

Лечение нарушений сна, связанных с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины: результаты проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного в параллельных группах клинического исследования

© Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ¹, Ю.В. КАРАКУЛОВА², Н.С. БАРАНОВА³, М.В. МОРЖУХИНА⁴

¹ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁴ГУЗ ЯО «Клиническая больница №2», Ярославль, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнительный анализ эффективности и безопасности новой комбинации напроксена натрия и дифенгидрамина у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины (M54.5 «Боль внизу спины») и нарушением сна (G47.0 «Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница]»).

Материал и методы. Проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное в параллельных группах клиническое исследование. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Больные 1-й группы получали напроксен натрия (440 мг) и дифенгидрамин (50 мг), 2-й — напроксен натрия (550 мг), 3-й — парацетамол (1000 мг) и дифенгидрамин (50 мг). Исследуемые препараты пациенты принимали однократно перед сном в течение 3 дней. Все пациенты также принимали 275 мг (1 таблетка) напроксена натрия в качестве препарата фоновой терапии. Первичным критерием эффективности было общее время бодрствования после наступления сна (WASO), измеряемое методом актиграфии. Также использовались критерии оценки продолжительности и качества сна и выраженности боли.

Результаты. Анализ эффективности проведен для ИТТ популяции ($n=235$). По основной конечной точке в 1-й группе установлено меньшее время WASO по сравнению со 2-й (–42 мин, $p=0,0174$); различия по сравнению с 3-й не носили статистически значимого характера (–30 мин, $p=0,0891$). Динамика оценки интенсивности боли по ВАШ в области пояснично-крестцового отдела спины была наиболее выражена в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами (отличия — 9,42 мм, $p<0,001$ и 7,15 мм, $p<0,05$ соответственно).

Заключение. Применение комбинации напроксена натрия (440 мг) и дифенгидрамина (50 мг) характеризовалось более выраженным поддержанием сна по сравнению с напроксеном натрия 550 мг и более высокой эффективностью в отношении снижения интенсивности боли по сравнению со 2-й и 3-й группами. Отмечена хорошая переносимость препарата, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Ключевые слова: неврология, неспецифический болевой синдром в нижней части спины, нарушение сна, инсомния, напроксен, дифенгидрамин.

Информация об авторах:

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

Баранова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

Каракулова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Моржухина М.В. — e-mail: morjuhi@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку: Баранцевич Е.Р. — e-mail: professorerb@mail.ru

Как цитировать:

Баранцевич Е.Р., Каракулова Ю.В., Баранова Н.С., Моржухина М.В. Лечение нарушений сна, связанных с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины: результаты проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного в параллельных группах клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):85–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>

Treatment of sleep disturbances associated with chronic non-specific low back pain: results of prospective randomized multicenter open-label clinical trial

© E.R. BARANTSEVICH¹, YU.V. KARAKULOVA², N.S. BARANOVA³, M.V. MORZHUKHINA⁴

¹Pavlov St. Petersburg First State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Vagner Perm State Medical Academy, Perm, Russia;

³Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia;

⁴Yaroslavl Hospital No. 2, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. A comparative study of the effectiveness and safety of novel combination naproxen sodium and diphenhydramine in subjects with low back pain along with transient insomnia.

Material and methods. It was an open label, randomized, comparative, parallel group and multi-center clinical study. Subjects were randomised into one of three treatment arms: naproxen sodium 440 mg/diphenhydramine 50 mg, naproxen sodium 550 mg, Paracetamol 1000 mg/diphenhydramine 50 mg. All the subjects were advised to apply study drug ones before sleep for 3 days. All subjects also received naproxen sodium 275 mg as background therapy. The primary end-point was wake time after sleep onset (WASO) measured by actigraphy. Other secondary sleep and pain end-points were also assessed.

Results. Efficacy analysis was performed for intent-to-treat population ($n=235$ subjects). naproxen sodium 440 mg/diphenhydramine 50 mg combination showed significant improvements in WASO vs. naproxen sodium 550 mg (-42 min $p=0.0174$), while differences vs. Paracetamol 1000 mg/diphenhydramine 50 mg (-30 min, $p=0.0891$) were not significant. According to the average pain intensity difference in the lumbosacral spine combination product naproxen sodium 440 mg/diphenhydramine 50 mg was significantly improved compared with naproxen sodium 550 mg (-9.42 , $p<0.001$) and Paracetamol 1000 mg/diphenhydramine 50 (-7.15 , $p<0.05$).

Conclusion. Naproxen sodium 440 mg/diphenhydramine 50 mg combination demonstrated improvement in sleep maintenance (WASO) vs. naproxen sodium 550 mg and higher efficiency in average daily pain reduction compared with the comparison groups. The treatment was well tolerated. There were no serious or unexpected adverse events reported in the study.

Keywords: *neurology, low back pain, insomnia, treatment, insomnia, naproxen, diphenhydramine.*

Information about the authors:

Barantsevich E.R. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Baranova N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

Karakulova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Morzhukhina M.V. — e-mail: morjuhi@rambler.ru

Corresponding author: Barantsevich E.R. — e-mail: professorerb@mail.ru

To cite this article:

Barantsevich ER, Karakulova YuV, Baranova NS, Morzhukhina MV. Treatment of sleep disturbances associated with chronic non-specific low back pain: results of prospective randomized multicenter open-label clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12):85–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212185>

Нарушения сна представляют серьезную проблему для здравоохранения. До 30% взрослого населения страдают различными проявлениями инсомнии (бессонница) [1], которая проявляется нарушениями засыпания, продолжительности, консолидации и качества сна, возникающими несмотря на имеющуюся возможность сна, и приводит к той или иной форме расстройств повседневной активности [2, 3]. Это сопровождается значительным снижением качества жизни, социальной дезадаптацией, недостаточной работоспособностью, нарушением обучаемости и личностными изменениями [4]. Выделяют инсомнию первичную, не обусловленную другими заболеваниями, и вторичную, связанную, в частности, с болевым синдромом [5].

При болевом синдроме первично возникший очаг боли приводит к увеличению времени бодрствования в период сна, что в свою очередь изменяет картину сна и приводит к появлению инсомнических нарушений. В дальнейшем состояние ухудшается, возникает вторичная инсомния, которая затем развивается самостоятельно [6]. Выделяют транзиторную (эпизодическую) и хроническую инсомнию. Транзиторная инсомния, встречающаяся в 25% случаев, имеет продолжительность до 1 нед, возникает чаще всего вследствие эмоционального стресса,

десинхроноза, нарушения режима дня, соматической патологии, сопровождающейся болевым синдромом. Наиболее распространенными жалобами при инсомнии являются чувство сонливости во время бодрствования, пробуждения посреди ночи, трудности засыпания, в том числе после пробуждения [7].

Боль и нарушения сна взаимосвязаны: сильная боль может вести к нарушению сна, что в свою очередь приводит к снижению болевого порога. Пациенты, страдающие от острой боли, имеют трудности засыпания и снижение качества сна [8]. Известно, что боль при остеоартрите приводит к расстройству сна, что еще больше снижает трудоспособность пациентов [9]. Экспериментальные исследования показали, что диссомния может нарушать ключевые процессы контроля боли, что способствует развитию и поддержанию хронического болевого синдрома. Показано влияние неспецифической поясничной боли на основные показатели сна, при этом интенсивность болевого синдрома коррелировала с тяжестью инсомнии [10–12].

С течением времени инсомния становится все более значимым симптомом у пациентов с хронической неспецифической поясничной болью [13]. По данным недавних исследований, нарушения сна наблюдаются у 55%

пациентов с хронической неспецифической поясничной болью [14–16]. Поскольку инсомния негативно влияет на боль, настроение и общее состояние пациента, она также может отрицательно повлиять на клинические исходы пациентов с хронической неспецифической поясничной болью [17]. Следовательно, как лечение инсомнии может благоприятно повлиять на исход хронической неспецифической поясничной боли, так и обезболивающая терапия способна благоприятно повлиять на состояние сна, так как во многих случаях устранение провоцирующего фактора приводило к нормализации сна [18].

В США на сегодняшний день одобрено 5 препаратов, применяемых по показанию «нарушения сна, связанные с болевым синдромом», каждый из них представляет комбинацию нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) и дифенгидрамина (38 мг цитрата дифенгидрамина или 25 мг хлорид дифенгидрамина) [19]. Ожидается, что комбинация напроксена натрия и дифенгидрамина способна оказывать более значимое влияние на сон при вторичной инсомнии, чем отдельно взятые компоненты.

Напроксен в виде натриевой соли в дозировках 220–550 мг доступен для приобретения без рецепта в 38 странах. В России в дозировке 275 мг он одобрен в качестве обезболивающего средства при болевом синдроме слабой и умеренной степени выраженности, рекомендован прием каждые 8–12 ч, максимальная суточная доза 825 мг. Длительность обезболивающего эффекта при однократном приеме 220 мг напроксена составляет 12 ч [12]. Эффективность напроксена, в которых целесообразно назначение НПВП, подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Напроксен успешно прошел сравнение с индометацином, пироксикамом и другими НПВП, не уступает им по эффективности и обладает существенно лучшей переносимостью (особенно в отношении сердечно-сосудистых событий) [20]. Дифенгидрамин зарекомендовал себя как эффективное снотворное средство [21, 22], его положительный эффект на сон подтвержден рядом плацебо-контролируемых исследований [23, 24]. В России препарат рекомендован для терапии инсомнии [25]. Дифенгидрамин блокирует H₁-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе, снижая активность активирующей гистаминергической системы. По данному показанию дифенгидрамин назначается в дозе 50 мг за 20–30 мин до сна.

На текущий момент в России зарегистрирован единственный препарат, применяемый для купирования боли, сопровождающейся бессонницей, под торговым наименованием «Мигренол ПМ» (комбинация 500 мг парацетамола и 25 мг дифенгидрамина). Согласно действующей инструкции по медицинскому применению, препарат применяется перед сном по 1–2 таблетки [26]. Ранее была показана эффективность комбинации 440 мг напроксена и 50 мг дифенгидрамина у пациентов с транзиторным нарушением сна, вызванным острой зубной болью. Однако исследований данной комбинации при неспецифической боли в спине до настоящего момента не проводилось.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности и безопасности новой комбинации напроксена натрия и дифенгидрамина у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины (M54.5 «Боль внизу спины») и нарушением сна (G47.0 «Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница]»).

Материал и методы

Проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование III фазы (установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием) в параллельных группах. Протокол исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России (заседание совета по этике МЗ №175 от 21.08.2018), разрешение РКИ №474 от 14.09.2018. Исследование проведено в клинических центрах: в Санкт-Петербурге, Перми и Ярославле. Исследование являлось регистрационным и было проведено в полном соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами надлежащей клинической практики и другими применимыми требованиями законодательства.

Критерии включения: пациенты мужского и женского полов в возрасте от 18 до 60 лет включительно, подписавшие информированное согласие; хронический неспецифический болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в фазе обострения (M54.5 «Боль внизу спины»), сопровождающийся бессонницей (G47.0 «Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница]») (>5 баллов по Питтсбургскому опроснику оценки качества сна, PSQI), которую пациент связывает с болью (болевым синдромом слабой или умеренной степени выраженности (20–70 мм) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до начала терапии); отсутствие беременности или кормления грудью. Пациентки должны были быть либо в постклимактерическом периоде, либо хирургически стерильными, либо в течение всего периода исследования пользоваться методами контрацепции с надежностью >90%. Методы контрацепции с надежностью >90% обычного применения включают шеечные колпачки со спермицидом, диафрагмы со спермицидом, презервативы, пероральные контрацептивы, внутриматочную спираль.

Критерии не включения: специфическая боль в пояснице (боль, связанная с онкологическими, инфекционными, травматическими заболеваниями, радикулитом); распространение болевого синдрома за пределы нижней границы XII пары ребер и ягодичных складок; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; нарушения функции почек и печени; сердечная недостаточность; инфекционные и онкологические заболевания; стойкая инсомния, требующая приема рецептурных снотворных средств; повышенная чувствительность к НПВП и дифенгидрамину; острая психотическая симптоматика; злоупотребление и/или зависимость от психоактивных веществ и/или алкоголя.

Критерии исключения: при развитии серьезных нежелательных реакций, нарушениях протокола и отзыве информированного согласия.

Диагноз устанавливался клинически на основании сбора анамнеза, физикального осмотра, оценки неврологического статуса. Оценку нарушений сна проводили по шкале сонливости Эпворта (ESS) [27, 28] и опроснику PSQI [29]. Максимальный балл шкалы ESS составляет 24, анкетированным предлагалось ответить на вопрос: «Насколько вероятно, что вы можете задремать или уснуть в ситуациях, описанных ниже, по сравнению с ощущением обычной усталости». На выбор представлялись варианты, которые оценивали полукваликативно: «никогда бы не заснул/не задремал» (0 баллов), «очень небольшая вероятность за-

снуть или задремать» (1 балл), «вероятно, засну или задремлю» (2 балла), «большая вероятность заснуть или задремать» (3 балла). Дневная сонливость при 0–5 баллах оценивалась как низкая (норма), при 6–10 баллах — как высокая (норма), при 11–12 баллах — как легкая чрезмерная, при 13–15 баллах — как умеренная чрезмерная, а при 16–24 баллах — как чрезмерная тяжелая. Опросник **PSQI** состоит из 24 пунктов, которые помогают оценить субъективное качество сна, латентность сна, длительность сна, субъективное восприятие достаточности количества сна, нарушения сна, использование снотворных медикаментов, нарушение дневного функционирования. Оценка боли проводилась по ВАШ.

Пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в одну из 3 групп: больные 1-й группы получали препарат НОВЕМА Найт (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), включающий 220 мг напроксена натрия и 25 мг дифенгидрамина; 2-й группы — препарат Налгезин (АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) — 275 мг напроксена натрия; 3-й группы — препарат Мигренол ПМ («Контракт Фармакал Корпорейшн», США) — 500 мг парацетамола и 25 мг дифенгидрамина. Препараты принимались по 2 таблетки вечером перед сном в течение 3 дней; кроме того, все пациенты в первой половине дня принимали 1 таблетку напроксена натрия 275 мг (Налгезин, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) в качестве препарата фоновой терапии. Пациенты получали от врача-исследователя по одной упаковке препарата исследования и препаратов сравнения (по 6 таблеток в упаковке)

с маркировкой «для клинических исследований», препарата Налгезин, и дополнительное обезболивающее средство (ДОС) — парацетамол. В случае недостаточного обезболивающего действия допускался прием ДОС парацетамол, 500 мг, (1 таблетка на ночь). Вся сопутствующая терапия назначалась и корректировалась по усмотрению лечащего врача, за исключением препаратов, которые могли затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных.

Исследование включало три периода (**рис. 1**): скрининг длительностью до 3 дней (визит 1), период применения препаратов длительностью 3 дня (визиты 2 и 3) и период последующего наблюдения длительностью 6 ± 2 дня (телефонный звонок). Визиты 1 и 2 могли проводиться в один день.

С 1 по 3-й дни терапии (между визитами 1 и 2) пациенты самостоятельно заполняли Дневник пациента, в котором отмечали время приема препаратов исследования, заполняли шкалы, характеризующие качество сна и болевой синдром.

Эффективность терапии определялась для популяции по назначенному лечению (**Intention-to-treat analysis, ITT**) и в группе полностью закончивших исследование пациентов (**per protocol, PP**). Объективную оценку ночного сна проводили с помощью автоматизированного устройства в 1-е сутки терапии. Актиграфию проводили с применением наручного актиграфа **GENEActiv** («Activinsights Ltd», Великобритания). Пациенты получали актиграф от врача-исследователя, его рекомендовалось носить на запястье преобладающей руки в течение всего периода исследова-

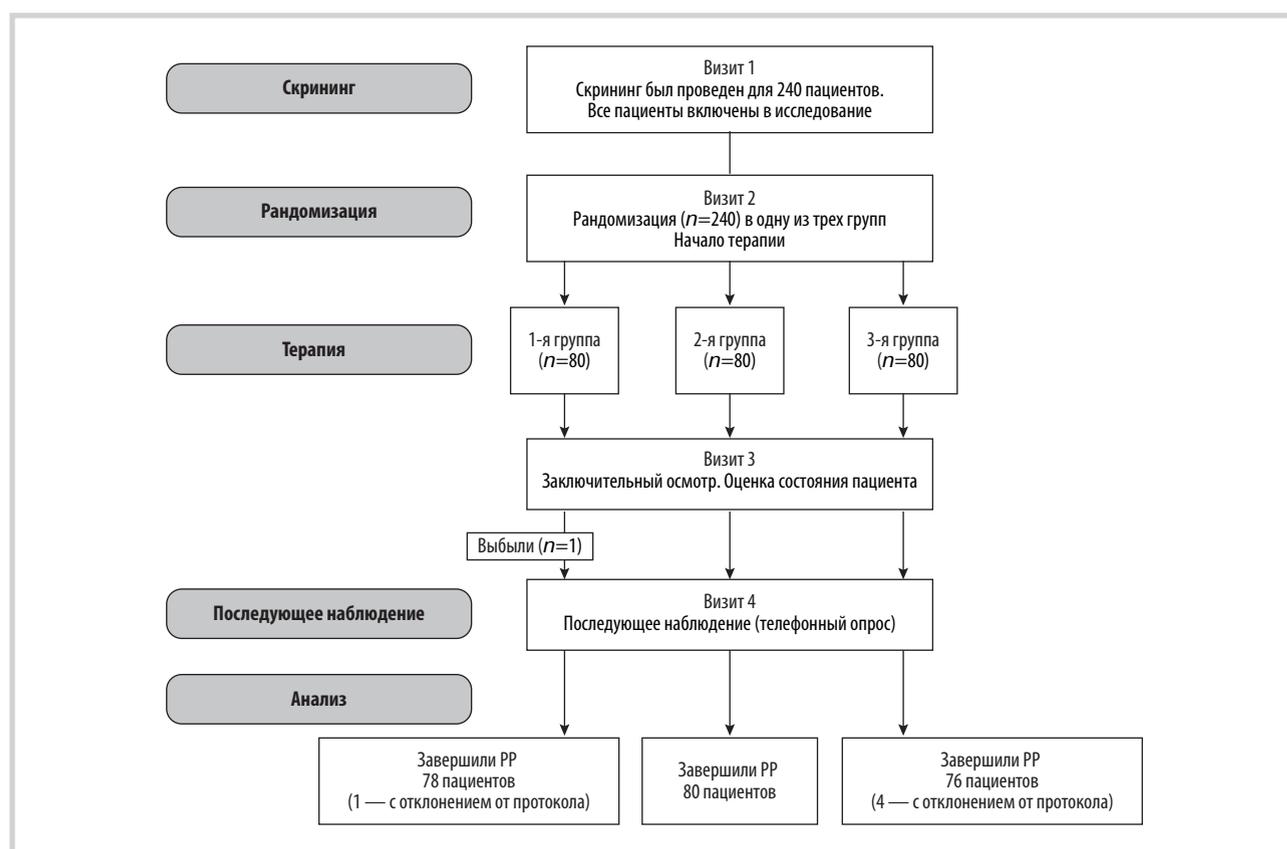


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

ния, снимая его только на время принятия душа или купания. Начало сна определялось как первый зарегистрированный случай сна, происходящий после приема исследуемого препарата или препаратов сравнения. Время отхода ко сну зависело от привычек сна пациентов. Участникам исследования рекомендовали следующий режим (фиксированное время нахождения в постели 10 ч): с 21:00 вечера до 07:00 утра. Ночное пробуждение определялось как переход от сна к бодрствованию после начала сна (после 21:00 до 07:00). Основным критерием эффективности явился показатель **WASO** (**Wake after sleep onset** — общее время бодрствования после наступления сна), характеризующий продолжительность между фиксированным временем нахождения в постели (600 мин) и временем сна (в мин), которое оценивалось по данным актиграфии ночного сна. Нулевой момент был принят как момент времени приема исследуемых препаратов (перед сном).

В качестве дополнительных критериев эффективности терапии оценивали продолжительность латентного периода ночного сна (**Sleep latency, SL**, задержка сна), общее время сна (**Total sleep time, TST**), эффективность сна (**Sleep efficiency, SE**) и динамику показателей качества и характеристик сна, которые также фиксировали с помощью наручного актиграфа.

Субъективную оценку сна проводили с применением опросника **PSQI** и Анкеты бальной оценки характеристик сна [30], позволяющих оценить качество сна по следующим критериям: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения. Для каждого критерия пациент выбирал из 5 подходящих ответов, которым были присвоены баллы от 5 до 1. Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов. Как было показано в проведенных исследованиях, нормой является сумма >22 баллов, при значениях 19—21 балл результат оценивается как пограничный, а показатель <19 баллов свидетельствует о наличии инсомнии.

Оценку качества жизни пациента проводили по опроснику **EQ-5D** [31], который состоит из 2 частей: первая часть представляла 5 разделов (Подвижность, Уход за собой, Привычная повседневная деятельность, Боль/Дискомфорт, Тревога/Депрессия), которые позволяют: описать проблемы, связанные с возможностью перемещения пациента в пространстве, ухода за собой, выполнения привычной повседневной деятельности; оценить способность выполнения пациентом работы, в том числе по дому, учебе, его участие в делах семьи, проведении досуга, учебы; определить наличие боли или дискомфорта, а также индивидуальных психологических проблем. Каждый раздел оценивался по 3 уровням в зависимости от степени выраженности расстройств: 1 — нет нарушений, 2 — есть умеренные нарушения, 3 — есть выраженные нарушения. Выраженность нарушений оценивалась по каждому из 5 разделов и представлялась в виде индивидуального профиля качества жизни **EQ-5D**. Вторая часть опросника — **ВАШ** — «Термометр здоровья»: 20-сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой «0» означает самое плохое, а «100» — самое хорошее состояние здоровья.

Оценку болевого синдрома проводили по **ВАШ** [32], 4-бальной вербальной шкале оценки боли (**VRS**), 5-бальной категориальной шкале облегчения боли.

На визите 1 всем пациентам проводили физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (АД, ЧСС,

ЧДД), клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ мочи на β -ХГЧ (только для женщин). На визите 2 — физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД), анализ мочи на β -ХГЧ (только для женщин). На визите 3 — физикальный осмотр, оценку жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД) (**табл. 1**). Регистрация сопутствующей терапии осуществлялась на визитах 1—4. Регистрация нежелательных явлений (НЯ) проводилась на визитах 2—4. На 10 ± 2 -й день посредством телефонного опроса регистрировали сопутствующую терапию, а также проявления НЯ с указанием степени выраженности, степени связи с исследуемым препаратом.

Основная исследовательская гипотеза состоит в том, что комбинация напроксен натрия/дифенгидрамин (1-я группа) превышает по своей эффективности по снижению **WASO** действие монопрепарата напроксен натрия (2-я группа). Расчет необходимой численности проведен для уровня значимости 0,05 и мощности исследования 80%. Для расчета размера выборки использовали **Two-Sample T-Tests Allowing Unequal Variance**. Число рандомизированных пациентов в исследовании должно было составить 240 (по 80 в каждой группе).

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом простой рандомизации. Соответствующий рандомизационный список был создан в статистической программе **MS Excel** с помощью генератора случайных чисел для каждого центра.

Статистические методы. Оцениваемые показатели представлены в зависимости от вида распределения данных (среднее значение и стандартное отклонение или среднее значение с 95% ДИ, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, квартили). Выбор параметрических или непараметрических критериев определялся результатами критерия Колмогорова—Смирнова. Сравнение качественных показателей между группами терапии проведено с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в группах терапии использован *t*-тест Стьюдента для независимых совокупностей или **U**-критерий Манна—Уитни. Уровень значимости принят за 5%.

Результаты

Всего в исследование были включены 240 пациентов (по 80 в каждой группе): 97 мужчин и 143 женщины, средний возраст составил $42,6 \pm 11,8$ года. Один пациент выбыл из 1-й группы в связи с развитием НЯ после приема препарата фоновой терапии; 1 пациент завершил исследование с отклонением от протокола — в день 4 принял 1 таблетку фоновой терапии. В 3-й группе 4 пациента завершили исследование с отклонением от протокола — вместо препарата сравнения приняли комбинированный препарат кофеин/парацетамол и были исключены из дальнейшего анализа.

Группы были сопоставимы по основным демографическим и витальным показателям. Отклонения лабораторных показателей от референсных значений (гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарная формула, аспарагиновая и аланиновая аминотрансферазы, прямой билирубин, общий билирубин, общий белок, глюкоза, креатинин, мочевины, натрий, калий, кальций) отсутствовали (**табл. 2**).

Таблица 1. Схема проведения процедур исследования

Table 1. Schedule of Assessments

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Телефонный опрос
Периоды	Скрининг	Период применения препаратов	Период последующего наблюдения	—
Процедуры/дни	–3..0	1	4	6±2
Получение информированного согласия	×			
Сбор анамнеза	×			
Сбор демографических данных	×			
Оценка критериев включения/невключения	×	×		
Рандомизация	×	×		
Физикальный осмотр	×	×	×	
Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД)	×	×	×	
Клинический анализ крови	×			
Биохимический анализ крови	×			
Общий анализ мочи	×			
Анализ мочи на β-ХГЧ (только для женщин)	×	×		
Оценка неврологического статуса	×		×	
Оценка по шкале ESS	×			
Оценка по опроснику PSQI	×		×	
Оценка по Анкете балльной оценки характеристик сна		×	×	
Оценка по опроснику EQ-5D		×	×	
Оценка по ВАШ	×	×	×	
Оценка по 4-балльной категориальной шкале боли		×	×	
Оценка по 5-балльной категориальной шкале облегчения боли		×	×	
Оценка эффективности терапии исследователем			×	
Оценка эффективности терапии пациентом			×	
Выдача/возврат препаратов			×	
Учет препаратов		×	×	
Выдача/возврат автоматизированного устройства для оценки сна		×	×	
Выдача Дневника пациента		×		
Возврат Дневника пациента			×	
Регистрация данных Дневника пациента			×	
Регистрация сопутствующей терапии	×	×	×	×
Регистрация НЯ/СНЯ		×	×	×

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, β-ХГЧ — β-хорионический гонадотропин человека.

Note. АД — blood pressure, ЧСС — heart rate, ЧДД — respiratory rate, β-ХГЧ — β-human chorionic gonadotropin.

Популяцию для анализа эффективности составили 235 пациентов. Общее время бодрствования после наступления сна в 1-й группе оказалось на 42 мин меньше, чем во 2-й ($p=0,02$), различия с 3-й группой были менее выражены (на 30 мин меньше, $p=0,09$). Значения показателя SL в 1-й группе оказались значительно меньше, чем во 2-й ($-32,4$ мин, $p=0,002$) и в 3-й ($-38,9$ мин, $p=0,003$) группах (рис. 2). Значение TST имело большую продолжительность в 1-й группе по сравнению со 2-й (на 41,9 мин, $p=0,017$) и с 3-й (на 29,6 мин, $p=0,09$) группами, SE была лучшей в 1-й группе и оказалась на 6,9%

меньше, чем во 2-й, и на 4,9% — чем в 3-й группе. В 1-й группе имела место более выраженная положительная динамика ($-2,8$ балла) оценки качества ночного сна по опроснику PSQI по сравнению со 2-й группой.

Значимых различий динамики показателей анкеты балльной оценки характеристик сна между группами не было, однако различия между 1-й и 3-й группами составили 0,9 балла ($p=0,0502$) (табл. 3).

В 1-й группе установлена более выраженная динамика интенсивности боли по ВАШ (рис. 3) и по 5-балльной

Таблица 2. Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, $M \pm SD$

Table 2. General characteristics of the groups of patients included in the study, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (n=79)	2-я группа (n=80)	3-я группа (n=76)
Возраст, годы	44,5±11,6	41,5±12,1	41,8±11,6
Шкала ESS, баллы	5,49±2,18	5,16±2,36	5,30±2,10
Опросник PSQI, баллы	8,82±2,27	8,38±1,89	7,74±1,68†
Боль, ВАШ, мм	49,37±11,70	47,98±11,09	46,60±13,05
Анкета балльной оценки характеристик сна, баллы	18,28±2,51	18,76±2,65	19,32±2,50†
Опросник EQ-5D, баллы	0,66±0,11	0,63±0,15	0,63±0,19
Оценка EQ-5D, часть 2, баллы	58,93±15,18	60,57±16,07	57,80±18,38
Шкала VRS, баллы	1,86±0,45	1,88±0,46	1,89±0,53
5-балльная категориальная шкала облегчения боли, баллы	0,06±0,37	0,03±0,16	0,12±0,33

Примечание. † — достоверность различий между 1-й и 3-й группами, *t*-тест Стьюдента, $p < 0,05$.

Note. † — reliability of differences 1 and 3 groups, Student's *t*-test, $p < 0.05$.

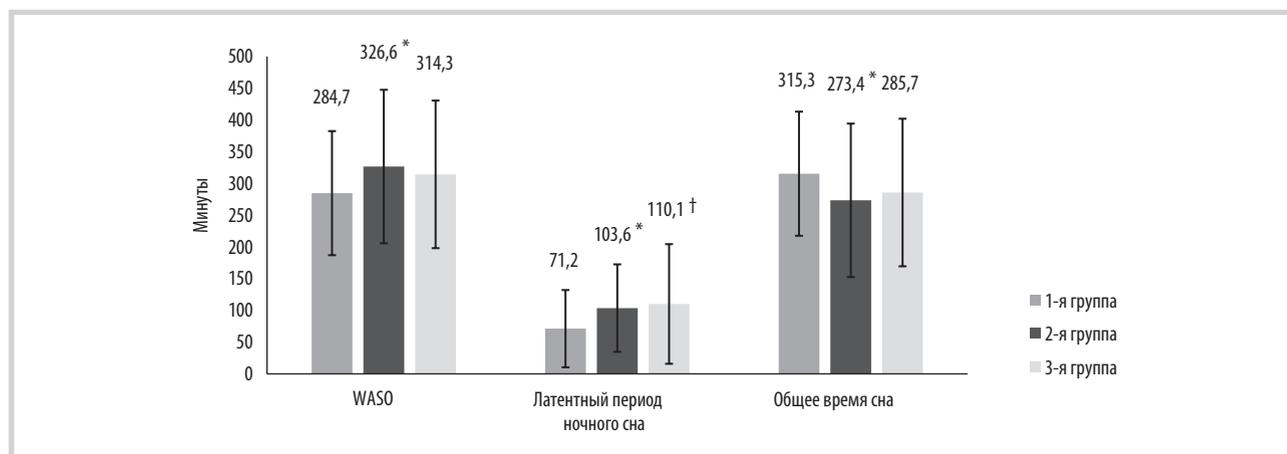


Рис. 2. Значения времени бодрствования после наступления сна, латентного периода и общего времени сна.

* — достоверность различий между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$), *t*-тест Стьюдента; † — достоверность различий между 1-й и 3-й группами ($p < 0,01$), *t*-тест Стьюдента.

Fig. 2. Values of awake time after sleep onset, latency period, and total sleep time.

* — reliability of differences between groups 1 and 2 ($p < 0.05$), Student's *t*-test; † — reliability of differences between groups 1 and 3 ($p < 0.01$), Student's *t*-test.

Таблица 3. Сравнение основных конечных точек и основных показателей сна между группами, $M \pm SD$

Table 3. Comparison of primary efficacy endpoints and main sleep measures between groups, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
SE, %	52,5±16,3	45,6±20,2*	47,6±19,4
Динамика по опроснику PSQI, баллы	-2,8±2,4	-1,6±1,7**	-2,1±1,7
Динамика оценки характеристик ночного сна по Анкете балльной оценки характеристик сна, баллы	3,2±2,9	2,4±3,1	2,3±2,5

Примечание. Достоверность различий между 1-й и 2-й группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, *t*-тест Стьюдента.

Note. Reliability of differences in 1 and 2 groups compared with the naproxen sodium 550 mg group: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, Student's *t*-test.

категориальной шкале облегчения боли (табл. 4). Различия по остальным исследуемым параметрам были статистически значимыми только в сравнении со 2-й группой (см. табл. 3).

Динамика показателей качества жизни по опроснику EQ-5D в 1-й группе значимо превосходила таковую

во 2-й группе. Различий данного параметра между 1-й и 3-й группами установлено не было.

Только одному пациенту 1-й группы потребовалось назначение ДОС после наступления сна (парацетамол, 1 таблетка 500 мг). За весь период наблюдения в данной группе ДОС потребовались 5 (6,33%) пациентам (табл. 5).

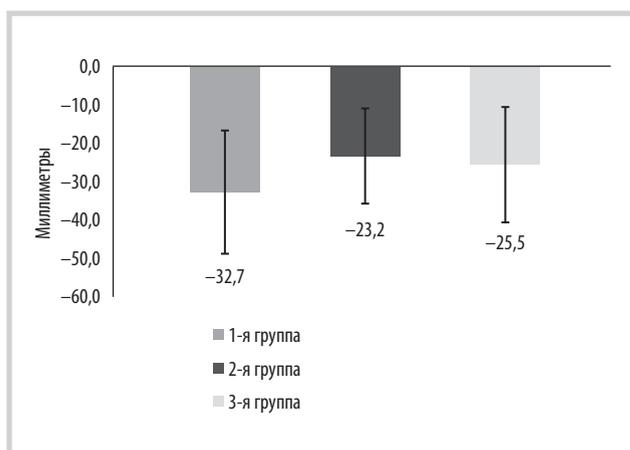


Рис. 3. Динамика оценки интенсивности боли по ВАШ у обследованных больных.

Fig. 3. Dynamics of pain intensity assessment according to VAS in the examined patients.

В 1-й группе наибольшая доля пациентов и исследователей оценили эффективность терапии как отличную (табл. 6).

В данном исследовании было зарегистрировано 3 НЯ у 3 пациентов (в 1-й группе), 2 из которых имели связь с применением лекарственного препарата. Популяцию для анализа безопасности составили 235 пациентов, завершивших исследование, и один — досрочно прекративший исследование в связи с развитием аллергической реакции (жжение во рту и покраснение лица) после приема препарата фоновой терапии. В исследовании не было выявлено серьезных НЯ (СНЯ). В 1-й группе отмечено одно НЯ со стороны нервной системы и одно — желудочно-кишечной системы. НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести, разрешились самостоятельно и не потребовали отмены проводимого лечения. Не выявлено статистически значимых различий и при межгрупповом сравнении значений жизненно важных показателей пациентов (АД, ЧСС, ЧДД, гематологические параметры, включая общий и биохимический анализы крови).

Таблица 4. Динамика показателей интенсивности боли и качества жизни, $M \pm SD$

Table 4. Comparison of pain intensity and quality of life, $M \pm SD$

Параметры, баллы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Динамика по шкале VRS	-1,11±0,64	-0,84±0,53**	-0,92±0,71
Динамика оценки облегчения боли по 5-балльной категориальной шкале облегчения боли	2,42±1,15	1,68±1,00***	1,86±1,21†
Динамика по опроснику EQ-5D, часть 1	0,19 (±0,13)	0,15±0,14*	0,20±0,21
Динамика по опроснику EQ-5D, часть 2	26,20 (±12,80)	20,10±12,90**	27,38±17,18

Примечание. Достоверность различий между 1-й и 2-й группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; † — достоверность различий между 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$), t -тест Стьюдента.

Note. Reliability of differences between groups 1 and 2: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; † — reliability of differences between groups 1 and 3 ($p < 0,05$), Student's t -test.

Таблица 5. Частота использования ДОС, n (%)

Table 5. Frequency of use of emergency therapy, n (%)

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Доля участников исследования, которым потребовалось применение ДОС до начала сна (1-е сутки терапии)	0 (0,0%)	5 (6,25%)	0 (0,0%)
Доля участников исследования, которым потребовалось применение ДОС после начала сна (1-е сутки терапии)	1 (1,27%)	3 (3,75%)	4 (5,26%)
Доля участников исследования, которым потребовалось применение ДОС за весь период терапии (дни 1—3)	5 (6,33%)	12 (15,00%)	6 (7,89%)

Таблица 6. Общая оценка эффективности терапии врачом и пациентом

Table 6. Overall assessment of therapy effectiveness by physician and patient

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Общая оценка эффективности терапии исследователем через 3 дня терапии (отличная оценка)	31 (55,4%)	6 (10,7%)*	19 (33,9%)*
Общая оценка эффективности терапии пациентом (отличная оценка)	35 (53,0%)	9 (13,6%)*	22 (33,3%)*

Примечание. * — $\chi^2 = 33,064$ при уровне значимости $p < 0,0001$.

Note. * — $\chi^2 = 33,064$ with a significance level of $p < 0,0001$.

Обсуждение

Инсомния — это патологическое состояние, которое часто лечится путем устранения провоцирующего фактора. В случае инсомнии, связанной с болью, применение анальгетиков может обеспечить быстрый терапевтический эффект. Показано аддитивное действие НПВП и снотворных средств в терапии инсомнии, связанной с умеренным болевым синдромом [33–35]. В ранних исследованиях препаратов, содержащих анальгетик и снотворное, в качестве первичной точки использовалось **TST**, которое не может выявить различия в улучшении значения **SL** или поддержания сна.

В настоящем исследовании нами была впервые показана эффективность комбинации напроксен натрия 440 мг/дифенгидрамин 50 мг у пациентов с острым болевым синдромом. В отношении общего времени бодрствования после наступления сна (**WASO**) указанная комбинация показала значимое снижение среднего времени по сравнению с больными, получавшими напроксен натрия 550 мг (-42 мин, $p=0,0174$). Аналогичные результаты были получены и в отношении других показателей сна, включая **SL**, **TST** и **SE**. Подобные результаты являются подтверждением гипотезы о значимом влиянии дифенгидрамина на поддержание сна.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Так, в сравнительном исследовании комбинации ибупрофен 400 мг/дифенгидрамин 50 мг с ибупрофеном 400 мг значение **TST**, измеряемое посредством актиграфии, в группе комбинированной терапии было значительно больше, чем в группе сравнения, а **WASO** — значительно короче. В отношении значения **SL** значимых отличий между группами не было [29]. Также ранее было показано, что **SL** оказался значительно короче при назначении комбинации парацетамола 1000 мг/дифенгидрамина 50 мг по сравнению с монотерапией [35]. В этих исследованиях продемонстрировано только общее увеличение **TST**, без уточнения, произошло это за счет снижения **SL** или поддержания сна. В более позднем исследовании эффективность комбинации напроксен натрия 440 мг/дифенгидрамин 50 мг в сравнении с входящими в комбинацию монокомпонентами у пациентов с послеоперационной зубной болью и инсомнией, вызванной 5-часовым опережением фазы сна (пациенты ложились спать на 5 ч раньше привычного), были учтены недоработки предыдущих исследований. Было показано, что по **WASO** комбинация превосходила монотерапию напроксеном, а по **SL** — дифенгидрамин [35].

Еще одной целью исследования было доказательство не меньшей эффективности комбинации напроксен натрия 440 мг/дифенгидрамин 50 мг по сравнению с парацетамол 1000 мг/дифенгидрамин 50 мг, что и было показано в отношении поддержания сна. Исследуемая комбинация сокращала продолжительность **WASO**, однако различия не имели статистической значимости. Применение изучаемой комбинации препаратов позволило сократить **SL** (на 38,9 мин по сравнению с комбинацией парацетамол 1000 мг/дифенгидрамин 50), что может быть объяснено более высокой анальгетической эффективностью напроксена по сравнению с парацетамолом [34, 35]. В пользу данного вывода также свидетельствуют результаты исследования, показавшего сокращение **LP** в группе напроксен натрия 440 мг/дифенгидрамин 50 мг по сравнению с дифенгидрамин 50 мг, что свидетельствует об аддитивном влиянии напроксена натрия на начальную фазу сна [35]. В пользу данной гипотезы также свидетельствует анализ результатов оценки боли в поясничном отделе спины. Динамика оценки интенсивности боли в 1-й группе была более выражена ($+7,2$ мм), чем в 3-й группе ($p=0,0048$). Аналогичные различия были получены и в отношении динамики оценки облегчения боли (2,4 балла против 1,9 балла; $p=0,0035$). Эти данные свидетельствуют в пользу большей эффективности напроксена натрия 440 мг по сравнению с парацетамолом 1000 мг у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали повышение возможности поддержания сна при назначении комбинации напроксен натрия 440 мг/дифенгидрамин 50 мг по сравнению с напроксеном натрия 550 мг и более высокую эффективность по снижению интенсивности боли. Ее применение показано у пациентов с нарушением сна, связанным с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины в фазе обострения.

Исследование проведено при спонсорской поддержке АО «ОТИСИФАРМ».

The study was carried out with the sponsorship of AO «OTISIPHARM».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(4):780-784. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201153>
2. Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders.
3. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 suppl):7-10.
4. Якупов Э.Я. Нарушения сна как междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2016;11:42-47. Yakupov EYa. Sleep disorders as an interdisciplinary problem. *Medical advice*. 2016;11:42-47. (In Russ.).
5. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Вторична ли вторичная инсомния? Возможности неспецифического лечения препаратами мелатонина. *Медицинский Совет*. 2014;18:51-57. Poluektov MG, Pchelina PV. Is secondary insomnia secondary? Non-specific treatment options with melatonin preparations. *Medical Council*. 2014;18:51-57. (In Russ.).

6. Виноградов Д.К., Доронина О.Б. Особенности нарушений сна у пациентов с хронической болью в спине. *Клиническая практика*. 2019;2:46-52.
Vinogradov DK, Doronina OB. Characteristics of Sleep disorders in Patients with Chronic Back pain. *J Clin Pract*. 2019;10(2):46-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract10246-52>
7. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. *Sleep*. 1999;22(suppl 2):347-353.
8. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
9. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):358-365. <https://doi.org/10.1002/acr.22459>
10. Bahouq H, Allali F, Rkain H, et al. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1277-1281. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2550-x>
11. Alsaadi SM, McAuley JH, Hush JM, Maher CG. Prevalence of sleep disturbance in patients with low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(5):737-743. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1661-x>
12. Kim SH, Sun JM, Yoon KB, et al. Risk factors associated with clinical insomnia in chronic low back pain: a retrospective analysis in a university hospital in Korea. *Korean J Pain*. 2015;28(2):137-143. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.2.137>
13. Kelly GA, Blake C, Power CK, et al. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011;27(2):169-181. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181f3bdd5>
14. Purushothaman B, Singh A, Lingutla K, et al. Prevalence of insomnia in patients with chronic back pain. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013;21(1):68-70. <https://doi.org/10.1177/230949901302100118>
15. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res*. 2007;16(1):85-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x>
16. Marin R, Cyhan T, Miklos W. Sleep disturbance in patients with chronic low back pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(5):430-435. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000214259.06380.79>
17. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(11):668-677. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318241e5de>
18. Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, et al. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*. 2001;92(3):381-388. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00282-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00282-2)
19. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29.
Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
20. Teutsch G, Mahler DL, Brown CR, et al. Hypnotic efficacy of diphenhydramine, methapyrilene, and pentobarbital. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(2):195-201. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975172195>
21. Rickels K, Morris RJ, Newman H, et al. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 1983;23(5-6):234-242. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02730.x>
22. 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.
23. Morin CM, Koetter U, Bastien C, et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005;28(11):1465-1471.
24. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2016;2:41-51.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
26. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Ссылка активна на 30.11.22.
Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdoravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2020. Accessed: 30.11.22. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaia-gipertenziia-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>
27. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
28. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. *Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы*. М.: Эйдос Медиа; 2005.
Levin YaI, Kovrov GV, Poluektov MG. *Insomnia: modern diagnostic and therapeutic approaches*. М.: Eidos Media; 2005. (In Russ.).
29. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):351-355.
Akulova AI, Gaydukova IZ, Rebrov AP. validation of the EQ-5D-5L version In Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):351-355. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-351-355>
30. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107-112.
Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateyeva TG. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(3):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>
31. Advil PM Summary Basis of Approval — Medical Review. FDA, 21 December 2005. [Доступ 29.09.21. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021393s000_Advil_PM_MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021393s000_Advil_PM_MedR.pdf)
32. Aleve PM Summary Basis of Approval — Medical Review. FDA, 20 January 2014. [Доступ 29.09.21. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205352Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205352Orig1s000MedR.pdf)
33. Cooper S, Laurora I, Wang Y, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12669>
34. Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 1994;16(3):394-404.
35. Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Naproxen 500 mg bid versus acetaminophen 1000 mg qid: effect on swelling and other acute postoperative events after bilateral third molar surgery. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(8):849-858. <https://doi.org/10.1177/0091270003255361>

Поступила 22.11.2022

Received 22.11.2022

Принята к печати 01.12.2022

Accepted 01.12.2022