

Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД



Табеева Г.Р.¹, Амелин А.В.², Ваганова Ю.С.², Ковальчук Н.А.³, Тринитатский Ю.В.⁴, Хайбуллина Д.Х.⁵, Байдина Т.В.⁶, Спирин Н.Н.⁷, Цукурова Л.А.⁸, Вольная Е.Д.⁹, Кошелева А.П.¹⁰, Соколова И.А.¹¹, Ляхова Е.А.¹²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ООО «Акушерство», Москва; ⁴Центр неврологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону; ⁵кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ⁶кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ⁷ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль; ⁸ООО «ДОКБРАИН», Краснодар; ⁹ЗАО «Юнимед-С», Москва; ¹⁰ООО «ЭрСи Медикал», Новосибирск; ¹¹ООО «Медис», Нижний Новгород; ¹²АО «Нижфарм», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8;

³Россия, 129626, Москва, просп. Мира, 102, стр. 23; ⁴Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170;

⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

⁷Россия, 150030, Ярославль, Суздальское шоссе, 39; ⁸Россия, 350049, Краснодар, ул. Бабушкина, 220;

⁹Россия, 119571, Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, 11, стр. А; ¹⁰Россия, 630005, Новосибирск, ул. Гоголя, 38; ¹¹Россия, 603070, Нижний Новгород, ул. Пролетарская, 3;

¹²Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 6, стр. 2

Фармакологическое лечение приступов головной боли напряжения (ГБН) предполагает выбор наиболее эффективного и безопасного анальгетика. Однако выбор препарата купирования ограничивается недостаточным числом доказательных исследований при этой форме головной боли (ГБ).

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) по сравнению с лорноксикамом (Ксефокам), напроксеном и ибупрофеном в купировании эпизодов ГБ у пациентов с частой эпизодической ГБН в рутинной практике.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) проспективное исследование РАПИД, проведенное в 10 клинических центрах Российской Федерации, были включены 400 взрослых пациентов (женщин — 74,5%, мужчин — 25,5%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст — 39,83±12,58 года) с частой эпизодической ГБН, которым в рутинной практике был назначен один из нестероидных противовоспалительных препаратов (Ксефокам и Ксефокам рапид, ибупрофен, напроксен). Оценивали число полностью купированных эпизодов ГБН; изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа дней с ГБ, среднего числа эпизодов ГБН в месяц, средней длительности эпизода ГБН, среднего балла по цифровой рейтинговой шкале; время от момента приема препарата до частичного и полного купирования эпизода ГБН; среднее число дней с приемом изучаемых препаратов; число пациентов, использующих НПВП 15 дней в месяц и чаще; число пациентов, принимающих дополнительные лекарственные препараты для купирования эпизодов ГБН; удовлетворенность пациентов назначенным лечением; число пациентов, прекративших прием препаратов; частоту нежелательных явлений на фоне терапии.

Результаты. Показана, в целом, высокая эффективность препаратов Ксефокам и Ксефокам рапид в купировании приступов ГБН. При этом полученные данные позволяют выделить некоторые приоритетные эффекты исследуемых препаратов. Так, препараты Ксефокам и Ксефокам рапид показали наибольшую эффективность в отношении полного купирования ГБ в течение 2 ч после приема. При этом Ксефокам рапид показал наибольшую эффективность среди всех групп в отношении полного купирования ГБ в первые 30 мин после приема. Также отмечено наибольшее снижение балла по цифровой рейтинговой шкале в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Кроме того, было зарегистрировано преимущество препаратов Ксефокам и Ксефокам рапид в отношении наименьшей потребности в дополнительных препаратах для купирования ГБ среди всех исследуемых групп, что может быть связано с быстрым наступлением обезболивающего действия и высоким профилем безопасности препаратов. Пациенты из группы препарата Ксефокам рапид чаще оценивали удовлетворенность терапией как отличную.

Заключение. Препарат Ксефокам рапид показал высокий профиль безопасности и отличную переносимость, с наименьшей частотой нежелательных явлений среди всех исследуемых групп.

Ключевые слова: головная боль напряжения; купирование приступа головной боли напряжения; нестероидные противовоспалительные препараты; лорноксикам; ибупрофен; напроксен; Ксефокам.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Амелин АВ, Ваганова ЮС, Ковальчук НА, Тринитатский ЮВ, Хайбуллина ДХ, Байдина ТВ, Спири́н НН, Цукурова ЛА, Вольная ЕД, Кошелева АП, Соколова ИА, Ляхова ЕА. Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):49–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-49-59

Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial

Tabeeva G.R.¹, Amelin A.V.², Vaganova Yu.S.², Kovalchuk N.A.³, Trinitatskiy Yu.V.⁴, Khaibullina D.Kh.⁵,

Baydina T.V.⁶, Spirin N.N.⁷, Tsukurova L.A.⁸, Volnaya E.D.⁹, Kosheleva A.P.¹⁰, Sokolova I.A.¹¹, Lyakhova E.A.¹²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov

First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³LLC “Akusherstvo”, Moscow;

⁴Center for Neurology “Rostov Regional Clinical hospital”, Rostov-on-Don; ⁵Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan;

⁶Department of Neurology and Medical Genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ⁷Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl; ⁸LLC “DOCBRAIN”, Krasnodar; ⁹CJSC “Unimed-S”, Moscow;

¹⁰LLC “RC Medical”, Novosibirsk; ¹¹LLC “Medis”, Nizhny Novgorod; ¹²Nizhfarm, Moscow

¹¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{26–8}8, L’va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ³¹⁰²102, Mira Prosp, Build. 23, Moscow 129626, Russia; ⁴¹⁷⁰170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015, Russia; ⁵³⁶36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

⁶²⁶26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ⁷³⁹39, Suzdalskoye Sh., Yaroslavl 150030, Russia; ⁸²²⁰220, Babushkina St., Krasnodar 350049, Russia; ^{911A}11A, 26 Bakinskih Komissarov St., Moscow 119571, Russia; ¹⁰³⁸38, Gogolya St., Novosibirsk 630005, Russia;

¹¹³13, Proletarskaya St., Nizhny Novgorod 603070, Russia; ¹²⁶6, Presnenskaya Emb., Build. 2, Moscow 123112, Russia

Pharmacological treatment of tension-type headache (TTH) attacks involves the selection of the most effective and safe analgesic. However, the choice of medication is limited by the insufficient number of evidence-based studies for this type of headache (HA).

Objective: to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of fast-release lornoxicam (Xefocam rapid) compared to standard lornoxicam (Xefocam), naproxen, and ibuprofen in relieving headache episodes in patients with frequent episodic TTH in routine clinical practice.

Material and methods. The multicenter, observational (non-interventional), prospective RAPID study was conducted in 10 clinical centers across the Russian Federation and included 400 adult patients (74.5% women, 25.5% men) aged 18 to 76 years (mean age: 39.83±12.58 years) with frequent episodic TTH who were prescribed one of the following NSAIDs in routine practice: Xefocam, Xefocam rapid, ibuprofen, or naproxen. The following outcomes were assessed: the number of completely relieved TTH episodes, changes from baseline in the mean number of headache days, mean number of TTH episodes per month, mean duration of TTH episodes, and mean pain intensity on a numerical rating scale, time from drug intake to partial and complete relief of a TTH episode, mean number of days with intake of the drugs in question, number of patients using NSAIDs ≥15 days per month, number of patients taking additional medications for TTH relief, patient satisfaction with the prescribed treatment, number of patients who discontinued treatment, and the frequency of adverse events during therapy.

Results. The study demonstrated overall high efficacy of Xefocam and Xefocam rapid in relieving TTH attacks. At the same time, the data obtained allow the identification of some priority effects of investigated drugs. Thus, Xefocam and Xefocam rapid showed the highest efficacy in achieving complete headache relief within 2 hours after intake. Moreover, Xefocam rapid was the most effective across all groups in achieving complete headache relief within the first 30 minutes. The greatest reduction in the numerical rating scale (NRS) score was also observed in the Xefocam rapid and Xefocam groups. In addition, Xefocam and Xefocam use demonstrated the lowest need for additional medications for pain relief among all groups, which may be related to the rapid onset of analgesic action and high safety profile of these drugs. Patients in the Xefocam rapid group more frequently rated their satisfaction with the therapy as excellent.

Conclusion. Xefocam rapid showed a high safety profile and excellent tolerability, with the lowest incidence of adverse events among all study groups.

Keywords: tension-type headache; relief of tension-type headache; non-steroidal anti-inflammatory drugs; lornoxicam; ibuprofen; naproxen; Xefocam.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Amelin AV, Vaganova YuS, Kovalchuk NA, Trinitatskiy YuV, Khaibullina DKh, Baydina TV, Spirin NN, Tsukurova LA, Volnaya ED, Kosheleva AP, Sokolova IA, Lyakhova EA. Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):49–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-49-59

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным неврологическим расстройством во всем мире [1]. По данным Global Burden of Disease (GBD), в 2017 г. в мире насчитывалось примерно 2,33 млрд человек с ГБН, причем распространенность ее в период с 1990 по 2017 г. увеличилась на 31,7% [2]. Предполагаемая распро-

страненность ГБН в течение 1 года в популяционных исследованиях варьирует от 10,8 до 86,6% [3].

ГБН — первичная головная боль (ГБ), которая характеризуется повторяющимися эпизодами цефалгий легкой или умеренной интенсивности. ГБ, как правило, двусторонняя, диффузная, хотя она может также возникать в области

лба, задних отделов головы и шеи. По характеру боль чаще описывается как давящая или сжимающая и обычно характеризуется отсутствием сопутствующих симптомов, таких как светобоязнь, фонофобия и тошнота. Диагностика ГБН основана на клинических критериях 3-го издания Международной классификации головной боли (МКГБ-3), которая подразделяет ГБН на три подтипа в зависимости от частоты ГБ: нечастая эпизодическая ГБН (ЭГБН; ГБ в течение в среднем менее 1 дня в месяц или менее 12 дней в год), частая ЭГБН (ГБ в течение 1–14 дней в месяц или более 12, но менее 180 дней в год) и хроническая ГБН (ХГБН; ГБ 15 и более дней в месяц или 180 и более дней в год) [4]. Эти различия важны, поскольку нечастая ЭГБН оказывает минимальное воздействие на людей и редко требует обращения за медицинской помощью, тогда как ХГБН связана со значительной инвалидизацией и часто трудно поддается лечению [2].

Терапевтические стратегии при ГБН должны носить мультимодальный характер и предполагают их адаптацию для каждого пациента; соответственно, они могут включать фармакотерапию, интервенционные методы, поведенческую терапию, физиотерапию и трудотерапию, физические упражнения, модификацию стиля жизни и управление стрессом [3]. Нечастую ЭГБН можно контролировать в первую очередь с помощью симптоматических фармакологических лекарственных средств (ЛС) и изменения образа жизни, но частая ЭГБН или ХГБН наряду с купированием приступов может потребовать профилактической фармакотерапии и/или поведенческих вмешательств [5, 6].

Проблемы обезболивания при ГБН

Фармакотерапия рекомендуется для пациента с ГБН, если немедикаментозная терапия оказывает ограниченный эффект [7]. Препараты для симптоматического облегчения обычно назначаются пациентам с ЭГБН и ХГБН, в то время как профилактические меры следует рассматривать для пациентов с частой ЭГБН и ХГБН [4, 5, 8]. Принятие решения о назначении ЛС требует учета формы и тяжести приступов ГБН, а также предпочтений пациентов. Известно, что 59% всех пациентов имеют нечастые эпизодические ГБН, однако в течение года 24–37% из них испытывают ГБ один раз в месяц или чаще, 10% – еженедельно [9, 10]. Эти пациенты нуждаются в постоянном обезболивании и обеспечении надежным анальгетиком [10].

Симптоматическая фармакологическая терапия при ЭГБН и ХГБН предполагает использование простых и комбинированных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7]. Эффективность простых анальгетиков имеет тенденцию к снижению с увеличением частоты ГБ [7]. У пациентов с хронической ГБН простые анальгетики обычно неэффективны и должны использоваться с осторожностью из-за риска лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ). Поэтому всегда следует рассматривать другие вмешательства, такие как немедикаментозное лечение и профилактическая фармакотерапия [7]. Большинство рандомизированных плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали, что ацетилсалициловая кислота в дозах 500 и 1000 мг и ацетаминофен 1000 мг эффективны в симптоматической терапии ГБН [7]. Часто используется сочетание анальгетиков с кофеином, кодеином, седативными средствами или транкви-

лизаторами, однако систематическое использование комбинированных анальгетиков сопряжено с риском зависимости, злоупотребления и хронизации ГБ с формированием ЛИГБ [8]. НПВП (например, ибупрофен в дозе 200–400 мг, напроксен натрия 375–550 мг, кетопрофен 25–50 мг и диклофенак калия 50–100 мг) также показали преимущества в купировании эпизодов ГБН по сравнению с плацебо [7]. При этом в сравнительных исследованиях сообщается, что НПВП в целом более эффективны, чем ацетаминофен и аспирин [7].

В клинической практике, между тем, проблема выбора эффективного анальгетика для купирования приступов ГБН связана во многом с недостаточным количеством доказательных исследований при этой форме ГБ по сравнению, например, с мигренью [11]. А персонализированный выбор симптоматического препарата является затруднительным из-за отсутствия сравнительных исследований, с чем связаны многочисленные расхождения относительно уровней доказательств и, соответственно, приоритетного положения ЛС в различных клинических рекомендациях по ГБН [11].

Важной проблемой интерпретации результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) при ГБН является неоптимальное использование различных параметров эффективности ЛС. Согласно рекомендациям Международного общества головной боли (International Headache Society, IHS), в качестве основного параметра эффективности рассматривается доля пациентов с полным обезболиванием через 2 ч после приема анальгетика (число пациентов, которых необходимо лечить; number needed to treat, NNT) [12]. В качестве вторичных параметров используются такие показатели, как доля пациентов со снижением уровня боли в различные временные интервалы (через 1, 2, 4 и 24 ч от момента приема ЛС), отличия интенсивности боли от исходного уровня в различные временные интервалы, динамика нарушений функционирования, использование дополнительного обезбоживания, постоянство эффектов в последовательных приступах, а также учет нежелательных явлений (НЯ) и предпочтений пациентов [12]. Использование вышеупомянутых параметров позволит повысить качество доказательств, в том числе в сравнительных исследованиях [11].

Известно, что при выборе стратегии купирования ГБ приоритетным является использование ЛС с наилучшей доказательной базой в РКИ. Хотя РКИ менее подвержены предвзятости, однако они могут предоставить только часть информации, которая необходима нам для принятия решений в повседневной медицинской практике [6]. В этом контексте исследования в реальной клинической практике, или наблюдательные исследования, предоставляют более обширную информацию, поскольку в них нет ограничений РКИ: нет жестких критериев включения или исключения, не исключается сопутствующая патология и сопутствующая терапия, имеется возможность изменения условий проведения исследования (продолжительность, дозирование, легкие приступы и др.). Кроме того, в исследованиях в реальной клинической практике не используется плацебо, а в качестве препаратов сравнения используются лучшие зарегистрированные варианты лечения. Таким образом, эти две категории исследований не конкурируют, а скорее дополняют друг друга.

В 2024 г. проведено многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) проспективное исследование сравнительной эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) в купировании эпизодов ГБН у пациентов в рутинной практике (РАПИД).

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) по сравнению с лорноксикамом (Ксефокам), напроксеном и ибупрофеном в купировании эпизодов ГБ у пациентов с частой ЭГБН в рутинной практике.

Материал и методы. Данное исследование представляло собой многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) проспективное исследование с первичным сбором данных. Исследование проведено в 10 клинических центрах Российской Федерации.

Изучаемая популяция. Исследование включало 400 взрослых пациентов обоего пола (женщин — 74,5%, мужчин — 25,5%) в возрасте от 18 до 76 лет. Средний возраст пациентов составлял $39,83 \pm 12,58$ года.

Основные критерии включения: включались пациенты с частой ЭГБН (частота эпизодов ГБН не реже 1 раза в неделю) согласно критериям МКГБ-3 2018 г.; решение о назначении терапии принималось врачом до включения пациента в исследование, не более чем за 7 дней).

Основные критерии не включения: противопоказания к приему изучаемых препаратов (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению); установленная гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препаратов; любые причины медицинского и иного характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании; беременность и период грудного вскармливания; вторичная ГБ (связанная с цереброваскулярной болезнью, травмой, артериальной гипертензией и т. д.); ХГБН (≥ 15 дней с ГБ в месяц на протяжении не менее 3 мес); наличие показаний к назначению или прием препаратов для профилактики ГБН (антидепрессантов и/или антиконвульсантов) на момент включения в исследование; ЛИГБ.

Описание медицинского вмешательства. В соответствии с назначенной рутинным образом терапией пациенты были разделены на четыре группы:

- группа 1 — 97 пациентов, принимавших Ксефокам рапид (таблетки);
- группа 2 — 98 пациентов, принимавших Ксефокам (таблетки);
- группа 3 — 101 пациент, принимавший напроксен (таблетки);
- группа 4 — 104 пациента, принимавших ибупрофен (таблетки).

Препараты напроксена и ибупрофена могли включать в себя зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты с различными торговыми наименованиями в лекарственной форме «таблетки» (включая таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с действующим веществом напроксен и ибупрофен, исключая комбинации. Режим дозирования определялся врачом индивидуально согласно инструкции по медицинскому применению препарата (средние терапевтические дозы).

Первичная конечная точка эффективности — число и доля (%) полностью купированных эпизодов ГБН через 2 ч после приема препарата (временные рамки: на протяжении всего исследования). **Вторичные конечные точки** включали: число и долю (%) полностью и частично купированных эпизодов ГБН через 30 мин, 1, 4, 6 ч после приема препарата; число и долю (%) пациентов с как минимум одним полностью и частично купированным эпизодом ГБН через 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата; изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа дней с ГБ, а также среднего числа эпизодов ГБН в месяц; изменение по сравнению с исходным уровнем средней длительности эпизода ГБН (в часах); изменение среднего балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) через 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата по сравнению со значением до приема; среднее (медианное) время от момента приема препарата до частичного купирования эпизода ГБН (снижение на 50% и более балла по ЦРШ по сравнению со значением до приема препарата) и до полного ($\geq 80\%$) купирования эпизода ГБН; среднее число дней с приемом изучаемых препаратов; число и долю (%) пациентов, использующих НПВП 15 и более дней в месяц; число и долю (%) пациентов с приемом дополнительных лекарственных препаратов для купирования эпизодов ГБН; удовлетворенность пациентов назначенным лечением; число и долю (%) пациентов, прекративших прием препаратов (самостоятельно или по рекомендации врача) с указанием причины; количество, частоту (%) и тип любых НЯ и нежелательных реакций (НР) у пациентов на фоне терапии.

Наблюдение за пациентами, график и процедуры визитов. Данные исследования были собраны во время трех визитов пациента в центр.

Во время визита 1 (визит включения) после решения о назначении терапии и получения согласия пациента на участие в исследовании собирались клинико-демографические данные, проводилось физикальное обследование (в соответствии с рутинной клинической практикой), врач опрашивал пациента согласно анкете ГБ (анкета включала в себя оценку числа эпизодов ГБН и числа дней с ГБ в месяц, а также длительность эпизода ГБН в среднем за последние 3 мес, предшествовавшие моменту включения пациента в исследование) и просил его отметить интенсивность ГБ в последнее время по ЦРШ, которая состояла из последовательного ряда чисел от 0 до 10, где «0» — отсутствие боли, а «10» — очень сильная боль. На этом визите пациенту выдавался дневник ГБ. Дневник необходимо было заполнять каждый раз при возникновении эпизода ГБН, отмечая для каждого эпизода следующую информацию: дата и время начала и окончания эпизода ГБН; интенсивность приступа ГБ по ЦРШ; факт приема лекарственных препаратов для купирования эпизода ГБН: да/нет. Также указывались название принятого препарата, его доза и лекарственная форма, количество принятых доз и путь применения. Пациента просили оценить и отметить в дневнике интенсивность боли по ЦРШ от 0 до 10 в точках 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата.

Визит 2 проводился приблизительно через 6 нед после визита 1 (6-я неделя ± 3 дня). В ходе визита проводилось физикальное обследование, оценивался заполненный пациентом дневник ГБ.

Характеристики ГБ и болезненность перикраниальных мышц при включении пациентов в исследование (визит 1)

Characteristics of HA and pericranial muscle tenderness at baseline (visit 1)

Характеристика	Группа				Все субъекты (n=400)	p-value
	ибупрофен (n=104)	Ксефокам (n=98)	Ксефокам рапид (n=97)	напроксен (n=101)		
Число эпизодов в месяц, M±SD	7,45 (2,42)	7,55 (2,36)	7,95 (2,78)	7,87 (2,57)	7,7 (2,54)	0,472*
Число дней с болью в месяц, M±SD	7,56 (2,55)	7,69 (2,42)	8,08 (2,71)	8,25 (3,07)	7,89 (2,71)	0,242*
Длительность ГБ, M±SD	6,36 (6,33)	6,71 (7,66)	7,1 (6,85)	7,54 (10,02)	6,92 (7,83)	0,782*
Интенсивность ГБ по ЦРШ, баллы, M±SD	5,57 (1,03)	5,5 (1,09)	5,72 (1,15)	5,52 (1,22)	5,58 (1,12)	0,526*
Болезненность перикраниальных мышц (n=400):						
да	58 (55,77)	51 (52,04)	63 (64,95)	50 (49,5)	222 (55,5)	0,144**
нет	46 (44,23)	47 (47,96)	34 (35,05)	51 (50,5)	178 (44,5)	

Примечание. * — непараметрический критерий Краскелла—Уоллиса; ** — критерий χ^2 Пирсона.

Визит 3 (финальный визит) проводился на 12-й неделе $\pm$ 3 дня. Аналогично проводилось физикальное обследование, оценивался заполненный пациентом дневник ГБ, регистрировались данные о приеме сопутствующих препаратов. Также во время данного визита пациента просили оценить его удовлетворенность назначенным лечением по 5-балльной шкале (шкала Лайкерта).

Статистический анализ. Анализ данных был проведен в программной среде RStudio (версии 2024.9.1.394) с использованием языка программирования R версии 4.4.2 (2024-10-31 ucrt). До проведения анализа данные, полученные из разных клинических центров, были объединены в общий набор данных. Пропущенные данные не замещались. Все анализы были проведены как по всей выборке, так и по каждой группе назначенного лечения (Ксефокам рапид, Ксефокам, напроксен или ибупрофен). Полная выборка для анализа (FAS) включала всех пациентов, подписавших информированное согласие, которые соответствуют критериям включения при отсутствии критериев невключения. Популяция для оценки безопасности и переносимости включает всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу изучаемого препарата. Для представления всех данных, собранных в ходе исследования, использовались методы описательной статистики. Для всех количественных показателей приведены число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, минимум, максимум, медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для всех качественных показателей приведены абсолютные частоты категорий и процентное значение каждой категории. Для сравнения групп по количественным переменным в случае нормального распределения целевой переменной во всех группах использовался дисперсионный анализ (ANOVA), иначе использовался непараметрический критерий Краскелла—Уоллиса. По категориальным переменным группы сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона в случае, если число субъектов во всех ячейках сводной таблицы составляло строго больше пяти, иначе использовался точный критерий Фишера.

Этические аспекты исследования: исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложен-

ными в Хельсинкской декларации [13], и другими применимыми нормативными актами, предусмотренными для проведения неинтервенционных и/или наблюдательных исследований [14–16]. Данное исследование являлось неинтервенционным. Решение о включении пациента в исследование было строго отделено от назначения изучаемой терапии. Лечение и наблюдение пациентов осуществлялись в рамках рутинной клинической практики. Перед началом исследования все документы исследования были одобрены Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола №04 от 01.03.2024), а также независимыми (локальными) этическими комитетами исследовательских центров.

Результаты. В общей сложности в исследование было включено 400 пациентов (подписали информированное согласие). Из них 398 (99,5%) пациентов завершили исследование согласно протоколу, и два пациента (0,5%) выбыли

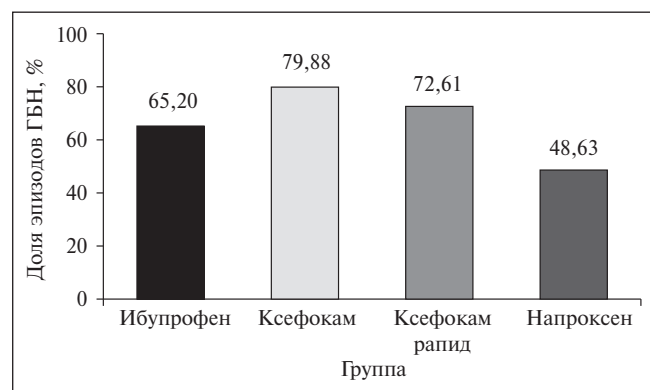


Рис. 1. Доля эпизодов ГБН, полностью купированных в течение 2 ч после приема препарата, %

Fig. 1. Proportion of TTH episodes completely relieved within 2 hours after drug intake, %

Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

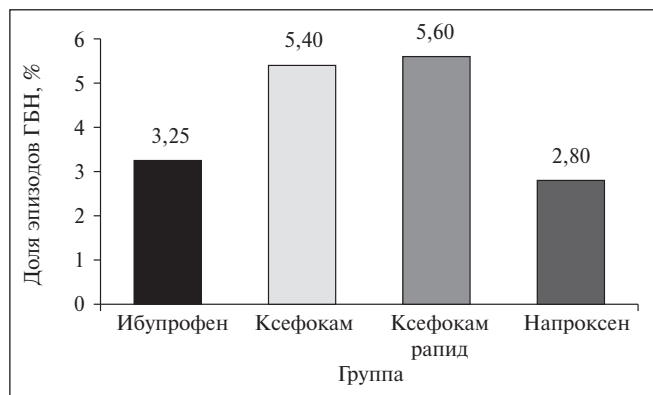


Рис. 2. Доля эпизодов ГБН, впервые полностью купированных через 30 мин после приема препарата, %
Fig. 2. Proportion of TTN episodes completely relieved within 30 minutes after drug intake for the first time, %

досрочно. Полная выборка для анализа эффективности и безопасности составила 400 пациентов.

В таблице представлены основные исходные характеристики ГБ включенных пациентов. Никаких статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Всего в исследовании было зарегистрировано 5592 эпизода ГБН, по поводу которых принимался один из назначенных врачом препаратов.

Частота купирования эпизодов ГБН после приема препаратов. Наибольшая доля полностью купированных в течение 2 ч эпизодов (первичная конечная точка) наблюда-

лась после приема препарата Ксефокам (1084/1357; 79,88%). Далее следовал препарат Ксефокам рапид: в течение 2 ч после его приема полностью купировались 957/1318 (72,61%) эпизодов.

В течение 2 ч после приема препаратов ибупрофена и напроксена полностью купировались 903/1385 (65,2%) и 745/1532 (48,63%) эпизодов соответственно. Таким образом, для этих препаратов отмечались меньшие по сравнению с препаратами Ксефокам и Ксефокам рапид общие доли полностью купированных эпизодов в течение 2 ч (рис. 1). Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$, критерий χ^2 Пирсона).

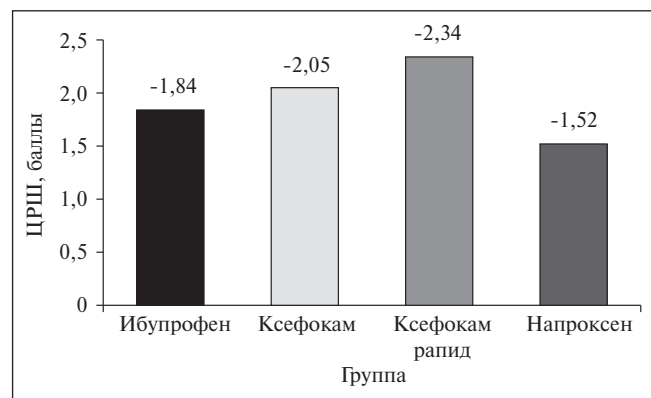


Рис. 4. Среднее снижение балла по ЦРШ через 30 мин после приема препарата
Fig. 4. Mean reduction in NRS score 30 minutes after drug intake

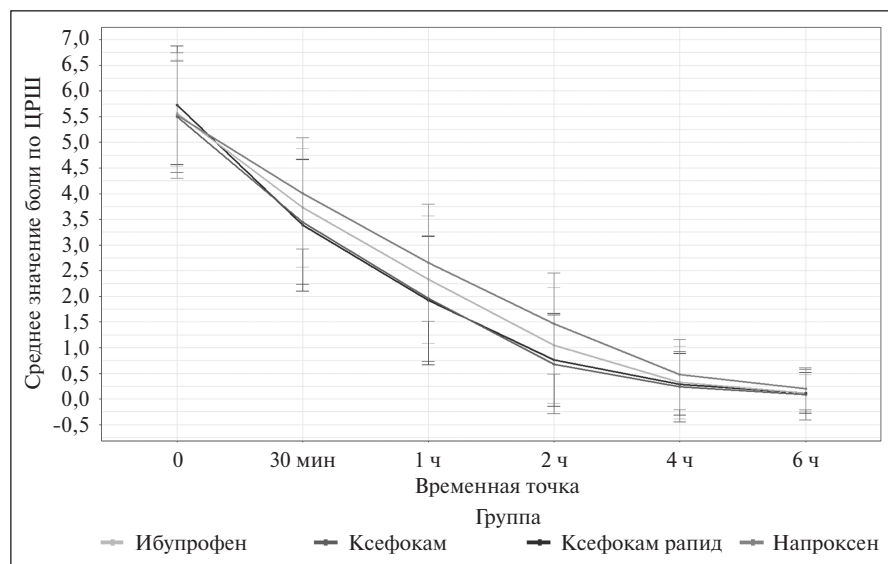


Рис. 3. Динамика среднего балла по ЦРШ в течение 6 ч после приема препаратов ибупрофен, Ксефокам, Ксефокам рапид или напроксен.

По оси X представлена временная точка, по оси Y – средние ($\pm$ SD) значения показателя в каждой группе (здесь и на рис. 5, 6)

Fig. 3. Dynamics of mean numerical rating scale (NRS) score within 6 hours after intake of ibuprofen, Xefocam, Xefocam rapid or naproxen.

X-axis shows time points; Y-axis shows mean ($\pm$ SD) values in each group (also applies to Fig. 5 and 6)

При этом наибольшая эффективность в первые 30 мин среди групп терапии наблюдалась после приема препарата Ксефокам рапид; доля полностью купированных эпизодов ГБН в этой точке составила 5,60% (рис. 2).

Наибольшие среди исследуемых групп совокупные доли полностью купированных эпизодов наблюдались в течение 1, 4 и 6 ч после приема препарата Ксефокам – 475 (35%), 1262 (93%) и 1333 (98,23%) эпизодов соответственно. Далее следовал препарат Ксефокам рапид (331/1318; 25,11% эпизодов). Различия между группами терапии в отношении частоты полного купирования эпизодов к моментам времени 30 мин и 1 ч после приема препарата были статистически значимы (все $p < 0,001$, критерий χ^2 Пирсона).

Динамика интенсивности эпизода ГБН по ЦРШ после приема препаратов.

При оценке динамики интенсивности эпизода ГБН по ЦРШ в течение 6 ч после приема назначенных препаратов статистически значимые различия между группами в изменении среднего

балла ЦРШ по сравнению с исходным были продемонстрированы через 30 мин, 1 и 2 ч после приема препарата (все $p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса; рис. 3).

Среднее снижение балла по ЦРШ через 30 мин после приема препарата было статистически значимо выше в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группами ибупрофена и напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки). Так, через 30 мин в группе препарата Ксефокам рапид среднее снижение балла по ЦРШ составило -2,34 (95% ДИ от -2,59 до -2,09) балла (рис. 4).

Среднее снижение балла по ЦРШ через 1 ч также было максимальным в группе Ксефокам рапид и составило -3,8 (95% ДИ от -4,08 до -3,53) балла, далее следовал Ксефокам — среднее снижение интенсивности ГБ составило -3,54 (95% ДИ от -3,88 до -3,21) балла. В группе ибупрофена среднее снижение составило -3,24 (95% ДИ от -3,53 до -2,94) балла, а в группе напроксена среднее снижение составило -2,87 (95% ДИ от -3,16 до -2,58) балла. Статистически значимо выше было среднее снижение балла по ЦРШ в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группами ибупрофена и напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки).

Аналогично среднее снижение балла по ЦРШ через 2 ч после приема препарата было статистически значимо выше в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группой напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки).

Таким образом, анализ динамики интенсивности ГБ в течение первых 2 ч после приема препаратов показал наибольшее снижение балла по ЦРШ в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Полученные данные указывают на высокую эффективность лорноксикама в начальный период после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном ($p < 0,001$).

Средняя длительность наступления полного и частичного (по крайней мере на 50%) обезболивающего эффекта. Частичное купирование эпизода ГБН после приема препарата Ксефокам рапид наступало в среднем через 1,09 (95% ДИ 0,95–1,12) ч. Скорость наступления частичного купирования была статистически значимо выше, чем в группах ибупрофена и напроксена ($p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса, множественные сравнения, тест Тьюки).

Полное купирование эпизода ГБН после приема препарата Ксефокам рапид наступало в среднем через 2,21 (95% ДИ 1,97–2,46) ч. Скорость наступления полного купирования была статистически значимо выше, чем таковая в группе напроксена ($p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса, множественные сравнения, тест Тьюки).

Изменение среднего числа эпизодов ГБН в месяц. На исходном уровне (см. таблицу) группы были сопоставимы по показателю среднего числа эпизодов ГБН в месяц ($p = 0,472$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса).

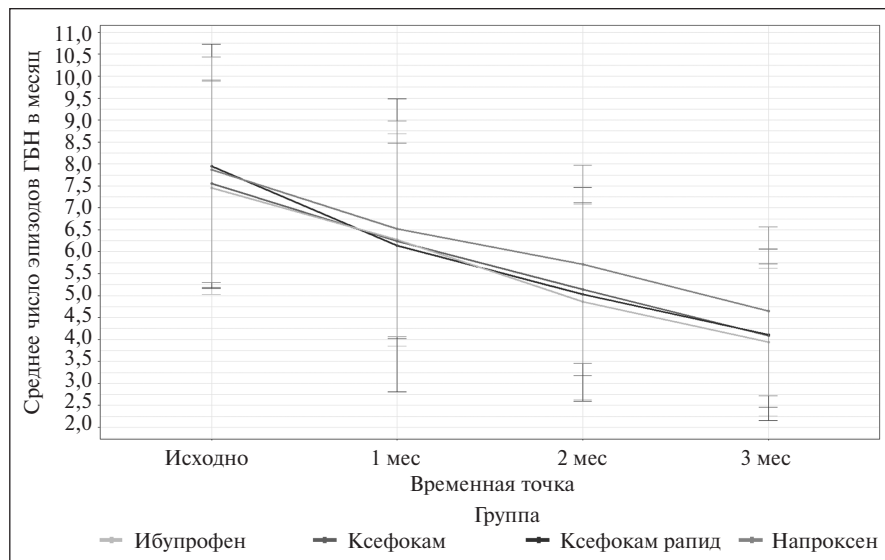


Рис. 5. Изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа эпизодов ГБН в месяц в течение 3 мес терапии

Fig. 5. Change against the baseline in the mean number of TTH episodes per month over 3 months of therapy

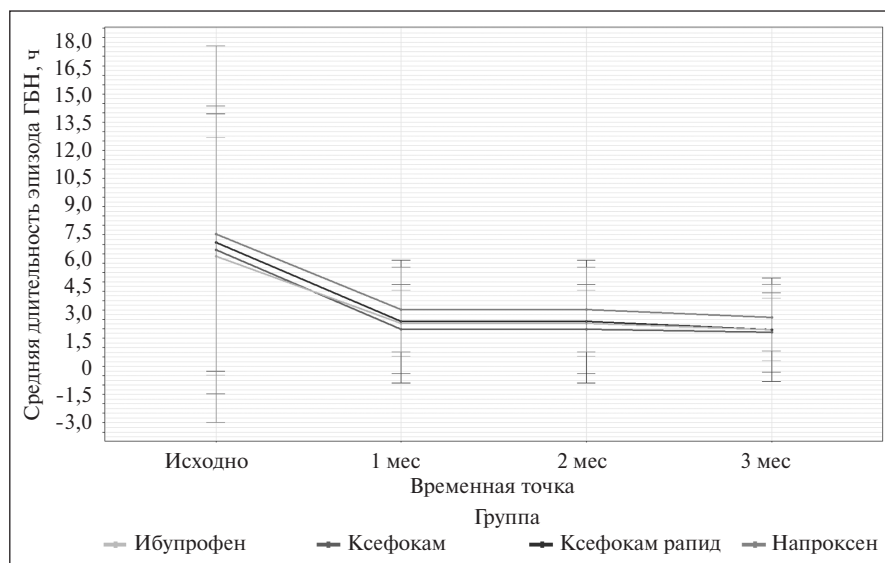


Рис. 6. Изменение по сравнению с исходным уровнем средней длительности эпизода ГБН (в часах) в течение 3 мес терапии

Fig. 6. Change against the baseline in the mean duration of TTH episodes (in hours) over 3 months of therapy

На 3-й месяц терапии в группах Ксефокам, Ксефокам рапид и ибупрофен число эпизодов ГБН в месяц уменьшилось в 2 раза (рис. 5).

Изменение средней длительности эпизода ГБН (в часах). Средняя длительность эпизода ГБН на момент включения составила 6,92 ч без значимых различий между группами ($p=0,782$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса). На 3-й месяц данное значение составило 2,44; 2,3; 3,09 и 2,46 ч в группах терапии препаратами Ксефокам рапид, Ксефокам, напроксен и ибупрофен соответственно. Различия между группами терапии были статистически значимыми ($p<0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса); при множественном сравнении групп методом Тьюки статистически значимые различия наблюдались для всех препаратов по сравнению с напроксеном.

Наименьшая средняя длительность эпизода на 3-й месяц терапии наблюдалась в группе препарата Ксефокам (2,3 ч; рис. 6).

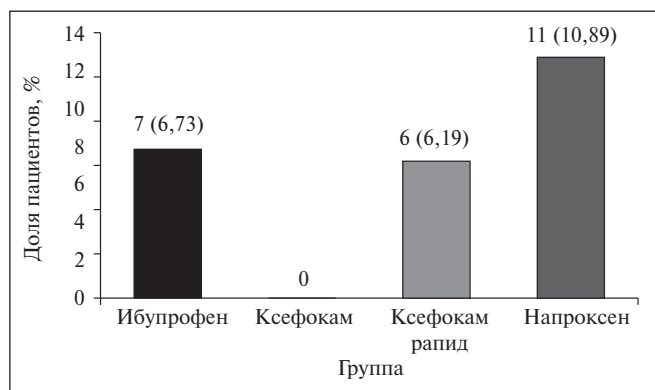


Рис. 7. Число пациентов, принимавших дополнительные лекарственные препараты для купирования эпизодов ГБН, n (%)

Fig. 7. Number of patients who used additional medications to relieve TTH episodes, n (%)

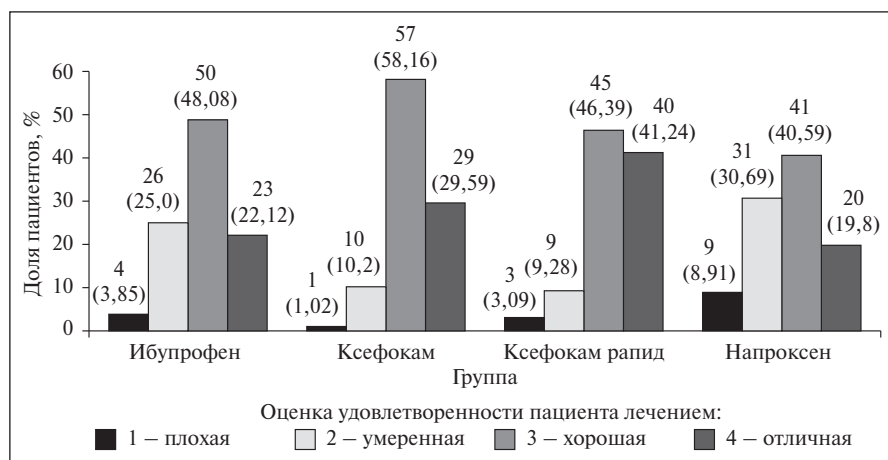


Рис. 8. Удовлетворенность пациентов назначенным лечением (шкала Лайкерта) во время визита 3 (12-я неделя $\pm$ 3 дня), n (%)

Fig. 8. Patient satisfaction with prescribed treatment (Likert scale) at visit 3 (week 12 $\pm$ 3 days), n (%)

Число и доля (%) пациентов с приемом дополнительных лекарственных препаратов для купирования эпизодов ГБН. Всего 24/400 (6%) пациентов принимали какой-либо другой препарат в дополнение к назначенному лечению по поводу как минимум одного эпизода ГБН. Наименьшая доля пациентов, принимавших дополнительные препараты, была выявлена в группе Ксефокам (0%), а наибольшая – в группе напроксена (10,89%; рис. 7). Различия между группами были статистически значимыми ($p=0,004$, точный критерий Фишера).

Удовлетворенность пациентов назначенным лечением. Из 398 пациентов, у которых была проведена оценка удовлетворенности терапией во время визита 3, 17 (4,27%) пациентов оценили свою удовлетворенность как плохую, 76 (19,1%) – как умеренную, 193 (48,49%) – как хорошую, 112 (28,14%) – как отличную. Различия между группами были статистически значимыми ($p<0,001$, точный критерий Фишера). Пациенты из группы напроксена чаще сообщали о плохой или умеренной удовлетворенности – 9/101 (8,91%) и 31/101 (30,69%) пациентов соответственно. Пациенты из группы препарата Ксефокам чаще оценивали удовлетворенность как хорошую – 57 из 98 (58,76%) пациентов, а отличную удовлетворенность чаще отмечали в группе препарата Ксефокам рапид – 40/97 (41,24%) пациентов (рис. 8).

Оценка безопасности. В ходе исследования в общей сложности было зарегистрировано 59 событий у 38/400 (9,5%) пациентов, из них 58 событий у 37/400 (9,25%) пациентов являлись НЯ, и одно событие у 1/400 (0,25%) пациента из группы напроксена представляло собой особую ситуацию, не повлекшую НЯ, – отсутствие терапевтической эффективности. Наибольшая частота НЯ наблюдалась в группе напроксена (13,86%), а наименьшая – в группе препарата Ксефокам рапид (4,12%; рис. 9). Различия между группами были статистически значимыми ($p<0,001$, точный критерий Фишера).

Все НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом подавляющее большинство НЯ являлись легкими – 51 НЯ у 33/400 (8,25%) пациентов. НЯ тяжелой степени в ходе исследования не было зарегистрировано. Статистически значимые различия между группами по степени тяжести отсутствовали ($p=0,117$, точный критерий Фишера).

Большая часть зарегистрированных НЯ (более чем у 1% пациентов) представляли собой желудочно-кишечные нарушения – 42 НЯ у 25/400 (6,25%) пациентов. Из 42 случаев желудочно-кишечных нарушений (наиболее частыми из которых являлись тошнота, боль в верхних отделах живота, диспепсия) более чем половина – 26 НЯ у 10/101 (9,9%) пациентов – произошли в группе напроксена (рис. 10). В группе препарата Ксефокам рапид при этом отмечалась наименьшая среди всех групп частота желудочно-кишечных явлений – всего 4 НЯ у 4/97 (4,12%) пациентов.

Обсуждение. Фармакологическое лечение приступов ГБН предполагает выбор наиболее эффективного и безопасного анальгетика. В реальной клинической практике выбор оптимального обезболивания основывается на профиле ГБ и потребностях пациентов. Хотя известно, что в купировании ГБН в целом НПВП более эффективны, чем простые анальгетики [7], обоснованный выбор ограничивается недостаточным количеством доказательных исследований при этой форме ГБ, особенно позволяющих сопоставлять клинические эффекты различных представителей НПВП [11].

Основной предпосылкой для проведения исследования явились накопленные данные о целесообразности применения НПВП и их превосходящей по сравнению с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой и метамизолом натрия эффективности при ГБН [17–22], что делает их препаратами выбора в терапии этой формы цефалгий. НПВП обладают сходной эффективностью по способности купировать болевой синдром, но различаются по скорости наступления эффекта, формам выпуска и профилю безопасности [19]. Убедительные доказательства преимуществ одного НПВП перед другим отсутствуют, однако достоверно показана более высокая эффективность быстродействующих форм [17].

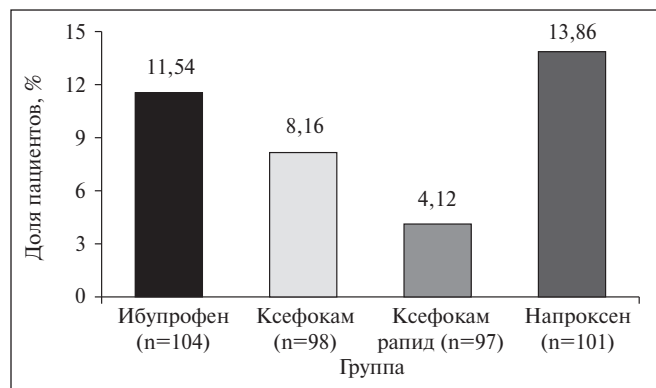


Рис. 9. Доля пациентов с НЯ на фоне терапии, %
Fig. 9. Proportion of patients experiencing adverse events (AEs) during therapy, %

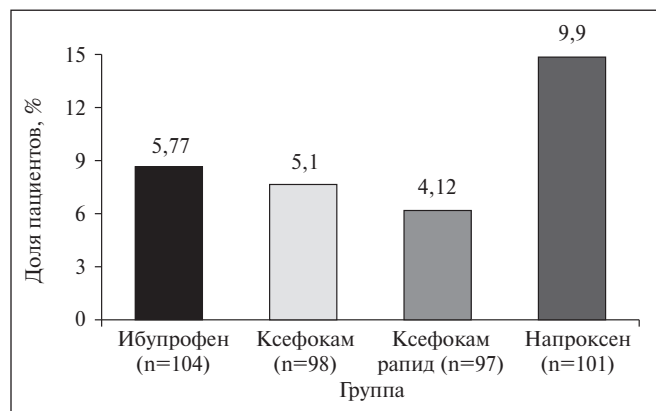


Рис. 10. Доля пациентов с НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии, %
Fig. 10. Proportion of patients with gastrointestinal AEs during therapy, %

Лорноксикам — неселективный НПВП из класса оксикамов, обладающий сбалансированным действием на циклооксигеназу 1 и 2 [23]. Лорноксикам оказывает выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект при оптимальном профиле безопасности [24–26]. Быстродействующая форма препарата (Ксефокам рапид) обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме в течение 30 мин после приема и, таким образом, может быть высокоэффективна при ГБН [17, 24]. Несмотря на длительный пострегистрационный опыт применения препарата, существует необходимость получения дополнительных данных о его применении в рутинной клинической практике, в частности данных о сравнительной эффективности и безопасности терапии, а также оценки скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению со стандартными перорально применяемыми таблетками лорноксикама и другими НПВП.

Первичной конечной точкой в исследовании являлись число и доля (%) полностью купированных эпизодов ГБН через 2 ч после приема каждого из назначенных препаратов на протяжении всего исследования. В течение 2 ч после приема препарата Ксефокам полностью купировались 79,88% эпизодов, препарата Ксефокам рапид — 72,61% эпизодов, ибупрофена — 65,2% эпизодов, напроксена — 48,63% эпизодов. Таким образом, препараты Ксефокам и Ксефокам рапид показали наибольшую эффективность, далее следовал ибупрофен, в то время как напроксен продемонстрировал наименьшую эффективность в полном купировании ГБ в течение 2 ч после приема. При этом Ксефокам рапид показал наибольшую эффективность среди всех групп в отношении полного купирования ГБ в первые 30 мин после приема. Наибольшая частота полного купирования ГБ в течение 1, 4 и 6 ч после приема наблюдалась в отношении препарата Ксефокам, в том числе частота эпизодов, полностью купированных впервые через 1 ч после приема (29,55%), далее следовал препарат Ксефокам рапид с частотой 25,11%. В группе препарата Ксефокам рапид было больше всего пациентов, отметивших полное купирование ГБ в течение первого часа после приема, а частичное купирование — в течение 30 мин после приема.

Аналогичным образом эти препараты продемонстрировали наибольшую эффективность в частичном купировании ГБ в течение первого часа после приема, причем наибольшая частота таких эпизодов наблюдалась в отношении препарата Ксефокам рапид. Ибупрофен и напроксен при этом демонстрировали свою эффективность только через 2 ч и более после приема, что свидетельствует о более медленном наступлении обезболивающего эффекта. В этих группах также было больше эпизодов, которые не купировались в течение 6-часового периода оценки, и пациентов, отметивших как минимум один такой эпизод.

При анализе динамики интенсивности ГБ в течение первых 2 ч после приема наибольшее снижение балла по ЦРШ было достигнуто в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Эти данные указывают на высокую эффективность препаратов лорноксикама в начальный период после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном. Таким образом, препараты Ксефокам рапид и Ксефокам демонстрируют значительное преимущество в снижении интенсивности ГБН в первые часы после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, что делает их предпоч-

тительным выбором в клинической практике для быстрого облегчения симптомов ГБН.

Наблюдалась общая тенденция к сокращению числа дней приема препаратов от 1-го к 3-му месяцу. Напроксен на протяжении всего периода терапии демонстрировал большее число дней приема, в то время как препарат Ксефокам рапид принимался меньше, особенно во 2-й месяц терапии, что может указывать на улучшение состояния пациентов и снижение интенсивности ГБН. При оценке чрезмерного приема любых НПВП в месяц только один пациент из группы напроксена принимал НПВП 15 дней в месяц и более, что демонстрирует минимальное использование НПВП в ходе исследования и высокую однородность выборки по данному параметру. Препараты Ксефокам и Ксефокам рапид продемонстрировали наименьшую потребность в дополнительных препаратах для купирования ГБ среди всех исследуемых групп, что может быть связано с быстрым наступлением обезболивающего действия и высоким профилем безопасности препаратов (снижение риска развития ЛИГБ). Напротив, в группах напроксена и ибупрофена наблюдалась значительная доля пациентов, которым потребовались дополнительные препараты для купирования ГБН, что указывает на менее выраженную эффективность этих препаратов в данном контексте.

Удовлетворенность пациентов назначенным лечением значимо различалась в зависимости от группы препаратов. Пациенты из группы напроксена чаще были не удовлетворены или умеренно удовлетворены лечением, в то время как пациенты из группы препарата Ксефокам рапид чаще оценивали удовлетворенность как отличную, что может указывать на различия в эффективности и побочных эффектах препаратов.

Наибольшее число НЯ было зарегистрировано в группе напроксена, что может указывать на более высокий риск побочных эффектов при его использовании. Группа ибупрофена также продемонстрировала относительно высокую частоту НЯ. В отличие от этого, наименьшее число НЯ наблюдалось в группе препарата Ксефокам рапид, что может свидетельствовать о его лучшей переносимости и профиле безопасности. Особенно это касается желудочно-кишечных побочных реакций. В ходе исследования не было зафиксировано случаев смерти, серьезных НЯ и НР, тяжелых НЯ, а также НЯ, которые привели бы к досрочному прекращению назначенной терапии.

Заключение. Препарат Ксефокам рапид показал высокую эффективность в купировании ГБ, особенно в первые 30 мин и в первый час после приема. Это подтверждается значительным снижением интенсивности боли и высокой удовлетворенностью пациентов лечением. Статистически значимые различия были выявлены по сравнению с ибупрофеном и напроксеном по всем параметрам. Хотя различия с препаратом Ксефокам не достигли статистической значимости, наблюдалась явная тенденция в пользу препарата Ксефокам рапид по абсолютным значениям. Эти результаты свидетельствуют о том, что Ксефокам рапид может быть более предпочтительным выбором для быстрого и эффективного облегчения ГБ.

При анализе безопасности выявлена наименьшая частота НЯ у пациентов группы препарата Ксефокам рапид (4,12% пациентов). Таким образом, препарат Ксефокам рапид показал высокий профиль безопасности и отличную переносимость, с наименьшей частотой НЯ среди всех исследуемых групп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020 Oct;5(10):e551-e567. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0
2. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators; Feigin VL, Vos T, Alahdab F, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990–2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2021 Feb 1;78(2):165–76. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4152
3. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
5. Головная боль напряжения (ГБН). Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, Российское общество по изучению головной боли. 2021. Доступно по ссылке: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%202021.pdf> (дата обращения 10.12.2024).
6. Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 May;109(5):1212–8. doi: 10.1002/cpt.2083. Epub 2020 Nov 12.
7. Jensen RH. Tension-Type Headache — The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018 Feb;58(2):339–45. doi: 10.1111/head.13067. Epub 2017 Mar 13.
8. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318–25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
9. Cumplido-Trasmonte C, Fernandez-Gonzalez P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep;36(7):537–47. doi: 10.1016/j.nrleng.2017.12.005
10. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):243–9. doi: 10.1007/s10654-004-6519-2
11. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain*. 2014 Nov;155(11):2220–8. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.009. Epub 2014 Aug 17.
12. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):1–16. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x

13. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
14. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Available at: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/> (accessed 10.12.2024).
15. Good Pharmacovigilance Practices. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> (accessed 10.12.2024).
16. Good Clinical Practice. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice> (accessed 10.12.2024).
17. Сергеев АВ. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):39-46. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46 [Sergeev AV. Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):39-46. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46 (In Russ.)].
18. Котова ОВ, Беляев АА, Акарачкова ЕС. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):68-70. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200458 [Kotova OV, Belyaev AA, Akarachkova ES. Tension headache: clinic, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):68-70. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200458 (In Russ.)].
19. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol*. 1996 Dec;36(12):1120-5. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04165.x
20. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia*. 1995 Dec;15(6):531-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.1506531.x
21. Mathew N, Ashina M. Acute pharmacotherapy of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, eds. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. P. 727-33.
22. Ashina S, Ashina M. Current and potential future drug therapies for tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):466-74. doi: 10.1007/s11916-003-0063-8
23. Berg J, Fellier H, Christoph T, et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 *in vitro*. *Inflamm Res*. 1999 Jul;48(7):369-79. doi: 10.1007/s000110050474
24. Общая характеристика лекарственного препарата Ксефокам рапид, ЛП-№(008133)-(ПГ-РУ) от 16.12.2024. [General characteristics of the medicinal product Xefocam Rapid, LP-No. (008133)-(RG-RU) dated 16.12.2024 (In Russ.)].
25. Общая характеристика лекарственного препарата Ксефокам, таблетки, ЛП-№(006807)-(ПГ-РУ), 2024 от 03.09.2024. [General characteristics of the medicinal product Xefocam, tablets, LP-No. (006807)-(RG-RU), 2024 dated 03.09.2024 (In Russ.)].
26. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 02.04.2025 / 25.05.2025 / 26.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НИЖФАРМ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by NIZHPHARM. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
 Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>
 Ваганова Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>
 Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>
 Тринитатский Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>
 Хайбуллина Д.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>
 Ляхова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2370-0109>