NAPROXEN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

РЕЗЮМЕ

NAPROXEN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

Ив. Миланов

Клиника по Неврология, СБАЛНП „Св. Наум“, Медицински Университет – София

Naproxen е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), с доказана терапевтична ефективност при остра и хронична болка. Има умерено противовъзпалително действие и не по-висок риск от гастроинтестинални странични ефекти в сравнение с класическите неселективни COX инхибитори. Аналгетичният ефект настъпва бързо – около 30 минути след перорален прием. Има по-дълъг полуживот, поради което се приема 2 пъти дневно. Naproxen и naproxen sodium имат еднаква фармакологична ефикасност.

Най-честите болкови синдроми в неврологичната практика са свързани с болки в гърба и главоболие. Naproxen се счита за класика в лечението на болката в гърба. Проучванията показват добро повлияване на острата и хроничната болка в гърба. Мигренните пристъпи са друга причина за остро настъпваща болка, която много често се лекува с НСПВС. Naproxen повлиява централната сензитизация настъпваща по време на мигренен пристъп, болката, гаденето, фотофобията и фонофобията. Добрият терапевтичен ефект е дал основание за създаване на комбинирана таблетка от sumatriptan и naproxen sodium за лечение на мигренен пристъп. Лекарствената комбинация е по-ефективна от прилагането само на един от медикаментите. Профилактичният прием на naproxen може да намали честотата на мигренните пристъпи. Епизодичното тензионно главоболие също се повлиява добре от naproxen.

Както селективните, така и неселективните COX-2 инхибитори повишават риска от остър миокарден

ABSTRACT

NAPROXEN FOR PAIN TREATMENT IN THE CLINICAL PRACTICE

I. Milanov

Neurological clinic, University Hospital „St. Naum“, Medical University of Sofia

Naproxen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with proofed therapeutic effectivity for acute and chronic pain. It has a moderate anti-inflammatory activity and not higher risk of gastrointestinal side effects as compared with the classical nonselective COX inhibitors. The analgesic effect is fast – around 30 minutes after per oral intake. The half-life is long, so it may be taken 2 times daily. Naproxen and naproxen sodium have equal pharmacological efficacy.

The most common pain syndromes in neurological practice are back pain and headache. Naproxen is a classical drug for treatment of back pain. There are publications for good effect on acute and chronic back pain. Migraine attacks are also reason for acute pain, frequently treated with NSAID. Naproxen reduces the central sensitization during the migraine attack, the pain, nausea, photophobia and phonophobia. The good therapeutic efficacy was reason for testing a combined tablet of sumatriptan and naproxen sodium for migraine attack. The combination is more effective than each of the drugs separately. Prophylactic use of naproxen may decrease the frequency of migraine attacks. Naproxen is also effective for treatment of episodic tension-type headache.

Both selective and nonselective COX-2 inhibitors increase the risk of acute myocardial infarction, but the degree of risk varies between different NSAID. Naproxen is the most safe NSAID for patients with cardiovascular risk factors, that's why it is a drug of first choice for these patients. There are no data that low doses naproxen impairs the antiaggregant effects of aspirin, in patients using it for prophylaxis of cerebrovascular disease. However, it is better to take naproxen 2 hours after aspirin intake. It is important to know that naproxen prolongs

инфаркт, но степента на риска варира между различните НСПВС. Naproxen е най-безопасният НСПВС при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори, поради което е медикамент на избор при тези пациенти. Няма данни naproxen в ниски дози да нарушава антиагрегантният ефект на aspirin, при пациенти, които го прилагат за профилактика на мозъчносъдова болест, но е желателно да се приема поне 2 часа след приема на aspirin. Трябва да се има в предвид, че naproxen удължава протромбиновото време и повишава риска от кървене при болни на антикоагулантна терапия.

В заключение naproxen е едно от най-добре проучените НСПВС в неврологичната практика за лечение на ноцицептивна болка при главоболие и болки в гърба. От друга страна медикамента е на първи избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори. При пациенти прилагащи профилактика с антиагреганти или антикоагуланти трябва да се прилага внимателно.

Ключови думи: naproxen, болки в гърба, мигрена, тензионно главоболие, кардиоваскуларни рискови фактори

the prothrombin time and increases the risk of bleeding in patients on anticoagulant therapy.

In conclusion naproxen is well studied NSAID in the neurological practice and is used for treatment of nociceptive pain in patients with headache and back pain. It is also a drug of first choice for patients with cardiovascular risk factors. It should be used with caution for patients using prophylaxis with antiaggregant or anticoagulants.

Key words: naproxen, back pain, migraine, tension-type headache, cardiovascular risk factors

Naproxen е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), което се прилага в клиничната практика от средата на 70те години и е с доказана терапевтична ефективност при остра (25) и хронична болка (29,50,51). Представлява дериват на пропионовата киселина, от същото семейство от което е ibuprofen (43). Потиска едновременно COX-1 и COX-2, но предимно COX-1. Поради тази причина има умерено противовъзпалително действие и не по-висок риск от гастроинтестинални странични ефекти в сравнение с класическите неселективни COX инхибитори (5). Аналгетичното му действие не се различава от това на другите НСПВС. Аналгетичният ефект настъпва бързо – около 30 минути след перорален прием, въпреки че достига пикова плазмена концентрация след 5 часа (5). Прилага се за лечение на артрит, мускулни болки и различни остри болкови синдроми (28,37,63). Има по-дълъг полуживот, поради което се приема 2 пъти дневно по 500 mg (3). Натриевата сол на naproxen (naproxen sodium) 550 mg е еквивалентна на 500 mg naproxen (47). Naproxen и naproxen sodium имат еднаква фармакологична ефикасност (47).

Най-честите болкови синдроми в неврологичната практика са свързани с болки в гърба и главоболие.

Болките в гърба засягат до 80% от населението, а заболяемостта е до 5% годишно (3). Болката не е свързана с неврологично увреждане при 85% от пациентите (2). За лечение на острата ноцицептивна болка в гърба са прилагани различни нестероидни противовъзпалителни средства (3). Проучванията с НСПВС при пациенти с болки в гърба са малко и повечето от тях са неконтролирани. Naproxen се счита за класика в лечението на болката в гърба (51,59). Поради тази причина проучванията на множество нови медикаменти за лечение на болка в гърба, включително и моноклонални антитела се сравняват с неговата ефективност (40). Проведените проучвания показват добро повлияване не само на ост-

рата (6), но и на хроничната (10) болка в гърба. Неговата ефективност е сравнима с тази на Ketorolac trometamol за лечение на умерена и силна болка (59). Наши проучвания показват бързо повлияване на спонтанните и предизвикани болки в гърба (до 3 дни) и ограничената подвижност, поради повлияване на повишения паравертебрален мускулен тонус (5).

Главоболието е най-честото оплакване, което пациентите съобщават при посещенията си при различни медицински специалисти (4). Първичните типове главоболие включват мигрената, тензионният тип главоболие и тригеминалните автономни цефалгии.

Мигренните пристъпи са друга причина за остро настъпваща болка, която много често се лекува с НСПВС (12). Въпреки че триптаните се считат за по-ефективни за лечение на мигренен пристъп, НСПВС се прилагат по-често, особено при леки и умерено тежки пристъпи (55).

Има данни, че naproxen повлиява централната сензитизация настъпваща по време на мигренен пристъп (36). Прилагането на naproxen 500 или 825 mg при пациенти с умерена или силна болка по време на мигренен пристъп показва ефективно повлияване на болката през първите два часа (43,55). Повлияват се и асоциираните симптоми – гадене, фотофобия и фонофобия. В друго проучване naproxen 750 mg също повлиява тежестта и продължителността на главоболието при мигренен пристъп, както и гаденето, фотофобията и замаяността (54). При необходимост може да се приеме допълнителна доза от 250 mg (54). Намалява и честотата на повръщането.

Добрият терапевтичен ефект на naproxen е дал основание за създаване на таблетка с фиксирана комбинация от sumatriptan 85 mg и naproxen sodium 500 mg за лечение на мигренен пристъп (42). Лекарствената комбинация е по-ефективна от прилагането само на sumatriptan или само naproxen при мигренен пристъп (24,65). Причината за това е въздействието върху различни механизми на мигренния пристъп (14). Комбинираната таблетка не предизвиква повече странични ефекти (42).

Има данни, че профилактичния прием на Naproxen може да намали честотата на мигренните пристъпи (45).

Епизодичното тензионно главоболие е най-често срещаното първично главоболие (53). Симптоматичното лечение на главоболието се провежда с НСПВС (13). Проведени са проучвания показващи еднаквата ефективност на ibuprofen 200 mg (53), naproxen 275 mg и ketoprofen 25 mg (26). От друга страна naproxen 375 mg е еднакво ефективен с paracetamol 1000 mg (60). Наши проучвания показват много добро повлияване на главоболието от еднократен прием на naproxen 500 mg (1).

Нестероидните противовъзпалителни средства са най-често използваните медикаменти за лечение на остра и хронична болка (27). Тяхното действие се базира на потискане на ензима циклооксигеназа (COX), като по този начин потискат синтеза на простагландини. Стандартните нестероидни медикаменти потискат едновременно COX-1 и COX-2. Потискането на COX-1 води до намалена тромбоцитна агрегация, дразнене на стомашната мукоза и нарушение на бъбречните функции (59). Ролята на COX-1 е свързана с поддържане на базалната биосинтеза на простаноиди (15), включително синтезата на простагландин (PG)-E2 от гастроинтестиналния тракт за осъществяване на гастропротекция от киселинността в стомаха и поддържане на гастроинтестиналната хомеостаза. COX-1 е свързана и с образуване на тромбоксан A2 (TXA2) от активираните в резултат на увреда тромбоцити (17,58). TXA2 предизвиква агрегация на тромбоцитите, вазоконстрикция и повишено съдово и сърдечно ремоделиране. Повишената ак-

тивност на ТХА2 повишава риска от кардиоваскуларни инциденти (34). Потискането на СОХ-1 намалява продукцията на ТХА2 и риска от кардиоваскуларни усложнения.

СОХ-2 е свързана с образуване на простаноиди в отговор на възпалителни медиатори (38,66) и с вазопротекция (58,61). СОХ-2 е свързана с образуване на простациклин PGI2, който има кардиопротективна роля, предизвиква вазодилатация и е инхибитор на тромбоцитната агрегация и адхезия (31,32,56). Тази активност се осъществява посредством индиректен антагонизъм на активността на ТХА2. Селективното потискане на СОХ-2 е свързано с аналгетичните и противовъзпалителни ефекти на медикаментите (23). За съжаление обаче селективното потискане на СОХ-2 въпреки че намалява гастроинтестиналните странични ефекти, е свързано с повишен риск от атеротромботични съдови усложнения (23). Причината е в нарушаване на баланса между протромботичния ТХА2 и противовъзпалителния PGI2, което нарушава кардиопротективния ефект на PGI2 (21).

Както селективните, така и неселективните СОХ-2 инхибитори повишават риска от остър миокарден инфаркт, но степента на риска варира между различните НСПВС (29,33,39,49,64). Различните НСПВС се различават не само по отношение на риска който носят за остър миокарден инфаркт, но и риска за инсулт и кървене (39). Рискът е два пъти по-висок при прием на селективни СОХ-2 инхибитори (30,39). Механизмите се свързват с нарушеният баланс между простациклин (PGI2) и тромбоксан А2, което повишава риска от тромбози. Някои от НСПВС могат да засилят или потиснат тромбоцитната агрегация посредством различни механизми и по този начин да увеличат или да намалят риска от тромботични или хеморагични усложнения (52). НСПВС могат да потиснат тромбоцитната агрегация посредством инхибиция на тромбоксана или чрез намаляване на възпалението (46,57). От друга страна те могат да засилят тромбоцитната агрегация посредством потискане синтезата на простациклин (48). Други автори не установяват връзка между селективните СОХ-2 инхибитори и повишеният риск от съдови усложнения, което предполага други механизми на въздействие (67). Почти всички прилагани в клиничната практика НСПВС, освен naproxen, водят до повишен риск от остър миокарден инфаркт (68). Рискът е повисок при прилагане на високи дози и при пациенти с коронарна сърдечна болест (68). Naproxen дори приложен във високи дози е единственият НСПВС, който няма функционална СОХ-2 селективност в тромбоцитите (18,19). СОХ-1 инхибицията, която предизвиква е достатъчно продължителна и интензивна за да предизвика потискане на тромбоцитите което може да отслаби страничните съдови ефекти на СОХ-2 инхибицията (7,19). За разлика от aspirin naproxen е възвратим инхибитор на СОХ-1 (7). Други проучвания също потвърждават, че naproxen е най-безопасният НСПВС при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори (23,67). Поради тази причина naproxen трябва да бъде медикамент на избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори (8,11,20,62).

Потискането на тромбоцитната агрегация е важен страничен ефект, като се има в предвид, че голяма част от пациентите са във възраст, която налага използване на антиагреганти за профилактика на мозъчносъдова болест. Най-често профилактиката се провежда с aspirin, който предизвиква продължително и невъзвратимо потискане на тромбоцитната агрегация, което продължава и след спирането на неговият прием. Това налага предпазливост при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства, които потискат тромбоцитната агрегация и удължават времето на кървене (35). Някои НСПВС намаляват антиагрегантните

свойства на aspirin, конкурирайки се директно за мястото на свързване на тромбоцитите с COX-1 (44). Naproxen взаимодейства с инхибиторния ефект на aspirin върху тромбоцитната COX-1 активност и нарушава неговата активност (16). Тези фармакодинамични взаимодействия нарушават протективните свойства на aspirin, което трябва да се има в предвид при пациенти провеждащи профилактика на мозъчносъдовата или сърдечносъдовата болест (16). Няма данни прилагането на naproxen в ниски дози да нарушава антиагрегантният ефект на aspirin, но е желателно aspirin да се приема поне 2 часа преди приема на naproxen (9). Трябва да се има в предвид че aspirin повишава екскрецията на naproxen.

При пациенти, които се налага да приемат едновременно антиагреганти и НСПВС се предпочита приема на clopidogrel (22,44). Clopidogrel обаче също взаимодейства с НСПВС по отношение на функцията на тромбоцитите и може да повиши риска от кървене (57).

Пероралните антикоагуланти навлязоха широко в клиничната практика за вторична профилактика на мозъчните инсулти при пациенти с определени индикации (41). Възможността за едновременно приложение на два медикамента (НСПВС и перорални антикоагуланти), които оказват въздействие върху хомеостазата налага изясняване на потенциалните взаимоотношения между тях (41). Rivaroxaban е перорален директен инхибитор на фактор Xa, прилаган често за превенция на тромбоемболични усложнения (41). Едновременното приложение на rivaroxaban и naproxen не води до поява на странични ефекти и не променя антитромботичните ефекти на rivaroxaban (41). Rivaroxaban не повлиява агрегацията на тромбоцитите и ефектите на naproxen върху тромбоцитите. Едновременния прием на двата медикамента няма адитивен ефект върху инхибицията на тромбоцитната агрегация. Rivaroxaban не удължава времето на кървене за разлика от naproxen, но едновременният прием на двата медикамента води до малко по-дълго време на кървене. При еднократни дневни дози rivaroxaban 10 mg дневно едновременният прием на naproxen не води до клинично значими усложнения. Все пак трябва да се има в предвид, че naproxen удължава протромбиновото време и повишава риска от кървене при болни на антикоагулантна терапия.

В заключение naproxen е едно от най-добре проучените НСПВС в неврологичната практика и се използва за лечение на ноцицептивна болка свързана с главоболие и болки в гърба. От друга страна медикамента е на първи избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори. При пациенти прилагащи профилактика с антиагреганти или антикоагуланти трябва да се прилага внимателно.

Адрес за кореспонденция:
Акад. проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.
МБАЛНП „Св. Наум“
Ул. „д-р Любен Русев“ № 1
1113 София
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова, Д., Миланов, И. Клинично и електромиографско изследване на ефективността на naproxen при болни с епизодично тензионен тип главоболие. Cephalgia, 2003, 5, 1, 32-36.
2. Миланов, И. Болка в неврологичната практика. Медицина и физкултура, София, 2009, 367 стр.
3. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. Cephalgia, 2015, 17, Suppl. 1, 64 стр.
4. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. Cephalgia, 2018, 20, Suppl. 1, 48 стр.
5. Миланов, И., Георгиев, Д., Кметска, К. Лечение на болки в кръста с naproxen. Cephalgia, 2002, 4, 1, 22 - 25.
6. Aghababian, R.V., Volturo, G.A., Heifetz, I.N. Comparison of diflusinal and naproxen in the management of acute low back strain. Clin. Ther., 1986, 9, Suppl. C, 47-51.

7. Angiolillo, D.J., Weisman, S.M. Clinical pharmacology and cardiovascular safety of naproxen. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2017, 17, 2, 97–107.
8. Antman, E.M., Bennett, J.S., Daugherty, A., Furberg, C., Roberts, H., Taubert, K.A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2007, 115, 1634–1642.
9. Anzellotti, P., Capone, M.L., Jeyam, A., Tacconelli, S., Bruno, A., Tontodonati, P., Di Francesco, L., Grossi, L., Renda, G., Merciaro, G., Di Gregorio, P., Price, T.S., Garcia Rodriguez, L.A., Patrignani, P. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. Arthritis Rheum., 2011, 63, 850–859.
10. Berry, H., Bloom, B., Hamilton, E.B., Swinson, D.R. Naproxen sodium, diflusinal, and placebo in the treatment of chronic back pain. Ann. Rheum. Dis., 1982, 41, 2, 129-132.
11. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S., Antman, E.M., Chan, F.K., Furberg, C.D., Johnson, D.A., Mahaffey, K.W., Quigley, E.M., American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical expert consensus documents. J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 52, 1502–1507.
12. Bigal, M.E., Serrano, D., Reed, M., Lipton, R.B. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology, 2008, 71, 8, 559–566.
13. Bozarov, A. Symptomatic treatment of tension-type headache. J. Clin. Med., 2009, 2, 3, 22-25.
14. Brandes, J.L., Kudrow, D., Stark, S.R., O'Carroll, C.P., Adelman, J.U., O'Donnell, F.J. Alexander, W.J., Spruill, S.E., Barrett, P.S., Lener, SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. JAMA, 2007, 297, 1443–1454.
15. Bruno, A., Tacconelli, S., Patrignani, P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2014, 114, 56–63.
16. Capone, M.L., Sciulli, M.G., Tacconelli, S., Grana, M., Ricciotti, E., Renda, G., Di Gregorio, P., Merciaro, G., Patrignani, P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Journal of the American College of Cardiology, 2005, 45, 8, 1295-1301.
17. Capone, M.L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M.G., Patrignani, P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82, 85–94.
18. Capone, M.L., Tacconelli, S., Rodriguez, L.G., Patrignani, P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. Pharmacol. Rep. 2010, 62, 530–535.
19. Capone, M.L., Tacconelli, S., Sciulli, M.G., Grana, M., Ricciotti, E., Minuz, P., Di Gregorio, P., Merciaro, G., Patrono, C., Patrignani, P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. Circulation, 2004, 109, 1468–1471.
20. Chan, F.K., Abraham, N.S., Scheiman, J.M., Laine, L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First international working party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. Am. J. Gastroenterol., 2008, 103, 2908–2918.
21. Cheng, J.W. Use of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular events. Ann. Pharmacother., 2006, 40, 1785–1796.
22. Couzin, J. Drug testing. Massive trial of Celebrex seeks to settle safety concerns. Science, 2005, 310, 5756, 1890–1891.
23. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2013, 382, 769–779.
24. Derosier, F.J., Lewis, D., Hershey, A.D., Winner, P.K., Pearlman, E., Rothner, A.D., Linder, S.L., Goodman, D.K., Jimenez, T.B., Granberry, W.K., Runken, M.C., Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. Pediatrics, 2012, 129, 1411-1420.
25. Derry, C., Derry, S., Moore, R.A., McQuay, H.J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 1.
26. Diamond, S., Freitag, F.G. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. Curr. Pain. Headache. Rep., 2001, 5, 472-478.
27. Eksterowicz, N., Quinlan-Cowell, A., Vanderveer, B., Menez, J. Acute pain management. In: Core Curriculum for Pain Management Nursing. 2nd ed. Dubuque, I.A. Kendall Hunt Professional, 2010, 343.
28. Essex, M.N., Behar, R., O'Connell, M.A., Brown, P.B. Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. International Journal of General Medicine, 2014, 7, 227–235.
29. Fioravanti, A., Storri, L., Di Martino, S., Bisogno, S., Oldani, V., Scotti, A., Marcolongo, R. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. Clinical Therapeutics, 2002, 24, 4, 504-519.
30. Fitzgerald, G.A. Coxibs and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 2004, 351, 1709-1711.
31. Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A. Biological basis for the

cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest., 2006, 116, 1, 4–15.
32. Hata, A.N., Breyer, R.M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. Pharmacol. Ther., 2004, 103, 147–166.
33. Hernández-Díaz, S., Varas-Lorenzo, C., García Rodríguez, L.A. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2006, 98, 266–274.
34. Hochberg, M.C., Altman, R.D., April, K.T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Wells, G., Tugwell, P., American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res, (Hoboken), 2012, 64, 4, 465–474.
35. Honig, S.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 165-172.
36. Jakubowski, M., Levy, D., Kainz, V., Zhang, X.C., Kosaras, B., Burstein, R. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. Neuroscience, 2007, 148, 2, 573–583.
37. Janssens, H.J.E.M., Janssen, M., van de Lisdonk, E.H., van Riel, P.L.C.M., van Weel, C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet, 2008, 371, 1854–1860.
38. Kean, W.F., Rainsford, K.D., Kean, I.R. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. Inflammopharmacology, 2008, 16, 53–75.
39. Kearney, P.M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J.R., Patrono, C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. BMJ, 2006, 332, 1302–1308.
40. Kivitz, A.J., Gimbel, J.S., Bramson, C., Nemeth, M.A., Keller, D.S., Brown, M.T., West, C.R., Verburg, K.M. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. Pain, 2013, 154, 7, 1009-1021.
41. Kubitza, D., Becka, M., Mueck, W., Zuehlsdorf, M., Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. British Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 63, 4, 469–476
42. Landy, S., White, J., Lener, S.E., McDonald, S.A. Fixed-dose sumatriptan/naproxen sodium compared with each monotherapy utilizing the novel composite endpoint of sustained pain-free/no adverse events. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2009, 2, 3, 135–141.
43. Law, S., Derry, S., Moore, R.A. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Review). The Cochrane Library 2013, 10.
44. Li, X., Fries, S., Li, R., Lawson, J.A., Propert, K.J., Diamond, S.L., Blair, I.A., FitzGerald, G.A., Grosser, T. Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2014, 111, 47, 16830–16835.
45. Lindegaard KF, Ovreli W, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double blind placebo-controlled cross-over study. Headache, 1980, 20, 96-98.
46. Masfeer, J.L., Needleman, P. Anti-inflammatories for cardiovascular disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 23, 12400–12401.
47. Mason, L., Edwards, J.E., Moore, R.A., McQuay, H.J. Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. BMC Anesthesiology 2003, 3:4
48. McAdam, B.F., Catella-Lawson, F., Mardini, I.A., Kapoor, S., Lawson, J.A., FitzGerald, G.A. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 272–277.
49. McGettigan, P., Henry, D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA, 2006, 296, 1633–1644.
50. Moore, R.A., Moore, O.A., Derry, S., Peloso, P.M., Gammaitoni, A.R., Wang, H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69, 2, 374–379.
51. Moore, R.A., Smugar, S.S., Wang, H., Peloso, P.M., Gammaitoni, A. Numbers-needed-to-treat analyses - do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. Pain, 2010, 151, 3, 592–597.
52. Nam, Y.H., Brensinger, C.M., Bilker, W.B., Leonard, C.E., Kasner, S.E., Grosser, T., Li, X., Hennessy, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. PLoS ONE, 2018, 13, 3, e0193800.
53. Nebe, J., Heier, M., Diener, H.C. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia, 1995, 15, 531.
54. Nestvold, K., Kloster, R., Partinen, M., Sulkava, R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. Cephalalgia, 1985, 5, 115-119.
55. Pardutz, A., Schoenen, J. NSAIDs in the acute treatment of migraine: a review of clinical and experimental data. Pharmaceuticals, 2010, 3, 1966-1987.
56. Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., Sostres, C., Lanas, A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory

drugs. Expert. Rev. Clin. Pharmacol., 2011, 4, 605–621.
57. Patrono, C., Collar, B., Dalen, J.E., FitzGerald, G.A., Fuster, V., Gent, M., Hirsh, J., Roth, G. Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest, 2001, 119, 39S–63S.
58. Patrono, C., Patrignani, P., García Rodríguez, L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. J. Clin. Invest., 2001, 108, 7–13.
59. Plapler, P.G. Scheinberg, M.A., Ecclissato, C.C., de Oliveira, M.F.B., Amazonas, R.B. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. Drug Design, Development and Therapy, 2016, 10, 1987–1993.
60. Prior, M.J., Cooper, K.M., May, L.G., Bowen, D.L. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia, 2002, 22, 740.
61. Rao, P., Knaus, E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J. Pharm. Pharm. Sci., 2008, 11, 2, 81s–110s.
62. Rostam, A., Moayyedi, P., Hunt, R., Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol. Ther., 2009, 29, 481–496.
63. Schnitzer, T.J., Hochberg, M.C., Marrero, C.E., Duquesroix, B., Frayssinet, H., Beekman, M. Efficacy and safety of naproxcinod in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. Semin. Arthritis Rheum., 2011, 40, 285-297.
64. Scott, P.A., Kingsley, G.H., Smith, C.M., Choy, E.H., Scott, D.L. Non-steroidal anti- inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66, 1296–1304.
65. Silberstein, S., McDonald, S.A., Goldstein, J., Aurora, S., Lener, S.E., White, J., Runken, M.C., Saiers, J., Derosier, F., Lipton, R.B. Sumatriptan/naproxen sodium for the acute treatment of probable migraine without aura: A randomized study. Cephalalgia, 2014, 34, 4, 268-279.
66. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Ann. Rev. Biochem., 2000, 69, 145–182.
67. Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., Hildebrand, P., Tschannen, B., Villiger, P.M., Egger, M., Juni, P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ, 2011, 342, c7086.
68. Varas-Lorenzo, C., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Castellsague, J., Salvo, F., Nicotra, F., Sturkenboom, M., Perez-Gutthann, S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. pharmacoepidemiology and drug safety. 2013, 22, 559–570.