

## 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

© Ю.Э. АЗИМОВА<sup>1</sup>, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ<sup>2</sup>, О.С. ДАВЫДОВ<sup>1</sup>, А.Б. ДАНИЛОВ<sup>3</sup>, П.Р. КАМЧАТНОВ<sup>4</sup>, А.Е. КАРАТЕЕВ<sup>5</sup>, Е.Н. КАРЕВА<sup>3, 4</sup>, И.В. КУКЕС<sup>5</sup>, М.Л. КУКУШКИН<sup>1</sup>, В.А. ПАРФЕНОВ<sup>3</sup>, А.П. РАЧИН<sup>6</sup>, Г.Р. ТАБЕЕВА<sup>3</sup>, А.И. ФЕДИН<sup>4</sup>, Е.Г. ФИЛАТОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азимова Ю.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Баранцевич Е.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Данилов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>

Камчатнов П.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

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

Карева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6861-6512>

Кукес И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Парфенов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Рачин А.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Табеева Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Федин А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6950-5697>

Филатова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов Олег Сергеевич — e-mail: oleg35\_69@mail.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Азимова Ю.Э., Баранцевич Е.Р., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Камчатнов П.Р., Каратеев А.Е., Карева Е.Н., Кукес И.В., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Рачин А.П., Табеева Г.Р., Федин А.И., Филатова Е.Г. 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>

## Expert consensus results. The role of the fixed combination naproxen/diphenhydramine, Novema Night (manufactured by Pharmstandard-Leksredstva JSC), in the treatment of patients with pain accompanied by sleep disorders

© J.E. AZIMOVA<sup>1</sup>, E.R. BARANTSEVICH<sup>2</sup>, O.S. DAVYDOV<sup>1</sup>, A.B. DANILOV<sup>3</sup>, P.R. KAMCHATNOV<sup>4</sup>, A.E. KARATEEV<sup>5</sup>, E.N. KAREVA<sup>3, 4</sup>, I.V. KUKES<sup>5</sup>, M.L. KUKUSHKIN<sup>1</sup>, V.A. PARFENOV<sup>3</sup>, A.P. RACHIN<sup>6</sup>, G.R. TABEEVA<sup>3</sup>, A.I. FEDIN<sup>4</sup>, E.G. FILATOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Azimova J.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>  
Barantsevich E.R. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>  
Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>  
Danilov A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>  
Kamchatnov P.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>  
Karateev A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
Kareva E.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6861-6512>  
Kukes I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>  
Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>  
Parfenov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>  
Rachin A.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>  
Tabeeva G.R. — <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>  
Fedin A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6950-5697>  
Filatova E.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>  
**Corresponding author:** Davydov O.S. — e-mail: oleg35\_69@mail.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Azimova JE, Barantsevich ER, Davydov OS, Danilov AB, Kamchatnov PR, Karateev AE, Kareva EN, Kukes IV, Kukushkin ML, Parfenov VA, Rachin AP, Tabeeva GR, Fedin AI, Filatova EG. Expert consensus results. The role of the fixed combination naproxen/diphenhydramine, Novema Night (manufactured by Pharmstandard-Leksredstva JSC), in the treatment of patients with pain accompanied by sleep disorders. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):71–74. <https://doi.org/10.17116/pain20222004171>

В 2022 г. в России запускается производство новой анальгетической линейки под торговым названием «Новема», объединяющей в себе:

— препарат новема найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) — для терапии болевого синдрома слабой или умеренной степени выраженности, сопровождающегося бессонницей;

— препарат новема (напроксен 275 мг) — для терапии болевого синдрома слабой или умеренной степени выраженности.

**Напроксен.** Большое количество рандомизированных клинических исследований доказало эффективность препарата в различных клинических ситуациях — от мигрени до послеоперационной боли [1–7]. В целом препарат обладает хорошей переносимостью [2, 5, 6] и безопасностью, в частности, кардиобезопасностью [8–11]. Напроксен натрия одобрен для безрецептурного применения в 38 странах мира в дозах 220–550 мг. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило напроксен для временного облегчения боли умеренной и средней интенсивности в дозе 220 мг или 440 мг каждые 8–12 ч, максимум 660 мг в течение 24 ч [12]. Однократная доза 220 мг может обеспечить облегчение боли на срок до 12 ч [13]. Напроксен относится к неселективным нестероидным противовоспалительным препаратам, он более 45 лет широко используется в клинической практике во всем мире в качестве надежного анальгетика и противовоспалительного средства [11].

Отчет FDA о безопасности напроксена включает почти 30-летний опыт использования его как рецептурных, так и безрецептурных форм, это свидетельствует о том, что при краткосрочном курсовом применении в низких или средних дозах напроксен характеризуется хорошим профилем безопасности [14].

Быстрое (30–60 мин) наращивание максимальной концентрации натриевой соли напроксена в крови и длительный (12–15 ч) период полувыведения препарата способствуют скорейшему и стойкому анальгетическому эффекту, меньшему риску возврата боли [1, 2, 5, 13].

**Дифенгидрамин.** Содержащийся в составе препарата новема найт дифенгидрамин относится к антагонистам

H<sub>1</sub> (гистаминовых) рецепторов первого поколения. В ряде стран препараты дифенгидрамина находятся в безрецептурном доступе для использования в качестве седативного, снотворного, антигистаминного, противокашлевого и противорвотного средства. Дифенгидрамин обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать седативное действие и сомногенный эффект за счет ингибирования гистамин-N-метилтрансферазы и блокирования гистаминовых H<sub>1</sub>- и H<sub>3</sub>-рецепторов мозга с угнетением центральных холинергических структур. Описывается также его антагонизм к рецепторам серотонина и альфа-адренорецепторам в центральной нервной системе [12, 15].

Помимо вышеперечисленных эффектов дифенгидрамина описано также его центральное антиноцицептивное действие; предполагается, что оно реализуется через ингибирование высвобождения гистамина тучными клетками и опосредованное этим процессом торможение выброса субстанции P; при этом не исключается роль других нейротрансмиттерных систем в реализации анальгетического действия дифенгидрамина [16, 17].

Периферическая антиноцицептивная активность дифенгидрамина объясняется блокадой гистаминовых рецепторов иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов) непосредственно в зоне воспаления, что тормозит каскадное развитие функции инфламмосомы. В частности, дифенгидрамин снимает стимуляцию гистамином экспрессии NF-κB — дирижера воспалительной реакции [18].

Дифенгидрамин обладает доказанным эффектом при инсомниях [19, 20]. Недавно был проведен метаанализ пяти исследований, в которых участвовали пациенты в возрасте 65 лет и старше, получавшие безрецептурные снотворные лекарственные средства в амбулаторных условиях. Дифенгидрамин продемонстрировал седативный эффект и снижение частоты пробуждений, вызывая при этом минимальные побочные эффекты, сравнимые по частоте и тяжести с другими оцениваемыми препаратами (такими как валериана, мелатонин и др.) [21].

Имеются данные о положительном влиянии дифенгидрамина на такие симптомы мигрени, как тошнота, фотофобия и фонофобия, что актуально

для полного купирования приступа. Дифенгидрамин рекомендован при купировании приступа вестибулярной мигрени [22, 23].

**Комбинация.** Комбинация напроксен + дифенгидрамин обеспечивает дополнительное преимущество по сравнению с применением отдельных ингредиентов (в составе монопрепаратов), а также обеспечивает удобство приема в виде одной таблетки, что показали результаты исследований препарата, содержащего комбинацию напроксена и дифенгидрамина у пациентов с зубной болью. В двух исследованиях ( $n=712$  и  $n=267$ ) анализировалась эффективность данной комбинации в терапии острой боли после удаления зуба у пациентов с острой транзиторной инсомнией (сон прерывающейся ночью — 5 ч или короче). Исследовались комбинации различных дозировок (220 мг/50 мг, 440 мг/50 мг, 440 мг/25 мг). Было показано, что комбинация напроксен 440 мг + дифенгидрамин 50 мг эффективно купирует боль, одновременно с этим увеличивается качество и продолжительность ночного сна [24].

Безопасность и переносимость комбинации напроксена натрия 440 мг и дифенгидрамина гидрохлорида 50 мг по сравнению с плацебо оценивались в исследовании при использовании в течение 10 дней для обезболевания и улучшения ночного сна. Помимо нарушений сна пациенты ( $n=326$ ; 217 пациентов получали препарат, 109 пациентов — плацебо; возраст — старше 12 лет, 25% — старше 65 лет) имели различные болевые синдромы невысокой интенсивности, длительность которых не превышала 2 мес, а частота — 14 дней в месяц. Средняя длительность терапии составила 9,9 дня. Ряд нежелательных реакций на фоне приема комбинации потребовал изменения терапии ( $\geq 2\%$  лиц) у пациентов, получавших напроксен 440 мг + дифенгидрамин 50 мг. Это сонливость (4,6% против 3,7% при приеме плацебо), головокружение (4,1% против 0%), тошнота (4,1% против 0), боль в спине (3,7% против 2,8%), диарея (3,2% против 1,8%), дискомфорт в животе (2,3% против 1,8%) и диспепсии (2,3% против 0,9%). Нежелательные явления, легкие и умеренно выраженные, отмечались у 39% пациентов, получавших препарат, и у 44% пациентов, получавших плацебо [12].

В 2021 г. проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное в параллельных группах клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата новема найт (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) — в сравнении с препаратами налгезин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и мигренол ПМ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) у пациентов с острой неспецифической болью в спине; планируется публикация результатов этого исследования.

**Применение.** Болевой синдром и расстройства сна часто выступают в качестве сочетанной патологии и приводят к серьезному негативному влиянию на качество жизни больных. Коррекция нарушений сна у пациентов с болевыми синдромами имеет важное значение для уменьшения

выраженных функциональных нарушений, является способом профилактики развития хронической боли [25, 26].

Препарат новема найт показан при болевом синдроме слабой или умеренной степени выраженности, сопровождающемся транзиторными вторичными нарушениями сна, в том числе при головной и зубной боли, боли при менструации, боли в спине и суставах, при растяжениях и ушибах.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, а именно для нормализации сна у пациентов с болевым синдромом на момент использования.

Безрецептурный отпуск препарата предполагает ситуации самостоятельного использования препарата пациентами согласно инструкции по его медицинскому применению не более 3 дней.

Использование более низких дозировок в препарате новема найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) возможно благодаря эффекту потенцирования, при котором эффект одновременного применения нескольких препаратов больше суммы эффектов каждого отдельного препарата. В свою очередь, снижение дозой нагрузки без потери терапевтического эффекта дает высоковероятное снижение риска нежелательных явлений, большая часть которых являются дозозависимыми.

#### Рекомендации совета экспертов:

1. У пациентов с болью и ассоциированными нарушениями сна в качестве симптоматической терапии может использоваться препарат новема найт.

2. Для симптоматической терапии легкой или умеренной боли, сочетающейся с нарушениями сна, можно применять в первой половине дня препарат новема найт (напроксен 275 мг), а перед сном — препарат новема найт (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) в разовой дозе 1 таблетка или в максимальной суточной дозе 2 таблетки (в течение 3 сут подряд).

3. При лечении пациентов с хроническим болевым синдромом в рамках комплексного рационального подхода к терапии в случае наличия эпизодов нарушений сна препарат новема найт может рассматриваться как дополнительное средство ситуационного приема.

4. Целесообразно проведение исследования эффективности препарата новема найт для купирования легких и умеренных приступов мигрени, а также головной боли напряжения, изучение вопросов хронобиологии мигрени и эффективности препарата новема найт у пациентов с мигренью, сопровождающейся тошнотой, фотофобией и фонофобией.

5. Целесообразно проведение дальнейших исследований безопасности и эффективности комбинации напроксена и дифенгидрамина при болевых синдромах различной локализации, сопровождающихся нарушениями сна.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Todd PA, Clissold SP. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 1990;40(1):91-137. PMID: 2202585. <https://doi.org/10.2165/00003495-199040010-00006>
2. Weisman SM, Brunton S. Efficacy and Safety of Naproxen for Acute Pain. *J Fam Pract*. 2020;69(7 suppl):33-38. PMID: 33104105.
3. Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004234.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004234.pub3>
4. Leung GJ, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the hand II: chemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics of naproxen, and clinical outcome studies. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(3):347-357. PMID: 24175972. Epub 2013 Oct 31. <https://doi.org/10.1111/jphp.12165>
  5. 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. Epub 2018 Mar 02. PMID: 29394869. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1437029>
  6. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipometha V, Tepwitukid B. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010;50(5):808-818. Epub 2010 Mar 05. PMID: 20236345. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01635.x>
  7. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD009455. PMID: 24142263; PMCID: PMC6540401. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009455.pub2>
  8. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):97-107. PMID: 27826802; PMCID: PMC5340840. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0200-5>
  9. White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardioresnal Safety of OTC Analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(2):103-118. PMID: 29421936; PMCID: PMC5808827. <https://doi.org/10.1177/1074248417751070>
  10. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-2529. Epub 2016 Nov 13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
  11. Каратеев А.Е. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском сердечно-сосудистых осложнений. *Современная ревматология*. 2016;10(2):70-77. Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):70-77. (In Russ.).
  12. PRODUCT MONOGRAPH ALEVE Nighttime Naproxen Sodium 220 mg and Diphenhydramine Hydrochloride 25mg Tablets, Bayer Inc., Control No. 212692, Date of Preparation: April 16th, 2018.
  13. Lila AM, Parfenov VA, Cattray E, Paredes-Diaz A. Pharmacokinetic linearity of naproxen and efficacy of naproxen sodium at various doses. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(6):316-331. PMID: 32324130. <https://doi.org/10.5414/CP203696>
  14. Gandy A. FDA reviewing safety profile of naproxen. *Medscape*. Feb 14, 2005. <https://www.medscape.com/viewarticle/538118>
  15. Инструкция по медицинскому применению ЛП-006707-180121. Изм. №1 к ЛП-006707-180121. Инструкция по медицинскому применению ЛП-006707-180121. Изм. №1 к ЛП-006707-180121. (In Russ.).
  16. Rumore MM, Schlichting DA. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*. 1986;25(1):7-22. PMID: 2872645. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90004-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90004-7)
  17. Raffa RB. Antihistamines as analgesics. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(2):81-85. PMID: 11350529. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00330.x>
  18. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *PMЖ*. 2016;24(12):811-816. Kareva EN. Vybor antigistaminnogo preparata: vzglyad farmakologa. *RMZh*. 2016;24(12):811-816. (In Russ.).
  19. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):182-188.
  20. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005;28(11):1465-1471.
  21. 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. PMID: 33509331. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2021.83>
  22. Cohen F, Friedman BW. A randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine versus IV hydromorphone for migraine-associated symptoms: A post hoc analysis. *Headache*. 2021;61(8):1227-1233. Epub 2021 Aug 07. PMID: 34363617. <https://doi.org/10.1111/head.14185>
  23. Von Brevern M, Lempert T. Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Semin Neurol*. 2020;40(1):83-86. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31887753. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402067>
  24. Cooper S, Laurora 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 impaction pain model in subjects with induced transient insomnia. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1149-1158. Epub 2015 May 21. PMID: 25996289; PMCID: PMC4682450. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12669>
  25. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *Pain*. 2013;14(12):1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
  26. Alsaadi SM, McAuley JH, Hush JM, Lo S, Bartlett DJ, Grunstein RR, Maher CG. The bidirectional relationship between pain intensity and sleep disturbance/quality in patients with low back pain. *Clin J Pain*. 2014;30(9):755-765. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000055>

Поступила 17.10.2022

Received 17.10.2022

Принята к печати 21.10.2022

Accepted 21.10.2022