

На правах рукописи

ВАГАНОВА
ЮЛИАНА СЕРГЕЕВНА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ
У ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинский наук, профессор
Амелин Александр Витальевич

Официальные оппоненты: Осипова Вера Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник ГБУЗ
«Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» ДЗМ

Корешкина Марина Игоревна
доктор медицинских наук, руководитель
центра лечения головной боли клиники
«Скандинавия»

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Защита диссертации состоится «28» апреля 2020 г. в 13 час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.



Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы хронической головной боли определяется ее высокой распространенностью, тяжёлым бременем для пациентов и общества, трудностью терапии и риском развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) (Искра Д.А., 2016; Кондратьев А.В. и др., 2017). Согласно Третьей Международной Классификации Головных болей (ICHD-3), составленной в 2018 году Международным Обществом Головной Боли, лекарственно-индуцированная, или абузусная, головная боль является хронической цефалгией, возникающей чаще 15 дней в месяц у пациентов, страдающих одной из первичных форм головной боли в результате регулярного и избыточного использования средств для купирования приступов цефалгии на протяжении более 3 месяцев (Evers S., Jensen R., 2011; Headache Classification Committee, 2018). Распространенность этой вторичной головной боли имеет тенденцию к росту, что делает ее социально значимым заболеванием, приводящим к значительному снижению трудоспособности, качества жизни и большим материальным потерям (Чечет Е.А., Табеева Г.Р., 2015). Кроме того, по-прежнему отсутствуют чёткие рекомендации по лечению ЛИГБ, что во многом связано с недостаточным количеством проведенных исследований, посвященных этой проблеме (Evers S., Jensen R., 2011; Scher A.I. et al. 2017). ЛИГБ является одновременно проблемой как для пациента, так и для врача. Для первого – это материальные потери, связанные с покупкой большого количества анальгетиков и триптанов, низкое качество жизни, снижение трудоспособности и доходов. Для второго – отсутствие четких рекомендаций по лечению этой формы головной боли, низкая комплаентность пациента. В настоящее время примерно 63 миллиона человек во всем мире страдает от лекарственного «абузуса» (Vos T., 2015). Чаще всего абузусная цефалгия развивается у пациентов с мигренью или головной болью напряжения, значительно реже – при хронической кластерной головной боли или новой ежедневной персистирующей цефалгии (Katsarava Z., Obermann M., 2013; Headache Classification Committee, 2018). Отличие ЛИГБ от лекарственной зависимости состоит в существовании одной из первичных форм цефалгий, ставшей причиной регулярного бесконтрольного применения обезболивающих средств и развитию лекарственного «абузуса» (Chen P., Wang S., 2019; Saper J.R., Da Silva A.N., 2013). Важно, что у пациентов, чрезмерно принимающих обезболивающие средства при других болевых синдромах (суставной, боль в пояснице, тазовые боли), лекарственно-индуцированная цефалгия не развивается (Abrams V.M., 2013; Chen P., Wang S., 2019). Например, у пациентов, систематически и долгосрочно использующих большое количество анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для лечения артрита, не наблюдается возникновения головной боли или прогрессирования ранее существовавшей цефалгии (Bahra A. et al., 2003; Abrams V.M., 2013).

В последние годы наблюдается рост распространенности лекарственного «абузуса» на территории Российской Федерации. Вероятнее всего, это связано с широкой рекламой обезболивающих средств в средствах массовой информации, с

разнообразием и доступностью безрецептурных форм анальгетиков, а также недостаточной осведомленностью врачей и пациентов о данной проблеме, рисках ее развития, способах ее предупреждения и лечения (Наумов Г.И, Осипова В.В., 2011; Чечет Е.А., Табеева Г.Р., 2015; Auzenberga I. et al., 2014).

Степень разработанности темы

В настоящее время существуют международные исследования, посвященные изучению распространенности ЛИГБ в специализированных учреждениях. Отечественные данные о сравнительной представленности ЛИГБ в специализированном центре диагностики и лечения головной боли и в неврологическом отделении стационара отсутствуют.

Изучению новых методов терапии ЛИГБ посвящен ряд зарубежных и отечественных клинических исследований, однако их количество и низкий уровень доказательности не позволяют сформировать рекомендации по лечению абузусной цефалгии.

Цель исследования

Повысить эффективность и безопасность лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью.

Задачи исследования:

1. Проанализировать встречаемость ЛИГБ среди различных типов цефалгий у пациентов неврологического отделения стационара и специализированного центра диагностики и лечения головной боли.
2. Исследовать встречаемость и выраженность сопутствующих аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью в неврологическом отделении и специализированном центре.
3. Изучить эффективность и переносимость мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией при проведении терапии «отмены» у пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью.
4. Провести сравнительную оценку эффективности и переносимости двухэтапной и трехэтапной методик терапии ЛИГБ
5. Оценить влияние двухэтапной и трехэтапной методик лечения на выраженность аффективных расстройств и качество жизни пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ встречаемости лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов неврологического стационара и специализированного центра диагностики и лечения головной боли.

Разработана и апробирована мультимодальная методика применения фармакотерапии и транскраниальной электростимуляции для лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью.

Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной методики мультимодальной терапии ЛИГБ в амбулаторных и стационарных условиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о встречаемости лекарственно-индуцированной головной боли могут позволить планировать ресурсы здравоохранения для помощи больным данным заболеванием посредством организации специализированных центров, информированности населения, повышения уровня образования врачей.

У пациентов с жалобами на почти ежедневную головную боль, страдающие хронической мигренью или с поздним дебютом головной боли напряжения, часто применяющих обезболивающие средства, а также имеющих сопутствующие тревогу и/или депрессию, требуется детальный сбор анамнеза для выявления признаков ЛИГБ.

С целью повышения эффективности профилактического лечения хронической мигрени и ЛИГБ целесообразно применять трехэтапную методику лечения – отказ от приема «виновного анальгетика», детоксикационная терапия, профилактическое лечение.

Для проведения этапа детоксикации рекомендовано проведение разработанной мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией в рамках семидневного стационарного лечения.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры неврологии, центра диагностики и лечения головной боли и неврологического отделения № 1 Научно-исследовательского института Неврологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Объект исследования – истории болезни пациентов неврологического отделения и амбулаторные карты пациентов специализированного центра диагностики и лечения головной боли, а также пациенты с установленным диагнозом хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра от 2018 года.

Предмет исследования – клинические и инструментальные показатели, позволяющие диагностировать ЛИГБ и оценить эффективность различных двух способов лечения данного вида цефалгии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Каждый третий пациент с различными типами цефалгий, обратившийся за специализированной медицинской помощью в центр диагностики и лечения головной боли или неврологическое отделение, страдает лекарственно-индуцированной головной болью.

2. Трудоспособный возраст, женский пол, хроническая мигрень, прием фиксированных комбинаций лекарственных средств, тревога, депрессия являются факторами риска развития лекарственно-индуцированной головной боли.

3. Мульти模альная детоксикационная фармакотерапия в сочетании с транскраниальной электростимуляцией позволяет эффективно и безопасно купировать синдром отмены при отказе пациента с хронической мигренью и ЛИГБ от анальгетиков и триптанов.

4. Трехэтапная методика лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью эффективнее, чем двухэтапная схема терапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненной работы внедрены в научно-исследовательскую и практическую деятельность, учебный процесс кафедры неврологии, кафедры неврологии и мануальной терапии ФПО, неврологического отделения № 1, неврологического отделения № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личный вклад автора в проведении исследования

Диссертантом проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме. Самостоятельно проведен ретроспективный анализ историй болезней неврологического отделения и амбулаторных карт больных центра диагностики и лечения головной боли. Разработаны дизайн исследования, специальные карты обследования пациентов. Сбор жалоб, анамнеза, соматический и неврологический осмотры, исследование эмоционального статуса, влияния головной боли на качество жизни при помощи специализированных шкал и опросников до лечения, через 3 месяца после, анализ дневников головной боли, анализ данных, их статистическую обработку и обобщение результатов автор выполнил самостоятельно.

Публикация материалов

По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ (среди них: 8 тезисов и 4 полнотекстовых статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук). Промежуточные и итоговые результаты диссертационной работы отражены в 8 устных и 3 постерных докладах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 177 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 25 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 214 источников (27 отечественных и 187 зарубежных источников), приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования:

Данная научно-квалификационная работа состояла из двух исследований – ретроспективного и проспективного.

Клиническими материалами для ретроспективного исследования были 416 историй болезни и 675 амбулаторных карт пациентов с диагнозом головной боли. Диагнозы первичных и вторичных форм головной боли были установлены согласно диагностическим критериям ICHD-3 (Headache Classification Committee, 2018; Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019). Основную группу составили пациенты с первичной хронической головной болью и ЛИГБ (n=344), группу сравнения пациенты с головной болью напряжения и мигренью без ЛИГБ (n=614). При ретроспективном анализе медицинской документации оценивались: пол пациентов, их возраст на момент обращения за специализированной медицинской помощью, клинические характеристики головной боли: ежемесячное количество дней с головной болью в течение последних трех месяцев, интенсивность цефалгии (в баллах по ВАШ), ежемесячная кратность приема и тип лекарственного средства, используемого для купирования приступа, возраст дебюта головной боли и сроки ее хронизации, давность злоупотребления анальгетиком/триптаном и эффективность ранее проводимого профилактического лечения. Кроме того, оценивались эмоциональные расстройства.

Клиническим материалом для проспективного исследования стали пациенты с хронической мигренью, отягощенной ЛИГБ. В исследование были включены 63 пациента (5 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 21 года до 63 лет (медиана возраста составила 43 года). Диагнозы абюзусной цефалгии и хронической мигрени формировались на основании диагностических критериев ICHD-3 Headache Classification Committee, 2018; Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019). Все обследованные пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании.

У всех пациентов выполнен детальный сбор анамнеза, проанализированы результаты проведенных ранее лабораторно-инструментальных исследований, проведена оценка неврологического статуса (Скоромец А.А. и др., 2017). Для каждого пациента заполнялась индивидуальная карта пациента с головной болью. В карте регистрировались демографические показатели, аллергический анамнез, сопутствующие заболевания, клинические характеристики головной боли, результаты проводимого ранее профилактического лечения, ограничение повседневной активности, влияние головной боли на жизнь пациента, сопутствующие аффективные расстройства, признаки зависимости от анальгетиков/триптанов. Детально оценивались клинические характеристики головной боли, как время суток ее возникновения, острота начала, локализация боли, ее характер и интенсивность, сопутствующие вегетативные симптомы (тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь, слезотечение), продолжительность, частота возникновения головной боли, провоцирующие факторы, тип лекарственного средства (триптан, НПВС/простой анальгетик и/или комбинированный анальгетик), используемого для купирования цефалгии,

кратность применения и их эффективность. Анализировали время дебюта первичной головной боли, давность существования хронической головной боли и злоупотребления анальгетиками; характер и эффективность профилактического лечения, соответствие его международным рекомендациям. В исследовании использовались следующие шкалы, опросники и анкеты: шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), применялась для выявления выраженности аффективных расстройств (Bjelland I. et al., 2002); тест ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, применялся для выявления выраженности тревоги (Спилбергер Ч.Д., Ханин Ю.Л., 2002); индекс HALT (Headache-Attributed Lost Time), рассчитывался для оценки дезадаптивного влияния головной боли на жизнь пациента, позволяет объективизировать снижение трудоспособности (профессиональной и бытовой) в связи с головной болью/время, потерянное из-за головной боли (Steiner T.J., Lipton R.B., 2018); индекс HIT-6 (Headache index test 6, индекс влияния головной боли), применялся для оценки влияния головной боли на повседневную активность пациента (Rendas-Baum R. et al., 2014); лидский опросник зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ), использовался для оценки степени зависимости от анальгетика (Galecki J.M. et al., 2016). Со всеми пациентами проводился инструктаж по заполнению дневника головной боли, в котором ежедневно отражались частота приступов, их продолжительность, тяжесть, наличие/отсутствие ауры, локализация и характер боли, влияние физической активности на ее интенсивность, наличие тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни и провоцирующих факторов, а также количество использованных для купирования приступов препаратов, их побочные эффекты.

Всех включенных в проспективное исследование пациентов методом закрытого конверта рандомизировали в две параллельные группы – группу трехэтапной методики лечения (n=30) и группу двухэтапной методики лечения (n=33). В последующем пациенты получали разное лечение. Первый этап в обеих группах включал разъяснительную беседу с пациентом о необходимости существенного снижения или полного отказа от приема обезболивающих средств. Второй этап исследования предполагал госпитализацию в неврологическое отделение и проведение в течение 7 дней ежедневно мультимодальной детоксикационной фармакотерапии (МДФ) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС). МДФ включала последовательное введение следующих лекарственных препаратов: вальпроевой кислоты (500 мг/сутки, внутривенно) в течение первых 5 дней, с 3-их суток дексаметазона (12 мг/сутки, внутривенно), метоклопрамида (10 мг/сутки, внутримышечно) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина (1 мг/сутки, внутримышечно) в течение пяти дней. На восьмой день терапии проводили оценку параметров головной боли и нежелательных явлений, возникших за это время. Участниками второго этапа были пациенты только группы трехэтапной методики лечения. Третий этап для группы трехэтапной методики и второй этап для группы двухэтапной методики заключался в назначении профилактического лечения препаратами, имеющими высокий уровень доказательной эффективности при хронической мигрени (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018). Через 3 месяца профилактического лечения пациенты обеих групп заполняли индивидуальные

карты для оценки параметров головной боли, проводился анализ дневника головной боли, тестирование по шкалам тревоги и депрессии HADS, ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, оценивался индекс HALT и НТТ-6, степень зависимости от анальгетиков по LDQ, проводился соматический и неврологический осмотр.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA v 7.0 for Windows» (StatSoft Inc., США). Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критериев Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. В связи с наличием в настоящем исследовании всех количественных показателей с распределением, отличным от нормального, в качестве методов описательной (дескриптивной) статистики рассчитывали: медиану (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ) в формате Me [LQ;UQ]. Для бинарных признаков определяли абсолютную частоту (абс.), относительную частоту (отн.). С целью сравнения количественных признаков с распределением, отличным от нормального, для двух несвязанных выборок использовался непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни. Для статистической обработки качественных номинальных данных для двух независимых групп проводили построение таблиц 2×2 с применением критерия хи-квадрат (χ^2), χ^2 с поправкой Йетса ($Y-\chi^2$) – при абсолютной частоте признака менее 10 и двустороннего точного критерия Фишера (F-exact 2sd) – при ожидаемой частоте одного из признаков менее 5. Для сопоставления двух связанных (зависимых) выборок по количественным признакам, которые не являются нормально распределённым в исследуемых выборках, использовался непараметрический метод – критерий Вилкоксона. Для анализа качественных номинальных данных для связанных (зависимых) групп проводилось построение таблиц 2×2 с применением критерия МакНемара хи-квадрат. Критическое значение уровня значимости (p-level, p) для проверки нулевых гипотез принимали $p < 0,05$. Вывод о наличии или отсутствии статистически значимых различий делали в случае, если получали сходные результаты при применении нескольких статистических критериев (Реброва О.Ю., 2002).

Основные результаты исследования и обсуждение

В настоящее ретроспективное исследование включено 1091 стационарная и амбулаторная карта пациентов с установленным диагнозом первичной либо вторичной головной боли, из которых 31,5% (344/1091) составили пациенты с ЛИГБ. В основной группе возраст пациентов составил 45 [35; 55] лет и был достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе сравнения – 38 [29; 50] лет. Пациенты молодого (от 18 до 44 лет) и среднего (от 45 до 59 лет) возраста, то есть трудоспособного возраста, согласно классификации возрастных групп Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), составили более 80% от всех пациентов с ЛИГБ (рисунок 1).

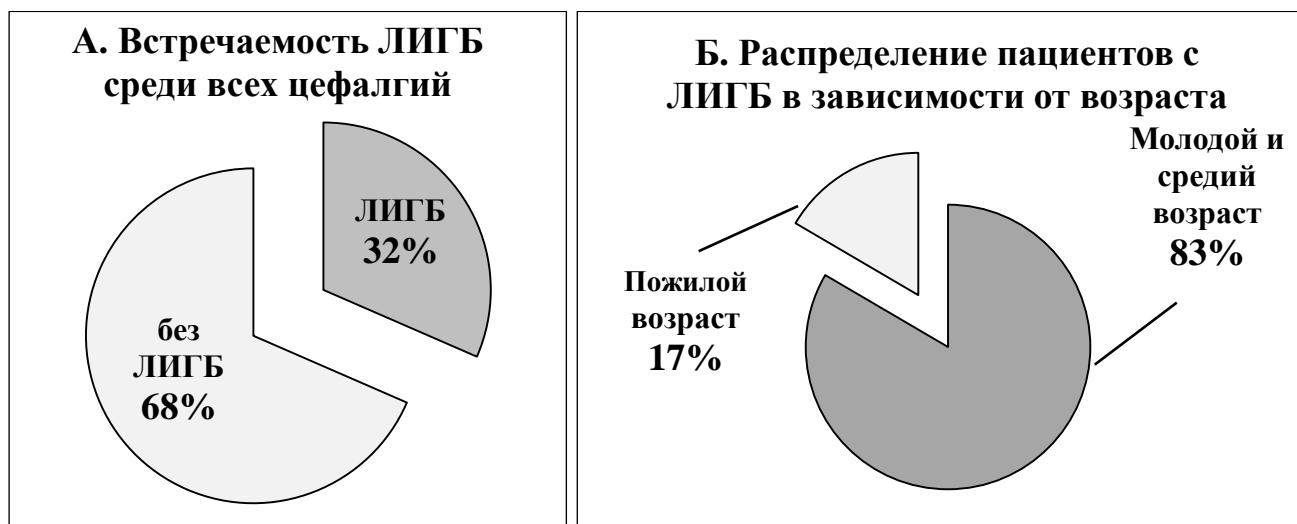


Рисунок 1 – Встречаемость ЛИГБ среди пациентов с первичными и вторичными цефалгиями (А), распределение пациентов с ЛИГБ в зависимости от возраста (Б)

Женщин в группе ЛИГБ было 91,3% (314/344), мужчин – 8,7% (30/344), в группе сравнения 83,8% (506/604) и 17,6% (108/614) соответственно. Пациенты, страдающие мигренью, с одинаковой частотой были представлены в обеих группах ($p = 0,120$). В тоже время мигрень с аурой статистически значимо реже встречалась у пациентов основной группы ($p < 0,01$). Лекарственный абзус встречался значимо чаще ($p < 0,01$) у пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения, их доля составила 91,6% (240/262) и 71,2% (104/146) соответственно (рисунок 2).

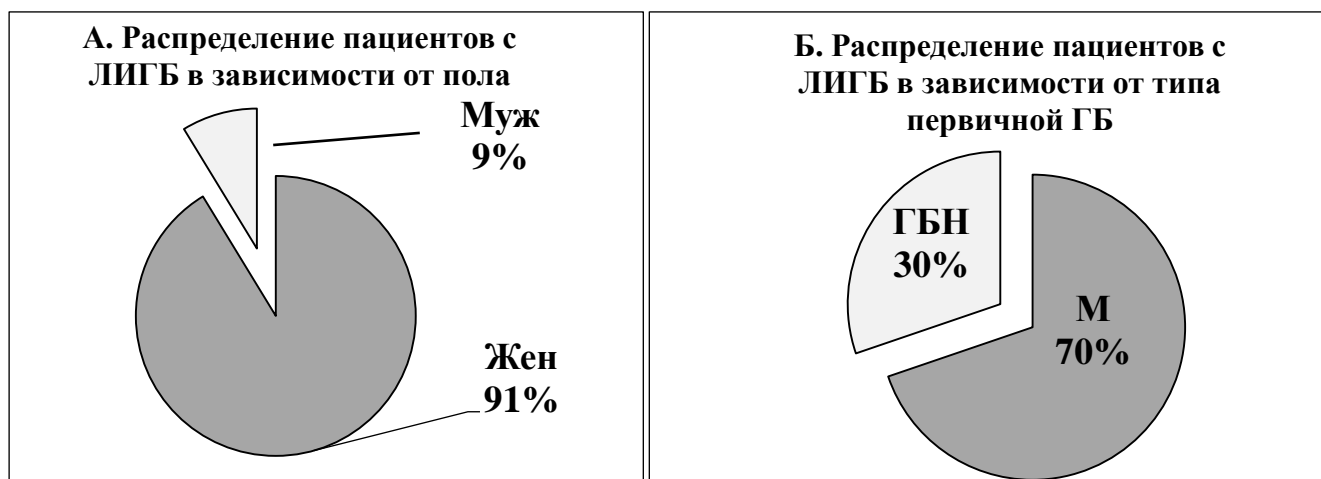


Рисунок 2 – Представленность ЛИГБ в зависимость от пола (А) и первичной головной боли (Б). Примечание: Муж – мужской, Жен – женский, ГБН – головная боль напряжения, М – мигрень

Возраст дебюта мигрени у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ достоверно не отличался ($p = 0,297216$) и составил 20 [14; 28] лет и 18 [14; 25] лет соответственно. Возраст дебюта головной боли напряжения у пациентов с ЛИГБ составил 42 [29; 53] года, а у пациентов без ЛИГБ – 36 [25; 45] лет, $p = 0,007703$.

У пациентов с ЛИГБ головная боль с признаками мигрени выявлена с частотой 25 [20; 30] дней в месяц, что было достоверно чаще, чем у пациентов, не страдающих ЛИГБ ($p < 0,01$). Головная боль присутствовала ежедневно у пациентов с головной болью напряжения, отягощенной лекарственным «абузусом» ($p < 0,01$). Ежемесячное количество дней с головной болью было достоверно большим у пациентов с ЛИГБ, возникшей на фоне головной боли напряжения ($p < 0,01$), а интенсивность цефалгии была значимо большей у пациентов с ЛИГБ, возникшей на фоне хронической мигрени ($p < 0,01$) (рисунок 3).

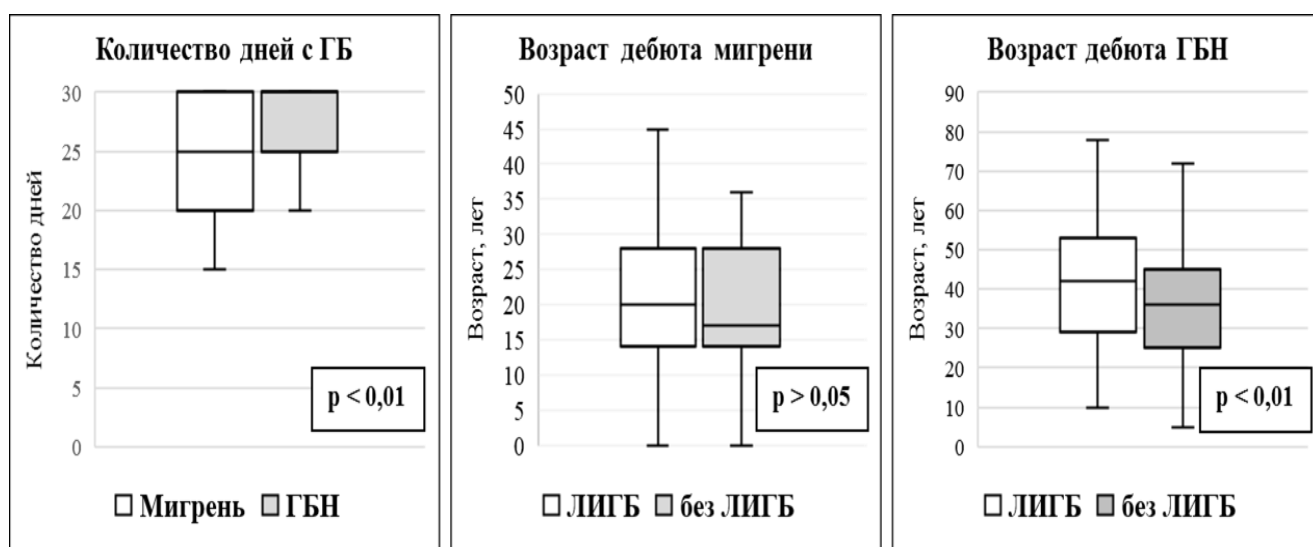


Рисунок 3 – Клинические и анамнестические данные у пациентов с и без ЛИГБ на фоне мигрени и головной боли напряжения (ГБН). Примечание: P-value рассчитывался с помощью U-Критерия Манна-Уитни

В основной группе доля пациентов с тревогой составила 64,5%, тогда как депрессия присутствовала у 54,4%, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Пациенты с ЛИГБ достоверно чаще обращались за медицинской помощью ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с большим количеством дней с головной болью в данной группе. Также пациенты с лекарственным «абузусом» достоверно чаще получали лечение с высоким уровнем доказательной эффективности при хронической головной боли ($p < 0,001$). Тем не менее треть пациентов (107/344), страдающих ЛИГБ, ранее не обращались за какой-либо медицинской помощью и занимались самолечением. До обращения в специализированный медицинский центр только 38% пациентов с ЛИГБ получали лечение согласно международным рекомендациям, другая треть получала лечение несоответствующее уровню достоверной доказательности (метаболические препараты, ноотропы, вазодилататоры) (рисунок 4).

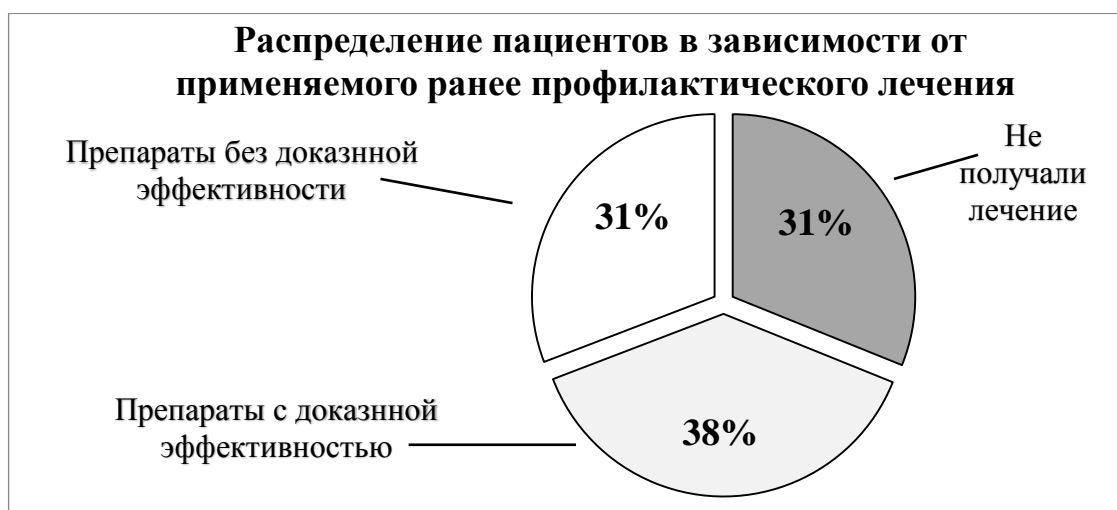


Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от применяемого ранее профилактического лечения хронической ГБ.

Обследованные пациенты достоверно чаще ($p < 0,001$) принимали антидепрессанты (13,4%; 46/344) и антиконвульсанты (7,3%; 25/344) по сравнению с больными группы сравнения. На момент обращения 13,9% (48/344) пациентов имели более двух неудачных попыток приема различных препаратов, рекомендованных для профилактического лечения хронической мигрени и хронической головной боли напряжения. Немного более одного процента – 1,2% (4/344) обследованных нами пациентов страдали рефрактерной мигренью, резистентной к лечению тремя различными классами препаратов, рекомендованных для профилактического лечения мигрени. Согласно нашим данным, пациенты с ЛИГБ на момент обращения за специализированной помощью страдали хронической формой цефалгии в среднем около двух лет, а продолжительность злоупотребления анальгетиками/триптанами составила в среднем 1 год. На момент обращения в специализированный центр головной боли пациенты основной группы страдали хронической формой цефалгии 2 [1; 1,5] года, а длительность лекарственного «абузуса» составила 1 [1; 2] год. Отмечено, что пациенты с головной болью напряжения обратились за специализированной помощью в достоверно более короткие сроки от момента хронизации головной боли ($p < 0,01$) и возникновения абузусной цефалгии ($p < 0,05$) в отличие от пациентов с мигренью. Таким образом, формирование ЛИГБ у пациентов с головной болью напряжения возникало одновременно на фоне хронизации этой первичной формы цефалгии, а у пациентов с хронической мигренью на это понадобился один год ($p = 0,008203$). Следовательно, злоупотребление анальгетиками и триптанами у пациентов с мигренью происходило медленнее, чем при головной боли напряжения, несмотря на более высокую интенсивность мигренозной головной боли (рисунок 5).

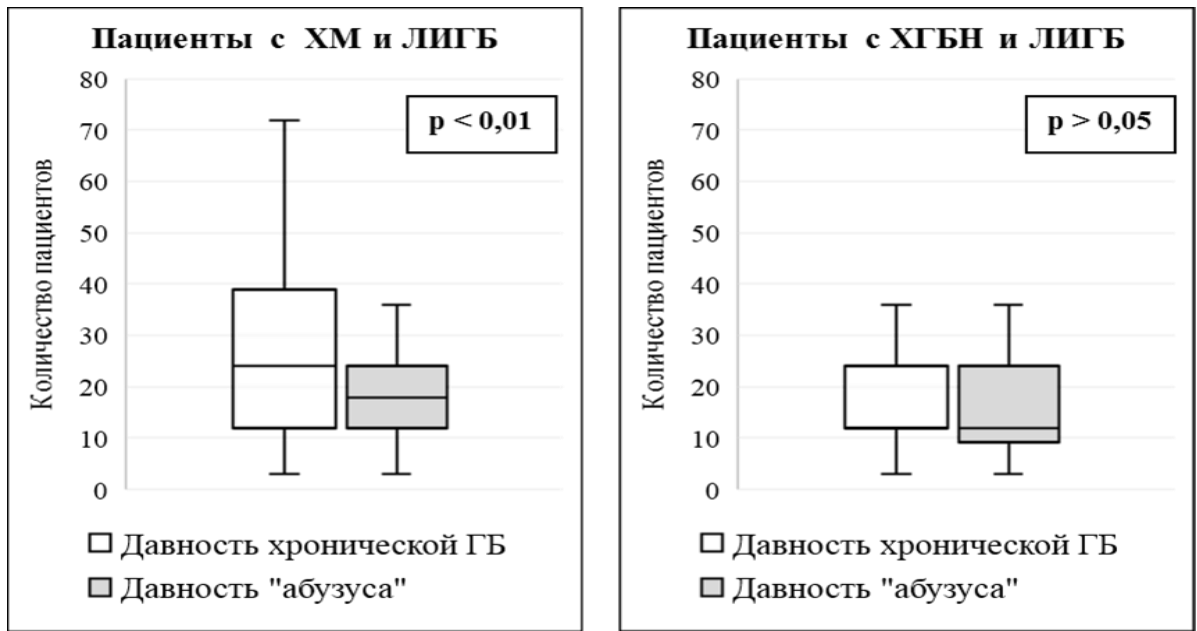


Рисунок 5 – Анамнестические данные о возникновении цефалгий у пациентов основной группы с хронической мигренью (ХМ) и хронической головной болью напряжения (ХГБН). Примечание: P-value рассчитывался с помощью U-Критерия Манна–Уитни

Немногим более чем 30% пациентов с ЛИГБ (106/344) для лечения головной боли применяли НПВС совместно с комбинированными анальгетиками, 20% (69/344) использовали только комбинированный анальгетик (пенталгин, седалгин, цитрамон и др.), 17% (59/344) – только НПВС. Мы выявили, что пациенты с ЛИГБ чаще всего использовали различные комбинации анальгетиков (рисунок 6).

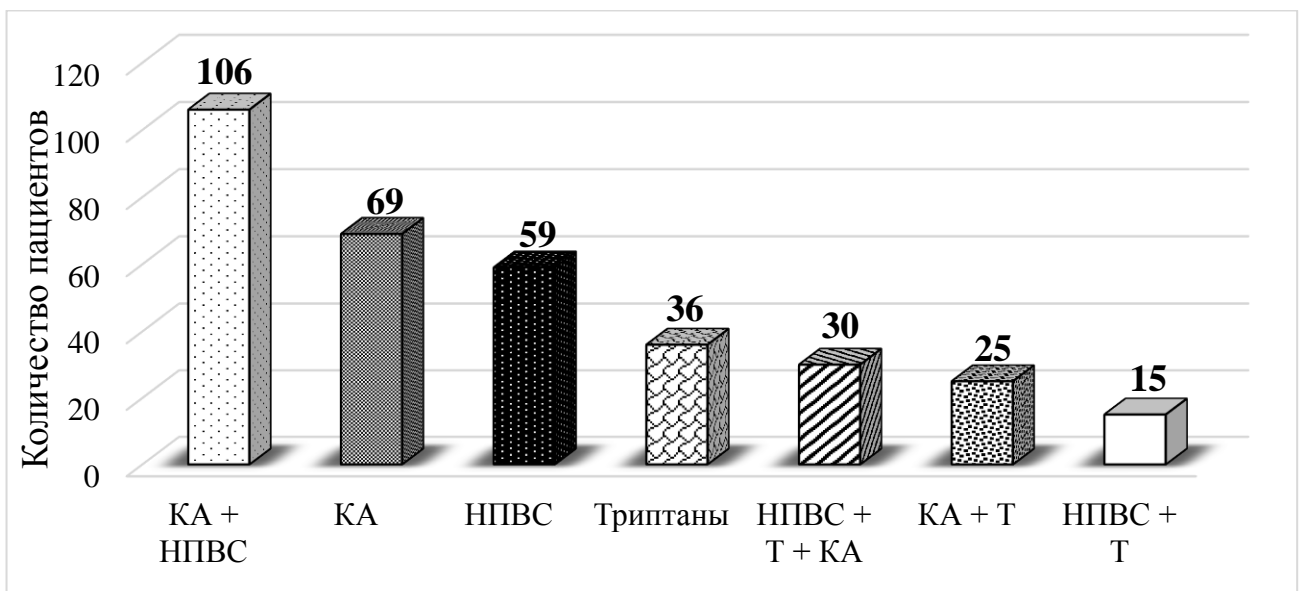


Рисунок 6 – Средства, используемые пациентами с ЛИГБ для купирования цефалгии. Примечание: КА – комбинированные анальгетики, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, Т – триптаны

Пациенты с ЛИГБ сообщили о достоверно более низкой эффективности анальгетиков и триптанов при купировании головной боли в 61,9% случаев и об отсутствии эффекта в 6,4% (22/344) случаев.

Таким образом, выполненное нами исследование показало, что среди всех пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в центр диагностики и лечения головной боли и госпитализированных в неврологическое отделение, с жалобами на головную боль, в одной трети случаев (344/1091) страдали ЛИГБ. Мы обнаружили, что пациенты с абузусной цефалгией в 83,4% (287/344) случаев были молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет), 91,3% (314/344) из них были женщинами, 69,8% (240/344) страдали хронической мигренью без ауры, в 51,2% (176/344) случаев применяли фиксированные комбинации анальгетиков и адьювантных средств, 64,5% (222/344) и 54,4% (187/344) из них страдали тревогой и депрессией соответственно.

В проспективном исследовании после рандомизации методом конвертов группу трехэтапной методики лечения составили 30 пациентов с хронической мигренью без ауры и ЛИГБ в возрасте от 24 до 63 лет, из которых 96,7% (29/30) были женщины.

В течение 7 дней лечения в неврологическом отделении с помощью методики МДФ в сочетании с ТЭС у 16,7% (5/30) пациентов не было зарегистрировано ни одного приступа мигрени, более чем у половины больных (56,7%; 17/30) возник один приступ, у 13,3% (4/30) – 3 приступа, еще у 13,3% (4/30) – 4 приступа. Для оценки эффективности лечения нами был определен индекс головной боли (количество дней с головной болью за определенный промежуток времени, разделенное на число дней в данном промежутке времени) и индекс приема обезболивающих (количество дней приема обезболивающих за определенный промежуток времени, разделенное на число дней в данном промежутке времени). Через 7 дней МДФ в сочетании с ТЭС этот показатель достоверно уменьшился с 0,8 до 0,1 ($p = 0,000002$). Кроме того, достоверно значимо изменились клинические характеристики цефалгии (таблица 1).

Таблица 1 – Основные характеристики головной боли в группе трехэтапной методики лечения исходно и на 7-й день проведения МДФ в сочетании с ТЭС

Показатель \ Период		Исходный период (n=30)	На 7-й день МДФ с ТЭС (n=30)	Статистический критерий, P-value
1		2	3	4
Индекс дней с ГБ		0,8 [0,5; 1]	0,1 [0,1; 0,25]	$p = 0,000002^*$
Продолжительность ГБ	часов	24 [16,5; 24]	4 [3; 7]	$p = 0,000018^*$
Интенсивность ГБ по ВАШ	баллов	8 [6; 8,75]	4 [3; 7]	$p = 0,000665^*$
Индекс приема обезболивающих препаратов		0,78 [0,5; 1]	0,1 [0,1; 0,25]	$p = 0,000003^*$

		1	2	3	4
Купирование ГБ	> 50%	Абс.	13	14	χ^2 МакНемара = 11,08 p = 0,0009
		Отн., %	43,3	46,7	
	< 50%	Абс.	17	0	
		Отн., %	56,7	0,0	

Примечание: * P-value рассчитывался с помощью критерия Вилкоксона.

Важно, что 44% (11/25) больных за время стационарного лечения МДФ в сочетании с ТЭС полностью отказались от приема обезболивающих. Комбинированные анальгетики принимали 32% (8/25), триптаны – 12% (5/25), НПВС – 4% (1/25) пациентов. Через 7 дней лечения кратность приема обезболивающих составила один [1; 2] день в неделю, при этом только два пациента принимали анальгетики три дня. Индекс приема обезболивающих значимо ($p < 0,01$) снизился по сравнению с исходным периодом (таблица 1).

Почти все пациенты хорошо перенесли МДФ в сочетании с ТЭС. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на общую слабость ($n=5$; 16,7%) и снижение аппетита ($n=5$; 16,7%), реже на тошноту ($n=4$; 13,3%) и еще реже на несистемное головокружение ($n=1$; 3,3%).

Таким образом, предложенная нами методика сочетанного применения МДФ в сочетании с ТЭС обеспечивает благоприятные условия для отмены анальгетиков, триптанов, НПВС. За время ее проведения у пациентов с ЛИГБ сократились приступы головной боли, ее продолжительность, а также частота приема обезболивающих, уменьшилась интенсивность приступа, повысилась эффективность обезболивающих препаратов. Кроме того, за время лечения нами не было обнаружено серьезных нежелательных явлений.

Всем пациентам группы трехэтапной методики лечения ($n=30$) в первый день после МДФ в сочетании с ТЭС назначалось профилактическое лечение (третий этап лечения) хронической мигрени, согласно международным и российским рекомендациям (таблица 2) (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018).

Таблица 2 – Препараты, использованные для профилактического лечения

Группа	Трёхэтапная методика ($n=30$)		Двухэтапная методика ($n=33$)		Точный критерий Фишера (двусторонний), P-value
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Метопролол	6	20,0	7	21,2	p = 0,5773
Циннаризин	9	30,0	7	21,2	p = 0,5639
Топирамат	9	30,0	9	27,3	p = 1,000
Вортиоксетин	6	20,0	8	24,2	p = 0,7674

Трёхмесячный курс закончили 28 (93,3%) пациентов. Интенсивность головной боли через три месяца профилактического лечения в группе трехэтапной методики лечения статистически значимо не изменилась. Продолжительность приступов достоверно ($p < 0,01$) сократилась с 24 [10,5; 24] до 12 [8; 24] часов в сутки. Однако у 42,9% (12/28) больных продолжительность приступа сохранялась 24 часа. Ежемесячное количество дней с головной болью у пациентов с хронической мигренью сократилось вдвое по сравнению с исходным периодом и составило 15 [8; 15] дней в месяц ($p < 0,01$). При этом у трети пациентов (11/28) головная боль возникала реже 14 дней в месяц и стала соответствовать эпизодической мигрени. Ежемесячное количество дней применения обезболивающих средств в группе трехэтапной методики также уменьшилось вдвое по сравнению с исходным периодом. При этом 71,4% (20/28) пациентов продолжали применять анальгетики и триптаны более 10 дней в месяц.

Через три месяца профилактической терапии одна треть (28,6%; 8/28) пациентов отказались от применения фиксированных комбинаций анальгетиков. Более 80% (23/28) пациентов сообщили, что эффективность средств для купирования после профилактического лечения повысилась. Интенсивность головной боли уменьшилась более чем на половину у 42,9% (12/28), а 39,2% (11/28) сообщили о возможности полного купирования цефалгии. Через три месяца лечения пациенты стали реже использовать НПВС, сочетать триптаны с НПВС/анальгетиками и предпочитали принимать триптаны (рисунок 7).

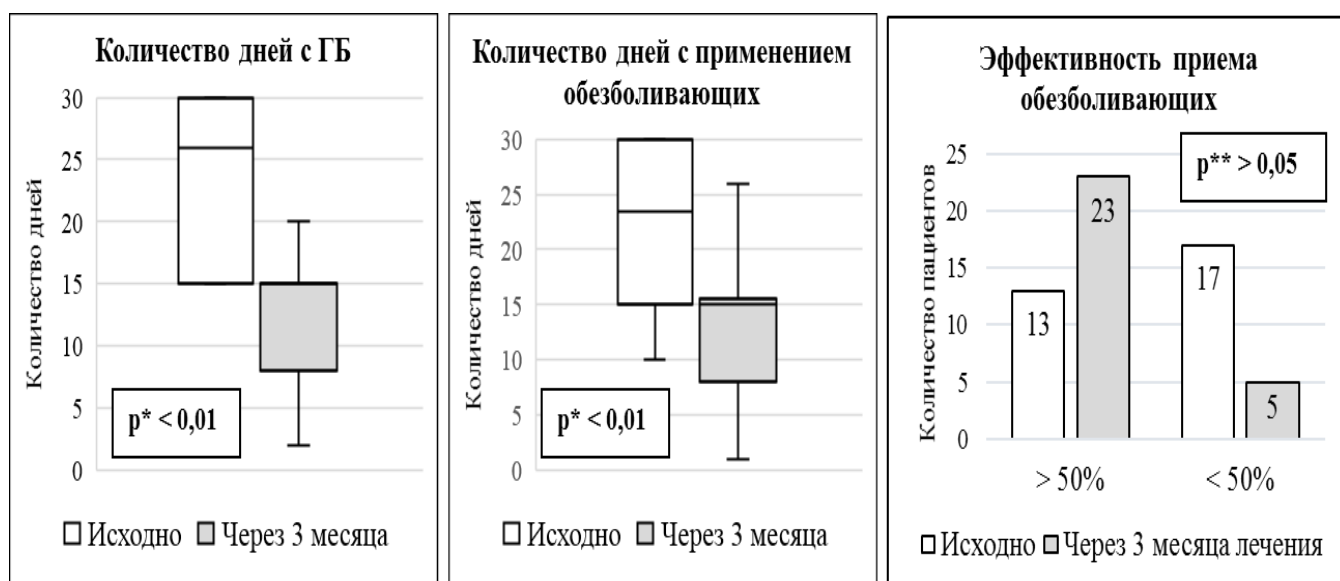


Рисунок 7 – Кратность головной боли, частота и эффективность приема обезболивающих препаратов у пациентов группы трехэтапной методики лечения

Примечание: P*-value рассчитывался с помощью критерия Вилкоксона

P**-value рассчитывался с помощью критерия МакНемара

Выраженность симптомов тревоги по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS) через три месяца профилактического лечения статистически значимо снизилась ($p < 0,01$) с 10,5 [6,75; 12] до 6 [4; 8] баллов. Однако более чем у половины (53,6%; 23/28) к концу курса лечения пациентов сохранялись

признаки субклинической и клинически выраженной тревоги. Проведенное в течение трех месяцев лечение не оказывало достоверного влияния на выраженность симптомов депрессии ($p > 0,05$). Показатель ситуационной тревожности в тесте Спилберга на фоне трехэтапной методики лечения не изменился, общий балл составил 46 [39,75; 54,5] и соответствовал высокому уровню ситуационной тревожности, который был выявлен у 53,6% (15/28) обследованных. Анализ данных шкалы HALT показал, что трехмесячное профилактическое лечение после МДФ в сочетании с ТЭС привело к достоверному сокращению времени, потерянного из-за головной боли ($p < 0,01$). Несмотря на очевидную позитивную динамику общего балла индекса HALT ($p < 0,01$), 71,4% (20/28) пациентов через три месяца продолжали сообщать о значимом влиянии головной боли на их жизнь. Влияние головной боли на повседневную активность пациентов с мигренью, оцененное по шкале НГТ-6, достоверно ($p < 0,01$) уменьшилось с 65,5 [63,25; 70] до 56 [45,75; 65,25] баллов через три месяца профилактического лечения. Мы выявили значимое снижение уровня зависимости пациентов от анальгетиков/триптанов по данным Лидского опросника ($p < 0,01$). Общий балл через три месяца лечения снизился с 7,5 [5; 11,75] до 7 [5; 9] и стал соответствовать легкой степени зависимости у 78,5% (22/28) пациентов (таблица 25-26).

Таким образом, использование трехэтапной методики лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью приводит к достоверному сокращению кратности дней с головной болью и количества принимаемых обезболивающих средств, а также снижению уровня зависимости от них. Кроме того, применение схемы МДФ в сочетании с ТЭС с последующей трёхмесячной профилактической терапией хронической мигрени достоверно снижает выраженность признаков тревоги и депрессии, а также улучшает качество жизни пациентов, снижает негативное влияние цефалгии на повседневную активность.

В проспективном исследовании после рандомизации методом конвертов группу двухэтапной методики лечения составили 33 пациента с хронической мигренью без ауры и ЛИГБ в возрасте 42 [32; 47] лет, из которых 87,9% (29/33) были женщины. Всем пациентам после подписания информированного согласия, заполнения индивидуальной карты больного, назначалось профилактическое лечение хронической мигрени, согласно международным и российским рекомендациям, таблица 2 (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018). Трёхмесячный курс закончили 30 (90,9%) пациентов группы двухэтапной методики лечения.

Ежемесячное количество дней применения обезболивающих средств на фоне лечения сократилось с 20 [15; 28] до 16 [12; 23,75] дней в месяц ($p > 0,05$), у трети пациентов (10/30) частота приступов стала реже 14 дней в месяц и соответствовала эпизодической мигрени. Через три месяца профилактического лечения ежедневно анальгетики и триптаны продолжали принимать 23,3% (7/30) больных, только 6,6% (2/30) пациентов принимали обезболивающие препараты реже 10 дней в месяц. Через три месяца профилактического лечения все пациенты ($n=30$) группы двухэтапной методики лечения отказались от приема комбинации

триптана с НПВС или комбинированным анальгетиком ($p < 0,05$). Пациенты чаще стали применять для купирования головной боли комбинированные анальгетики или триптаны в качестве монотерапии. После проведенного лечения 80% (24/30) пациентов сообщили о восстановлении эффективности анальгетиков и триптанов, а 36,6% (11/30) пациентов смогли купировать свою головную боль. Однако достоверной разницы в эффективности обезболивающих после трех месяцев профилактического лечения мы не получили, $p > 0,05$ (рисунок 8).

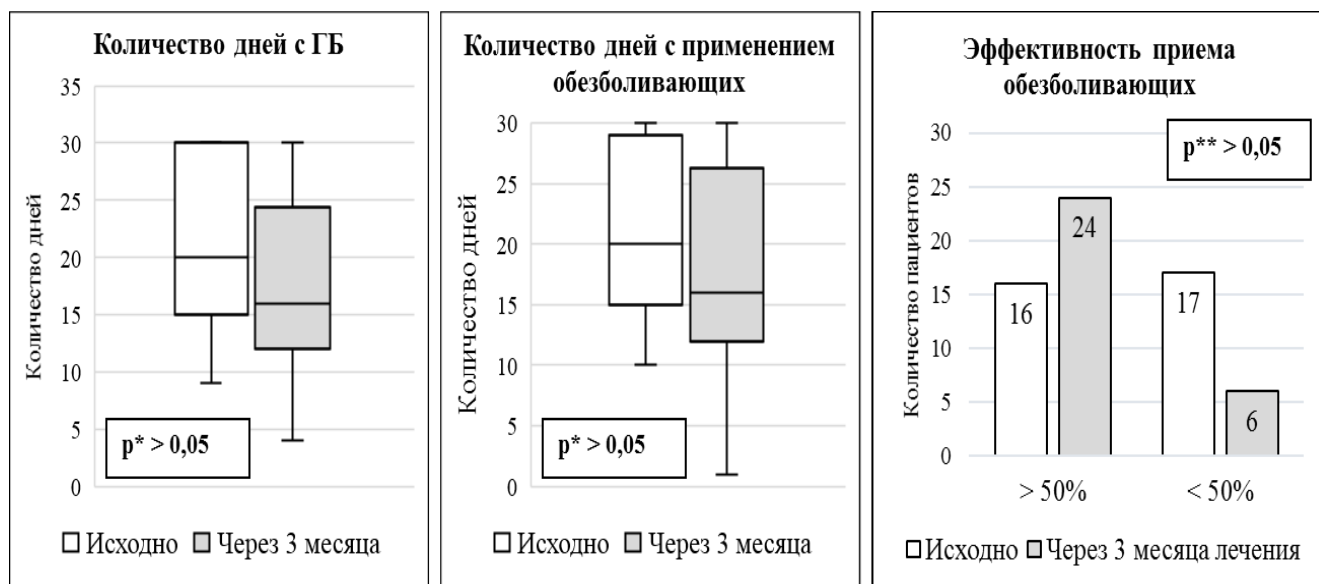


Рисунок 8 – Кратность головной боли, частота и эффективность приема обезболивающих препаратов у пациентов группы двухэтапной методики лечения
Примечание: P^* -value рассчитывался с помощью критерия Вилкоксона, P^{**} -value рассчитывался с помощью критерия МакНемара

К концу третьего месяца профилактического лечения признаки тревоги по данным Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS) статистически значимо снизились с 9 [7; 12] до 8 [6,25; 10,75] баллов и стали соответствовать субклинически выраженной ($p < 0,05$). Значимых изменений клинических признаков депрессии через три месяца лечения нами обнаружено не было ($p > 0,05$). Ситуационная и личностная тревожность, рассчитанные по тесту Спилберга, статистически значимо уменьшились с 49 [42; 54] и 54 [48; 60] до 43 [38; 54,5] и 50 [38,75; 54] баллов соответственно ($p < 0,01$). Несмотря на очевидную позитивную динамику на фоне лечения, на момент его окончания уровень ситуационной и личной тревожности по-прежнему отвечал умеренному и высокому уровню соответственно. Анализ данных шкалы HALT показал, что трехмесячное профилактическое лечение в группе двухэтапной методики достоверно сокращало время, потерянное из-за головной боли ($p < 0,01$). Однако, несмотря на положительную динамику общего балла индекса HALT с 45 [14; 80] до 27 [18; 45], 69,7% пациентов сообщали о сохраняющемся сильном воздействии головной боли на их жизнь. Влияние головной боли на повседневную активность пациентов, оцененное по шкале НИТ-6, после лечения значимо не изменилось ($p >$

0,05). Мы не выявили значимого снижения уровня зависимости от анальгетиков по данным Лидского опросника ($p > 0,05$).

Таким образом, проведение двухэтапной методики лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью приводит к сокращению кратности дней с головной болью и приема обезболивающих средств. Кроме того, двухэтапная методика лечения хронической мигрени значительно снижает выраженность тревоги и улучшает качество жизни пациентов в виде сокращения времени, потерянного из-за головной боли, и снижения влияния цефалгии на повседневную активность.

В настоящем проспективном исследовании приняли участие 63 пациента с хронической мигренью и ЛИГБ, из которых 47,6% (30/63) пациентов лечились с помощью трёхэтапной методики, а 52,3% (33/63) пациента двухэтапной методики лечения. Пациенты обеих групп не отличались по полу, возрасту, основным клинически характеристика. Всем пациентам назначалось профилактическое лечение хронической мигрени, согласно российским и международным рекомендациям (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018. Как следует из таблицы 2, значимых отличий в использованных для профилактического лечения препаратах не было ($p > 0,05$).

При сравнительной оценке качественных клинических характеристик головной боли в обеих группах после курса трехмесячного профилактического лечения значимых отличий не получено ($p > 0,05$). В то же время количественные характеристики головной боли достоверно улучшились ($p < 0,05$) у пациентов с трёхэтапной методикой лечения по сравнению с двухэтапной методикой (см. таблицу 3).

Таблица 3 – Сравнение основных количественных клинических характеристик головной боли у пациентов с ЛИГБ в обеих группах через три месяца профилактического лечения

Показатель		Группа		Критерий Вилкоксона, P-value
		Трёхэтапная методика (n=28)	Двухэтапная методика (n=30)	
Интенсивность приступа по ВАШ	баллы	8 [7; 9]	8 [7; 8]	$p = 0,615608$
Продолжительность приступа	часов	12 [8; 24]	12 [8,5; 24]	$p = 0,846958$
Количество дней с ГБ в месяц	дней	15 [8; 15]	16 [12; 23,75]	$p = 0,026899$
Количество дней с применением обезболивающих средств в месяц	дней	15 [8; 15]	16 [12; 23,75]	$p = 0,040089$

Мы не получили достоверных ($p > 0,05$) отличий в использованных пациентами обезболивающих препаратов и их эффективности в обеих группах через три месяца профилактического лечения.

При оценке выраженности признаков тревоги с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS) выявлено более значимое ее снижение ($p < 0,05$) при трехэтапной методике лечения по сравнению с двухэтапной методикой. Согласно нашим данным через три месяца профилактического лечения в группе двухэтапной методики лечения был обнаружен уровень субклинический уровень тревоги, общий балл – 8 [6,25; 10,75] баллов, тогда как при трехэтапной методике лечения клинически значимых симптомов тревоги не было обнаружено, и общий балл составил 6 [4; 10,75] баллов. При оценке симптомов депрессии с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS), ситуационной и личностной тревожности в тесте Спилберга, статистически значимых ($p > 0,05$) отличий через три месяца лечения в исследуемых нами группах обнаружено не было.

Интересно, что в группе трехэтапного лечения индекс потерянного из-за головной боли времени по шкале HALT и влияния головной боли на повседневную активность по шкале HIT-6, а также степень зависимости от анальгетиков по Лидскому опроснику зависимости значимо ($p > 0,05$) не отличались от результатов лечения в группе двухэтапного лечения ЛИГБ (таблицы 38-39).

Таким образом, проведение трехэтапной методики лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью приводит к сокращению кратности дней с головной болью и приема обезболивающих средств, а также снижению тревоги по сравнению с двухэтапной методикой лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное нами исследование показало, что среди всех пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в центр диагностики и лечения головной боли и госпитализированных в неврологическое отделение, с жалобами на головную боль, треть больных страдала ЛИГБ. Мы обнаружили, что пациенты с абюзусной цефалгией в большинстве случаев были молодого и среднего возраста, женщинами, страдали хронической мигренью без ауры, применяли фиксированные комбинации анальгетиков и адыювантных средств, страдали тревогой и депрессией. Использование трехэтапной методики лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью приводит к достоверному сокращению кратности дней с головной болью и количества принимаемых обезболивающих средств по сравнению с исходным периодом и двухэтапной методикой лечения. Предложенная нами методика сочетанного применения МДФ в сочетании с ТЭС является эффективной и безопасной.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственно-индуцированная головная боль выявлена у 31,5% пациентов, обратившихся за 5-летний период с различными видами цефалгий в центр диагностики и лечения головной боли и госпитализированных в неврологическое отделение.
2. Лекарственно-индуцированная головная боль чаще (83,4%) выявляется у лиц наиболее трудоспособного возраста (18-59 лет) и достоверно чаще у пациентов женского пола (91,3%; $p = 0,0003$), страдающих хронической мигренью (69,8%; $p = 0,001$) без ауры (66,9%; $p = 0,001$) и применяющих фиксированные комбинации обезболивающих препаратов (51,2%; $p < 0,001$).
3. У пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью достоверно чаще, чем при других формах цефалгий выявляются клинические признаки тревоги (64,5%, $p < 0,001$) и депрессии (30,2%, $p < 0,001$).
4. За время проведения семидневной мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в комбинации с транскраниальной электростимуляцией почти ежедневные головные боли полностью купировались у 16,7%, один приступ возник у 56,7%, три/четыре дня голова болела у 13,3% пациентов
5. После детоксикационного лечения полностью отказались от приема обезболивающих 53,3% больных, однократный прием сохранился у 30,0%, двукратный – у 10,0%, трехкратный – у 6,7% пациентов.
6. Трехэтапная методика лечения лекарственно-индуцированной головной боли у 53,6% пациентов с хронической мигренью сопровождалась достоверным сокращением дней с головной болью на 50% по сравнению с исходным периодом ($p = 0,00009$), снижением количества дней с применением обезболивающих средств у 70,0% пациентов ($p = 0,00001$), сокращением времени, потерянного из-за головной боли ($p = 0,000157$), уменьшением влияния головной боли на повседневную активность ($p = 0,000229$), снижением выраженности лекарственной зависимости ($p = 0,018177$), значимым снижением признаков тревоги ($p < 0,001$) и депрессии ($p < 0,05$).
7. Двухэтапная методика лечения лекарственно-индуцированной головной боли сопровождалась достоверным сокращением только количества дней с головной болью ($p = 0,024049$), уменьшением тревоги ($p = 0,034198$) и сокращением времени, потерянного из-за головной боли ($p = 0,000132$).
8. По сравнению с двухэтапной методикой лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью применение трехэтапной обеспечивает достоверно большее сокращение дней с головной болью ($p = 0,026899$), количества дней с применением обезболивающих средств ($p = 0,040089$) и более значимое уменьшение признаков тревоги ($p = 0,040089$).
9. На фоне семидневной мультимодальной детоксикационной фармакотерапии лекарственно-индуцированной головной боли у 17% пациентов

зарегистрированы общая слабость и снижение аппетита, у 13,3% – тошнота, у 3,3% – несистемное головокружение, в 46,7% случаев терапия не вызывала осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о встречаемости лекарственно-индуцированной головной боли могут позволить планировать ресурсы здравоохранения для помощи больным данным заболеванием посредством организации специализированных центров головной боли, улучшения информированности населения и повышения уровня образования врачей.
2. У пациентов с жалобами на головную боль трудоспособного возраста (18-59 лет), женского пола, страдающих хронической мигренью без ауры, применяющих фиксированные комбинации лекарственных средств, страдающих тревогой или депрессией, требуется детальный сбор жалоб и анамнеза для выявления клинических признаков лекарственно-индуцированной головной боли.
3. Для повышения эффективности лечения хронической мигрени без ауры и лекарственно-индуцированной головной боли целесообразно применять мультимодальную детоксикационную фармакотерапию в сочетании с транскраниальной электростимуляцией в рамках семидневного стационарного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Интерес к поставленной проблеме обусловлен высокой частотой встречаемости пациентов с лекарственно-индуцированной головной боли в специализированных центрах по лечению головной боли. Требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и расширением половозрастных групп. Необходимо продолжить совершенствование алгоритма диагностики и подбора тактики консервативного лечения лекарственно-индуцированной головной боли. Целесообразным является изучение отдаленных результатов динамики изменений и оценкой эффективности трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли. Перспективным направлением является изучение возможности предупреждения возникновения лекарственно-индуцированной головной боли как первично, так и вторично.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Состояние автономной нервной системы у пациентов с эпизодической и хронической мигренью / Л.Э. Бабаян, О.В. Мамонтов, А.В. Амелин, Ю.С. Самулыжко (Ваганова) // **Российский журнал боли.** – 2016. – № 1. – С. 18-24.
2. Саамулыжко (Ваганова), Ю.С. Возможный нейрофизиологический механизм реализации антицефалического эффекта периферической нейростимуляции / А.Ю. Соколов, О.А. Любашина, С.С. Пантелеев, Ю.С. Самулыжко (Ваганова), А.В. Амелин // **Российский журнал боли.** – 2017. – № 1. – С. 4-5.
3. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Купирование абзусной головной боли / Ю.С. Самулыжко (Ваганова), Л.Э. Бабаян, А.В. Амелин, А.Ю. Соколов // **Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения: Сб. Тезисов всероссийской научно-практич. конф.** – СПб., 2017. – С. 127.
4. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Купирование лекарственно-индуцированной головной боли / Ю.С. Самулыжко (Ваганова), Л.Э. Бабаян // **Медицинский алфавит.** – 2018. – Т.1, № 1. – С. 71-72.
5. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Мультиמודальная детоксикационная и ранняя профилактическая фармакотерапия как способ лечения лекарственно-индуцированной головной боли / / Ю.С. Самулыжко (Ваганова), Л.Э. Бабаян, А.Ю. Соколов, А.В. Амелин // **Российский журнал боли.** – 2018. – Т.56, № 2. – С. 59-60.
6. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Эффект суматриптана на модели нейрогенной дуральной вазодилатации у крыс / А.Ю. Соколов, А.А. Мурзина, А.В. Осипчук, Ю.С. Самулыжко (Ваганова), Л.Э. Бабаян, А.В. Амелин // **Российский журнал боли.** – 2018. – Т.56, № 2. – С. 16-17.
7. Самулыжко (Ваганова), Ю.С. Опыт применения комбинированной «детоксикационной» фармакотерапии лекарственно-индуцированной (абзусной) головной боли / Ю.С. Ваганова, Л.Э. Бабаян, А.Ю. Соколов, А.В. Амелин // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2018. – Т.81, приложение. – С. 211.
8. Ваганова, Ю.С. Сравнительная оценка эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли в стационаре и амбулаторных условиях / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, Л.Э. Бабаян, А.Ю. Соколов, А.А. Готовчиков, И.В. Максимов, А.А. Скоромец // **Российский журнал боли.** – 2018. – Т.57, № 3. – С. 26-34.
9. Ваганова, Ю.С. Аффективные расстройства у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, А.Ю. Соколов // **Российский журнал боли.** – 2019. – Т.17, № 1. – С. 40-41.
10. Ваганова, Ю.С. Влияние метоклопрамида на нейрогенную дилатацию менингеальных сосудов у крыс / А.Ю. Соколов, А.А. Мурзина, А.В. Осипчук, Ю.С. Ваганова, А.Н. Долгорукова, Е.Н. Гончарова // **Российский журнал боли.** – 2019. – Т.17, № 1. – С. 21-22.

11. Ваганова, Ю.С. Представленность лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов специализированного центра головной боли / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, А.Ю. Соколов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, № 5. – С. 6-7.
12. Ваганова, Ю.С. Факторы риска развития абзусной головной боли / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, А.Ю. Соколов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, № 5. – С. 7.
13. Vaganova, I. Metoclopramide durovascular nociception: Implication for migraine / A. Dolgorukova, I. Vaganova, A. Sokolov // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29. – P. 655.
14. Ваганова, Ю.С. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин, А.А. Готовчиков, А.А. Тимофеева, П.А. Ляшок, А.Ю. Соколов // **Российский журнал боли.** – 2019. – Т.17, № 3. – С. 22-28.
15. Ваганова, Ю.С. Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей / А.Ю. Соколов, О.А. Любашина, Ю.С. Ваганова, А.В. Амелин // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т.119, № 10. – С. 79-88.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ЛИГБ	– лекарственно-индуцированная головная боль
МДФ	– мультимодальная детоксикационная фармакотерапия
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ТЭС	– транскраниальная электростимуляция
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)
HALT	– Headache-Attributed Lost Time (Время, потерянное из-за головной боли)
НИТ-6	– Headache index test 6 (Индекс влияния головной боли)
ICHD-3	– International Classification Headache Disorder (Международная Классификация Головных болей)
LDQ	– Leeds Dependence Questionnaire (Лидский опросник зависимости)