

Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли

Д.м.н. А.Е. Каратеев

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Купирование острой и подострой скелетно-мышечной боли – важнейший элемент комплексной медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями суставов и позвоночника. Принципиальное значение имеет время начала обезболивающей терапии: чем раньше будет назначено эффективное лечение, тем выше вероятность успеха и меньше риск хронизации боли. Поэтому лечащий врач должен иметь в своем арсенале надежные и безопасные обезболивающие средства, которые можно использовать как первую ступень в комплексной программе анальгетической терапии. Более того, сами пациенты с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата – остеоартритом и неспецифической болью в спине – должны быть обучены эффективным методам контроля боли. В качестве препарата первой ступени в этой ситуации целесообразно использовать безрецептурные комплексные анальгетики, представляющие комбинацию ибупрофена и парацетамола. Их отличает высокий обезболивающий потенциал, удобство применения и доступность. В настоящем обзоре кратко рассмотрены вопросы эффективности и безопасности этих препаратов.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, остеоартрит, неспецифическая боль в спине, парацетамол, ибупрофен, комбинированные препараты.
Для цитирования: Каратеев А.Е. Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли // РМЖ. 2017. № 21. С. 1562–1566.

ABSTRACT

Combination of ibuprofen and paracetamol: the first stage of effective control of musculoskeletal pain
Karateev A.E.

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Relieving an acute and subacute musculoskeletal pain is the most important element of the complex medical care for patients suffering from joint and spine diseases. The time of starting the analgesic therapy is highly important: early prescription of effective treatment increases the probability of success and reduces the risk of pain chronicity. Therefore, the doctor should have in his arsenal reliable and safe painkillers, which can be used as the first step of a comprehensive program of analgesic therapy. Moreover, patients with the most common diseases of the musculoskeletal system - osteoarthritis and nonspecific back pain, should be trained in effective methods of pain control. In this situation, it is reasonable to use non-prescription complex analgesics, represented by a combination of ibuprofen and paracetamol, as the drugs of the "first stage". They have a high anesthetic potential, accessibility and are easy to use. This review briefly discusses the efficacy and safety of these drugs.

Key words: musculoskeletal pain, osteoarthritis, nonspecific back pain, paracetamol, ibuprofen, combined preparations.

For citation: Karateev A.E. Combination of ibuprofen and paracetamol: the first stage of effective control of musculoskeletal pain // RMJ. 2017. № 21. P. 1562–1566.

Заболевания опорно-двигательного аппарата – источник тяжелых страданий, причина потери трудоспособности и снижения социальной активности сотен миллионов жителей Земли. Это по-настоящему глобальная проблема, один из главных вызовов, стоящих перед цивилизацией: современная популяция стареет, и это приводит к неуклонному росту числа людей с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника. Их лечение, реабилитация и финансовая поддержка становятся серьезным, все более значимым бременем для государства и общества [1–3].

В первую очередь речь идет о таких распространенных ревматических болезнях, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС). Эффективная терапия пациентов с этой патологией является одной из приоритетных задач медицинской практики. И прежде всего эти больные нуждаются в адекватном обезболивании.

Ведь боль, особенно хроническая – не просто тягостный симптом, это основная причина инвалидизации, а также значимый фактор, влияющий на прогрессирование коморбидных кардиоваскулярных заболеваний, представляющих прямую угрозу жизни [1–3].

Современные принципы анальгетической терапии определяют необходимость комплексного подхода, с использованием фармакологических средств и нефармакологических методов с различным механизмом действия. Очень важно добиться максимально полного подавления боли в ее дебюте, когда она носит острый характер и проявляется как тканевое повреждение и первичная локальная воспалительная реакция. Купирование острой боли позволяет избежать ее хронизации, превращения в самостоятельный синдром, в развитии которого наибольшее значение имеют не активация периферических болевых рецепторов, а центральные механизмы, такие как центральная

сенситизация и недостаточность антиноцицептивных влияний. Лечить хроническую боль гораздо сложнее, чем острую [1–3].

Поэтому при обращении пациента с острой болью, вызванной НБС или ОА, врачу не следует терять время на «точную» диагностику: хорошо известно, что попытки визуализации конкретных структурных изменений (рентгенография, магнитно-резонансная томография и т. д.) не улучшают результаты терапии при этой патологии. Необходимо лишь исключить наличие известных «красных флажков» – симптомов, указывающих на наличие потенциально опасных состояний, и тотчас же приступить к лечению. И первым назначением в этой ситуации должен стать действенный анальгетик [1–3].

Более того, если боль, связанная с ОА и НБС, носит эпизодический характер, целесообразно обучить пациентов методам «ответственного самолечения», основой которого должен стать максимально ранний прием эффективного обезболивающего препарата. Во многих случаях такая тактика – самостоятельный прием анальгетиков в течение 2–3-х дней на фоне сохранения повседневной активности – позволяет добиться существенного улучшения состояния и избежать обращения к врачу. Разумеется, если боль не будет купирована в ближайшее время, потребуются врачебная консультация и коррекция терапии с учетом данных медицинского обследования [3–5].

Очевидно, что препарат первой ступени для лечения скелетно-мышечной боли должен быть удобным, доступным и достаточно безопасным, а значит – безрецептурным.

Долгое время роль основного обезболивающего средства, которое активно предлагалось как препарат выбора в дебюте лечения ОА и НБС, играл парацетамол [6]. Важными достоинствами этого препарата считаются хорошая переносимость, низкий риск побочных эффектов и возможность безрецептурного применения – даже в максимальной суточной дозе. Однако парацетамол достаточно слабый анальгетик [1]. Это подтверждают результаты метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие парацетамола и плацебо при НБС и ОА. Было показано, что динамика боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при использовании парацетамола для лечения НБС отличалась от плацебо лишь на 0,5 (1,9–2,9) балла, при ОА – на 3,7 (1,9–5,5) балла [7]. Весьма показательны данные С. Williams et al., которые провели масштабное сравнение эффективности парацетамола 4 г/сут, парацетамола «по требованию» (до 4 г/сут) и плацебо у 1554 больных с острой/подострой НБС. Как оказалось, парацетамол независимо от режима назначения не превосходил действия плацебо, ни по уменьшению боли, ни по улучшению функции. Так, среднее время, которое потребовалось для купирования НБС в группе постоянного приема парацетамола, составило 17 дней, в группе приема парацетамола «по требованию» также 17 дней, а в группе плацебо – 16 дней (!) [8].

Весьма жесткое мнение в отношении применения парацетамола было высказано В. da Costa et al., авторами масштабного исследования – метаанализа 74 РКИ, (n=58 556), в которых изучалась эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА. Со страниц одного из наиболее авторитетных медицинских изданий, журнала Lancet, прозвучало следующее: «Мы не видим роли монотерапии парацетамолом при лечении больных ОА, независимо от дозы» [9].

Очевидно, что в качестве первой ступени при лечении боли, связанной с патологией суставов и позвоночника, требуется использовать более эффективное терапевтическое средство. И таким средством, без сомнения, могут считаться безрецептурные НПВП.

Не вызывает сомнения, что НПВП эффективнее парацетамола – это подтверждает серия хорошо организованных клинических исследований [10, 11]. Да и сами пациенты оценивают НПВП как гораздо более действенное средство, чем парацетамол. Этот факт отметили, в частности, F. Wolfe et al., опросив 1799 больных с ревматическими заболеваниями, получавших в качестве анальгетиков парацетамол и НПВП. Большинство (60%) опрошенных четко отметили, что НПВП эффективнее парацетамола [12]. Т. Pincus et al., проведя телефонный опрос 300 пациентов, принимавших различные анальгетики, установили, что 80% респондентов считали наиболее эффективными лекарствами НПВП, и лишь 20% – парацетамол или другие обезболивающие препараты [13].

Лечение

Одним из наиболее известных и широко востребованных НПВП является **ибупрофен** [14]. Это надежный, проверенный временем анальгетик, который уже более полувека помогает бороться с болью при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Ибупрофен был синтезирован в лаборатории британской фирмы Boots Pure Chemical Company Ltd Стюартом Адамсом и его коллегами в 1962 г. В 1963 г. новый препарат появился на фармакологическом рынке; с 1983 г. он используется как безрецептурное средство (over-the-counter (OTC)) в Великобритании, с 1984 г. – в США [14]. В медицинскую практику в нашей стране этот препарат (под торговым наименованием Бруфен) вошел с 1969 г. [15].

Популярность ибупрофена объясняется хорошим анальгетическим действием его низких доз (200–400 мг), которое сочетается с превосходной переносимостью и невысокой стоимостью. Терапевтический потенциал ибупрофена при ургентном обезболивании не вызывает сомнения [16]. В частности, имеется обширная доказательная база по использованию ибупрофена для купирования головной боли и острого приступа мигрени, что позволяет считать его препаратом первой линии при этой патологии [17, 18]. Ибупрофен также доказал свою эффективность при лечении послеоперационной боли (в т. ч. в режиме предоперационной анальгезии) [19], при травмах [20, 21], дисменорее [22], а также как действенное жаропонижающее средство [23].

Ярким свидетельством эффективности ибупрофена является известная работа R. Moore et al., представляющая собой метаанализ 350 РКИ (около 45000 больных), в которых изучалась эффективность разового приема различных НПВП для купирования острой боли. По индексу NNT (number needed to treat – число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для 50% уменьшения боли ибупрофен имел одни из лучших показателей: для дозы 200 мг – 2,7, для дозы 400 мг – 2,5 [24].

Применение ибупрофена в низких, безрецептурных дозах обеспечивает достаточно успешный контроль боли при ОА и НБС. По данным многочисленных клинических исследований, его эффект на 50–60% превосходит действие плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли, скованности и коррекция нарушения функции суставов [25].

Это подтверждает, в частности, работа M. Schiff et al. по сравнению эффективности ОТС напроксена 660/440 мг, ибупрофена 1200 мг/сут и плацебо у 444 пациентов с ОА. Через 7 дней выраженность боли у пациентов, получавших активную терапию, уменьшилась на 30–45%, в то время как в контрольной группе – только на 20–25% ($p < 0,001$). Эффективность ибупрофена и напроксена оказалась примерно одинаковой. При этом число нежелательных реакций (НР) в группах активной терапии не отличалось от плацебо [26].

Ибупрофен в дозе 1200 мг/сут достоверно превосходит по эффективности парацетамол в больших дозах. Так, в 2-недельном исследовании IPSO проводилось сравнение терапевтического потенциала ибупрофена 400 мг 3 р./сут и парацетамола 1000 мг 3 р./сут у 222 больных ОА коленного и тазобедренного суставов. Анальгетический потенциал ибупрофена оказался достоверно выше: индекс выраженности ОА WOMAC при использовании этого препарата снизился с $50,0 \pm 13,5$ до $27,0 \pm 17,0$, в контрольной группе – с $50,0 \pm 12,5$ до $35,5 \pm 18,0$ балла ($p = 0,002$) [27].

J. Bradley et al. сравнили эффективность ибупрофена 2400 и 1200 мг/сут и парацетамола 4000 мг/сут у 184 больных ОА. Уменьшение боли при ходьбе (по шкале 0–3 балла) составило 0,45, 0,31 и 0,13 балла; боли в покое – 0,42, 0,33 и 0,06 балла соответственно ($p < 0,05$) [28].

Согласно данным экономического анализа американских ученых, применение ОТС ибупрофена для купирования боли при ОА (учитывая невысокую стоимость и хорошую переносимость этого препарата) относится к числу наиболее экономически выгодных методов лечения при этом заболевании [29].

Серия исследований подтверждает эффективность ОТС ибупрофена для купирования острой НБС – как в виде монотерапии, так и в комбинации с миорелаксантами [30–33].

Комбинация ибупрофена и парацетамола

Хотя ибупрофен сам по себе хорошо действует в качестве ургентного обезболивающего средства, имеются возможности для существенного повышения его анальгетического потенциала. Речь идет о его комбинации с парацетамолом. Как было отмечено выше, парацетамол – анальгетик с умеренной противоболевой активностью. Однако при его сочетании с НПВП эффективность лечения существенно повышается. Это подтверждает, например, проведенный S. Ong et al. анализ 21 РКИ ($n = 1909$), в которых оценивалось действие НПВП как монотерапии и в комбинации с парацетамолом. Оказалось, что комплексная терапия НПВП + парацетамол увеличивала анальгетический эффект на 64% [34]. В России комбинация ибупрофена 200 мг и парацетамола 500 мг представлена препаратом Нурофен® Лонг. Удачное сочетание компонентов и использование особой технологии производства позволяют обеспечить очень быстрый и продолжительный анальгетический эффект: после приема препарата уменьшение боли отмечается в среднем уже через 15 мин, через 40 мин отмечается максимальное терапевтическое действие, которое сохраняется до 9 часов при приеме 2-х таблеток. При использовании в полной суточной дозе – по 1–2 таблетки 3 р./сут Нурофен® Лонг позволяет достичь устойчивой концентрации действующих веществ в плазме, достаточной для успешного контроля умеренной/интенсивной боли при ОА и НБС. Без сомнений, этот препарат может считаться средством выбора для дебюта амбулаторной тера-

пии скелетно-мышечных заболеваний, в т. ч. в режиме «ответственного самолечения».

Необходимо отметить, что комбинация ибупрофена и парацетамола относится к числу весьма удачных фармакологических сочетаний. Оба препарата обладают почти 100% биодоступностью и всасываются очень быстро: максимальная концентрация (C_{max}) парацетамола достигается через 0,5–2 часа, ибупрофена при приеме натощак через 30–45 мин, после еды через 1,5–2,5 часа. Примечательно, что парацетамол при совместном приеме с ибупрофеном всасывается даже быстрее, чем при монотерапии: для достижения C_{max} в среднем требуется на 10 мин меньше.

Ибупрофен и парацетамол обладают различным механизмом действия. Первый – неселективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), оказывающий влияние преимущественно на периферические болевые рецепторы за счет подавления синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления – простагландина E_2 . Второй – реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы, также блокируя ЦОГ-2 (и, вероятно, ее особую изоформу ЦОГ-3). Кроме этого парацетамол может стимулировать нисходящие антиноцицептивные влияния, воздействуя на серотонинергическую и эндоканнабиноидную системы. Как видно, оба препарата не вступают в конкурентное взаимодействие – каждый реализует свой механизм действия, взаимно усиливая общий обезболивающий эффект [35, 36].

Имеется серьезная доказательная база высокого терапевтического потенциала этой комбинации. При совместном использовании даже минимальные дозы ибупрофена и парацетамола обеспечивают значимое облегчение страданий больных. Это демонстрирует недавнее исследование H. Atkinson et al., которые сравнили результаты применения ибупрофена 300 мг + парацетамола 1000 мг, 150 мг + 500 мг, 75 мг + 250 мг соответственно и плацебо у 159 больных после удаления третьего моляра. Конечно, отмечалась достоверная дозозависимость эффекта ($p = 0,002$). Но при этом все 3 дозировки препаратов по уровню снижения болевых ощущений и продолжительности анальгетического действия достоверно превосходили плацебо ($p < 0,05$) [37].

Представители Кохрановского общества C. Derry C. et al. оценили результаты 3-х РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ибупрофена 200/400 мг и парацетамола 500/1000 мг с ибупрофеном 400 мг и плацебо у 1647 пациентов с острой болью. Полученные данные убедительно подтверждают целесообразность комбинированной терапии.

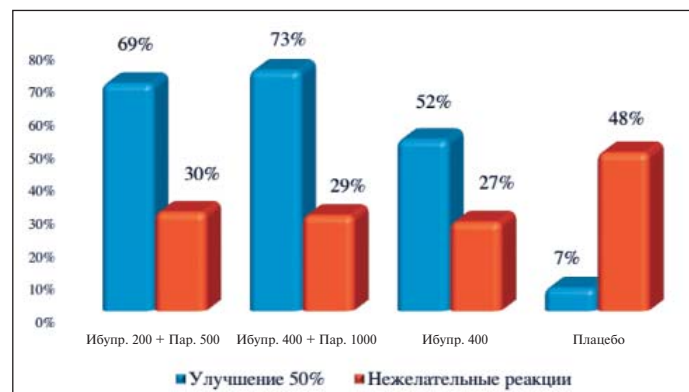


Рис. 1. Эффективность и безопасность комбинации ибупрофена и парацетамола при острой боли (данные 3-х РКИ, $n = 1647$) [38]

Так, ответ на лечение был существенно выше при совместном применении анальгетиков, и при этом (что стало определенной неожиданностью) число НР в группах активной терапии было ниже, чем в группе плацебо (рис. 1). Продолжительность обезболивания при комбинированной терапии составила 7,6 и 8,3 часа, плацебо – лишь 1,7 часа. Потребность в дополнительных анальгетиках составила в группах комбинированной терапии 34% и 25%, в группе монотерапии ибупрофеном – 48%, в группе плацебо – 79% [38].

Еще одним подтверждением высокого анальгетического потенциала комбинации ибупрофена и парацетамола является работа R. Moore et al., представляющая метаанализ 10 обзоров Кохрановского общества, посвященных оценке ОТС анальгетиков. Было показано, что ибупрофен 200 и 400 мг + парацетамол 500 и 1000 мг в среднем обеспечивали уменьшение боли как минимум в 2 раза у 70% больных. При этом аналогичный эффект при использовании только ибупрофена, метамизола 500 мг и диклофенака 50 мг был отмечен не более чем у 50% больных. Комбинация ибупрофена и парацетамола демонстрировала наилучший показатель NNT для 50% улучшения – менее 2-х [39].

Оценке эффективности комбинации ибупрофена и парацетамола при обезболивании стоматологической операции по удалению зуба мудрости был посвящен специальный обзор Кохрановского общества. Анализ включал 7 РКИ (n=2241), где сравнивался анальгетический потенциал ибупрофена 400 мг, парацетамола 1000 мг и их комбинации. Было показано, что ибупрофен как монотерапия отчетливо превосходил плацебо: отношение шансов (ОШ) для 50% уменьшения боли составило 1,47 (95% ДИ 1,28–1,69). Однако комбинированное лечение давало более значимый результат: ОШ 1,77 (95% ДИ 1,32–2,39) [40].

Эти данные были подтверждены в параллельно проведенной работе L. Alexander et al., также отметивших преимущество комбинации парацетамола и ибупрофена при стоматологических манипуляциях (на материале 5 РКИ). Комбинация лекарств не только обеспечивала лучшую анальгезию, но и давала достоверно более продолжительный эффект с меньшей потребностью в повторном и дополнительном приеме анальгетиков. При этом число НР у больных, получавших монотерапию ибупрофеном и парацетамолом или их комбинацию, достоверно не отличалось [41].

Наиболее длительное исследование эффективности и безопасности комбинации ибупрофена и парацетамола при ОА было проведено британскими учеными M. Doherty et al. В ходе этого РКИ 892 больных ОА в течение 13 нед. получали парацетамол 1000 мг, ибупрофен 400 мг, ибупрофен

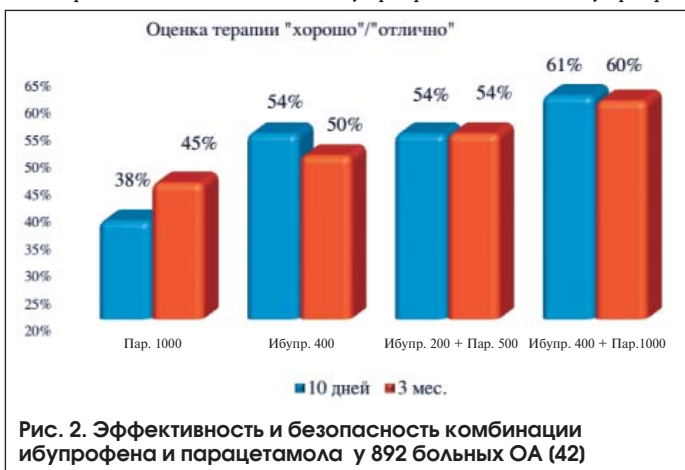
200 мг + парацетамол 500 мг 1 таблетку или 2 таблетки (все препараты – 3 р./сут). Исследование подтвердило преимущества комбинированной терапии: больных, отметивших хороший или отличный эффект, оказалось больше среди получавших ибупрофен + парацетамол (рис. 2) [42].

Большое значение для оценки преимуществ сочетанного применения анальгетиков имеет исследование P. Ostojic et al. (2017). Эта работа представляет сравнение эффективности комбинации ибупрофен 200 мг + парацетамол 325 мг и ибупрофена 400 мг (прием 3 р./сут) у 80 больных с острой НБС. Через 3 дня лечения оба препарата обеспечили значимое уменьшение боли и улучшение функции. Однако уровень болевых ощущений был достоверно меньше в группе комбинированной терапии (p=0,045). Сочетание ибупрофена и парацетамола обеспечило и лучший функциональный результат: в конце терапии расстояние «пальцы-пол» (максимальный наклон) составило в этой группе 4,7 см, в контрольной – 8,3 см (p=0,03) [43].

Безопасность

При кратковременном использовании в безрецептурных дозах (до 1800 мг/сут) ибупрофен демонстрирует очень низкую токсичность. Это доказывает исследование PAIN, в котором определялась эффективность ибупрофена 1200 мг/сут, парацетамола 3 г/сут и аспирина 3 г/сут у 8633 пациентов с болями различного генеза в течение 1–7 дней. Частота НР со стороны ЖКТ оказалась ниже, чем на фоне приема препаратов сравнения: 11,5, 18,5 и 13,1% соответственно (p=0,025) [44]. По данным наблюдательного исследования Stom B., на фоне приема безрецептурного ибупрофена среди 277 601 пациента серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 0,012%, в то время как среди 101 218 принимавших безрецептурный напроксен – у 0,026%, т. е. в 2 раза больше [45].

Важнейшим подтверждением низкого риска ЖКТ-осложнений при использовании безрецептурных доз ибупрофена стали результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивали относительный риск развития гастроинтестинальных кровотечений при использовании различных НПВП. Так, для ибупрофена в дозе до 1800 мг/сут ОШ составило 1,9. Меньший риск был показан лишь для селективного ЦОГ-2 ингибитора целекоксиба: ОШ 1,4. Для примера, риск ЖКТ-кровотечения для низких доз других популярных НПВП составил: для диклофенака – 2,5, индометацина – 2,9, напроксена – 3,2, кетопрофена – 4,9, пироксикама – 6,9 (рис. 3) [46].



Важным достоинством ибупрофена является очень низкий риск кардиоваскулярных осложнений. Это показывают результаты метаанализа 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального инфаркта миокарда, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для ибупрофена: ОШ 1,14; для диклофенака: ОШ 1,38 [47].

Риск ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании парацетамола зависит от дозы и длительности приема этого препарата [48]. Однако при условии кратковременного использования он традиционно считается более безопасным, чем НПВП. Например, низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании парацетамола показывает популяционное исследование (по типу «случай-контроль»), проведенное испанскими учеными A. Lanas et al. Авторы оценили причины развития ЖКТ-кровотечения у 2774 пациентов, при этом контроль составили 5532 человека, соответствующих по полу и возрасту, не имевших данного осложнения. Было показано, что использование НПВП суммарно ассоциировалось с 5-кратным повышением риска кровотечения: ОШ 5,3. Чуть меньшая опасность была связана с приемом низких доз аспирина: ОШ 3,7. Даже применение селективных НПВП сопровождалось умеренным повышением риска кровотечений: ОШ 1,5. Только парацетамол не оказывал подобного негативного влияния: ОШ 0,9 [49].

Очень показательны данные американских ученых S. Andrade et al., которые выполнили анализ результатов всех эпидемиологических исследований, проведенных в США за период 1970–1995 гг., в которых определялась частота гибели пациентов от лекарственных осложнений, связанных с приемом анальгетиков. Рассматривались случаи летальных исходов, возникших вследствие ЖКТ-кровотечения и перфорации, анафилаксии, тяжелых поражений кожи и слизистой, а также гематологических проблем (агранулоцитоз). На 1 млн жителей США, погибших от подобных осложнений, было 185 потребителей аспирина, 592 – диклофенака, 25 – метамизола и лишь 20 – парацетамола. Нескольким удивляет низкий риск летальных исходов у принимавших метамизол, который повсеместно считается достаточно опасным анальгетиком. Однако следует принять во внимание, что использование этого препарата было прекращено в США с 1978 г. из-за высокой частоты гематологических осложнений. Поэтому данные о его «безопасности» связаны, прежде всего, с его ограничением [50].

Следует отметить, что во всех представленных выше исследованиях комбинация ибупрофена и парацетамола частота НР была низкой и не отличалась от плацебо.

Заключение

Безрецептурные анальгетики – важный элемент терапии скелетно-мышечной боли. Комбинация ибупрофена и парацетамола (Нурофен® Лонг) в этом плане представляет конечно же наибольший интерес. Сочетанное применение этих анальгетиков обеспечивает хороший уровень обезболевания, существенно превышающий эффект монотерапии данными препаратами. Терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности этих лекарств подтверждены большим числом хорошо организованных клинических исследований, выполненных с жестким соблюдением всех принципов доказательной медицины.

Литература

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. №5(3). С.247–265. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265 [Nasonov E.L., Jahno N.N., Karateev A.E. et al. Obshhie principy lechenija skelnetno-myshechnoj boli: mezhdisciplinarnyj konsensus // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016. №5(3). С.247–265. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265 (in Russian)].
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН. 2012. 512 с. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej). Pod red. Jahno N.N., Kukushkina M.L. M.: Izdatel'stvo RAMN. 2012. 512 s. (in Russian)].
3. Borenstein D.G., Hasset A.L., Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice // Clin Exp Rheumatol. 2017. Suppl 35. Vol. 107(5). P.2–7.
4. Crawford C., Lee C., Freilich D. Active Self-Care Therapies for Pain (PACT) Working Group. Effectiveness of active self-care complementary and integrative medicine therapies: options for the management of chronic pain symptoms // Pain Med. 2014. Suppl 15. Vol. 1. P.86–95. doi:10.1111/pme.12407
5. Каратеев А.Е. Эффективность и безопасность низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов при использовании в режиме «по требованию» // Consilium medicum. 2008. №10(2). С.57–62 [Karateev A.E. Jеffektivnost' i bezopasnost' nizkih doz nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov pri ispol'zovanii v rezhime «po trebovaniju» // Consilium medicum. 2008. №10(2). С.57–62 (in Russian)].
6. Prescott L. Paracetamol: past, present and future // Am. J. Therap. 2000. Vol. 7. P. 135–143.
7. Machado G., Maher C., Ferreira P. et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials // BMJ. 2015. Vol. 350. P.1225. doi:10.1136/bmj.h1225
8. Williams C.M., Maher C.G., Latimer J. et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 384(9954). P. 1586–1596. doi:10.1016/S0140-6736(14)60805-9
9. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // Lancet. 2016. Vol. 387(10033). P.2093–2105. doi:10.1016/S0140-6736(16)30002-2
10. Bjordal J., Klovning A., Ljunggren A., Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // Eur J Pain. 2007. Vol. 11(2). P. 125–138.
11. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2004. Vol. 63(8). P.931–993.
12. Wolfe F., Zhao S., Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44(10). P.2451–2455.
13. Pincus T., Swearingen C., Cummins P., Callahan L.F. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis // J Rheumatol. 2000. Vol. 27(4). P.1020–1027.
14. Rainsford K.D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay // Int J Clin Pract Suppl. 2013. Vol. (178). P.9–20. doi:10.1111/ijcp.12055
15. Денисов Л.Н., Сидельникова С.М., Павленко Т.М. и др. Результаты клинического изучения лекарственного препарата брүфена. Опыт клинического изучения брүфена в ревматологической практике. М. 1973. С.27–32 [Denisov L.N., Sidel'nikova S.M., Pavlenko T.M., i dr. Rezul'taty klinicheskogo izuchenija lekarstvennogo preparata brufena. Opyt klinicheskogo izuchenija brufena v revmatologicheskoy praktike. M. 1973. С.27–32 (in Russian)].
16. Moore R.A., Derry S., Straube S. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain // Pain. 2014. Vol. 155(1). P.14–21. doi:10.1016/j.pain.2013.08.013
17. Rabbie R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 10. CD008039. doi:10.1002/14651858.CD008039.pub2
18. Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies // Headache. 2015. Vol. 55(1). P.3–20. doi:10.1111/head.12499
19. Bradley R., Ellis P., Thomas P. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain // Am J Orthod Dentofacial Or-thop. 2007. Vol. 132(4). P.511–517.
20. Dalton J., Schweinle J. Randomized controlled noninferiority trial to compare extended release acetaminophen and ibuprofen for the treatment of ankle sprains // Ann Emerg Med. 2006. Vol. 48(5). P.615–623.
21. Ekman E., Fiechtner J., Levy S., Fort J. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain // Am J Orthop. 2002. Vol. 31(8). P.445–451.
22. Milsom I., Minic M., Dawood M. et al. Comparison of the efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies // Clin Ther. 2002. Vol. 24(9). P.1384–1400.
23. Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial // Health Technol Assess. 2009. Vol. 13(27). P. 1–163. doi:10.3310/hta13270
24. Moore R., Derry S., McQuay H., Wiffen P. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2011. Vol. 9. CD008659.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>