена (275 мг) и парацетамола (500 мг) представлена новым препаратом Налгезин® Duo. Препарат имеет широкий спектр показаний, включающий ревматическое поражение мягких тканей, остеоартрит периферических суставов и позвоночника, люмбаго, что позволяет использовать его при наиболее распространенных РЗ. Налгезин® Duo может назначаться по 1–2 таблетки для первого приема и затем по 1 таблетке каждые 8 ч [67]. Такая схема позволяет получить полную суточную терапевтическую дозу напроксена (1100 мг) и достаточную дозу парацетамола (2000 мг), что обеспечивает весьма мощный анальгетический эффект.

Таким образом, есть все основания полагать, что Налгезин® Duo станет новым эффективным инструментом для купирования острой и дополнительного контроля хронической скелетно-мышечной боли при РЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.).
2. Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025 Apr 1; 166(4):719–731. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003406.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan; 160(1):19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
4. Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis. *Lancet*. 2025 Jan 4; 405(10472): 71–85. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02322-5.
5. Rajkumar RP. The influence of cultural and religious factors on cross-national variations in the prevalence of chronic back and neck pain: an analysis of data from the global burden of disease 2019 study. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 May 25; 4:1189432. doi: 10.3389/fpain.2023.1189432.
6. Uke P, Maharaj A, Adebajo A. A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025 Mar; 39(1): 102036. doi: 10.1016/j.berh.2025.102036.
7. Reveille JD, Eder L, Ziade N, et al. Global epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev*

- Rheumatol.* 2025 Oct;21(10):580-598. doi: 10.1038/s41584-025-01286-x.
8. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, et al. Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Dec 19;25(1):1047. doi: 10.1186/s12891-024-08180-9.
9. Koyama K, Ohba T, Koizumi R, Haro H. Prevalence and Predictors of Residual Symptoms in Rheumatoid Arthritis Patients in SDAI Remission: A Cross-Sectional Study Using the Illustrated Okomorigoto Sheet. *Clin Rheumatol.* 2025 Sep;44(9):3497-3504. doi: 10.1007/s10067-025-07592-9.
10. Perniola S, Bruno D, Di Mario C, et al. Residual pain and fatigue are affected by disease perception in rheumatoid arthritis in sustained clinical and ultrasound remission. *Clin Rheumatol.* 2025 Mar;44(3):1019-1029. doi: 10.1007/s10067-025-07331-0.
11. Soares Fonseca L, Pereira Silva J, Bastos Souza M, et al. Effectiveness of pharmacological and non-pharmacological therapy on pain intensity and disability in older people with chronic nonspecific low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J.* 2023 Sep;32(9):3245-3271. doi: 10.1007/s00586-023-07857-4.
12. Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 11;24(6):5378. doi: 10.3390/ijms24065378.
13. Barrett JE, Kohut AR. A historical perspective and recent advances on the evolution of the relationship between acute and chronic pain and cardiovascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2024 Oct;228:116357. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116357.
14. Taylor HE, Salf JC, Roper-Marchand CR, et al. Are adults with chronic pain more likely to develop hypertension than adults without chronic pain? A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2025 Sep;135(3):685-696. doi: 10.1016/j.bja.2025.06.006.
15. Aaron RV, Ravyts SG, Carnahan ND, et al. Prevalence of Depression and Anxiety Among Adults With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2025 Mar 3;8(3):e250268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0268.
16. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain.* 2016 Oct; 13:76-90. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.005.
17. Robinson RL, Schnitzer TJ, Barlow S, et al. Satisfaction with Medications Prescribed for Osteoarthritis: A Cross-Sectional Survey of Patients and Their Physicians in the United States. *Pain Ther.* 2022 Mar;11(1):191-208. doi: 10.1007/s40122-021-00350-0.
18. Flores-Cortes M, Stanton TR, Cuenca-Martinez F. The Role of Patient Expectations in Treatment Outcome and Satisfaction in Osteoarthritis: A Scoping and Mapping Review. *J Clin Med.* 2025 Nov 28;14(23):8440. doi: 10.3390/jcm14238440.
19. Geurts JW, Willems PC, Lockwood C, et al. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. *Health Expect.* 2017 Dec;20(6):1201-1217. doi: 10.1111/hex.12527.
20. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: health-care utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain.* 2022 Jul 20;23(1):126-138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
21. Tassou A, Richebe P, Rivat C. Mechanisms of chronic postsurgical pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2025 Feb 5;50(2):77-85. doi: 10.1136/rapm-2024-105964.
22. Anyfanti P, Evangelidis P, Tragiannidis K, et al. Targeting Inflammatory Pathways in Chronic Low Back Pain: Opportunities for Novel Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Oct 24;18(11):1612. doi: 10.3390/ph18111612.
23. Nasir A, Afridi M, Afridi OK, et al. The persistent pain enigma: Molecular drivers behind acute-to-chronic transition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2025 Jun;173:106162. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106162.
24. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Aug; 61:152207. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207.
25. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021; 29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021.
26. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitisation in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
27. Cnockaert E, Musch K, Elbers S, et al. Longitudinal Outcome Evaluations of Interdisciplinary Multimodal Pain Treatment Programs for Patients With Chronic Primary Musculoskeletal Pain: A Living Systematic Review. *Eur J Pain.* 2026 Jan;30(1):e70174. doi: 10.1002/ejp.70174.
28. Grant CH, Walker H, Barnett KN, et al. Multimorbidity and analgesic-related harms: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2025 Jun; 134(6):1717-1745. doi: 10.1016/j.bja.2025.02.012. Epub 2025 Mar 20.
29. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008.
30. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС 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. Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of the risk of gastrointestinal and cardiovascular complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data from the CORONA-2 epidemiological study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(6):600-606. (In Russ.).
31. Finneman Z, Swartz C, Drymalski M. Navigating Low Back Pain: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis, Management, and Education. *Mo Med.* 2025 May-Jun; 122(3):193-198.
32. Przybyla GW, Szychowski KA, Gminski J. Paracetamol – an old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Jan;48(1):3-19. doi: 10.1111/1440-1681.13392.
33. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, et al. Paracetamol: the potential therapeutic pathways defining its clinical use. *Inflammopharmacology.* 2025 Jun;33(6):2907-2918. doi: 10.1007/s10787-025-01779-x.
34. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
35. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;2016(6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
36. Cornelius B, Freeman B, Mordecai A. Pharmacology of Pain Management. *Nurs Clin North Am.* 2025 Dec;60(4):591-618. doi: 10.1016/j.cnur.2025.01.005.
37. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=57c90ee4-f701-475f-9a9e-6200b71cfc75
38. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2007 Mar;34(3):543-55.
39. Zhang X, Li X, Xiong Y, et al. Efficacy

- and Safety of Tramadol for Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jan;75(1):158-165. doi: 10.1002/acr.24750.
40. Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Is opioid therapy for chronic non-cancer pain associated with a greater risk of all-cause mortality compared to non-opioid analgesics? A systematic review of propensity score matched observational studies. *Eur J Pain*. 2021 Jul;25(6):1195-1208. doi: 10.1002/ejp.1742.
41. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2025;19 (Прил. 1):1-40.
- Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, et al. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(Suppl. 1):1-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40.
42. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
43. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805.
44. Hopkins S, Yang V, Liew DF. Choosing a nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain. *Aust Prescr*. 2025 Aug;48(4):139-144. doi: 10.18773/austprescr.2025.032.
45. Manca A, Cugusi L, van Tulder M, et al. Oral non-benzodiazepine muscle-relaxants for people with acute and chronic primary low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J*. 2025 Jun;34(6):2347-2366. doi: 10.1007/s00586-025-08786-0.
46. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 10;5(5):CD014682. doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2.
47. Ayub S, Bachu AK, Jain L, et al. Non-opioid psychiatric medications for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024 Oct 10;5:1398442. doi: 10.3389/fpain.2024.1398442.
48. Weisman SM, Ciavarra G, Cooper G. What a pain in the ... back: a review of current treatment options with a focus on naproxen sodium. *J Pharm Pharm Sci*. 2024 Feb 7;27:12384. doi: 10.3389/jpps.2024.12384.
49. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;2009(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.
50. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0.
51. Jiao Yi P, Yong Qi S, Ke Chun G, et al. Assessing the efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis based on RCT trials. *PLoS One*. 2025 May 7;20(5):e0320379. doi: 10.1371/journal.pone.0320379.
52. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
53. Парфенов ВА. Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):88-95.
- Parfenov VA. Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE observational study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):88-95. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-88-95.
54. Левин ОС, Скоромец АА, Табеева ГР и др. Эффективность напроксена в лечении неспецифической люмбагии: результаты открытого многоцентрового исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5):27-31
- Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR, et al. Efficacy of Naproxen in Treatment of Non-specific Lumbalgia: The results of an Open Multi-Center Study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):27-31. (In Russ.).
55. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Feb;49(1):179-191. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.006.
56. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.
57. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
58. Garegnani L, Oltra G, Burgos MA, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 May 8;5(5):CD014585. doi: 10.1002/14651858.CD014585.pub2.
59. Tena-Garitaonandia M, Rubio JM, Martinez-Plata E, et al. Pharmacological bases of combining nonsteroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. *Biomed Pharmacother*. 2025 Jun;187:118069. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118069.
60. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1170-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
61. Cao Z, Han K, Lu H, et al. Paracetamol Combination Therapy for Back Pain and Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Drugs*. 2024 Aug;84(8):953-967. doi: 10.1007/s40265-024-02065-w.
62. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther*. 2004 Mar-Apr;11(2):85-94. doi: 10.1097/00045391-200403000-00002.
63. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1373-83.
64. Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993 Dec;32(12):1077-82. doi: 10.1093/rheumatology/32.12.1077.
65. Seideman P, Samuelson P, Neander G. Naproxen and paracetamol compared with naproxen only in coxarthrosis. Increased effect of the combination in 18 patients. *Acta Orthop Scand*. 1993 Jun;64(3):285-8. doi: 10.3109/17453679308993626.
66. <https://www.drugs.com/medical-answers/proxalin-plus-3566994/>
67. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f6a6036-5c26-4255-bd03-6da27f9c36

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.02.2026/27.03.2026/30.03.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией КРКА. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by KRKA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>