

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАГАНОВА

Юлиана Сергеевна

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

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Амелин Александр Витальевич

Санкт-Петербург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 История развития представлений о лекарственно-индуцированной головной боли.....	12
1.2 Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли.....	16
1.3 Социально-экономическое бремя лекарственно-индуцированной головной боли.....	21
1.4 Генетические исследования лекарственно-индуцированной головной боли.....	22
1.5 Классификация лекарственно-индуцированной головной боли.....	23
1.6 Патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли .....	26
1.6.1 Нейрофизиологические изменения в головном мозге .....	26
1.6.2 Морфологические изменения в головном мозге .....	31
1.6.3 Функциональные изменения в головном мозге .....	36
1.6.4 Психологические и поведенческие механизмы .....	38
1.7 Клиническая картина лекарственно-индуцированной головной боли.....	40
1.8 Факторы риска развития лекарственно-индуцированной головной боли.....	42
1.9 Лечение лекарственно-индуцированной головной боли .....	46
1.9.1 Терапия «отмены» или «прерывание» лекарственного абзуса .....	46
1.9.2 Вторичная профилактика лекарственно-индуцированной головной боли.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	59
2.1 Клинические материалы и методы данных ретроспективного анализа ..	59
2.2 Клинические материалы и методы данных проспективного анализа .....	61

2.2.1 Методика мультимодальной детоксикационной фармакотерапии с транскраниальной электростимуляцией .....	65
2.2.2 Обоснование применения лекарственных средств и транскраниальной электростимуляции .....	66
2.2.3 Методика сбора клинических данных .....	69
2.3 Методы статистической обработки результатов .....	71
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ .....	73
ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ.....	87
4.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....	87
4.2 Результаты применения мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью .....	97
4.3 Эффективность трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью .....	100
4.4 Эффективность двухэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью .....	108
4.5 Сравнительная оценка эффективности трехэтапной и двухэтапной методик лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью .....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	125
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
ЛИТЕРАТУРА.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	161

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГБН – головная боль напряжения
- ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль
- МДФ – мультимодальная детоксикационная фармакотерапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ТЭС – транскраниальная электростимуляция
- УЗ – ультразвуковой
- ХГБН – хроническая головная боль напряжения
- ХМ – хроническая мигрень
- фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
- EFNS – European Federation of Neurological Societies
- 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)
- MIDAS – Migraine Disability Assessment (шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность)

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы хронической головной боли определяется ее высокой распространённостью, 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). 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, 2018). Отличие ЛИГБ от лекарственной зависимости состоит в существовании одной из первичных форм цефалгий, ставшей причиной регулярного бесконтрольного применения обезболивающих средств и развитию лекарственного «абзуса» (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). 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 существующей цефалгии (Bahra A. et al., 2003; Abrams V.M., 2013).

В последние годы наблюдается рост распространенности лекарственного «абзуса» 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; Auzenberg 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 отсутствуют (Shand B. et al., 2015).

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 абзусной 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 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.

#### 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. Мультиמודальная 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.

#### 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.

#### 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.

Апробация работы и внедрение результатов работы в практику

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании проблемной комиссии «Неврология и медицинская реабилитация» и кафедр неврологии, неврологии и мануальной медицины ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России от 27.01.2020 (протокол № 7).

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: XXII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана, совместно с институтом детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2018); Международной недели мозга «Биосенсоры» (Санкт-Петербург, 2018); V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018); на 11th ECNP Regional Meeting (Санкт-Петербург, 2018); XXIII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана, совместно с институтом детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2019); на научно-практической конференции «Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2019); XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019); IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); на ECNP Workshop for Early Career Scientists on Europe, Nice, France, Workshop for Early Career Scientists in Europe (Nice, France, 2019); XXIV Ежегодная научная сессия института фармакологии имени А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2020).

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, из которых 9 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей

Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

#### Личный вклад

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.

#### 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История развития представлений о лекарственно-индуцированной головной боли

История изучения лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) начинается в середине двадцатого века с исследований, посвященных формированию эрготамин-индуцированной головной боли у пациентов с мигренью. В 1934 году W.G. Lennox, американский невролог и эпилептолог, опубликовал статью, в которой отразил свои наблюдения о том, что приступы мигрени в начале лечения успешно купировались эрготамином, однако в последующем атаки становились чаще и эффективность алкалоида спорыньи снижалась. В результате автор сделал предположение, что бесконтрольное применение эрготамин тартрата в качестве препарата выбора у пациентов с частыми приступами может способствовать ухудшению течения мигрени (Boes C.J., Carobianco D.J., 2005).

В 1936 году M.E. O'Sullivan опубликовала опыт лечения более 1000 приступов мигрени эрготамином и не рекомендовала использовать пероральный прием препарата с целью ежедневного лечения приступов (Boes C.J., Carobianco D.J., 2005). В 1946 году B.T. Horton и D. Масу опубликовали данные, свидетельствующие, что несмотря на эффективное купирование приступов сосудосуживающими препаратами, их частый прием в течение длительного время может привести к значительному увеличению количества приступов (Carobianco D.J. et al., 2001).

В 1947 году шведский невролог B.P. Silfverskiöld опубликовал данные, показывающие, что у пациентов с установленным диагнозом мигрени, получающих эрготамин, наблюдается постепенное увеличение частоты не только приступов головной боли, но и кратности применения препарата. Впоследствии у

всех пациентов возникли почти ежедневные приступы головной боли, описываемые как «мигренозный статус». Также автор обратил внимание, что отмена эрготамина привела к значительному улучшению состояния пациентов (Silfverskiöld B.P., 1947; Boes C.J., Carobianco D.J., 2005). В своих выводах он написал: «Я не хочу утверждать, что во всех семи случаях эрготамин оказывал «пагубный» эффект, однако это возможно» (Silfverskiöld B.P., 1947).

Позже G.A. Peters и B.T. Horton наблюдали нежелательные явления, возникающие на фоне бесконтрольного приема эрготамина (Carobianco, D.J. et al., 2001). Ученые описали, что у пациентов, которые успешно принимали эрготамин тартрат для купирования мигрени, приступы возникали все чаще, что требовало дальнейшего увеличения кратности применения алкалоида спорыньи (Peters G.A., Horton B.T., 1957). Кроме того, авторы подробно описали изменения клинических признаков мигрени по мере учащения кратности применения эрготамина (Carobianco D.J. et al., 2001). Они предположили, что частое использование алкалоида спорыньи приводит к развитию «эрготамин-цикла», когда вазоконстрикция заканчивается вазодилатацией, приводящей к развитию очередного приступа головной боли (Peters G.A., Horton B.T., 1957; Tfelt-Hansen P.C., Koehler P.J., 2008). Ученые первыми сформулировали понятие «абузусная головная боль» – цефалгия, возникающая на фоне бесконтрольного регулярного применения эрготамина.

В 1955 году J. Graham подтвердил предположение G.A. Peters и B.T. Horton о том, что регулярный прием эффективного при мигрени эрготамина приводит к развитию новой цефалгии. Более того, он рекомендовал в случаях возникновения «новой» головной боли на фоне бесконтрольного применения обезболивающих средств, содержащих барбитураты, эрготамин и опиоидные анальгетики, их отмену в течение одного месяца в условиях стационара с последующим продолжением лечения дома в течение одного или даже двух месяцев (Graham J.R., 1955).

В своей работе J.R. Graham обращает внимание, что возможно сохранение ежедневной головной боли на протяжении первых двух недель после отмены

«виновного» анальгетика. Для уменьшения выраженности головной боли, симптомов «отмены» или «рикошета» исследователь рекомендует применение в небольших дозах глюкокортикоидных гормонов, но не более чем в течение трех недель. J.R. Graham первым предложил лечение ЛИГБ методом полной и одномоментной отмены «виновного препарата» (терапия «отмены»), который и на сегодняшний день считается наиболее эффективным подходом (Graham J.R., 1955).

A. Friedman et al. (1955, 1959) опубликовали данные об эффективном использовании нейролептика, прохлорперазина, или барбитурата, амобарбитала в условиях стационара для лечения синдрома «отмены» у пациентов с ЛИГБ (Friedman A.P., 1955; Voes C.J., Capobianco D.J., 2005).

В 1963 году В.Т. Horton и G.A. Peters, вероятно, первыми сформулировали возможные механизмы патогенеза ЛИГБ. Ученые предположили, что в результате длительного и частого применения эрготамина постепенно начинает уменьшаться сосудосуживающий эффект препарата на мозговые артерии и развивается феномен «рикошета», или «головная боль отмены». Купирование этого феномена требует увеличения дозы эрготамина, что способствует развитию «порочного круга» и применения все больших доз алкалоида спорыньи (Horton В.Т., Peters G.A., 1963).

В дальнейшем было опубликовано еще несколько исследований, посвященных изучению ЛИГБ и ее лечения. В 1981 году P. Tfelt-Hansen et al. показали, что через 1,5 года после терапии «отмены» эрготамин-индуцированная головная боль рецидивировала у 26% больных, а в случае сочетанного приема эрготамина тартрата и анальгетиков рецидив произошел через 5 лет после лечения у 40% больных (Tfelt-Hansen P.C., Krabbe A., 1981; Tfelt-Hansen P.C., Koehler P.J., 2008). В 1982 году L. Kudrow впервые опубликовал данные, что парацетамол при бесконтрольном применении может провоцировать развитие ЛИГБ (Kudrow L., 1982).

В 1983 году J.R. Saper впервые указал, что для развития ЛИГБ большое значение имеет кратность приема эрготамина. В случаях применения алкалоида

спорыньи два и более дней в неделю на протяжении нескольких месяцев вероятность возникновения ЛИГБ особенно высока (Saper J.R., 1983; Saper J.R., Da Silva A.N., 2013). В этом же году А.М. Rapoport et al. предложили название «рикошетная» головная боль для описания данного вида цефалгии (Rapoport A.M. et al., 1983).

Впервые диагностические критерии ЛИГБ были сформулированы в 1988 году Международным обществом головной боли и предполагали наличие головной боли более 15 дней в месяц, регулярное применение анальгетиков или алкалоидов спорыньи, уменьшение частоты и/или интенсивности головной боли после отмены «виновного препарата» (анальгетика, эрготамина). Подчеркивалось, что для установления диагноза абюзусной цефалгии необходимо наличие всех трех диагностических критериев (Headache Classification Committee, 2018; Katsarava Z., 2011).

До середины 1990-х годов считалось, что «виновными» в развитии абюзусной головной боли могут быть только алкалоиды спорыньи и комбинированные анальгетики, содержащие кодеин, кофеин и барбитураты (Vecerra L. et al., 2001). С начала 1990-х годов для купирования приступов мигрени стали применять агонисты серотониновых 5-НТ1-рецепторов – триптаны (Limmroth V. et al., 1991; Katsarava Z. et al., 2013). И уже спустя несколько лет стали появляться публикации, свидетельствующие, что бесконтрольный прием триптанов может привести к развитию триптан-индуцированной головной боли (Leniger T. et al., 2005; Tepper S.J., Tepper D.E., 2010; Linde M. et al., 2012).

Накопленные данные о возможном течении первичной головной боли, чаще мигрени, на фоне бесконтрольного применения анальгетиков и триптанов привели к тому, что в 2004 году в Международной классификации головных болей (ICHD 2) появилась новая классификационная единица «лекарственно-индуцированная головная боль» (Headache Classification Committee, 1988; Headache Classification Subcommittee 2004). В частности, были изменены ее диагностические критерии, был введен термин триптан-индуцированная головная

боль, для которой утверждены отдельные диагностические критерии (Headache Classification Subcommittee, 2004).

В итоге следует отметить, что за последующие пятнадцать лет отношение к диагностическим критериям ЛИГБ изменилось. Во-первых, устранена позиция о возможности диагностики абюзусной цефалгии только в случаях уменьшения головной боли через 2 месяца после отмены «виновного препарата», что усложняло работу врачей и подвергалось критике со стороны специалистов в данной области (Katsarava Z., 2005; Vandebussche N. et al., 2018). В 2006 году советом экспертов данный критерий был отменен и в последней классификации не применяется (Vandebussche N. et al., 2018). Во-вторых, клинические характеристики ЛИГБ весьма изменчивы и могут проявляться периодическими приступами первичной цефалгии, чаще мигрени, и неспецифическими признаками, имеющими сходство с головной болью напряжения. Знание клинических характеристик абюзусной головной боли помогает постановке диагноза. В 2018 году в обновленной классификации головных болей произошло изменение диагностических критериев ЛИГБ, которые были несколько упрощены и представлены в данной работе ниже (Headache Classification Committee, 2013).

## 1.2. Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли

Согласно проведенным перекрестным популяционным эпидемиологическим исследованиям хроническая головная боль составляет 1-5% в общей популяции, тогда как распространенность абюзусной цефалгии варьирует от 1% до 2%, хотя в ряде стран достигает 7,2% населения (Наумов Г.И., Осипова В.В., 2011; Bahra A. et al., 2003; Bigal M.E. et al., 2008; Abrams B.M., 2013; Thourlund K. et al., 2016; Goffau M.J. et al., 2017; Headache Classification Committee, 2018). По некоторым данным, около 63 миллионов людей во всем мире страдают ЛИГБ (Vandebussche N. et al., 2018). Частота встречаемости абюзусной цефалгии в Замбии и Иране составляет 7,1% и 4,9% соответственно, в Колумбии достигает 4,3%, Нидерландах



– 2,6%, Непале – 2,1%, Турции – 2,1%, в Дании и Швеции – 1,8%, в Италии, Бразилии и США – 1,7%, Испании – 1,4%, Индии – 1,2%, Германии – 1,1%, в Норвегии и Тайване – 1,0%, в Грузии – 0,9%, Эфиопии – 0,7%, Китае – 0,6% и Кореи – 0,5% в общей популяции этих стран (Wang S.J. et al., 2000; Colás R. et al., 2004; Fumal A. et al., 2006; Waberzinek G. et al., 2007; Katsarava Z. et al., 2009; Linde M. et al., 2010; Straube A. et al., 2010; Jonsson P. et al., 2011; Ertas M. et al., 2012; Abrams V.M., 2013; Shahbeigi S. et al., 2013; Westergaard M.L. et al., 2014b; Kulkarni G. et al., 2015; Manandhar K. et al., 2015; Vandebussche V. et al., 2018).

В специализированных центрах и клиниках по диагностике и лечению головной боли пациенты с ЛИГБ составляют в среднем от 30% до 50% всех обратившихся (Abrams V.M., 2013; Shand B. et al., 2015; Jay G.W. et al., 2017). Две третьих пациентов в Аргентине, более половины больных в США и Чили, 15,9% в Австрии и 3% в Индии имеют «лекарственный абюзус» (Evers S., Marziniak M., 2010; Evers S., Jensen R., 2011; Zebenholzer K. et al., 2012; Abrams V.M., 2013; Shand B. et al., 2015).

Среди всех видов первичных и вторичных цефалгий ЛИГБ по распространенности занимает третье место, уступая лишь мигрени и головной боли напряжения (Headache Classification Committee, 2018). Средний возраст начала заболевания составляют 40-50 лет, а после 60-ти лет встречаемость данного расстройства резко возрастает и, по некоторым данным, составляет до 35% от всех типов цефалгий, наблюдающихся в центрах диагностики и лечения головной боли (Максимова М.Ю. и др., 2017; Evers S., Marziniak M., 2010; Evers S., Jensen R., 2011; Wiendels N.J. et al., 2016; Vandebussche N. et al., 2018). По некоторым данным, соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 3-4, а в ряде исследований женщины составляют до 90% от всех больных, страдающих данным заболеванием (Diener H.C., Tfelt-Hansen P., 1993; Colás R. et al., 2004; Diener H.C., Limmroth V., 2004; Evers S., Marziniak M., 2010; Supornsilpchai W. et al., 2010; Abrams V.M., 2013; Katsarava Z. et al., 2013; Vandebussche N. et al., 2018).

Давность существования первичной головной боли, ставшей причиной злоупотребления анальгетиками, составляет в среднем 20 лет (Abrams V.M., 2013;

Katsarava Z. et al., 2013). В 2004 году Н.С. Diener et al., выполнив мета-анализ 29 исследований, посвященных ЛИГБ, выявили, что она развивалась у 65% пациентов на фоне мигрени, у 27% пациентов с головной болью напряжения и у 8% пациентов с другими видами первичной головной боли (Diener Н.С., Limmroth V., 2004). Позже Р. Zeeberg et al. (2006) у 216 пациентов с ЛИГБ выявили, что ранее 21% из них страдали мигренью, мигрень в сочетании с головной болью напряжения обнаружена у 43% пациентов, а у 14% были другие формы первичной головной боли (Zeeberg P. et al., 2006b).

Согласно некоторым эпидемиологическим данным ЛИГБ выявляется у 20-50% пациентов, страдающих головной болью, возникающей с частотой около 15 дней в месяц, и у 60-70% пациентов, имеющих ежедневную головной боль (Наумов Г.И., Осипова В.В., 2011; Munksgaard S.B. et al., 2014; Headache Classification Committee, 2018). Средняя продолжительность существования ежедневной головной боли до развития абюзусной цефалгии составляет 5,9 лет (Abrams В.М., 2013). Ежегодно у 2,5% пациентов, страдающих эпизодической мигренью с редкими или частыми приступами, происходит трансформация болезни в хроническую форму (Bigal М.Е. et al., 2008).

Согласно многочисленным исследованиям быстрее всего, в среднем 1,7 лет, ЛИГБ возникает при использовании триптанов, тогда как при приеме эрготамин-содержащих препаратов на это требуется в среднем 2,7 лет, анальгетиков – в среднем 4,8 лет (Diener Н.С., Limmroth V., 2004; Saper J.R., Da Silva A.N., 2013). Самая низкая кратность применения выявлена у триптанов – 18 доз препарата в месяц, более высокая у эрготамин-содержащих препаратов – 37 доз в месяц и самая высокая у анальгетиков – 114 доз препарата в месяц (Diener Н.С., Limmroth V., 2004). Важно, что применение триптанов приводит к развитию ЛИГБ быстрее всего, в меньших дозах и чаще (Limmroth V. et al., 2002; Diener Н.С., Limmroth V., 2004; Katsarava Z. et al., 2013; Saper J.R., Da Silva A.N., 2013).

Тем не менее пациенты злоупотребляют комбинированным анальгетиками в 42% случаев, простыми анальгетиками в 29% случаев, триптанами в 20% случаев, опиоидами в 6% случаев и алкалоидами спорыньи в 4% случаев (Zeeberg P. et al.,

2006b; Abrams V.M., 2013). В то же время многоцентровое исследование COMOESTAS (2016) выявило, что в разных странах тип «виновного» в развитии ЛИГБ анальгетика различен (рисунок 1). Вероятно, это связано с фармако-экономическими аспектами лечения и определяется материальным уровнем жизни пациентов (Find N.L. et al., 2015).

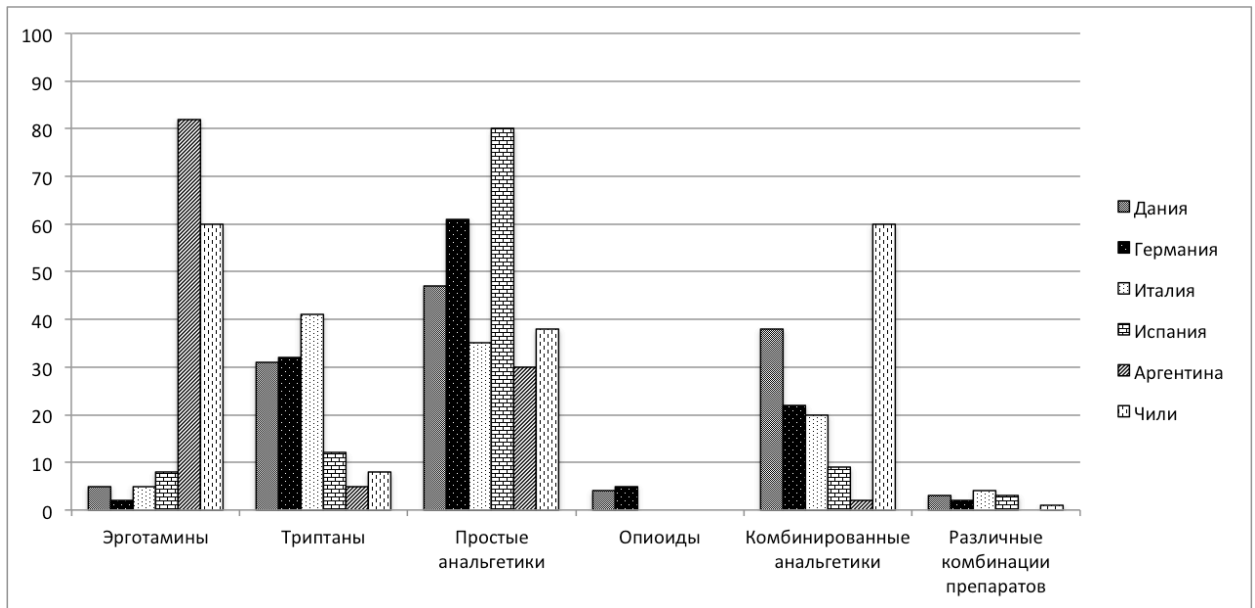


Рисунок 1 – Типы «виновных анальгетиков» у пациентов с ЛИГБ в разных странах, исследование COMOESTAS (Find N.L. et al., 2015)

Эрготамин наиболее часто бесконтрольно принимают в Латинской Америке (72,2%), тогда как в европейских странах только 3,7%. Напротив, триптаны принимают 30,8% европейцев с ЛИГБ и только 5,6% латиноамериканцев. В Европе у испанцев самый низкий процент чрезмерного применения триптанов (13,0%), а у итальянцев и литовцев самый высокий – 41,9% и 41,8% соответственно (Find N.L. et al., 2015; Kluonaitis K. et al., 2017). Простые анальгетики чрезмерно использовали во всех странах – в половине случаев ЛИГБ. Комбинированные анальгетики бесконтрольно принимали в Чили (59,3%), Дании (37,6%), Германии (22,8%) и Италии (21,4%) (Find N.L. et al., 2015).

ЛИГБ может развиваться в детском и в подростковом возрасте (Evers S., Marziniak M., 2010; Abrams V.M., 2013). Среди детей она встречается в среднем в 0,3-0,5% случаях. В Италии и Канаде данный показатель достигает 3,3% и 1,6%

соответственно, тогда как в Тайване – 0,3%, Норвегии – 0,5% и США – 0,9% детского населения. Авторы отмечают, что встречаемость ЛИГБ среди девочек выше, и они чаще всего злоупотребляют комбинированными анальгетиками (Dyb G. et al., 2006; Wang S.J. et al., 2006; Vandebussche N. et al., 2018).

Распространённость ЛИГБ в России согласно данным, представленным в 2012 году Auzenberga et al., достигает 7,2% в общей популяции и является одним из самых высоких показателей во всем мире (Auzenberg I. et al., 2012; Auzenberg I. et al., 2014). Однако достоверность этих данных весьма сомнительна, так как данные собраны путем телефонного интервью, а не очного контакта с больными.

Телефонное интервью 2025 опрошенных в 35 городах Российской Федерации выявило, что 213 из них страдали головной болью чаще 15 дней в месяц. При этом 64,8% (138/213) из числа опрошенных с хронической цефалгией сообщили о существовании у них головной боли фенотипически соответствовавшей мигрени или вероятной мигрени, а у 32,4% (69/213) хроническая цефалгия соответствовала критериям головной боли напряжения или вероятной головной боли напряжения. Средняя частота приступов цефалгии составила  $23,1 \pm 6,7$  дней в месяц. В шести случаях тип головной боли установить было невозможно. Более двух третей (68%; 145/213) опрошенных с хронической головной болью страдали ЛИГБ, из них 72% (105/145) регулярно применяли комбинированные анальгетики, тогда как 28% (40/145) использовали простые анальгетики. Среди опрошенных не было ни одного пациента с триптан-индуцированной или эрготамин-индуцированной цефалгией. Каждый второй пациент с хронической цефалгией обратился за специализированной медицинской помощью. Из них 29,6% (63/213) пациентов консультированы врачом общей практики, 19,2% (41/213) больных были осмотрены неврологом, и только 2,3% (5/213) больных обращались к специалистам по головной боли (Auzenberg I. et al., 2012; Auzenberg I. et al., 2014).

### 1.3 Социально-экономическое бремя лекарственно-индуцированной головной боли

Данные исследования Глобального Бремения Болезни свидетельствует, что головная боль является второй по частоте причиной нетрудоспособности среди населения разных стран (Saylor D., Steiner T.J., 2018).

По данным исследования Eurolight project (2012), ежегодные затраты на одного пациента, страдающего ЛИГБ, составляют 3561 евро. Это превышает стоимость аналогичных затрат на одного больного, страдающего мигренью, в 3 раза и более чем в 10 раз для пациента с головной болью напряжения. При этом только 8% стоимости лечения являются прямыми затратами, связанными с консультациями и наблюдением врачом, оплатой средств для лечения цефалгии, выполнения диагностических процедур, а остальная сумма (92%) связана с косвенными затратами, то есть материальными потерями, связанными с нетрудоспособностью больного в течение года (Linde M. et al., 2012).

Для подсчета прямых и косвенных затрат от ЛИГБ в Италии в 2017 году было проведено исследование 135 пациентов. Было показано, что общая стоимость лечения одного больного с абюзусной цефалгией за 3 месяца составила 2835 евро, из них 415 евро в месяц – прямые затраты, а 530 евро в месяц – косвенные. Было выявлено, что общая стоимость, затраченная в течение 3-х месяцев, у мужчин была выше, чем у женщин и составила 3885 евро и 2631 евро соответственно. При этом у мужчин стоимость лечения в основном определялась косвенными потерями (80%), а прямые расходы составили 20% суммы. У женщин косвенные потери составили 49%, а прямые затраты – 51% (D'Amico D. et al., 2017). В 2019 году годовые затраты на лечение пациентов с ЛИГБ в Италии составили 13,5 (11,1-15,9) млрд евро (Raggi A. et al., 2020). Интересно отметить, что согласно опубликованным в 2019 году данным только 8% пациентов знают, что чрезмерное использование любых обезболивающих средств с целью купирования цефалгии может привести к развитию ЛИГБ (Fischer M.A., Jan A., 2019).

#### 1.4. Генетические исследования лекарственно-индуцированной головной боли

Предположение о роли наследственности в происхождении ЛИГБ основано на факте, что возникновение данного вида цефалгии возможно только у пациентов с первичными формами головной боли (Bahra A. et al., 2003). Кроме того, до сих пор не прекращается дискуссия, является ли ЛИГБ осложнением мигрени, самостоятельным заболеванием или же она является основной причиной хронизации первичных цефалгий (Calabresi P., Cupini L.M., 2005; Jay G.W. et al., 2017).

При исследовании семейного анамнеза и особенностей бесконтрольного приема обезболивающих препаратов у пациентов с абюзусной цефалгией и хронической и эпизодической мигренью по сравнению с пациентами с эпизодической и хронической мигренью без лекарственного злоупотребления был обнаружен статистически значимый риск развития ЛИГБ, в связи с чем было выдвинуто предположение о наличии генетических факторов (Cevoli S. et al., 2009; Cargni S., 2015). A. Bahra et al. провели исследование пациентов (n=103) с установленным ранее диагнозом мигрени, бесконтрольно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) по поводу артралгии, по результатам которого только у 8 обследованных обнаружена хроническая ежедневная цефалгия (Bartsch T., 2005). Данное исследование подтверждает, что ЛИГБ может развиваться лишь у пациентов с головной болью (Сергеев А.В., Парфенов А.В., 2018).

При исследовании полиморфизма гена серотонинового рецептора 5HT<sub>2A</sub> (A-1438G и C516T) в качестве возможного фактора риска для развития ЛИГБ среди 227 пациентов с абюзусной цефалгией и у 312 здоровых лиц (контрольная группа) не было обнаружено достоверной закономерности. Однако была выявлена связь между полиморфизмом C516T и склонностью к применению обезболивающих средств (Terrazzino S. et al., 2010).

Гистондеацетилаза 3, кодируемая геном HDAC3, и вольфрамин 1, кодируемый геном WFS1, по-видимому, играют роль в процессах памяти и непосредственно в самом аддиктивном поведении. В свою очередь выяснено, что ген HDAC3 ингибируется вальпроатом натрия, что может иметь значение в выборе профилактического лечения. Согласно исследованиям С. Di Lorenzo et al. (2007), С. Pisanu et al. (2015) выше названные гены могут быть причастны к развитию ЛИГБ и, возможно, это связано с предрасположенностью к аддиктивному поведению (Di Lorenzo С. et al., 2007; Pisanu С. et al., 2015). Таким образом, возможно стоит рассматривать ЛИГБ как состояние на границе между токсикоманией и хроническим болевым синдромом (Di Lorenzo С. et al., 2009).

У пациентов с абюзусной головной болью также выявлен полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), нейротрофического фактора, катехол-О-метилтрансферазы (Di Lorenzo С. et al., 2007; Di Lorenzo С. et al., 2009; Di Lorenzo С. et al., 2012; Cargnin S. et al., 2014; Pisanu С. et al., 2015). Однако их участие в развитии ЛИГБ еще требует доказательств.

### 1.5 Классификация лекарственно-индуцированной головной боли

В третьей Международной Классификации Головных болей от 2018 года (ICHD-3) ЛИГБ кодируется в разделе симптоматических головных болей под номером 8.2, и для подтверждения диагноза требуется выполнение следующих диагностических критериев (Headache Classification Committee, 2018):

А. Головная боль, возникающая с частотой более 15 дней у пациентов, ранее страдающих первичными формами головной боли.

В. Регулярное чрезмерное применение одного и более лекарственных средств для купирования цефалгии продолжительнее чем 3 месяца.

С. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из ICHD-3.

В принципе, все препараты, которые используются с целью купирования головной боли на сегодняшний день, могут стать причиной развития абюзусной цефалгии. Это барбитураты, средства, содержащие эрготамин, простые и комбинированные анальгетики, триптаны, НПВС, опиоиды (Katsarava Z. et al., 2011; Ferraro S. et al., 2012; Kandasamy R. et al., 2018).

В зависимости от фармакологической группы выделяют несколько подтипов абюзусной головной боли (таблица 1) (Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019).

Таблица 1 – Подтипы ЛИГБ в зависимости от применяемых препаратов (Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019)

Код	Название подтипа ЛИГБ	Частота приема «виновного анальгетика» для установки подтипа
8.2.1	Эрготамин-индуцированная головная боль	Прием эрготамина более 10 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
8.2.2	Триптан-индуцированная головная боль	Прием триптанов более 10 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
8.2.3	ЛИГБ, связанные с избыточным применением простых анальгетиков:	Прием простых анальгетиков более 15 дней в месяц в течение более 3-х месяцев.
	8.2.3.1 Парацетамол (ацетаминофен)-индуцированная головная боль	Прием парацетамола (ацетаминофена) более 15 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
	8.2.3.2 НПВС-индуцированная головная боль	Прием НПВС более 15 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
	8.2.3.3 Головная боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков.	Прием других неопиоидных анальгетиков более 15 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
8.2.4	Опиод-индуцированная головная боль	Прием опиоидных анальгетиков более 10 дней в месяц в течение более 3-х месяцев
8.2.5	ЛИГБ, связанные с чрезмерным применением комбинированных анальгетиков	Прием комбинированных анальгетиков более 10 дней в месяц в течение более 3-х месяцев



1	2	3
8.2.6	ЛИГБ, связанные с чрезмерным применением различных комбинаций препаратов (эрготамин, триптан, простые анальгетики, НПВС и/или опиоиды) без четкого превалирования какого-либо одного класса	Прием любой комбинации препаратов (эрготамин, триптан, простые анальгетики, НПВС и/или опиоиды) в течение 10 дней в месяц на протяжении более 3-х месяцев
8.2.7	ЛИГБ, связанные с неподтвержденным избыточным применением нескольких классов лекарственных препаратов	Прием любой комбинации препаратов (эрготамин, триптан, простые анальгетики, НПВС и/или опиоиды) в течение 10 дней в месяц на протяжении более 3-х месяцев
8.2.8	ЛИГБ, связанные с чрезмерными применением других (отличных от описанных выше) лекарств	Прием препарата (кроме указанных выше) в течение 10 дней в месяц на протяжении более 3-х месяцев

Согласно диагностическим критериям последней классификации (ICHD-3) в диагнозе должен быть указан код, согласно имеющимся в классификации подтипам (см. таблицу 1). Например, триптан-индуцированная головная боль (8.2.2). Если пациент соответствует критериям 2-х подтипов, то в диагноз выставляют два кода. У пациентов, злоупотребляющих несколькими препаратами для купирования головной боли, и при невозможности выявить конкретный «виновный анальгетик» должен быть установлен диагноз ЛИГБ, связанной с чрезмерным применением различных комбинаций препаратов (8.2.6). Если пациенты не могут предоставить название препарата, используемого для купирования головной боли, должен быть установлен диагноз ЛИГБ, связанная с неподтвержденным избыточным применением нескольких классов лекарственных препаратов (8.2.7).

J.R. Saper et al. (2013), опираясь на свой многолетний опыт лечения данной нозологии, для выбора более успешного лечения классифицировали лекарственно-индуцированную цефалгию на два типа. К первому типу они относят ЛИГБ вследствие чрезмерного применения НПВС, простых и комбинированных анальгетиков, триптанов, при отсутствии у них тревоги,

депрессии и расстройств личности (Saper J.R., Da Silva A.N., 2013). Ко второму типу авторы относят ЛИГБ, связанную с употреблением опиоидных анальгетиков, барбитуратов и/или с сопутствующими расстройствами эмоций и личности (Saper J.R., Lake 3<sup>rd</sup> A.E., 2002; Saper J.R., Lake 3<sup>rd</sup> A.E., 2006).

## 1.6 Патопфизиология лекарственно-индуцированной головной боли

Несмотря на то, что постоянно проводятся многочисленные исследования, направленные на выяснение патогенеза ЛИГБ, механизм ее развития по-прежнему неясен. Нет понимания того, как чрезмерное употребление лекарственных средств трансформирует эпизодическую мигрень в хроническую и возникает «абюзус» (Limmroth V. et al., 1999). Наиболее вероятно, что в формировании лекарственно-индуцированной цефалгии лежат центральные механизмы, о чем косвенно свидетельствует факт возникновения абюзусной головной боли лишь у больных, страдающих первичными формами цефалгий (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль). Важно, что патогенез первичных цефалгий различен, а механизмы действия обезболивающих средств отличаются. Это позволяет предположить, что механизмы развития ЛИГБ гетерогенны, многочисленны, а существование общего, пока неизвестного, механизма развития абюзуса – маловероятно (Kristoffersen E.S. et al., 2018). На современном этапе есть понимание, что существует нейрхимические, структурно-функциональные и психопатологические предпосылки формирования ЛИГБ (Искра Д.А., 2016).

### 1.6.1 Нейрофизиологические изменения в головном мозге

Есть данные, полученные в многочисленных исследованиях, позволяющие рассматривать повышенную возбудимость корковых нейронов головного мозга и

центральную сенсibilизацию ноцицептивной системы тройничного нерва в качестве ключевых звеньев патогенеза ЛИГБ. Важное значение имеют изменения серотонинергической, дофаминергической и эндоканнабиноидной нейромедиаторных систем, а также лекарственные взаимодействия со снижением их метаболизма (Pan H.L. et al., 2004; Calabresi P., Cupini L.M., 2005; Cupini L.M. et al., 2008; Supornsilpchai W. et al., 2010; Kristoffersen E.S., Lundqvist C., 2014).

В экспериментальном исследовании W. Supornsilpchai et al. (2010) показали, что систематическое и долгосрочное введение парацетамола приводит к возникновению распространяющейся корковой депрессии, которая рассматривается в качестве одного из важнейших механизмов запуска приступа мигрени (Supornsilpchai W. et al., 2010).

Высокая частота приступов, диффузная локализация головной боли, аллодиния, которые характерны для ЛИГБ, по мнению ряда авторов, являются клиническими признаками сенсibilизации центральных ноцицептивных нейронов тригемино-вазкулярного комплекса и нейронов антиноцицептивной системы околопроводного серого вещества головного мозга (Весерра L. et al., 2001; Calabresi P., Cupini L.M., 2005). Длительно существующая, повторяющаяся активация тройничного комплекса может привести к функциональным изменениям системы нейронов каудальной части спинномозгового ядра тройничного нерва, характеризующимся снижением порога ноцицептивной чувствительности и расширением рецептивного сенсорного поля. Является ли сенсibilизация следствием чрезмерного применения лекарственных средств или повторных частых приступов цефалгий до конца неясно. Блокада рецепторов серотонина или подавление синтеза простагландинов ноцицептивных или антиноцицептивных структур головного мозга, например, околоводопроводном периакведуктальном сером веществе, осуществляющим серотонинергическое нисходящее тормозное влияние на сенсорные ядра тройничного нерва, может привести к снижению антиноцицептивного контроля и облегчению восходящего ноцицептивного потока с формированием постоянного ощущения боли в голове (Искра Д.А., 2016; Diener H.C., Limmroth V., 2004). Долгосрочное применение

триптанов видоизменяет 5-НТ-(серотониновые)-рецепторы в коре и в стволе мозга и их взаимодействие (Calabresi P., Cupini L.M., 2005). A. Srikiatkhachorny et al. (2006) обнаружили снижение уровня серотонина и уменьшение общего количества 5-НТ-рецепторов с одновременным повышением активности проноцицептивных 5-НТ2а-серотониновых рецепторов у пациентов с абзусной цефалгией (Srikiatkhachorn A. et al., 1998; Srikiatkhachorn A., Anthony M., 2006). Известно, что прилежащие ядро (ядро перегородки), полосатое тело, вентромедиальная префронтальная кора головного мозга участвуют в механизме сенсбилизации и восприимчивости мозга к дофамину. Нарушение баланса между серотонином и дофамином может иметь решающее значение для развития сенсбилизации нейронов и облегчения формирования ЛИГБ (рисунок 2) (Calabresi P., Cupini L.M., 2005).

У пациентов с ЛИГБ P. Sarchielli et al. (2006) обнаружено статистически значимое увеличение в ликворе уровня орексина А и кортикотропин-рилизинг-гормона по сравнению с пациентами, страдающими только хронической мигренью, и группой здоровых добровольцев (Sarchielli P. et al., 2006). Повышение концентрации кортизола, снижение ночного пика пролактина и задержка ночного пика мелатонина также выявлена у этих пациентов (Peres M.F. et al., 2001). Нейроэндокринная форма гипоталамического синдрома была подчеркнута и F.R. Patacchioli et al., которые продемонстрировали повышение утренних и вечерних показателей кортизола (Patacchioli F.R. et al., 2006). Данные гипоталамические реакции на стресс могут быть обусловлены хроническим болевым синдромом. P. Sarchielli et al. обнаружили связь между кортикотропин-рилизинг гормоном, орексином А у пациентов с ЛИГБ и показателями Лидского опросника зависимости (LDQ), что может быть косвенным доказательством влияния этих нейропептидов на развитие аддиктивного поведения и развитие лекарственной зависимости (Sarchielli P. et al., 2006).

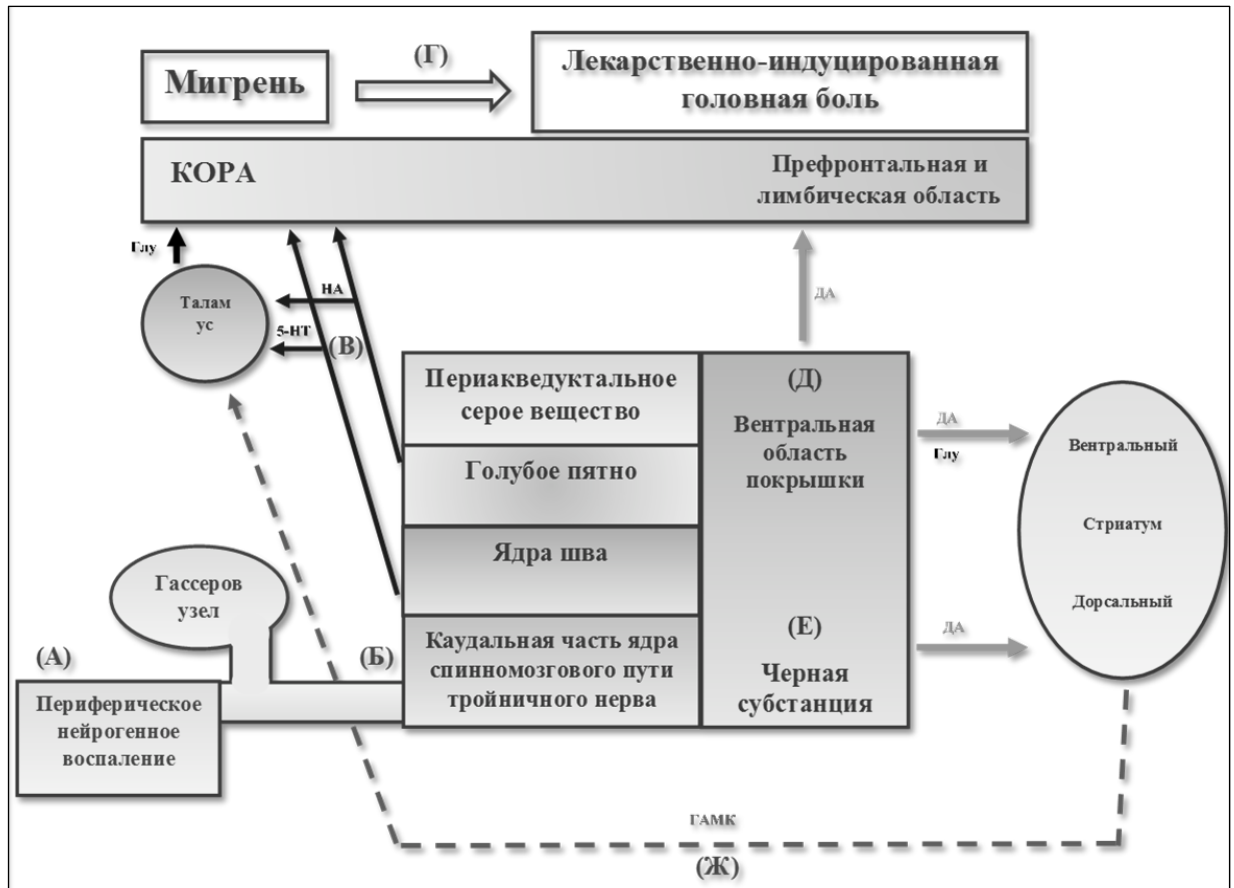


Рисунок 2 – Механизм центральной сенсibilизации ноцицептивной системы у пациентов с ЛИГБ (Calabresi P., Cupini L.M., 2005)

Примечание: ДА – допамин; Глу – глутамат; 5-НТ – серотонин; НА – норадреналин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

(А) Триггер для мигрени – нейрогенное воспаление с последующей активацией тройничного нейрона. (Б) Стимул распространяется в нескольких ядрах ствола мозга: каудальная часть ядра спинномозгового пути тройничного нерва, ядра шва, голубое пятно и периакведуктальное серое вещество. (В) Из этих ядер серотонин и норадреналин направляются в таламус и кору для сенсорной интеграции. (Г) Частые эпизоды мигрени, в сочетании с чрезмерным использованием симптоматических лекарственных средств для купирования цефалгии, могут привести к трансформации мигрени в ЛИГБ. (Д) Трансформация включает в себя процесс центральной сенсibilизации, который в основном вызван увеличением высвобождения допамина и транспортировки его в корковые структуры (префронтальную кору и лимбическую систему) и подкорковые (стриатум, вентральную часть покрышки) структуры. (Е) После процесса сенсibilизации сохранение регулярного чрезмерного приема лекарственных средств может поддерживаться увеличением высвобождения допамина в полосатом теле от нейронов черной субстанции. (Ж) ГАМК из дорсальной части стриатума транспортируется в таламус (Calabresi P., Cupini L.M., 2005).

Роль кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) при абзусной цефалгии противоречива. У животных после многократного в течение длительного времени применения триптанов зарегистрировано увеличение в плазме кальцитонин-ген-родственного пептида и признаки сенсбилизации (De Felice M. et al., 2010). В то же время в исследовании S.B. Munksgaard et al. (2018) у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ не было обнаружено статистически значимых отличий при исследовании уровня кальцитонин-ген-родственного пептида в плазме крови по сравнению с группой контроля (Munksgaard S.B. et al., 2018).

Известно, что эндоканнабиноидная система играет важную роль в модулировании боли, включая головную боль. В ряде исследований у пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью обнаружено значимое снижение активности амидгидролазы жирных кислот, мембранных транспортеров эндоканнабиноидов (Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019). Предполагается, что в хронизации и возникновении лекарственного абзуса важное значение имеет снижение уровня анандамида, 2-арахидониоглицерола (Головачева В.А., Осипова В.В., 2013).

Полипрагмазия типична для пациентов с хронической мигренью, так как они наиболее часто принимают средства для купирования приступов (триптаны, НПВС, анальгетики), один из препаратов для профилактического лечения (антиконвульсант, бета-блокатор антидепрессант и другие), а также ряд лекарственных средств для лечения сопутствующих заболеваний. Такое многокомпонентное лечение приводит к взаимодействию лекарственных средств, повышению рисков развития неблагоприятных явлений и снижению их эффективности. Большинство применяемых при мигрени лекарственных средств биотрансформируется при участии цитохрома P450 с образованием многочисленных активных и неактивных метаболитов, способных изменить фармакодинамику других препаратов и повлиять на их эффективность и безопасность (рисунок 3) (Martelletti P. et al., 2018).

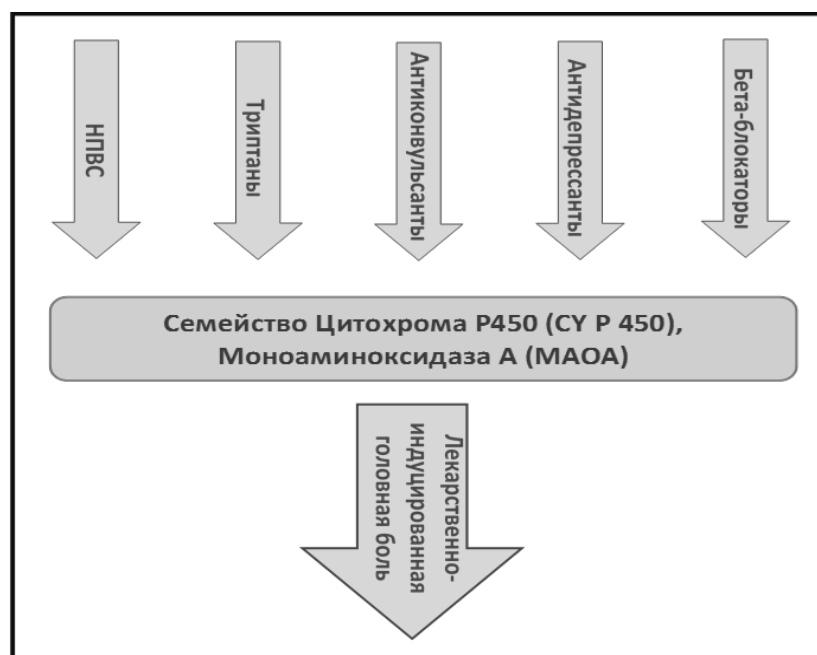


Рисунок 3 – Лекарственные взаимодействия между средствами для купирования и профилактики мигрени на фоне конкуренции за метаболизм цитохромом P450 и моноаминоксидаза-А (Martelletti P. et al., 2018).

### 1.6.2 Морфологические изменения в головном мозге

Riederer F. et al. (2012) провели исследование, в которое включили 29 пациентов, страдающих хронической мигренью и абузусной цефалгией, и 29 здоровых добровольцев. У всех пациентов оценивали тяжесть мигрени по шкале влияния мигрени на повседневную активность (шкала MIDAS, Migraine Disability Assessment), выраженность тревоги и депрессии с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), консультации психиатра и нейропсихологического тестирования, воксель-ориентированную МР-морфометрию. Авторы обнаружили у пациентов с хронической мигренью по сравнению с группой здоровых добровольцев увеличение объема серого вещества в околоводопроводной области, таламусе и вентральном стриатуме, а также уменьшение объема серого

вещества в орбитофронтальной коре, передней поясной коре, предклинье и островке (рисунок 4) (Riederer F. et al., 2012).

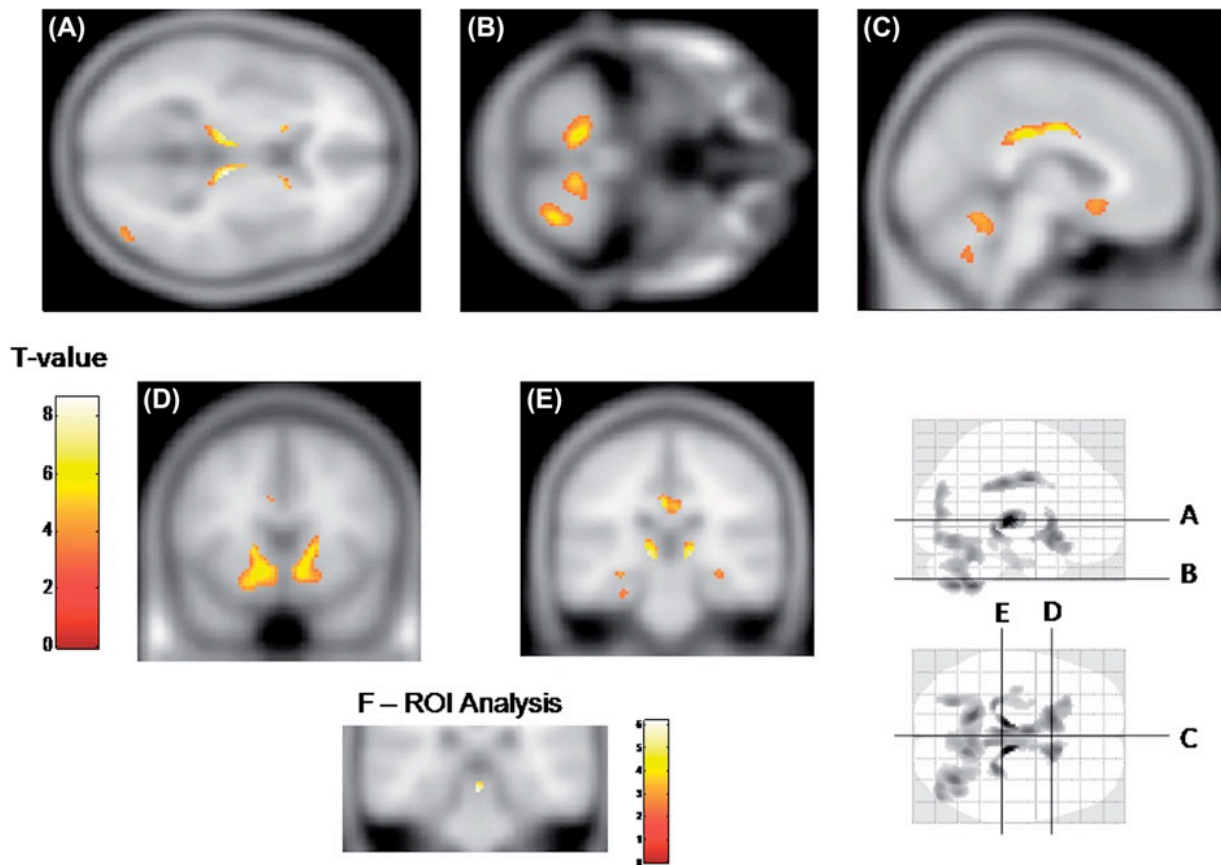


Рисунок 4 – Воксель-ориентированная МР-морфометрия пациента с ЛИГБ. (А, Е) Увеличение объема серого вещества у пациентов с ЛИГБ в области таламуса с двух сторон, (А, С, D) вентральной части стриатума, (В) мозжечка, (С, Е) средней части поясничной извилины (С, Е) и (Е) гиппокампа, (F) – околотоводной области (Riederer F. et al., 2012)

При этом показано, что изменения объема серого вещества в околопроводной области положительно коррелировали с уровнем тревоги и тяжестью мигрени. Исследователи сделали предположение, что данные клинические признаки связаны с дисфункцией антиноцептивной системы головного мозга. Авторы предлагают рассматривать структурные изменения в лобно-стриарной системе в качестве морфологической основы для развития зависимости или компульсивного поведения при приеме лекарственных средств (Riederer F. et al., 2012).



Tzu-Hsien Lai et al. (2016) провели исследование с целью изучения локальных вторичных атрофических изменений головного мозга у пациентов с неконтролируемым использованием лекарственных средств. В исследование были включены 66 человек с хронической мигренью, из которых ровно половина страдала абрузной цефалгией, и 33 здоровых добровольца. Всем участникам исследования проводилась воксель-ориентированная МРТ-морфометрия головного мозга. Авторы показали, что у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ по сравнению с контролем уменьшен объем серого вещества орбитофронтальной коры и левой боковой затылочной извилины, но увеличен объем серого вещества в области парагиппокампальной извилины, лобной, височной, теменной доли, мозжечка и предклинья (рисунки 5, 6) (Lai T.H. et al., 2016; Lai T.H., Wang S.J., 2018).

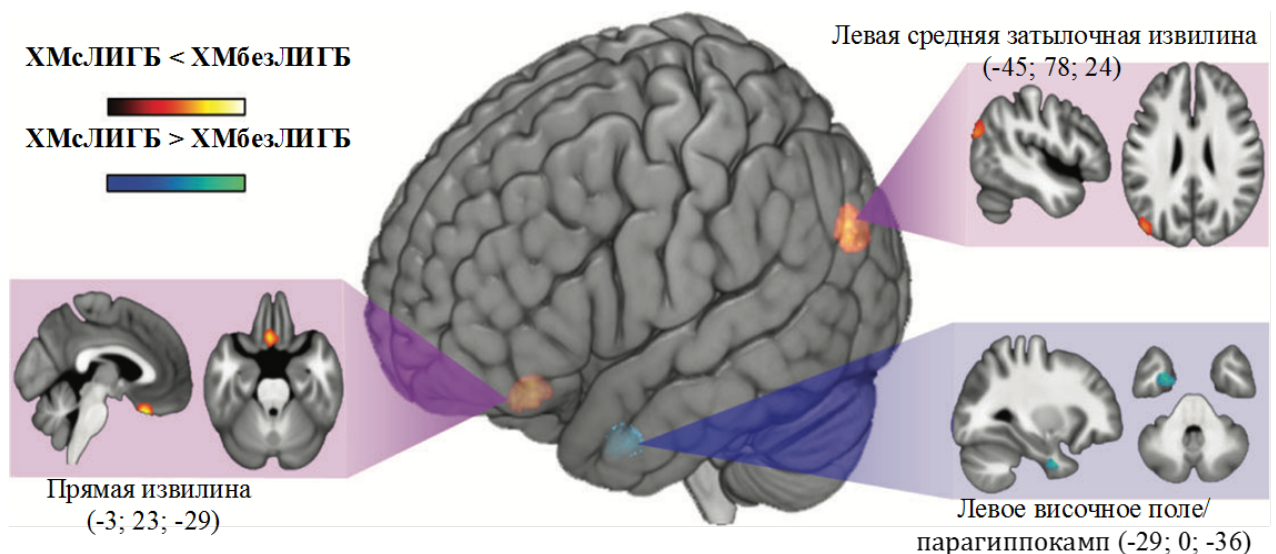


Рисунок 5 – Воксель-ориентированная МРТ-морфометрия у пациентов, страдающих хронической мигренью с ЛИГБ (ХМсЛИГБ) и хронической мигренью без ЛИГБ (ХМбезЛИГБ) (Lai T.H. et al., 2012)

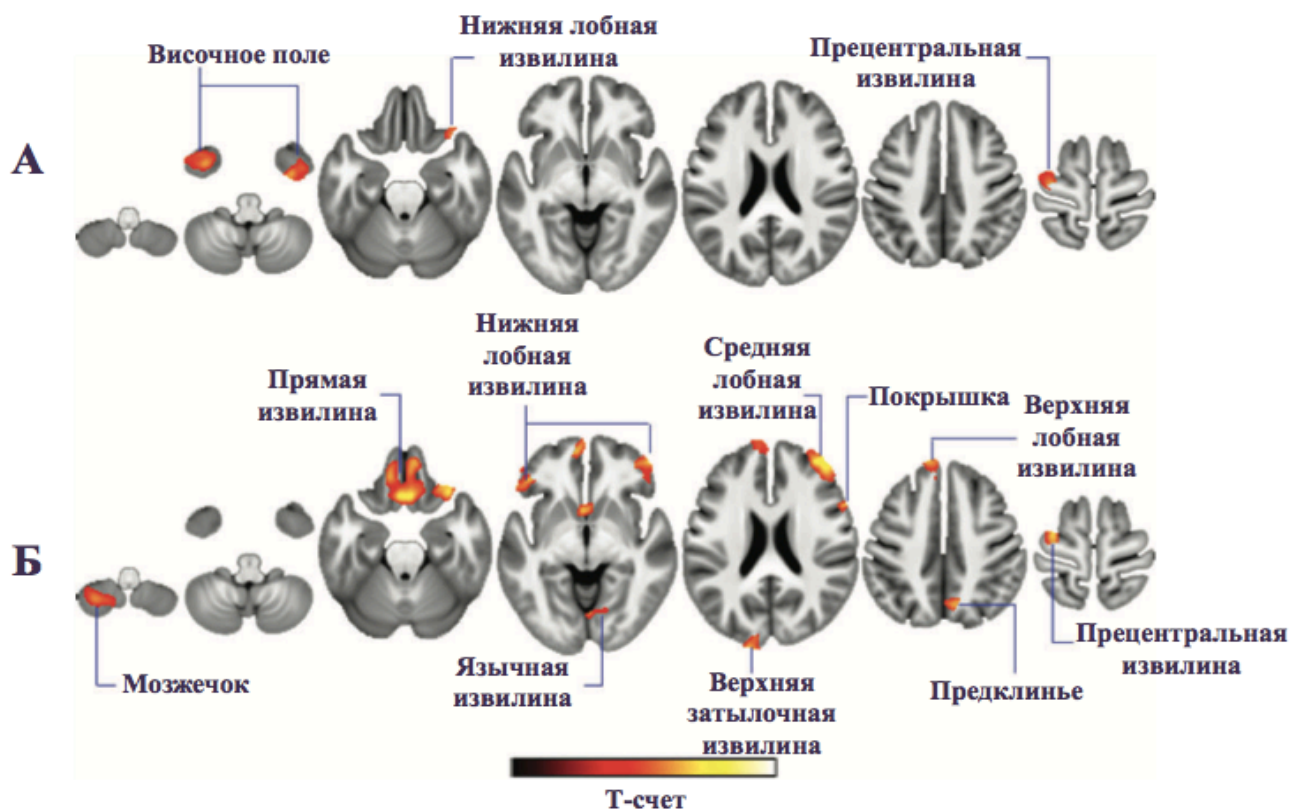


Рисунок 6 – Воксель-ориентированная МР морфометрия: уменьшения объема серого вещества у пациентов, страдающих хронической мигренью без ЛИГБ (А) и хронической мигренью с ЛИГБ (Б) (Lai T.H. et al., 2016)

В работе обнаружено, что у пациентов с ЛИГБ, которые положительно ответили на лечение, происходит увеличение объема серого вещества в орбитофронтальной коре ( $p = 0,028$ ), из чего авторы сделали выводы, что обнаруженные изменения мозга обратимы (Lai T.H. et al., 2016).

В 2014 году Z. Zheng et al. провели исследование состояния белого вещества головного мозга у пациентов с хронической мигренью без и с ЛИГБ, а также здоровых добровольцев (Zheng Z. et al., 2014; Lai T.H., Wang S.J., 2018). Большинство больных с целью купирования цефалгии использовали НПВС. Всем обследованным выполнено МРТ для выявления изменений белого вещества головного мозга. Авторы не выявили различий в белом веществе головного мозга между группами, но отметили, что регулярный прием НПВС, вероятно, защищает белое вещество головного мозга посредством противовоспалительных эффектов данной группы препаратов (рисунок 7) (Zheng Z. et al., 2014).

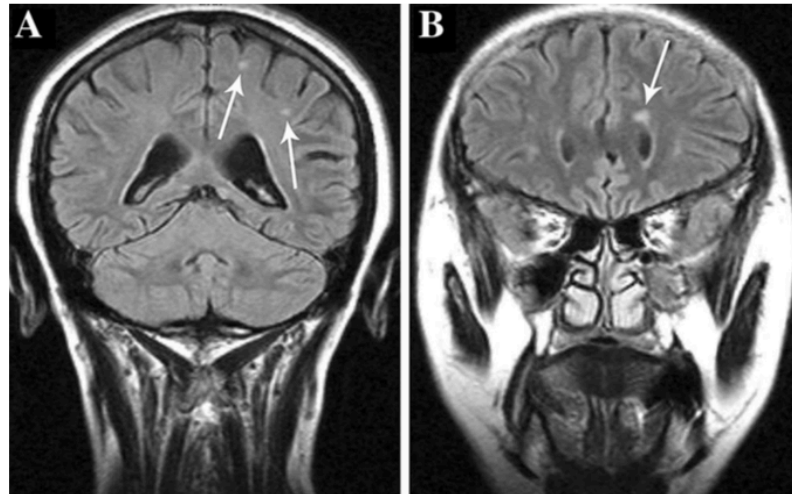


Рисунок 7 – МРТ в корональной проекции в режиме FLAIR (режим с подавлением сигнала свободной воды).

Очаги в глубинных отделах белого вещества головного мозга (А), перивентрикулярной области (В) у пациентов с ЛИГБ (Zheng Z. et al., 2014).

F. Riederer et al. обнаружили атрофию левой префронтальной коры (рисунок 8), а также гирификацию от веретенообразной извилины до медиальной височной доли и в правом затылочном полюсе (рисунок 9) (Riederer F. et al., 2017).

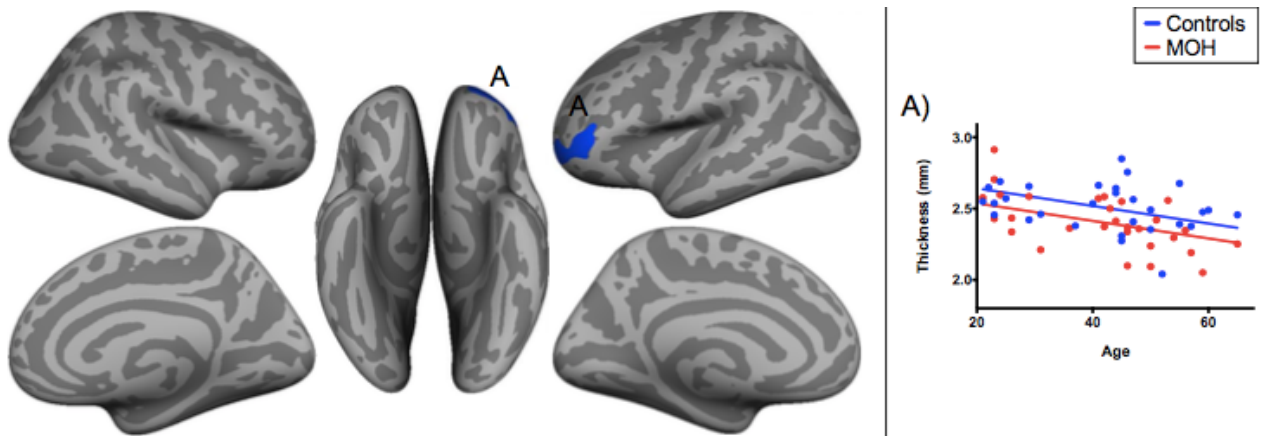


Рисунок 8 – Атрофия головного мозга у пациентов с ЛИГБ по сравнению с контролем.

Слева: Атрофия головного мозга в левой префронтальной коре (кластер А) у пациентов с ЛИГБ по сравнению с контролем.

Справа: средние значение толщины коры головного мозга в кластере по группам в зависимости от возраста (значимых различий не обнаружено) (Riederer F. et al., 2017)

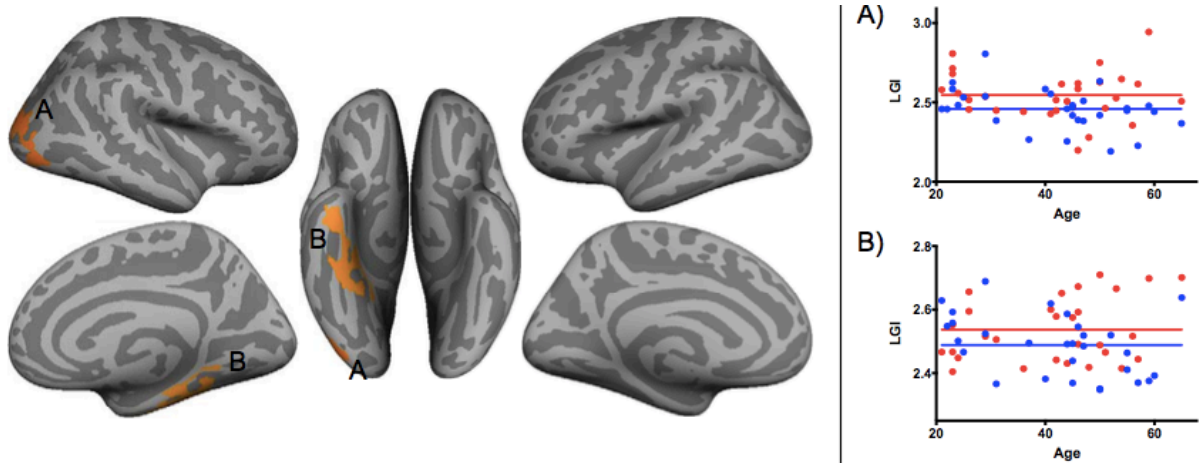


Рисунок 9 – Гирификации у пациентов с ЛИГБ по сравнению со здоровым контролем. Слева: кластер А – правый затылочный полюс, кластер В – правая веретенообразная извилина, энторинальная и парагиппокампальная кора.

Справа: средние значения гирификации в двух кластерах в зависимости от возраста (значимых различий не обнаружено) (Riederer F. et al., 2017)

Riederer F. et al. наблюдали более высокую гирификацию в правом затылочном полюсе у пациентов с плохим ответом на детоксикационную терапию и расценили это как плохой прогностический признак. Исследователи предположили, что данные изменения в коре у пациентов с ЛИГБ, вероятно, связаны с неадекватной нейрональной пластичностью. Кроме того, предложена возможность развития данных нейродинамических нарушений в связи с измененной корковой возбудимостью при мигрени. Авторы пришли к выводу о необходимости исследования гирификации при эпизодической мигрени с последующим сравнением показателей корковой активности у пациентов с абузусной цефалгией (Riederer F. et al., 2017).

### 1.6.3 Функциональные изменения в головном мозге

L.Chiapparini et al. в 2009 году провели сравнительную оценку специфических реакций головного мозга в ответ на болевые раздражители. У пациентов, страдающих хронической мигренью с ЛИГБ, и у здоровых

добровольцев проведена функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). Данные фМРТ у здоровых добровольцев выявили, что в ответ на болевой раздражитель в правой постцентральной извилине, нижней теменной доле и надкраевой извилине повышена активность, тогда как у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ активация данных структур снижена в ответ на болевые раздражители. Авторы объясняют это известной связью правого полушария с эмоциями и психическим поведением, в том числе болевым и аддиктивным. Исследователи предполагают, что различия, обнаруженные в нижней теменной коре, по-видимому, связаны с возможной ролью нижней теменной коры в ориентации и восприятии болезненных сенсорных стимулов (Charobianco S. et al., 2005; Chiapparini L. et al., 2009).

S. Ferraro et al. в 2012 году опубликовали результаты анализа фМРТ у пациентов с абузусной цефалгией и через 6 месяцев после терапии «отмены», пациентов с хронической мигренью и группы здоровых добровольцев, в которых обнаружили дисфункцию в мезокортиколимбической дофаминергической системе, в частности в вентро-медиальной префронтальной коре, черной субстанции, покрышке среднего мозга. Дисфункция вентро-медиальной префронтальной коры обратима и характерна как для приступа головной боли, так и для хронической цефалгии. Тогда как дисфункция в черной субстанции и покрышке среднего мозга стойкая, возможно взаимосвязана с развитием лекарственного «абузуса». Обнаруженные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе у пациентов с ЛИГБ сходны с нейровизуализационными изменениями при различных типах зависимости, таких как кокаиновая, алкогольная, никотиновая и лудоманией (Ferraro S. et al., 2012). Интересно, что изменения в этой системы были также описаны при обсессивно-компульсивном расстройстве, которое рассматривается некоторыми авторами как поведенческая аддикция и частое коморбидное состояние ЛИГБ (Katsarava Z. et al., 2003; Figree M. et al., 2011; Ferraro S. et al., 2012).

В 2010 году L. Grazzi et al. были опубликованы результаты фМРТ у больных с ЛИГБ. Исходно у пациентов с данной цефалгией была обнаружена



гипоактивность в области правой надкраевой извилины, правой верхней и нижней теменной коры. Через 6 месяцев после проведенной успешной терапии «отмены» «виновного анальгетика» и купирования абюзусной цефалгии, активность данных зон была восстановлена (Grazzi L. et al., 2010).

A. Fumal et al. в 2006 году выполняли позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с глюкозой пациентам, страдающим абюзусной цефалгией до лечения, через 3 недели после проведенной терапии «отмены» и в группе здоровых добровольцев. До лечения у пациентов с ЛИГБ выявлено снижение метаболизма в области таламуса, орбитофронтальной коре, поясничной извилине, островке, вентральном стриатуме, правой нижней теменной дольке, тогда как в черве мозжечка выявлен повышенный метаболизм. Через 3 недели после терапии «отмены» все перечисленные выше зоны метаболически стабилизировались, за исключением орбитофронтальной коры, где изменения были стойкие (рисунок 10) (Fumal A. et al., 2006).

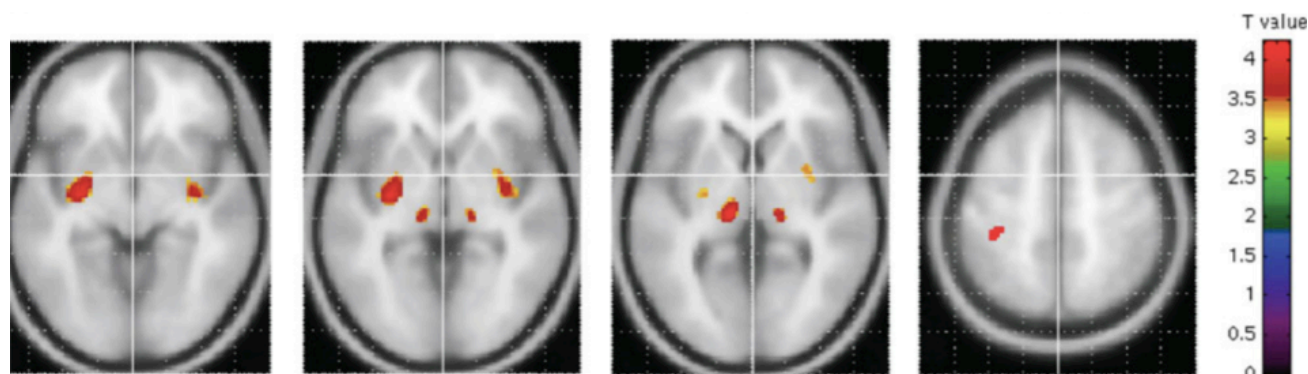


Рисунок 10 – Позитронно-эмиссионная томография с глюкозой пациента с ЛИГБ (Fumal A. et al., 2006)

#### 1.6.4 Психологические и поведенческие механизмы

Психологические и поведенческие механизмы цефалгии обусловлены в первую очередь страхом больного перед возникновением головной боли. Боязнь пациента потерять работу, неадекватно проявить себя в каком-либо значимом социальном событии или бытовых ситуациях (уход за ребенком, родителями), а

также негативный опыт ухудшения общего состояния и усиления цефалгии при отмене препарата провоцируют пациента к «злоупотреблению» обезболивающими средствами. Рекомендации врача и положительный личный опыт «профилактического» приема анальгетиков во время ауры или до начала головной боли («на всякий случай») также способствуют чрезмерному использованию обезболивающих средств. Такое поведение часто развивается у пациентов с семейным анамнезом головной боли, когда с детского возраста они наблюдали «безболевое» использование анальгетиков старшими членами семьи и копируют этот пагубный опыт поведения для себя (Katsarava Z. et al., 2001b).

Наиболее важным фактором в поддержании ЛИГБ является «рикошетный» синдром или синдром «отмены», возникающие при попытке отмены часто употребляемого анальгетика. При попытке снизить дозу или отменить анальгетики в первые 2-10 дней (в среднем 3,5 дня) у пациентов с ЛИГБ часто наступает ухудшение состояния в виде так называемого «рикошетного» синдрома, проявляющегося усилением головной боли, тошнотой, рвотой, артериальной гипотензией, тахикардией, нарушением сна, беспокойством, тревожностью, то есть типичными признаками абстиненции (Искра Д.А., 2016; Katsarava Z. et al., 2001a; Diener H.C. et al., 2004; Pageker L. et al., 2008; Evers S., Jensen R., 2011; Munksgaard S.B. et al., 2014; Taghdiri F. et al., 2015). В зависимости от типа «виновного анальгетика» симптомы «отмены» могут варьировать как по выраженности, так и продолжительности (Limmroth V. et al., 2002; Paemelaire K. et al., 2006). Так, продолжительность феномена «рикошета» для пациентов, принимавших триптаны, составляет в среднем 4,1 дня, эрготамин-содержащие препараты – 6,7 дней, НПВС – 9,5 дней (Katsarava Z. et al., 2001b).

Стимулирующие или седативные компоненты некоторых комбинированных обезболивающих препаратов повышают риск развития зависимости. Барбитураты, кодеин, опиоиды и кофеин, входящие в состав многих сложных анальгетиков, обладают выраженным аддиктивным потенциалом (Katsarava Z. et al., 2005; Yan Z. et al., 2015). Типичные симптомы «отмены» кофеина, такие как раздражительность, нервозность, беспокойство и особенно «головная боль от

кофеина», могут длиться несколько дней и затрудняют отказ от его использования (Abrams В.М., 2013; Diener Н.С., Limmroth V., 2004). Несмотря на способность кофеина потенцировать анальгетическое действие аспирина и парацетамола, комбинации лекарственных средств, содержащих кофеин, не должны использоваться пациентами с ЛИГБ, так же как и барбитураты, так как они могут приводить к развитию физической зависимости (Tepper S.J., Tepper D.E., 2010).

Таким образом, накопленные в настоящее время противоречивые данные о нейрофизиологических, нейрохимических, нейрофункциональных и поведенческих изменениях при ЛИГБ не позволяют сформировать целостную картину патогенеза этой головной боли.

### 1.7 Клиническая картина лекарственно-индуцированной головной боли

У большинства пациентов с ЛИГБ удается выявить, что ранее они страдали мигренью или головной болью напряжения, значительно реже встречаются другие первичные формы цефалгии (Табеева Г.Р., 2014; Bartsch T., 2005; Headache Classification Committee, 2018; Katsarava Z. et al., 2013). Примечательно, что при хронических вторичных формах головных болей ЛИГБ не развивается.

Сценарий развития ЛИГБ довольно типичен для большинства случаев. В силу очевидных или не выявляемых обстоятельств пациенты отмечают учащение приступов головной боли с возможным уменьшением их интенсивности, но все таки требующей применения обезболивающих (Abrams В.М., 2013). Период перехода от редких приступов к хронической головной боли, возникающей почти ежедневно, составляет от несколько месяцев до нескольких лет. Изменение характера приступов при трансформации первичной головной боли в лекарственно-индуцированную в течение длительного времени остается незаметным для пациента, а иногда и для лечащего врача. ЛИГБ по своим клиническим проявлениям наиболее схожа с головной болью напряжения (Осипова В.В., Табеева Г.Р., 2014; Осипова В.В., 2017; Abrams В.М., 2013). Локализация



цефалгии может отличаться и меняться ежедневно, она возникает в затылочной или фронто-окципитальной области, бывает диффузной, односторонней или двусторонней (Terper S.J., Terper D.E., 2010). Интенсивность цефалгии чаще умеренная, иногда усиливается до выраженной с признаками мигрени, купируется анальгетиками лишь частично, как и многие другие хронические болевые синдромы (Dienner H.C., Limmroth V., 2004; Benz T. et al., 2017). Характерные для мигрени рвота, свето-звукобоязнь отсутствуют или выражены незначительно (Bartsch T., 2005; Abrams V.M., 2013). Однако общая слабость, астения, тошнота, тахикардия, тревога и депрессия очень характерны для ЛИГБ. Провоцирующим фактором для возникновения или усиления цефалгии может быть как физическая, так и интеллектуальная нагрузка. Для ЛИГБ характерно возникновение ранним утром или сразу после пробуждения пациента (Terper S.J., Terper D.E., 2010).

У 65% пациентов, страдающих ЛИГБ, обезболивающий эффект анальгетиков крайне низкий, но несмотря на это они продолжают их принимать почти ежедневно (Munksgaard S.B. et al., 2014). Длительные перерывы между приемами «виновного анальгетика» провоцируют возникновение сильных приступов головной боли (Abrams V.M., 2013). Иногда пациенты, страдающие триптан-индуцированной головной болью, возникшей на фоне мигрени, сообщают о возникновении мигренеподобной цефалгии с односторонней локализацией пульсирующего характера, с тошнотой, рвотой, свето-звукобоязнью (Dienner H.C., Limmroth V., 2004; Katsarava Z. et al., 2013). Известно, что для пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ характерно чередование «маленьких приступов» с признаками головной боли напряжения и «больших приступов» с клиникой мигрени. Однако со временем эта грань может стираться, причем их соотношение в течение месяцев может варьировать, но всегда с очевидным преобладанием «маленьких приступов». Депрессия и тревога у пациентов с эпизодической и хронической мигренью встречается чаще, чем в популяции, но еще чаще эти аффективные расстройства выявляются у пациентов с ЛИГБ. Нарушение сна также является частой проблемой пациентов с абюзусной

цефалгией. Зачастую это связано с приемом кофеин-содержащих анальгетиков, а также сопутствующей депрессией и хронической болью (Abrams В.М., 2013).

### 1.8 Факторы риска развития лекарственно-индуцированной головной боли

Существуют мнения, что чрезмерное и регулярное использование обезболивающих средств является одним из основных факторов риска развития абзусной цефалгии и трансформации эпизодической цефалгии в хроническую форму (Наумов Г.И., Осипова В.В., 2011; Abrams В.М., 2013). Как было указано ранее, ЛИГБ возникает лишь у пациентов, бесконтрольно принимающих анальгетики при цефалгиях, и не развивается при лечении болевых синдромов другой локализации (Abrams В.М., 2013). Чаще всего абзусная цефалгия развивается у пациентов с мигренью и реже головной болью напряжения (Корешкина М.И., 2013; Искра Д.А., 2016; Осипова В.В., Табеева Г.Ф., 2014; Осипова В.В., 2017; Saper J.R. et al., 2005; Abrams В.М., 2013).

Учащение приступов цефалгии является необходимым, но не всегда достаточным фактором для злоупотребления анальгетиками и триптанами (Saper J.R. et al., 2005). Норвежское одиннадцатилетнее когортное исследование, посвященное изучению факторов риска развития ЛИГБ, показало, что вероятность развития абзусной цефалгии в 5 раз выше у пациентов, которые регулярно применяли транквилизаторы, страдали тревогой или депрессией, и в 2 раза выше среди больных, которые ежедневно курят и страдают гиподинамией (Hagen, K. et al., 2012).

На современном этапе одним из самых эффективных средств купирования приступов мигрени являются триптаны. Эффективность триптанов напрямую зависит от быстроты их применения при мигрени. Чем раньше от начала приступа, тем выше вероятность, что приступ купируется. Это обстоятельство, особенно у лиц с тревожным ожиданием очередного приступа мигрени, способствует применению триптана при появлении первых, порой только

напоминающую возможную мигрень признаков. Иногда пациенты используют триптаны «на всякий случай», «профилактически» при возникновении обстоятельств, способных, по их мнению, спровоцировать приступ мигрени (Abrams В.М., 2013). Селективные агонисты 5НТ-рецепторов приводят к развитию ЛИГБ в более короткие сроки, в меньших дозах и чаще, чем другие средства для купирования мигрени (Limmroth V. et al., 2002; Diener Н.С., Limmroth V., 2004; Saper J.R., Lake 3<sup>rd</sup> А.Е., 2006).

Определенный тип поведения и психологическое состояние больного (страх перед головной болью, досрочное беспокойство, обсессия, психологическая зависимость), вероятнее всего, наиболее важны в побуждении, а в дальнейшем и в поддержании чрезмерного применения анальгетиков. В ранее проводимых исследованиях многие пациенты признали, что ожидание и страх развития приступа приводили к приему средств для купирования головной боли еще до развития цефалгии (Saper J.R. et al., 2005). N. Mohseni et al. показали, что пациенты с хронической мигренью и ЛИГБ были значимо более склонны к зависимости и самотрансцендированию, чем пациенты с эпизодической мигренью. Авторы пришли к выводу, что пациенты со склонностью к зависимости и самотрансцендированию могут неадекватно реагировать на назначенные лекарственные средства, что приводит к частому использованию нескольких препаратов в более высоких дозах (рисунок 11) (Calabresi P., Cupini L.M., 2005; Cupini L.M., 2009; Mohseni N. et al., 2017).

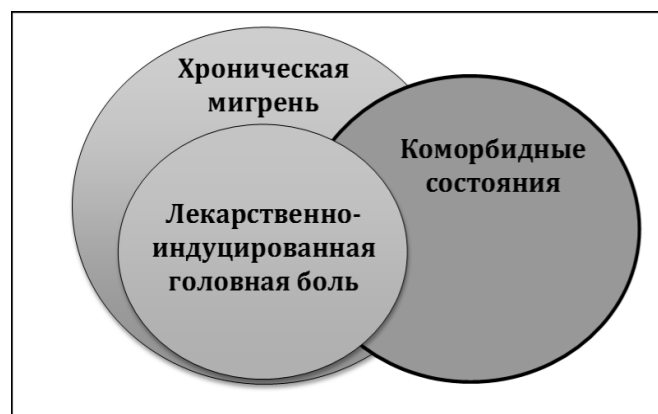


Рисунок 11 – Предполагаемая связь хронической мигрени, коморбидных состояний и ЛИГБ (Calabresi P., Cupini L.M., 2005)

Показано, что депрессия способствует развитию психологической зависимости от лекарств. Чрезмерное применение обезболивающих средств чаще наблюдается у лиц с депрессией, чем без нее (48% и 38,6% соответственно) (Наумов Г.И., Осипова В.В., 2011). J.R. Saper et al. (2002, 2006) считают, что многие пациенты, которые бесконтрольно принимают обезболивающие препараты с целью купирования головной боли, зачастую страдают различными аффективными и поведенческими расстройствами, что и лежит в основе развития у них «поведения» чрезмерного применения лекарственных средств, аддиктивного поведения. Авторы разделяют это расстройство на две степени: I степень – депрессия, тревога; II степень – расстройство личности, в том числе пограничное расстройство личности (Saper J.R. et al., 2005; Saper J.R., Lake 3<sup>rd</sup> A.E., 2006; Rossi P. et al., 2011). F. Galli et al. (2019) предположили и подтвердили наличие у пациентов с ЛИГБ обсессивных (перфекционистских) и дисфорических характеристик личности. Интересно, что данные расстройств личности у пациентов с наркозависимостью авторы не обнаружили (Galli F. et al., 2019).

Дополнительным фактором риска развития злоупотребления обезболивающими является низкий социально-экономический статус пациентов, затрудняющий получение специализированной медицинской помощи (Искра Д.А., 2016). Согласно многочисленным исследованиям такие факторы, как женский пол, возраст моложе 50-ти лет, высокая частота приступов и их высокая интенсивность, ожирение, семейный анамнез мигрени, разнообразие обезболивающих средств, аффективные расстройства (в первую очередь – депрессия и тревога) повышают риск развития ЛИГБ (Abrams V.M., 2013; Katsarava Z. et al., 2013; Munksgaard S.B. et al., 2014; Diener H.C. et al., 2016; Mose L.S. et al., 2018; Cortese F. et al., 2019). Риск развития ЛИГБ увеличивался более чем в 5 раз у пациентов с суставными хроническими болями, синдромом раздраженного кишечника, с клинически выраженной тревогой и депрессией (Mose L.S. et al., 2018).

У пациентов с ЛИГБ (n=88), эпизодической мигренью (n=129) и у здоровых добровольцев (n=102) было проведено многоцентровое исследование, в котором

проводилась сравнительная оценка выраженности тревоги (по шкале Бека), депрессии (по шкале Бека), личностных расстройств (многофакторный опросник «Минимум»), обсессивных и компульсивных симптомов (обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна). Среди пациентов с абузусной цефалгией выявлено статистически значимое преобладание умеренной и тяжелой тревоги (22,7% против 10,1% в группе с эпизодической мигренью, 2,0% в контрольной группе). Обсессивно-компульсивные нарушения выявлены у 11 пациентов с ЛИГБ и лишь у 1 пациента с эпизодической мигренью и не выявлены у здоровых лиц. Значимо чаще признаки депрессии и личностные расстройства выявились по сравнению с группой контроля у пациентов с эпизодической мигренью (Sarchielli P. et al., 2016). S. Bottiroli et al. в своей работе обнаружили, что тревога может быть значительно снижена при успешном лечении лекарственно-индуцированной головной боли, но исходные уровни депрессии и тревоги обычно не влияют на результаты лечения цефалгии (Bottiroli S. et al., 2018). K. Zebenhöler et al. показали, что терапия «отмены», проведенная в условиях стационара, обеспечивает статистически значимое улучшение качества жизни, уменьшение симптомов тревоги и депрессии. Авторы также сделали вывод, что значимое снижение качества жизни и сопутствующие тревога и депрессия являются плохими прогностическими признаками при лечении ЛИГБ (Corbelli S. et al., 2012; Zebenhöler K. et al., 2015). S. Caproni et al. пришли к выводу, что низкие показатели качества жизни при мигрени чаще после успешной детоксикационной терапии коррелируют с высоким риском развития рецидива в короткие сроки (Caproni S. et al., 2015).

У животных постоянное применение аспирина или ацетаминофена сопровождалось повышением уровня тревоги, повышенной возбудимостью нейронов в миндалевидном теле, увеличением уровня экспрессии Fos в хвостатом ядре и миндалевидном теле по сравнению с группой контроля. Авторы сделали вывод, что постоянный и регулярный прием анальгетиков может приводить к повышенной возбудимости нейронов и может быть причиной тревоги (Wanasuntronwong A. et al., 2017).

X. Cai et al. исследовали когнитивные функции у больных с ЛИГБ. Авторы выявили у пациентов с абюзусом достоверно ( $p < 0,05$ ) значимое снижение когнитивности по сравнению с группой здоровых добровольцев (Cai X. et al., 2019). Наличие у пациентов с хронической мигренью аффективных расстройств, нарушений сна, низкое качество жизни, терапия психотропными препаратами затрудняют оценку этих данных и не позволяют сделать определенных выводов о влиянии лекарственного абюзуса, анальгетиков и триптанов на когнитивные функции.

### 1.9 Лечение лекарственно-индуцированной головной боли

На сегодняшний день не существует общепринятых рекомендаций и стандартов лечения ЛИГБ. Только немногочисленные клинические испытания соответствуют стандарту GCP (Good Clinical Practice) (Evers S., Jensen R., 2011; Pageker L. et al., 2008). Обобщая публикации о лечении ЛИГБ, можно с уверенностью говорить, что они посвящены трем направлениям терапии. Во-первых, это статьи о прерывании «абюзуса» или проведении терапии «отмены». То есть выведение пациента из порочного круга – «головная боль – прием обезболивающего средства для ее купирования – развитие ЛИГБ и далее». Во-вторых, это публикации о лечении «рикошетного» синдрома, возникшего на фоне отмены «виновного» в развитии абюзуса анальгетика. И, в третьих, это публикации о вторичной профилактике мигрени для предотвращения хронизации цефалгии.

#### 1.9.1 Терапия «отмены» или «прерывание» лекарственного абюзуса

Во многих клинических исследованиях сообщается об успешности терапии «отмены» у пациентов с ЛИГБ (Chen P.K. et al., 2019). Однако A.I. Scher et al.

подвергают сомнению эти результаты из-за низкого уровня доказательности проведенных исследований. Кроме того, они обращают внимание, что успешные результаты терапии «отмены» получены лишь у 33% пациентов с ЛИГБ. Они задаются вопросом является ли данный показатель свидетельством успешного лечения или это результат самостоятельного улучшения течения ЛИГБ (Scher A.I. et al., 2017). Другого мнения придерживаются E.S. Kristoffersen et al., которые считают, что детоксикация должна быть обязательно предложена пациенту как можно раньше, так как это улучшает исход лечения (Kristoffersen E.S. et al., 2018).

Существует ряд исследований, согласно которым профилактическое лечение ЛИГБ без отмены приема «виновного» анальгетика абсолютно безуспешно, и что терапия «отмены» является методом выбора в настоящее время. Эффект терапии «отмены» в виде снижения частоты приступов головной боли наступает постепенно в течение 4-12 недель от начала лечения. К сожалению, до сих пор отсутствует консенсус относительно методики детоксикационной терапии, а результаты имеющихся исследований весьма противоречивы (Искра Д.А., 2016; Dienner H.C., Limmroth V., 2004; Pageker L. et al., 2008; Munksgaard S.B. et al., 2014; Carlsen et al. L.N., 2018). Результаты детоксикационной терапии ЛИГБ противоречивы и индивидуальны. Показано, что пациенты с сопутствующими аффективными расстройствами и предыдущими неудачными попытками отмены «виновного анальгетика» демонстрируют самые низкие результаты лечения по сравнению с другими пациентами (Rossi P. et al., 2011).

Норвежское исследование E.S. Kristoffersen et al. (2015) под названием «Краткое Вмешательство» («Brief Intervention»), включало в себя оценку тяжести зависимости от анальгетика и эффективности разъяснительной беседы о необходимости уменьшения приема обезболивающих, обсуждения с пациентом позитивных и негативных последствий ограничения приема средств для купирования головной боли. Профилактическую терапию пациентам не назначали, однако обсуждали необходимость такого лечения после терапии «отмены». Время, затрачиваемое на «Краткое Вмешательство», составило 9-10 минут на одного пациента. Через 3 месяца наблюдения частота головной боли и кратности приема

«виновного анальгетика» сократилась на 7,3 и 7,9 дней в месяц соответственно. Хроническая головная боль исчезла у 50% пациентов. Авторы пришли к выводу, что разъяснительная беседа с пациентом о сути имеющихся у него проблем при лечении абюзусной цефалгии представляет из себя простой и эффективный способ немедикаментозной помощи, позволяющий пациентам правильно понять проблему и повысить эффективность терапии «отмены» (Kristoffersen E.S. et al., 2015; Kristoffersen E.S. et al., 2017).

Эффективность терапии «отмены» напрямую зависит от комплаентности пациента. S. Evers et al. считают, что основная цель терапии «отмены» – детоксикация, то есть прерывание порочного круга («анальгетик-головная боль»), возникшего на фоне лекарственного абюзуса (Evers S., Jensen R., 2011). Первый этап терапии, по мнению авторов, заключается в обязательном проведении беседы с пациентом, в убеждении его в том, что именно это лекарство («виновный анальгетик») является причиной головной боли, а его отмена приведет к положительному результату лечения (Evers S., Jensen R., 2011).

В настоящее время используют методики либо постепенной, либо одномоментной отмены «виновного» анальгетика. Однако приходится учитывать, что одномоментное, резкое прекращение приема препарата часто приводит к развитию феномена «рикошета», но способствует более быстрому результату (Evers S., Jensen R., 2011).

Датские рекомендации по проведению терапии «отмены» предполагают внезапное и одномоментное прекращение приема всех обезболивающих препаратов, без возобновления их использования в течение минимум двух месяцев. В этот период возможна симптоматическая терапия феномена «рикошета» и обучение пациента немедленным самостоятельным способам купирования симптомов «рикошетного» ухудшения течения головной боли. Тщательное наблюдение за пациентом является обязательным условием проведения этой методики, а старт профилактического лечения следует проводить сразу после терапии «отмены» (Zeeberg P. et al., 2006a; Carlsen et al. L.N., 2018).



Многие исследователи считают, что одномоментная и полная отмена является слишком тяжелым бременем для пациента. Однако M.S. Engelstoft et al. (2019) в открытом рандомизированном исследовании показали, что полная отмена представляется более целесообразной по сравнению с постепенным ограничением приема анальгетиков (Engelstoft M.S. et al., 2019). F. Cortese et al. (2019) при исследовании механизмов кортикальной пластичности обнаружили уменьшение нейрофизиологической дисфункции у пациентов с ЛИГБ в ответ на одномоментную отмену. Авторы пришли к выводу, что следует как можно раньше начинать терапию «отмены» для предотвращения развития стойких изменений в головном мозге (Cortese F. et al., 2019).

L.N. Carlsen et al. (2018) провели рандомизированное контролируемое исследование и сравнили эффективность постепенного сокращения приема «виновного анальгетика» – до двух дней в неделю и одномоментной полной отмены обезболивающих средств. На 6-й месяц исследования ежемесячная частота головной боли при одномоментной отмене уменьшилась на 46%, а при постепенной отмене анальгетика – только на 22% ( $p=0,005$ ). Сокращение дней с головной болью до 14 и менее в месяц зарегистрировано у 70% пациентов, которые полностью оказались от анальгетиков и триптанов, и у 42% в другой группе ( $p=0,04$ ), кратность приема обезболивающих средств была снижена на 64% и 57% соответственно ( $p=0,33$ ). Таким образом, обе методики отмены оказались эффективны, но полная одномоментная отмена «виновного анальгетика» имела преимущества перед постепенным отказом (Carlsen L.N. et al. 2018). Тем не менее, в связи с тем, что при отмене препаратов, содержащих опиоиды, барбитураты, кодеин и бензодиазепины, возникает наиболее тяжелый «рикошетный» синдром, в таких случаях рекомендовано проведение постепенного отказа (Dienner H.C., Limmroth V., 2004; Evers S., Jensen R., 2011). Одномоментная терапия «отмены» может быть рекомендована при отказе от простых и комбинированных анальгетиков, НПВС и триптанов (Evers S., Jensen R., 2011).

Отсутствие рекомендаций терапии феномена «рикошета» объясняет постоянный рост исследований, направленных на изучение эффективности

транквилизаторов, анальгетиков, нейролептиков, антидепрессантов (амитриптилина), противосудорожных средств (вальпроевой кислоты), дигидроэрготамина, суматриптана, ингаляций кислорода и различных методов электрической стимуляции у этой категории пациентов (Pageker L. et al., 2008).

Несмотря на то, что большинство цефалгологов предпочитают проводить терапию «отмены» в стационарных условиях, вопрос о выборе стратегии лечения (амбулаторном или в рамках стационара) остается открытым (Diener H.C., Limmroth V., 2004; Pageker L. et al., 2008). Ряд специалистов считают, что только при выраженных абстинентных проявлениях с феноменом «рикошета» пациент может временно утратить трудоспособность, и ему, возможно, потребуется госпитализация (Pageker L. et al., 2008; Corbelli I. et al., 2018). Согласно рекомендациям немецкого общества головной боли, терапию «отмены» следует проводить в амбулаторных условиях, за исключением случаев, когда «виновным препаратом» является комбинированный анальгетик, содержащий транквилизатор, барбитурат или кодеин. В этом случае, а также больным, не ответившим на терапию «отмены» в амбулаторных условиях, рекомендуют лечение в условиях стационара (Diener H.C., Limmroth V., 2004).

В исследовании P. Rossi et al. проводилось сравнение эффективности трех методик терапии «отмены». В одном варианте – это была беседа и рекомендации о необходимости отмены «виновного анальгетика»; в другом – разъяснительная беседа и дополнительное назначение преднизолона в течение 8 дней с дальнейшим профилактическим лечением. Третий вариант также предполагал беседу, применение преднизолона в течение 8 дней, профилактическое лечение, купирование феномена «рикошета» в течение 8 дней с последующим профилактическим лечением. Через 60 дней лечения авторы не обнаружили статистически значимых различий эффективности между тремя методиками (Rossi P. et al., 2006).

Основным преимуществом амбулаторной отмены анальгетика являются меньшие материальные затраты на оплату лечения. Стационарное лечение обеспечивает тщательный мониторинг приема лекарственных средств,

профессиональную психологическую поддержку, немедленное купирование симптомов синдрома «отмены», что облегчает процесс отмены анальгетика для больного (Evers S., Jensen R., 2011). Таким образом, в соответствии с консенсусом экспертов, бесконтрольное применение опиоидов, анальгетиков, содержащих барбитураты или бензодиазепины, тяжелые аффективные расстройства, сопутствующие заболевания, а также выраженные проявления синдрома «отмены» (например, рвота, усиление головной боли) или предыдущая неудача при отмене лекарственного средства являются показаниями для стационарного лечения (Paemelaire K. et al., 2006).

Существуют несколько рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных эффективности применения преднизолона у пациентов с ЛИГБ в период отмены «виновного анальгетика» с целью купирования или уменьшения симптомов феномена «рикошета» (Pageker L. et al., 2008; Goffau M.J. et al., 2017).

M.G. Voe et al. (2007) в плацебо контролируемом исследовании применяли преднизолон в течение 6 дней – 60 мг в сутки со снижением на 20 мг каждые 2 дня (Voe M.G., 2007). L. Pageler et al. (2008), K. Rabe et al. (2013) использовали преднизолон 100 мг в сутки в течение 5 дней (Pageker L. et al., 2008; Rabe K. et al., 2013) использовали преднизолон 75 мг в сутки ежедневно в течение 5 дней с постепенным снижением дозы каждые пять дней на 25 мг с полной отменой на 20-е сутки от начала исследования. Группа сравнения получала 400 мг в сутки целекоксиба в течение 5 дней, с последующим уменьшением дозы на 100 мг каждые пять дней (Taghdiri F. et al., 2015). Исследователи не обнаружили различий в эффективности преднизолона, целекоксиба или плацебо ( $p > 0,05$ ) (Voe M.G. et al., 2007; Pageker L. et al., 2008; Rabe K. et al., 2013; Taghdiri F. et al., 2015; Sarchielli P. et al., 2016).

S. Cevoli et al. (2017) показали, что метилпреднизолон и парацетамол при лечении синдрома «отмены» у пациентов с ЛИГБ в условиях стационара не превосходят эффекта плацебо (Cevoli S. et al., 2017).

Несмотря на противоречивые данные, Европейская федерация неврологических обществ (EFNS) рекомендует преднизолон в суточной дозе не

менее 60 мг для лечения симптомов синдрома «отмены» (уровень доказательности B) (Evers S., Jensen R., 2011).

### 1.9.2 Вторичная профилактика лекарственно-индуцированной головной боли

Целесообразность назначения лекарственных средств для вторичной профилактики ЛИГБ после проведения терапии «отмены» по-прежнему обсуждается и не имеет однозначного решения. Нет консенсуса и в определении препаратов первого выбора, поскольку данные об их эффективности при ЛИГБ весьма противоречивы и основаны на небольшом количестве исследований (Chiang C. et al., 2016; Chen P.K. et al., 2019). Большинство исследователей рекомендуют начинать профилактическое лечение немедленно после детоксикационной терапии (Scher A.I. et al., 2017).

Есть мнение, что эффективность профилактического лечения определяется не только выбранным препаратом, но и в первую очередь динамическим наблюдением и коррекцией психо-эмоционального состояния пациента, психотерапевтической поддержкой (Evers S., Jensen R., 2011). Необходимы регулярные повторные консультации с периодичностью в две-три недели в течение первых двух месяцев. В этот период времени пациенту предлагается вести дневник головной боли, максимально сократить, вплоть до полной отмены, применение «виновного анальгетика». Средства для купирования головной боли можно применять только в случае крайней необходимости, не превышая рекомендованную еженедельную кратность, не более 2 дней и не ранее чем через два месяца после отмены (Искра Д.А., 2016).

L. Grazzi et al. в 2017 году опубликовали данные о высокой и равной эффективности профилактического медикаментозного и психотерапевтического лечения хронической мигрени и абюзусной цефалгии, применяемых сразу после проведения терапии «отмены» в условиях стационара. В обеих группах выявили

статистически значимое уменьшение частоты дней с головной болью и кратности приема анальгетика по сравнению с исходным уровнем (Grazzi L. et al., 2017).

Вопрос о сроках начала профилактического лечения по-прежнему открыт. Одни авторы рекомендуют начать профилактическое лечение одновременно с детоксикационной терапией «отмены», другие – ждать эффекта от последней (Munksgaard S.B. et al., 2014). Попытка решить этот вопрос осуществлена всего в трех исследованиях, только два из которых рандомизированные (Hagen K. et al., 2009; Rossi P. et al., 2011; Munksgaard S.B. et al., 2014). Результаты были неоднозначны, статистически значимых различий в эффективности обнаружено не было (Munksgaard S.B. et al., 2014). Тем не менее EFNS рекомендует назначить профилактическое лечение в первый день отмены анальгетика или триптана (уровень доказательности C) (Evers S., Jensen R., 2011).

Отсутствие общепринятых рекомендаций при выборе профилактического лечения затрудняет выбор препарата, а сопутствующая патология заставляет учитывать много факторов (Evers S., Jensen R., 2011). Тип первичной головной боли, например, мигрень или головная боль напряжения, может повлиять на выбор препарата, с учетом имеющихся рекомендаций по лечению хронических форм этих цефалгий. Однако при длительно существующей абюзусной цефалгии иногда очень сложно установить тип первичной головной боли (Munksgaard S.B. et al., 2014). Следует учитывать побочные эффекты препаратов, предпочтения пациента и предшествующий его терапевтический опыт (Evers S., Jensen R., 2011).

В нескольких исследованиях была показана эффективность amitriptilina, topiramata, valproic acid, botulinic toxin type A у пациентов с абюзусной головной болью. В реальной практике врачи широко применяют все препараты, рекомендованные для лечения мигрени – бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, антиконвульсанты (Aurora S.K. et al., 2010; Diener H.C. et al., 2010).

Amitriptilin – трициклический антидепрессант, который блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в центральной нервной системы, а также обладает антагонизмом к 5-HT-рецепторам (Амелин А.В. и др., 2014).

W. Fan et al. (2014) провели пилотное исследование эффективности одномоментной отмены «виновного анальгетика» и одновременного применения amitriptилина. Результаты показали статистически значимое снижение как частоты дней с головной болью, так и количества применяемого анальгетика через 3 и 12 месяцев лечения. Через 12 месяцев лечения ЛИГБ была купирована у 73 % больных, а у 64% частота приступов головной боли снизилась до эпизодической (Fan W. et al., 2014). Рекомендации EFNS свидетельствуют, что amitriptилин в дозировке 50 мг/сутки может быть эффективен в профилактике ЛИГБ (уровень доказательности B) (Evers S., Jensen R., 2011).

Проведено несколько плацебо-контролируемых исследований эффективности антиконвульсанта – топирамата у пациентов с ЛИГБ (Максимов В.И., 2011). В исследовании H.C. Diener et al. (2007) показано статистически значимое различие топирамата по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были зарегистрированы у 75% пациентов, а сокращение дней с головной болью было незначительным и не позволило достичь трансформации хронической цефалгии в эпизодическую форму (Diener H.C. et al., 2007). В исследовании S.D. Silberstein et al. (2007) топирамат был достоверно эффективнее плацебо и сокращение ежемесячного количества дней с головной болью в среднем составило 6,4 дня (Silberstein S.D. et al., 2007a; Silberstein S.D. et al., 2007b). Повторное исследование H.C. Diener et al. (2016) выявило сокращение количества дней с головной болью на 3,5 дней, однако достоверных различий с плацебо получено не было (Diener H.C. et al., 2009). Несмотря на противоречивость этих результатов, Европейская федерация неврологических обществ рекомендует 100-200 мг Топирамата в сутки для лечения абוזусной головной боли (уровень доказательности B) (Evers S., Jensen R., 2011).

P. Sarchielli et al. (2014) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали в течение трех месяцев эффективность вальпроевой кислоты в дозе 800 мг в сутки у пациентов с ЛИГБ. Количество дней с головной болью и кратность применения анальгетика через три месяца лечения статистически значимо сократилась у пациентов,

принимавших вальпроат, по сравнению с плацебо (Sarchielli P. et al., 2014). В небольшом исследовании H.C. Diener et al. вальпроат был эффективен у 80% пациентов с ЛИГБ (Diener H.C. et al., 2010). Другие исследования также показали его хорошую переносимость (Thomaides T. et al., 2008; Aurora S.K. et al., 2010; Diener H.C. et al., 2010; Karimi N. et al., 2017).

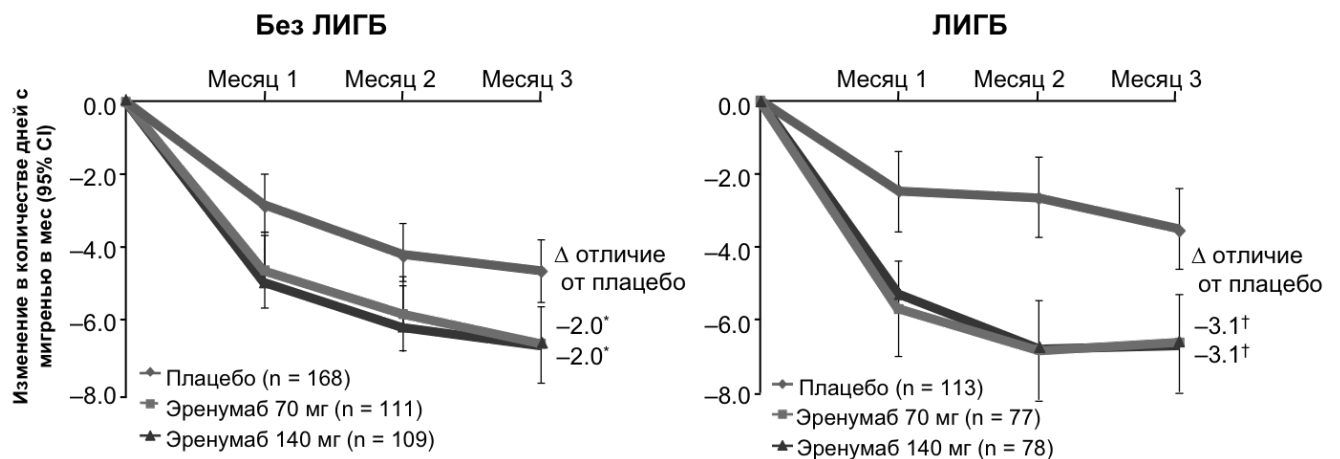
Согласно двум крупным плацебо-контролируемым исследованиям (PREEMPT), ботулинический токсин типа А эффективен при хронической мигрени и ЛИГБ у 65% пациентов. Выявлено статистически значимое сокращение количества дней с головной болью и кратность применения анальгетика через 24 недели лечения. Важно отметить, что ботулинический токсин типа А эффективен у пациентов с хронической мигренью и без ЛИГБ (уровень доказательности А) (Осипова В.В., 2017; Костенко Е.В., 2018; Diener H.C. et al., 2010; Dodick D.W. et al., 2010).

Перспективными новыми антимигренозными препаратами являются моноклональные антитела к CGRP-рецептору (González-Hernández A. et al., 2018; Munksgaard S.B. et al., 2019a). С.М. Корпусзински et al. в своем экспериментальном исследовании обнаружили, что периферическая нейтрализация CGRP может обеспечить эффективную профилактику мигренеподобной боли на животной модели с лекарственно-индуцированной цефалгией, вызванной чрезмерным приемом суматриптана или морфина. Исследователи пришли к выводу, что анти-CGRP моноклональные антитела к пептиду или к рецептору могут представлять собой эффективный и безопасный и, возможно, специфичный подход профилактики и/или лечения ЛИГБ (Корпусзински С.М. et al., 2017).

В клиническом исследовании S.J. Терпер показал хорошую эффективность антагониста рецептора GCRP Эренумаба в дозе 70 и 140 мг, по сравнению с плацебо у пациентов с ЛИГБ и без нее через три месяца лечения хронической мигрени (рисунок 12) (Terper S.J. et al., 2019).

Данные полученные в экспериментальных исследования показывают увлечение экспрессии CGRP и уменьшение экспрессии 5-HT<sub>1B/D</sub> рецепторов при длительном воздействии антимигренозных препаратов. Клинические

исследования показали, что уровень 5-HT снижается у пациентов с абюзусной цефалгией и это приводит к экспрессии проноцицептивных 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов и CGRP-рецепторов. В связи с этим многие исследователи считают перспективным лечение лекарственного «абузуса» антагонистами CGRP-рецепторов (Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019).



ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

Рисунок 12 – Изменения количество дней с мигренью в месяц в группе с ЛИГБ и без нее по сравнению с плацебо (Tepper S.J. et al., 2019)

Исследования, посвященные изучению риска рецидива абюзусной цефалгии, проводились на протяжении 6 лет. Частота рецидивов ЛИГБ в первый год после лечения, не зависимо от вида проводимой терапии (амбулаторно или стационарно), составляет от 14 до 45% (Katsarava Z. et al., 2005; Tepper S.J., 2012; Grazzi L. et al., 2017; Rossi P. et al., 2018), а в течение первых 4-6 лет достигает 40-60% (Waberzinek G. et al., 2007; Sachielli P. et al., 2008; Saylor D., Steiner T.J., 2018).

Большинство исследований показывают, что наибольший риск рецидива происходит в течение первого года или даже нескольких месяцев после проведения терапии отмены (Figree M. et al., 2011; Ferraro S. et al., 2012). В одном из них показано, что частота рецидива ЛИГБ через 2 месяца после лечения составила 23% случаев (Ghiotto N. et al., 2009). Основными факторами риска рецидива ЛИГБ являются: тип головной боли, частота приступов и длительность



существования цефалгии, ставшей причиной неконтролируемого приема анальгетиков, а также сопутствующие вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем). У пациентов, страдающих головной болью напряжения, риск возникновения рецидива в первый год после проведенного лечения в три раза выше, чем у пациентов, страдающих мигренью (73% против 22%). У пациентов, бесконтрольно принимающих комбинированные анальгетики, рецидив возникал в первые 12 месяцев у 58% больных, а у пациентов, которые использовали эрготамины или триптаны, – в 22% и 9% случаев соответственно (Katsarava Z. et al., 2003; Katsarava Z. et al., 2005).

G. Sances et al. (2010) опубликовали результаты, согласно которым использование таких психоактивных веществ, как никотин и алкоголь, увеличивает вероятность рецидивов абзусной цефалгии в первый год (Sances G. et al., 2010).

Многи авторы считают, что высокая частота рецидивов ЛИГБ в большинстве случаев связана с отсутствием мультидисциплинарного подхода при лечении пациентов с данной патологией (Munksgaard S.B. et al., 2012a; Krymchantowski A.V. et al., 2017; Negro A. et al., 2017).

Важно отметить, что большую роль в успешном лечении ЛИГБ играет правильная стратификация пациентов и персонализация лечения в зависимости от сопутствующей патологии и факторов риск развития лекарственного «абзуса» (Munksgaard S.B. et al., 2019b).

Согласно исследованиям, проведенным R.V. Grande et al. (2011), P. Rossi et al. (2011), распространение информации среди врачей и пациентов о ЛИГБ, проблемах ее лечения является очень важным мероприятием, способным ограничить рост бесконтрольного применения обезболивающих средств (Grande R.V. et al., 2011; Rossi P. et al., 2011).

Очевидно, что наиболее важными факторами первичной профилактики ЛИГБ являются ранняя и правильная диагностика головной боли, ведение пациентом дневника головной боли, контроль лечения, разъяснение правил приема анальгетиков и триптанов с целью купирования приступов головной боли (Diener

Н.С., Limmroth V., 2004; Abrams B.M., 2013). Пациенты, страдающие мигренью и головной болью напряжения, должны научиться отличать их друг от друга, чтобы уменьшить риск применения триптанов при головной боли напряжения, следует ограничить применение анальгетиков 10 днями, а триптанов 8 днями в месяц. При учащении приступов не следует увеличивать кратность приема обезболивающих, а необходимо обратиться к врачу, избегать прием комбинированных анальгетиков, содержащих кодеин, барбитураты, транквилизаторы, в качестве средств для купирования цефалгии. Своевременное назначение профилактического лечения больным с эпизодической частотой мигренью и головной болью напряжения может уменьшить риск формирования ЛИГБ (Dienner H.C., Limmroth V., 2004). N. Mohseni et. al. считают, что для пациентов с эпизодической, хронической мигренью и ЛИГБ должен быть предложен мультидисциплинарный терапевтический подход, разумно сочетающий медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, в том числе поведенческую терапию (Кондратьев А.В. и др., 2015; Saper J.R., Lake 3<sup>rd</sup> A.E., 2006).

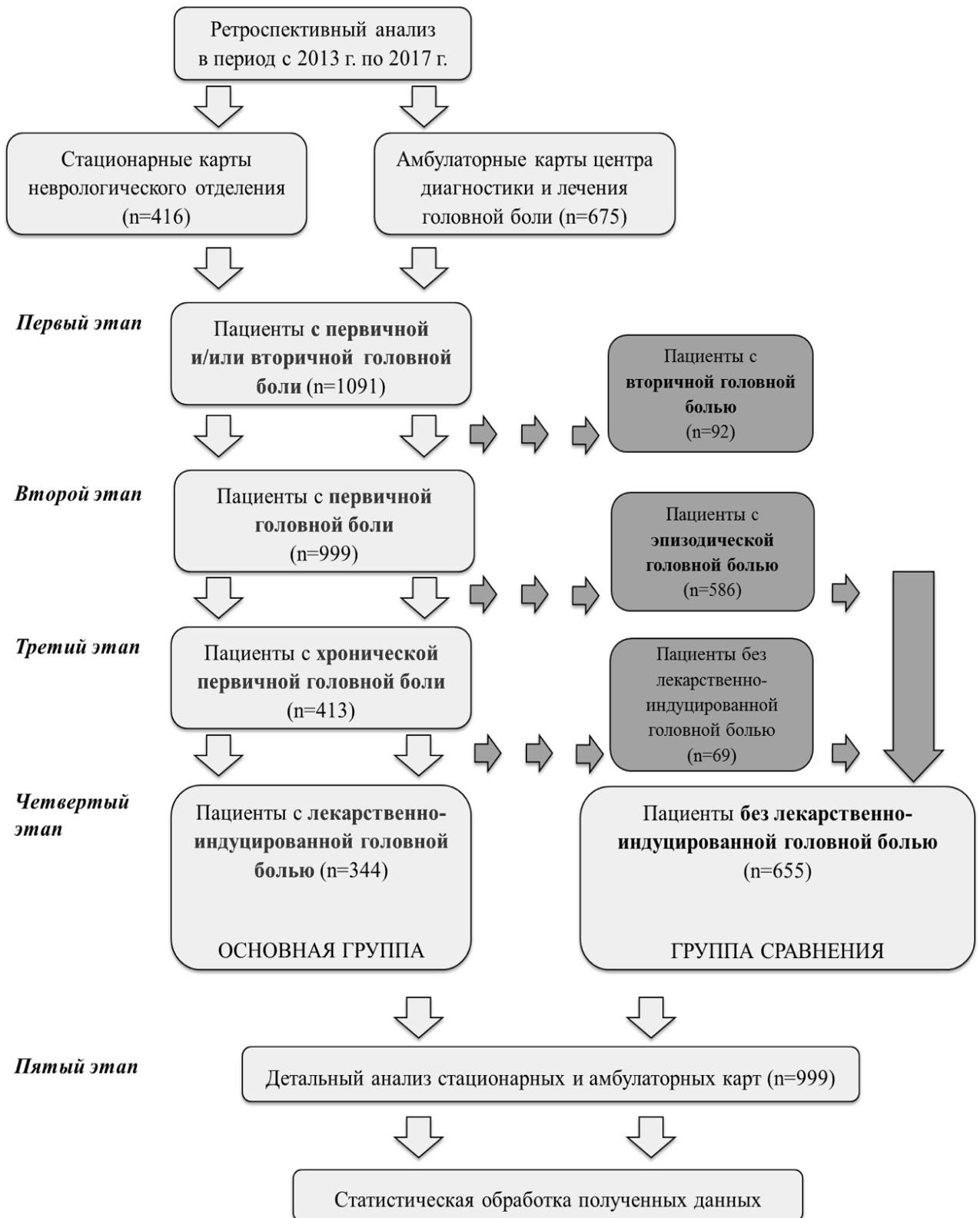
## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клинические материалы и методы ретроспективного анализа

Клиническими материалами для исследования были истории болезни пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение № 1, и амбулаторные карты больных центра диагностики и лечения головной боли ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с различными формами головной боли, отобранные методом сплошного исследования за период с 01 января 2013 года по 31 декабря 2017 года. Диагнозы первичных и вторичных форм головной боли были установлены согласно диагностическим критериям ICHD-3.

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) (Reips U.D., Funke F., 2008), 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.

Основная группа пациентов для исследования сформирована с помощью пятиэтапной методики отбора. Дизайн ретроспективной части проводимого исследования представлен на рисунке 13.



Рисунке 13 – Дизайн ретроспективной части настоящего исследования

На первом этапе был проведен анализ 416 историй болезней и 675 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом какой-либо первичной

и/или вторичной головной за период 2013 г. по 2017 г. Диагнозы головной боли были установлены согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра от 2018 года (ICHD-3).

На втором этапе из исследования были исключены пациенты с вторичными формами цефалгий (8,4%, 92/1091).

На третьем этапе из основной группы исключены пациенты, страдающие эпизодическими (менее 14 дней с головной болью в месяц) формами цефалгий (53,7%, 586/1091).

На четвертом этапе исключены пациенты с хронической цефалгией, не имеющие признаки ЛИГБ (6,3%, 69/1091).

В последующем исключенные из основной группы пациенты с эпизодической и хронической головной болью напряжения и мигренью без лекарственного «абузуса» были объединены в группу сравнения (n=614). Таким образом, основную группу составили пациенты с первичной хронической головной болью и ЛИГБ.

На пятом этапе проведен детальный анализ 999 историй болезней госпитализированных пациентов и амбулаторных карт основной группы и группы сравнения. Проведена статистическая обработка полученных данных.

## 2.2 Клинические материалы и методы проспективного исследования

Исследование было спланировано как рандомизированное проспективное (когортное, продольное), сравнительное. Клиническим материалом для него стала медицинская документация пациентов с хронической мигренью, отягощенной ЛИГБ.

В исследование были включены пациенты, обратившиеся в специализированный центр диагностики и лечения головной боли ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в период с 01 марта 2016 по 28 февраля 2019 года. Стационарное лечение осуществлялось на базе

неврологического отделения № 1 НИИ неврологии НКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все обследованные пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Отбор пациентов осуществлялся согласно ниже представленным критериям включения и невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациента от 18 до 69 лет включительно.
2. Диагноз ЛИГБ, установленный согласно диагностическим критериям ICHD-3.
3. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
4. Применение и соблюдение методов контрацепции пациентами репродуктивного возраста обоего пола во время исследования и в течение 30 дней после завершения участия в исследовании.

Критерии невключения для пациентов обеих групп:

1. Возраст пациента менее 17 и более 70 лет включительно.
2. Наличие клинически значимых отклонений согласно лабораторным данным (уровень прогестерона, эстрогена, пролактина, кортизола, гормонов щитовидной железы), инструментальным данным (МРТ головного мозга, МРТ сосудов головного мозга, ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, рентгенографии шейного отдела позвоночника, электроэнцефалограммы).
3. Прием опиоидных анальгетиков.
4. Наличие психических расстройств.
5. Гипертоническая болезнь 3 степени, гипертонические кризы за последний месяц.
6. Патология желудочно-кишечного тракта: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, стеноз привратника желудка, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, острый/хронический гепатит.

7. Обострение хронических заболеваний за последние три месяца.
8. Фибрилляция предсердий.
9. Хроническая почечная и печёночная недостаточность.
10. Геморрагический диатез.
11. Экстрапирамидные расстройства.
12. Симптоматическая и криптогенная эпилепсия.
13. Закрытоугольная глаукома.
14. Феохромоцитома.
15. Гипертиреоз.
16. Злокачественное новообразование.
17. Черепно-мозговые травмы в анамнезе.
18. Имплантированный кардиостимулятор.
19. Отказ пациента от исследования на любом этапе протокола.
20. Беременность, лактация или отказ от соблюдения методов контрацепции пациентом репродуктивного возраста во время исследования и в течение 30 дней после завершения участия в исследовании.

На основании вышеперечисленных критериев проводился целенаправленный набор, была сформирована достаточно однородная группа пациентов для свободной рандомизации и отсутствовали противопоказания к запланированной терапии.

В проспективное исследование были включены 63 пациента (5 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 21 года до 63 лет (медиана возраста составила 43 года) с хронической мигренью без ауры и ЛИГБ, обратившиеся за медицинской помощью в специализированный центр диагностики и лечения головной боли. Диагнозы абузусной цефалгии и хронической мигрени формировались на основании диагностических критериев ICHD-3 (Hoogstraten W.S., MaassenVanDenBrink A., 2019).

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 (Приложение А). 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 такие 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 (Приложение Б) (Bjelland I. et al., 2002).

– Тест ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, применялся для выявления выраженности тревоги (Приложение В) (Спилбергер Ч.Д., Ханин Ю.Л., 2002).

– Индекс HALT (Headache-Attributed Lost Time), рассчитывался для оценки дезадаптивного влияния головной боли на жизнь пациент. Позволяет объективизировать снижение трудоспособности (профессиональной и бытовой) в связи с головной болью/время, потерянное из-за головной боли (Приложение Г) (Steiner T.J., Lipton R.B., 2018).



– Индекс НІТ-6 (Headache index test 6, индекс влияния головной боли), применялся для оценки влияния головной боли на повседневную активность пациента (Приложение Д) (Rendas-Baum R. et al., 2014).

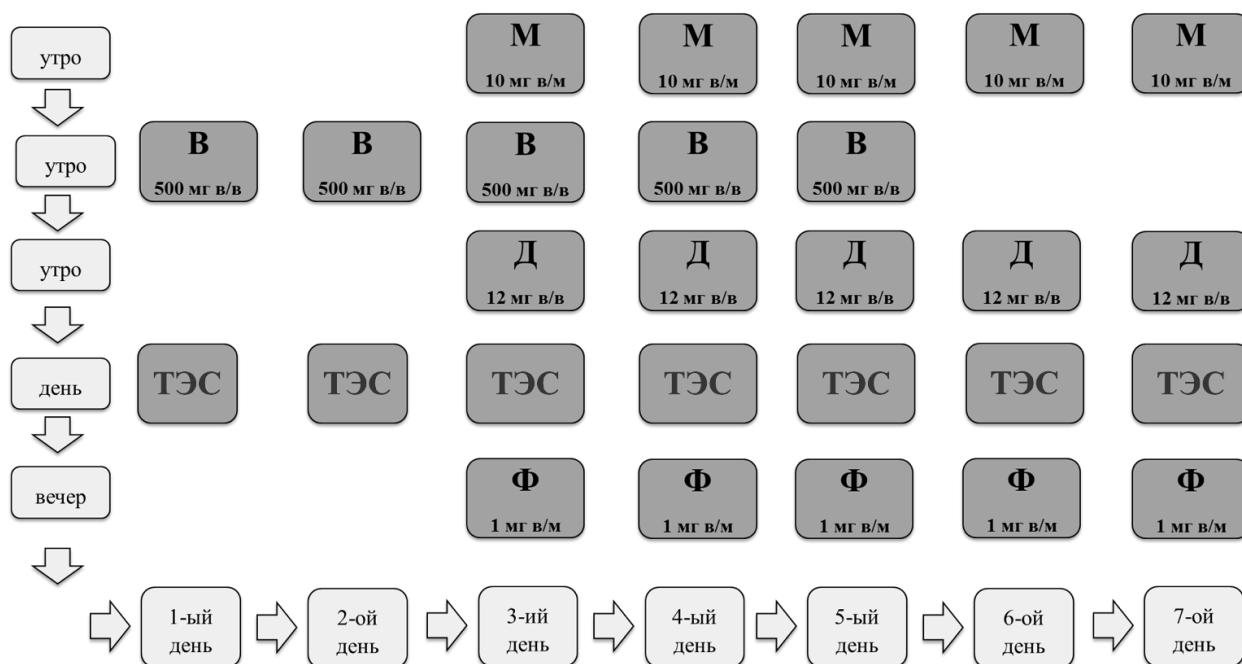
– Лидский опросник зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ), использовался для оценки степени зависимости от анальгетика (Приложение Е) (Galecki J.M. et al., 2016).

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 (Приложение Ж).

### 2.2.1 Методика мультимодальной детоксикационной фармакотерапии с транскраниальной электростимуляцией

Всем пациентам группы трехэтапной методики лечения проводили мультимодальную детоксикационную фармакотерапию (МДФ) в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС) на протяжении семи дней лечения в стационаре.

Предлагаемая нами МДФ представляет собой методику последовательного введения лекарственных средств в сочетании с ТЭС во время проведения этапа детоксикационной терапии с целью облегчения «рикошетного» синдрома/синдрома «отмены» у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ (рисунок 14).



В – вальпроат натрия; ТЭС – транскраниальная электростимуляция;  
 М – метоклопрамид; Д – дексаметазон;  
 Ф – феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)

Рисунок 14 – Схема мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией

За пациентами сохранялось право отказаться от назначенного лечения в любое время после согласования с врачом. Купирование сильной головной боли у пациентов с ЛИГБ, развившейся на фоне злоупотребления НПВС/анальгетиками, осуществлялось с помощью триптанов, а НПВС использовались при злоупотреблении триптанами.

### 2.2.2 Обоснование применения лекарственных средств и транскраниальной электростимуляции

P. Sarchielli et al. (2014) показали эффективность и безопасность трехмесячного применения вальпроата натрия у пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ после детоксикации в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Sarchielli P. et al., 2014). Имеются данные

нескольких клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности вальпроата натрия, вводимого внутривенно, при купировании приступа мигрени (Wang S.J. et al., 2000; Edwards K.R. et al., 2001; Linde M. et al., 2010; Katsarava Z. et al., 2013; Zebenholzer K. et al., 2015).

Метоклопрамид применяется для купирования тошноты и рвоты, возникающих у ряда пациентов на фоне терапии «отмены» анальгетика/триптана. Показано, что метоклопрамид может предупредить развитие приступа мигрени в случае его раннего применения (Eken C., 2015; Dolgorukova A. et al., 2019; Fischer M.A., Jan A., 2019). Кроме того, M.T. Talebian et al. опубликовали данные, что дексаметазон 8 мг и метоклопрамид 10 мг в сравнении с кеторолаком показали одинаковый эффект через 2 часа после применения (Talebian M.T. et al., 2019).

Данные мета-анализа по результатам 7 рандомизированных исследований, доказывают эффективность дексаметазона, применение которого обосновано при отсутствии эффекта от стандартной противомигренозной терапии (Сергеева А.В., 2018; Colman I. et al., 2008).

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) обладает выраженным анксиолитическим действием, а также снотворным эффектом, что имеет важное значение для купирования синдрома «отмены» во время проведения терапии (Этингоф А.М., 2014).

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) представляет собой воздействие электрическим током на головной мозг через покровы черепа, приводящее к избирательной активации структур, относящихся к антиноцицептивной системе ствола мозга, с последующим выделением опиоидных пептидов, что приводит к снижению чувствительности ноцицепторов, блокаде проведения болевых импульсов в спинном мозге и таламуса (рисунок 15) (Енин Л.Д. и др., 1990; Савченко А.Б., 1994; Занин С.А. и др., 2016; Lebedev V.P. et al., 2002; Gabis L. et al., 2003; Gabis L. et al., 2009; Galecki J.M. et al., 2016).



ТЭС – транскраниальная электростимуляция

Рисунок 15 – Основные эффекты терапии транскраниальной электростимуляции (<https://tes.spb.ru/preimushestvatesterapii/>)

На современном этапе ТЭС считается высокоэффективным неинвазивным методом лечения острой и хронической боли

В 2008 году под руководством А.В. Амелина было показано, что комбинация антидепрессанта с ТЭС у пациентов с хронической ежедневной головной болью и ЛИГБ через три месяца лечения обеспечивала достоверно лучший результат лечения, чем их отдельное применение (Тарасова С.В. и др., 2008).

Особенностью используемого метода ТЭС-терапии является режим электростимуляции: частота непрерывных импульсов  $77 \pm 0,5$  Гц, длительность импульса  $3,75 \pm 0,25$  мс при соотношении постоянного и среднеимпульсного тока 2:1–5:1. Указанный режим электростимуляции, а также фронто-мастоидальное

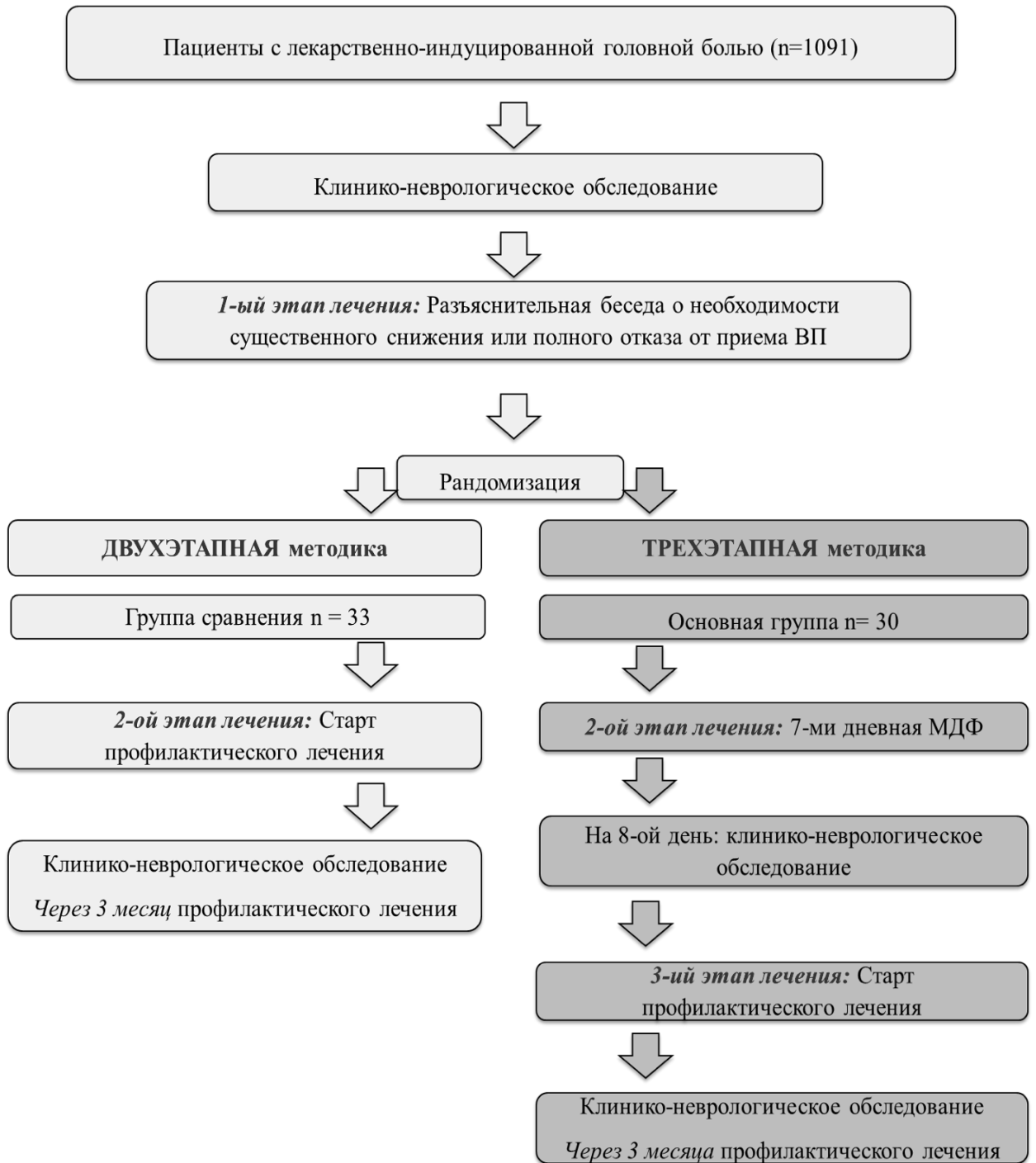
расположение электродов являются строго специфичными для развития анальгетического эффекта, при отклонении от данных параметров  $\beta$ -эндорфин выделяется незначительно (Занин С.А. и др., 2016). Анальгетический эффект наступает через 10-15 мин от начала процедуры, имеет продолжительное действие и не зависит от причины и локализации боли (Лебедев В.П., 1997).

### 2.2.3 Методика сбора клинических данных

Исходно у всех испытуемых осуществлялся сбор жалоб, анамнеза, заполнение индивидуальной карты пациента с головной боли, проводилось тестирование по шкалам тревоги и депрессии HADS, ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, расчет индекса HALT и HIT-6, оценка степени зависимости анальгетиков по LDQ, проводился соматический и неврологический осмотр. Для исключения органической патологии головного мозга, способной вызвать хроническую головную боль, всем пациентам проводили МРТ головного мозга, а при необходимости – и МРТ сосудов головного мозга.

Исследование состояло из трех этапов для пациентов основной группы (группу трехэтапной методики) и двух этапов для группы сравнения (группы двухэтапной методики), дизайн исследования представлен на рисунке 16).

Первый этап предполагал проведение разъяснительной беседы с пациентом о сути имеющейся у него головной боли, значении чрезмерного употребления анальгетиков в прогрессировании мигрени, возникающих побочных эффектах анальгетиков, НПВС, триптанов, необходимости существенного снижения (до 9 и менее дней в месяц) или полного отказа от них (Reips U.D., Funke F., 2008). С первого дня исследования все пациенты ежедневно заполняли дневник головной боли для повышения эффективного контроля над лечением (Корешкина М.И., 2014).



МДФ – мультимодальная детоксикационная фармакотерапия,  
ТЭС – транскраниальная электростимуляция

Рисунок 16 – Дизайн проспективной части настоящего исследования

Всех включенных в исследование пациентов методом закрытого конверта рандомизировали в две параллельные группы – основную группу и группу сравнения. В последующем пациенты получали разное лечение.

Второй этап исследования предполагал госпитализацию в неврологическое отделение и проведение в течение 7 дней ежедневно мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с ТЭС. На восьмой день терапии проводили оценку параметров головной боли и нежелательных явлений, возникших за это время. Участниками второго этапа были пациенты только основной группы.

Третий этап для основной группы и второй этап для группы сравнения 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 НИТ-6, степень зависимости от анальгетиков по LDQ, проводился соматический и неврологический осмотр.

### 2.3 Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA v 7.0 for Windows» (StatSoft Inc., США) (Реброва О.Ю., 2002).

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 бинаминальных признаков определяли абсолютную частоту (абс.), относительную частоту (отн.) (Реброва О.Ю., 2002).

С целью сравнения количественных признаков с распределением, отличным от нормального, для двух несвязанных выборок использовался непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни (Реброва О.Ю., 2002).

Для статистической обработки качественных номинальных данных для двух независимых групп проводили построение таблиц 2×2 с применением критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ),  $\chi^2$  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 (Реброва О.Ю., 2002).

Для сопоставления двух связанных (зависимых) выборок по количественным признакам, которые не являются нормально распределённым в исследуемых выборках, использовался непараметрический метод – критерий Вилкоксона (Реброва О.Ю., 2002).

Для анализа качественных номинальных данных для связанных (зависимых) групп проводилось построение таблиц 2×2 с применением критерия МакНемара хи-квадрат (Реброва О.Ю., 2002).

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).



ГЛАВА 3.  
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

В настоящее ретроспективное исследование включено 958 историй болезни и карт пациентов с установленным диагнозом головной боли напряжения и мигрени, из которых 35,9% (344/958) составили пациенты с ЛИГБ, а 64,1% (604/958) – пациенты с мигренью и головной болью напряжения без лекарственного «абузуса» (без ЛИГБ), то есть группу сравнения. 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 согласно классификации возрастных групп Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) трудоспособного возраста, составили более 80% от всех пациентов с ЛИГБ. 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.

За амбулаторной или стационарной специализированной медицинской помощью пациенты с ЛИГБ и без нее обращались с одинаковой частотой ( $p = 0,691$ ). Так, амбулаторно обратились 560 пациентов, из них 36,4% (204/560) с ЛИГБ и 63,4% (356/560) пациентов без ЛИГБ. В неврологическом отделении наблюдалось 398 пациентов, из них 35,2% (140/398) с ЛИГБ, а 64,8% (258/398) без ЛИГБ (таблица 2).

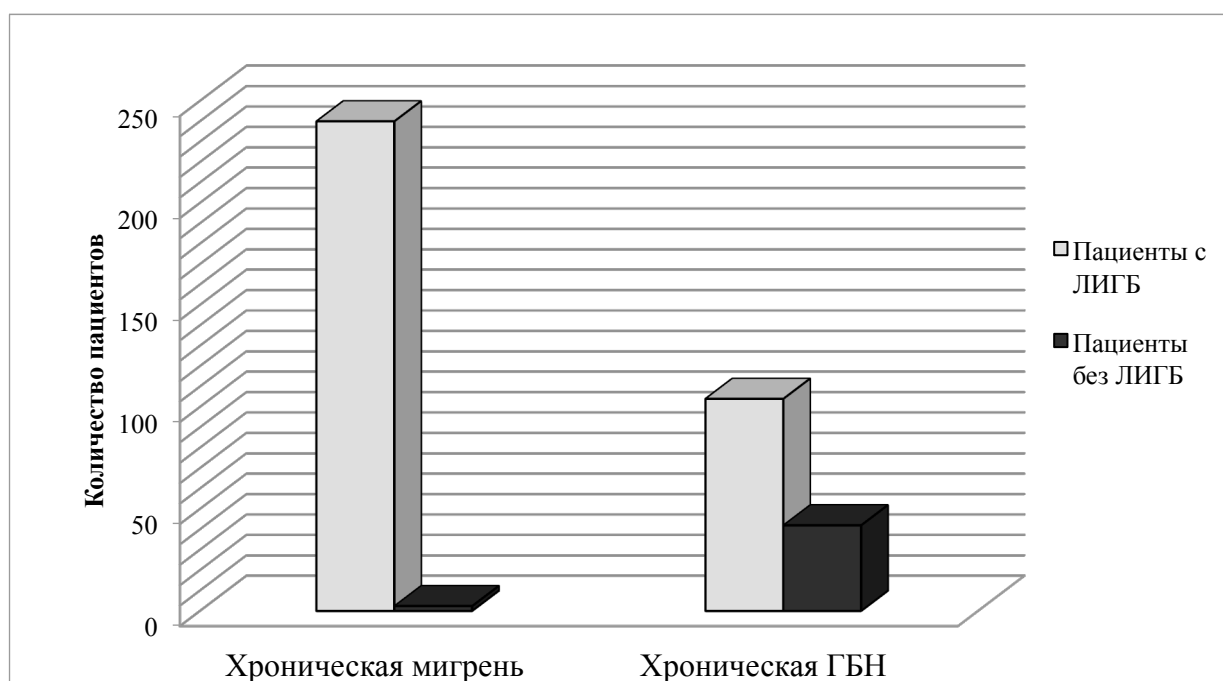
Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту, полу и виду оказанной медицинской помощи

Показатель			Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value
Возраст, лет			45 [35; 55]	38 [29; 50]	U- критерий Манна-Уитни $p < 0,01$
Возраст	Трудоспособный (от 18 до 59 лет)	Абс.	287	565	Хи-квадрат $\chi^2 = 16,53$ $p < 0,001$
		Отн., %	83,4	92,0	
	Нетрудоспособный (от 60 лет и старше)	Абс.	57	49	
		Отн., %	16,6	8,0	
Пол	Женский	Абс.	314	506	Хи-квадрат $\chi^2 = 14,06$ $p = 0,0003$
		Отн., %	91,3	82,4	
	Мужской	Абс.	30	108	
		Отн., %	8,7	17,6	
Тип меди- цинской помощи	Стационарная	Абс.	140	258	Хи-квадрат $\chi^2 = 0,159$ $p = 0,691$
		Отн., %	40,7	42,0	
	Амбулаторная	Абс.	204	356	
		Отн., %	59,3	58,0	

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 (таблица 3, рисунок 17).

Таблица 3 – Распределение пациентов по типу первичной головной боли

Показатель		Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value,
Мигрень	Абс.	240	457	$\chi^2 = 2,418,$ $p = 0,120$
	Отн., %	69,8	74,4	
Головная боль напряжения	Абс.	104	157	
	Отн., %	30,2	25,6	
Мигрень с аурой	Абс.	10	98	$\chi^2 = 35,87,$ $p = 0,001$
	Отн., %	2,9	15,9	
Мигрень без ауры	Абс.	230	359	
	Отн., %	66,9	58,5	
Хроническая мигрень	Абс.	240	22	$\chi^2 = 29,415,$ $p = 0,001$
	Отн., %	69,8	3,6	
Хроническая головная боль напряжения	Абс.	104	42	
	Отн., %	30,2	6,8	



ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль,  
ГБН – головная боль напряжения

Рисунок 17 – Распределение пациентов по типу первичной головной боли

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,  $p = 0,007703$  (таблица 4).

Таблица 4 – Возраст дебюта мигрени и головной боли напряжения у пациентов с ЛИГБ и без нее

Показатель	Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	U- Критерий Манна-Уитни, P-value
Возраст дебюта головной боли, лет	23 [15; 34]	20 [15; 30]	$p = 0,010$
Возраст дебюта мигрени, лет	20 [14; 28]	18 [14; 25]	$p = 0,297216$
Возраст дебюта головной боли напряжения, лет	42 [29; 53]	36 [25; 45]	$p = 0,007703$

Для более точной оценки эпидемиологических данных и клинических характеристик было принято решение о разделении пациентов с мигренью и головной болью напряжения в основной группе и группе сравнения на отдельные подгруппы.

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 ( $p < 0,01$ ). В то же время интенсивность головной боли была достоверно больше у пациентов без лекарственного «абузуса» ( $p < 0,01$ ) (таблица 5).

Головная боль присутствовала ежедневно у пациентов с головной болью напряжения, отягощенной лекарственным «абузусом» ( $p < 0,01$ ), а интенсивность цефалгии была одинакова и не зависела от факта злоупотребления анальгетиками/триптанами ( $p > 0,05$ ) (таблица 6).

Таблица 5 – Клинические характеристики мигрени с ЛИГБ и без нее

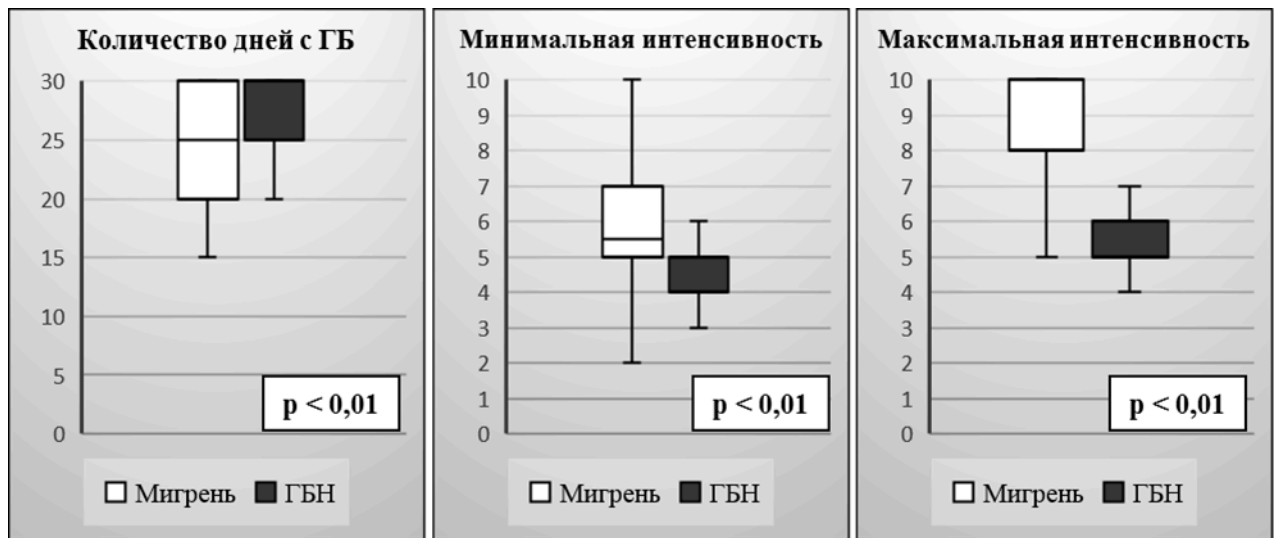
Показатель	Пациенты с ЛИГБ (n=240)	Пациенты без ЛИГБ (n=457)	U- Критерий Манна-Уитни, P-value
Частота головной боли (дней в месяц)	25 [20; 30]	4 [1; 8]	$p < 0,01$
Минимальная интенсивность (балл по ВАШ)	5 [5,5; 7]	6 [5; 8]	$p < 0,01$
Максимальная интенсивность (балл по ВАШ)	8 [8; 10]	9 [8; 10]	$p < 0,01$

Таблица 6 – Клинические характеристики головной боли напряжения с ЛИГБ и без нее

Показатель	Пациенты с ЛИГБ (n=104)	Пациенты без ЛИГБ (n=147)	U- Критерий Манна-Уитни, P-value
Частота головной боли (дней в месяц)	30 [25; 30]	8 [5; 15]	$p < 0,01$
Минимальная интенсивность (балл по ВАШ)	4 [4; 5]	4 [4; 5]	$p = 0,581619$
Максимальная интенсивность (балл по ВАШ)	5 [5; 6]	5 [5; 6]	$p = 0,842023$

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 18).

Как следует из таблицы 7 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 ( $p < 0,001$ ).



ГБН – головная боль напряжения, ГБ – головная боль.  
 Интенсивность (максимальная и минимальная) в баллах по ВАШ.  
 P-value рассчитывался с помощью U-Критерия Манна-Уитни

Рисунок 18 – Клинические характеристики цефалгии у пациентов с ЛИГБ на фоне мигрени и головной боли напряжения

Таблица 7 – Расстройства аффективного спектра (тревога и депрессия) у пациентов с ЛИГБ и без нее

Показатель		Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value	
Тревога	Есть	Абс.	222	264	$\chi^2 = 40,92,$ $p < 0,001$
		Отн., %	64,5	42,9	
	Нет	Абс.	122	350	
		Отн., %	35,4	57,1	
Депрессия	Есть	Абс.	187	118	$\chi^2 = 125,47,$ $p < 0,001$
		Отн., %	54,4	19,2	
	Нет	Абс.	157	496	
		Отн., %	45,6	80,8	

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 (таблица 8). Также пациенты с лекарственным «абузусом» достоверно чаще получали лечение с высоким уровнем доказательной эффективности при хронической головной боли ( $p < 0,001$ ). Возможно, это связано с их систематическим обращением за специализированной медицинской помощью к неврологам или цефалгологам. 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 19).

Таблица 8 – Распределение пациентов по частоте обращаемости за медицинской помощью и полученному ранее профилактическому лечению

Показатель		Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value
Обращение за медицинской помощью	Да	Абс.	237	$\chi^2 = 142,989$ , $p < 0,001$
		Отн., %	68,9	
	Нет	Абс.	107	
		Отн., %	31,1	
Лечение согласно мировым стандартам	Да	Абс.	131	$\chi^2 = 12,670$ , $p < 0,001$
		Отн., %	38,1	
	Нет	Абс.	106	
		Отн., %	30,8	

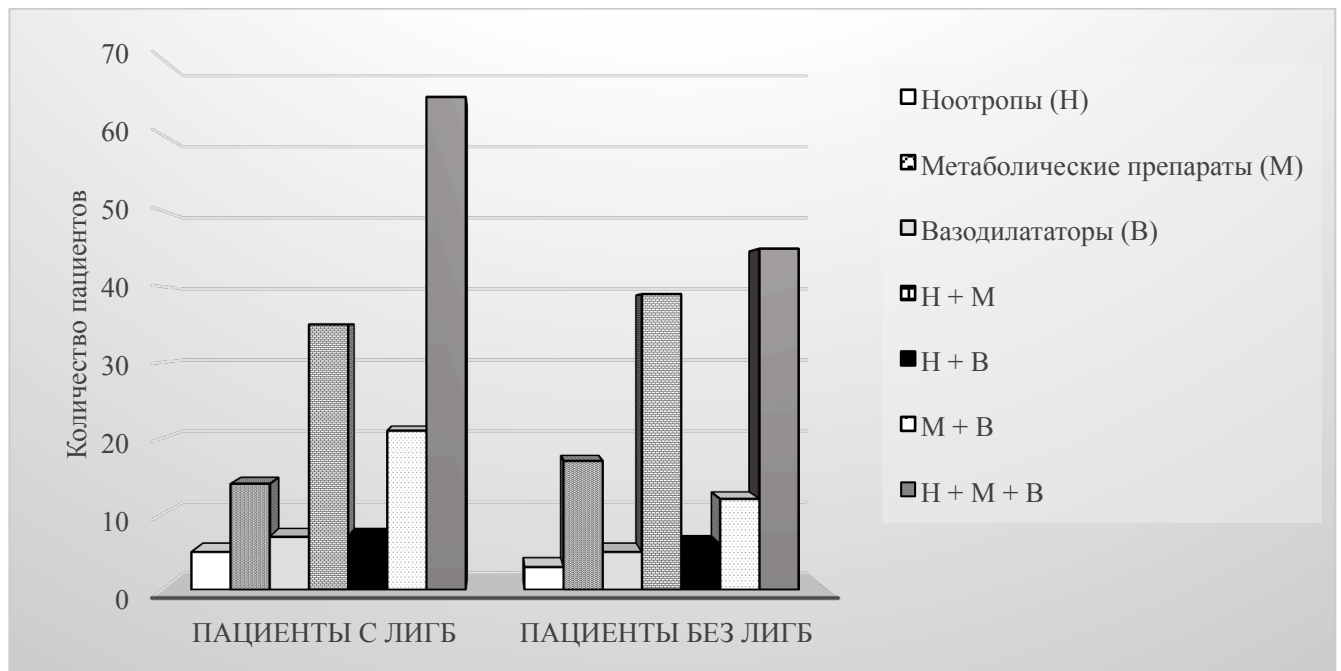


Рисунок 19 – Распределение пациентов в обеих группах в зависимости от класса применяемых для профилактического лечения средств, не имеющих доказательной эффективности

Как следует из таблицы 9, 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, что, вероятнее всего, связано с широким применением этого класса препаратов для лечения хронических болевых синдромов вне зависимости от их локализации. 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.



Таблица 9 – Профилактическое лечение, получаемое до обращения за специализированной помощью

Показатель			Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value
Бета- блокаторы	Да	Абс.	9	7	$\chi^2 = 3,144,$ $p = 0,077$
		Отн., %	2,6	1,1	
	Нет	Абс.	335	625	
		Отн., %	97,4	98,9	
Анти- конвульсанты	Да	Абс.	25	12	$\chi^2 = 16,762,$ $p < 0,001$
		Отн., %	7,3	2,0	
	Нет	Абс.	319	602	
		Отн., %	92,7	98,0	
Блокаторы кальциевых каналов	Да	Абс.	2	6	$\chi^2 = 0,417,$ $p = 0,519$
		Отн., %	0,6	1,0	
	Нет	Абс.	342	608	
		Отн., %	99,4	99,0	
Анти- депрессанты	Да	Абс.	46	14	$\chi^2 = 46,204,$ $p < 0,001$
		Отн., %	13,4	2,3	
	Нет	Абс.	298	600	
		Отн., %	86,6	97,7	
Сартаны	Да	Абс.	2	2	$\chi^2 = 0,347,$ $p = 0,557$
		Отн., %	0,6	0,3	
	Нет	Абс.	342	612	
		Отн., %	99,4	99,7	
Ботулино- терапия	Да	Абс.	9	7	$\chi^2 = 2,926,$ $p = 0,088$
		Отн., %	2,6	1,1	
	Нет	Абс.	335	607	
		Отн., %	97,4	98,9	
Более 1 препарата	Да	Абс.	48	19	$\chi^2 = 39,969,$ $p < 0,001$
		Отн., %	13,9	3,1	
	Нет	Абс.	296	595	
		Отн., %	86,1	96,9	

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 (таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-анамнестические данные пациентов с ЛИГБ, возникающие на фоне хронической мигрени и хронической головной боли напряжения

Показатель	Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты с ХМ и ЛИГБ (n=240)	Пациенты с ХГБН и ЛИГБ (n=104)	U-Критерий Манна-Уитни, P-value
Длительность существования хронической головной боли, месяц	24 [12; 36]	24 [12; 36]	12 [12; 24]	p = 0,005576
Длительность существования ЛИГБ, месяц	12 [12; 24]	18 [12; 24]	12 [9,5; 24]	p = 0,017595
Ежемесячное количество дней применения анальгетика/триптана	20 [16; 30]	20 [16; 30]	28,5 [16; 30]	p = 0,106103
<i>Примечание:</i> ХМ – хроническая мигрень, ХГБН – хроническая головная боль напряжения.				

Согласно данным, представленным в таблице 3.9, на момент обращения в специализированный центр головной боли пациенты основной группы страдали хронической формой цефалгии 2 [1; 1,5] года, а длительность лекарственного «абзуса» 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 20).

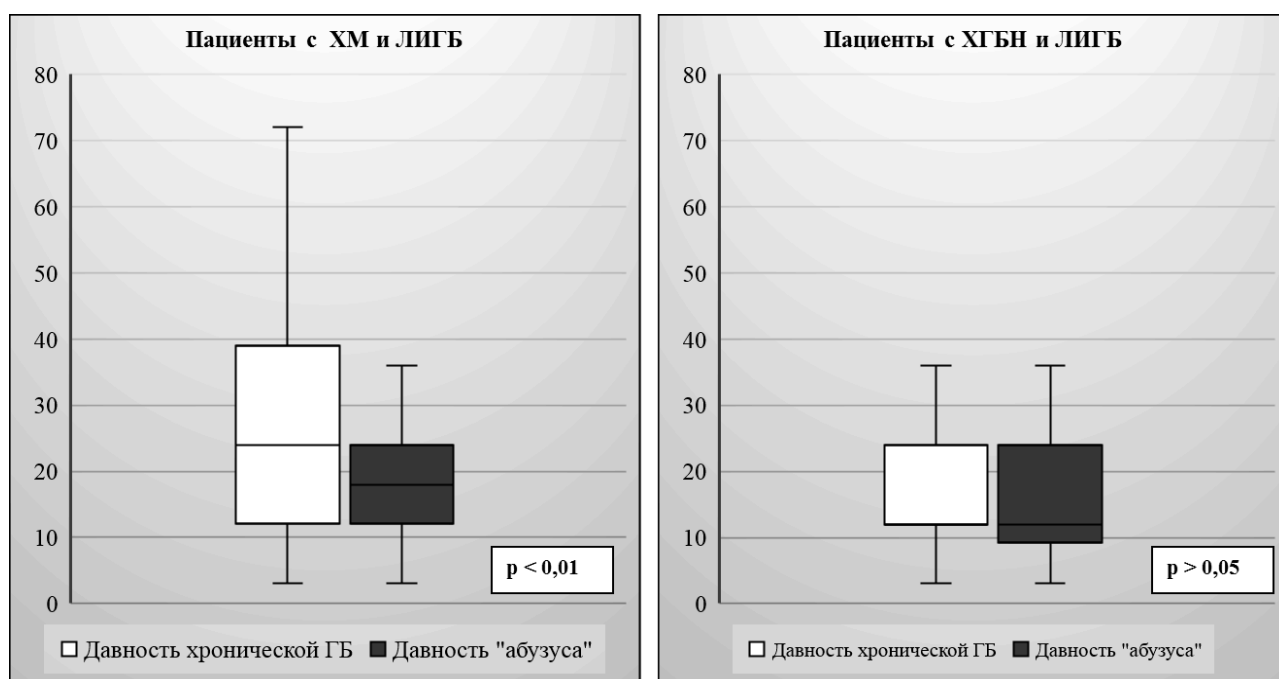
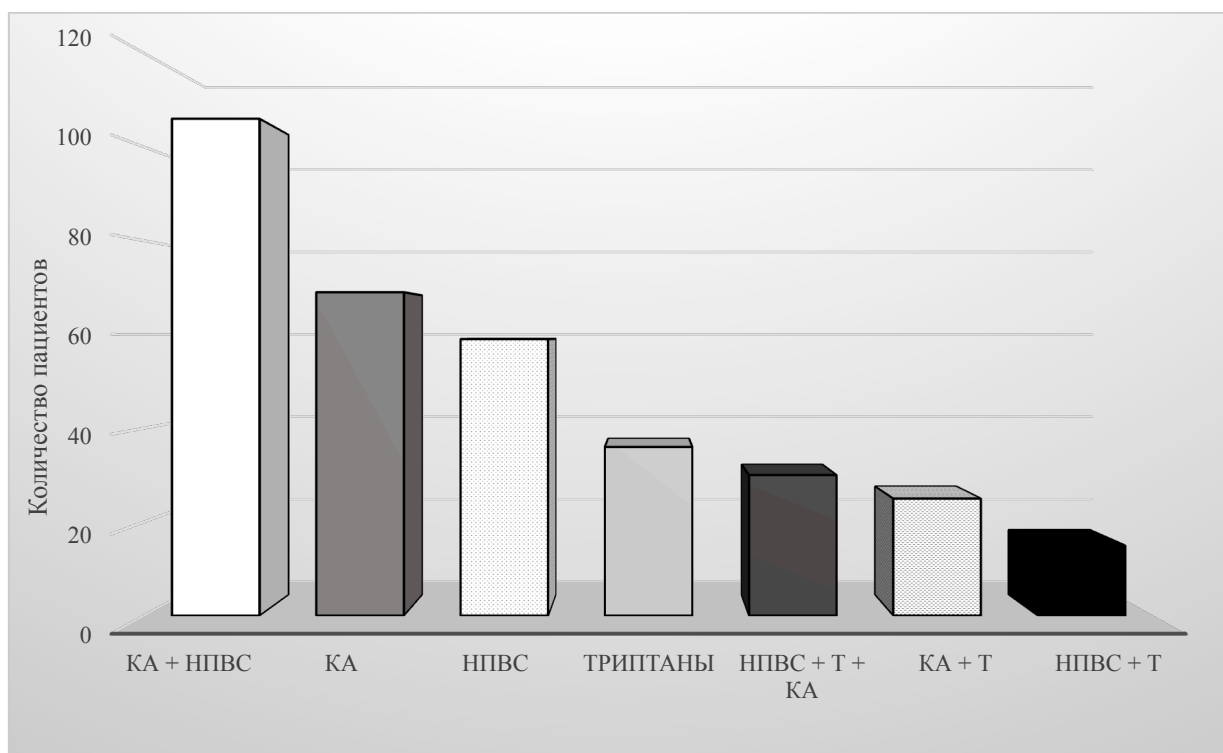


Рисунок 20 – Анамнестические данные о возникновении цефалгий у пациентов основной группы с хронической мигренью (ХМ) и хронической ГБ напряжения (ХГБН). P-value рассчитывался с помощью U-Критерия Манна–Уитни

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 21, таблица 11).



ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль, КА – комбинированные анальгетики, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, Т – триптаны

Рисунок 21 – Средства, используемые пациентами с ЛИГБ для купирования цефалгии

Таблица 11 – Частота использования различных классов анальгетиков/триптанов и различные их комбинации для купирования головной боли

Показатель			Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	Статистический критерий, P-value
1			2	3	4
Простые анальгетики (ПА)/НПВС	Да	Абс.	59	131	$\chi^2 = 2,43$ $p = 0,1192$
		Отн., %	17,2	21,3	
	Нет	Абс.	285	483	
		Отн., %	82,8	78,7	
Триптаны	Да	Абс.	36	87	$\chi^2 = 2,7$ $p = 0,101$
		Отн., %	10,5	14,2	
	Нет	Абс.	308	527	
		Отн., %	89,5	85,8	

1		2	3	4	
Комбинированные анальгетики (КА)	Да	Абс.	69	175	$\chi^2 = 8,28$ $p = 0,101$
		Отн., %	20,1	28,5	
	Нет	Абс.	275	439	
		Отн., %	79,9	71,5	
ПА/НПВС + Триптаны + КА	Да	Абс.	30	17	$\chi^2 = 0,22$ $p = 0,6401$
		Отн., %	8,7	2,8	
	Нет	Абс.	314	597	
		Отн., %	91,3	97,2	
ПА/НПВС + Триптаны	Да	Абс.	15	23	$\chi^2 = 0,219$ $p = 0,641$
		Отн., %	4,4	3,7	
	Нет	Абс.	329	591	
		Отн., %	95,6	96,3	
Триптаны + КА	Да	Абс.	25	22	$\chi^2 = 6,415$ $p = 0,012$
		Отн., %	7,3	3,6	
	Нет	Абс.	319	592	
		Отн., %	92,7	96,4	
КА + НПВС/ПА	Да	Абс.	106	146	$\chi^2 = 5,630$ $p = 0,018$
		Отн., %	30,8	23,8	
	Нет	Абс.	238	468	
		Отн., %	69,2	76,2	
Другие препараты	Да	Абс.	3	2	$\chi^2 = 1,268$ $p = 0,261$
		Отн., %	0,9	0,3	
	Нет	Абс.	341	612	
		Отн., %	99,1	99,7	

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 (таблица 12).

Таблиц 12 – Распределение пациентов по эффективности приема «виновных анальгетиков»

Показатель			Группа		Статистический критерий, P-value
			Пациенты с ЛИГБ (n=344)	Пациенты без ЛИГБ (n=614)	
Купирует головную боль (100%)	Да	Абс.	9	138	$\chi^2 = 40,92$ $p < 0,001$
		Отн., %	2,6	22,5	
	Нет	Абс.	335	476	
		Отн., %	97,4	77,5	
Снижение интенсивности головной боли на 50% и более	Да	Абс.	97	242	$\chi^2 = 12,130$ $p < 0,001$
		Отн., %	28,2	39,4	
	Нет	Абс.	247	372	
		Отн., %	71,8	60,6	
Снижение интенсивности головной боли на 50% и менее	Да	Абс.	213	164	$\chi^2 = 114,517$ $p < 0,001$
		Отн., %	61,9	26,7	
	Нет	Абс.	131	450	
		Отн., %	38,1	73,3	
Нет эффекта	Да	Абс.	22	60	$\chi^2 = 3,212$ $p = 0,074$
		Отн., %	6,4	9,8	
	Нет	Абс.	322	554	
		Отн., %	93,6	90,2	

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 абюзной 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 и 64,5% (222/344) и 54,4% (187/344) из них страдали тревогой и депрессией соответственно.

## ГЛАВА 4.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

## 4.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В представленном исследовании приняли участие 63 пациента с хронической мигренью и ЛИГБ, из которых 92,1% (58/63) – женщины, 7,9% (5/63) – мужчины. Медиана возраста на момент обращения составила 43 [34; 48] года. Две трети испытуемых (74,6%; 47/63) были работающими, из них 63,8% (30/47) занимались интеллектуальным видом трудовой деятельности, а 36,2% (17/47) – физическим трудом. Ни один из пациентов не имел значимой сопутствующей патологии, способной ограничить его участие в данном исследовании. Рандомизация в две группы – основную (трехэтапная методика лечения) и группу сравнения (двухэтапная методика лечения), проведена методом конвертов. Пациенты обследованных групп не отличались по полу и возрасту, основным клиническим характеристикам головной боли (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Показатель		Трехэтапная методика (n=30)	Двухэтапная методика (n=33)	Статистический критерий, P-value
Возраст	лет	43 [39; 50]	42 [32; 47]	U- критерий Манна-Уитни, p = 0,301049
Пол	Женский	Абс.	29	Точный критерий Фишера (двусторонний), p = 0,3574
		Отн., %	96,7	
	Мужской	Абс.	1	
		Отн., %	3,3	

Для всех пациентов на первичном приеме врачом заполнялись индивидуальные карты, отражающие все аспекты существующей у них головной боли (Приложение А). Нами выявлено, что у 42,9% (27/63) головная боль возникает в утренние часы, у 23,8% (15/63) – в любое время суток, у 14,9% (9/63) – в дневное время, в таком же проценте случаев – в ночное время и только у 4,8% (3/63) – в вечернее время. Внезапное возникновение головной боли фиксировали только 4,8% (3/63) больных, постепенное – 44,4% (28/63), их чередование отмечали 50,8% (32/63). Ни один из обследованных не предъявлял жалоб на головную боль в теменной области, 3,2% (2/63) пациентов локализовали ее в затылочной области, 6,3% (4/63) – в лобной и 9,5% (9/63) – в одной половине головы, 19,0% (12/63) характеризовали головную боль как диффузную, 25,4% (16/63) сообщили о височной локализации головной боли, а 36,5% (23/63) – в лобно-височной области. Более половины (36/63) обследованных характеризовали свою головную боль как пульсирующую, 33,3% (21/63) – как давящую, 6,3% (4/63) – как распирающую, 3,2% (2/63) – как сжимающую. Сильная (7 и 8 баллов по ВАШ) головная боль была зарегистрирована у половины обследованных (52,4%; 33/63), умеренная (5 и 6 баллов по ВАШ) – у 26,9% (17/63), а нестерпимая (9 и 10 баллов по ВАШ) – у 20,6% (13/63) пациентов. У 4,8% (3/63) пациентов головная боль сопровождалась тошнотой, у 7,9% (5/63) – свето- и звукобоязнью, у 14,3% (9/63) – тошнотой с эпизодической рвотой, у 55,6% (35/63) выявлены различные комбинации данных симптомов, а у 17,5% (11/63) больных цефалгия не сопровождалась этими симптомами. Продолжительность приступа колебалась от 12 до 24 часов, при этом 68,3% (43/63) пациентов предъявляли жалобы на головную боль продолжительностью 24 часа в сутки. Резкий запах как провоцирующий фактор цефалгии называли 1,6% (1/63), 3,2% (2/63) больных в качестве триггера называли физическую нагрузку, 19,0% (12/63) – психо-эмоциональный стресс, а 31,8% (20/63) анкетированных сообщили о многих физических и эмоциональных факторах, 44,4% (28/63) не смогли назвать провоцирующие факторы цефалгии. Ежемесячное количество дней с головной болью у обследованных пациентов с ЛИГБ колебалось от 15 до 30 дней, при этом



более трети (39,7%; 28/63) пациентов предъявляли жалобы на ежедневную головную боль (таблица 14).

Таким образом, наше исследование свидетельствует, что головная боль у пациентов с ЛИГБ характеризуется неустойчивой локализацией, возникновением цефалгии вне зависимости от времени суток, разнообразными характеристиками от давящей до пульсирующей, отсутствием сопутствующих вегетативных симптомов и выраженной интенсивностью боли.

Таблица 14 – Основные качественные и количественные клинические характеристики головной боли у пациентов с ЛИГБ обеих групп

Показатель			Трехэтапная методика (n=30)	Двухэтапная методика (n=33)	Статистический критерий, Точный критерий Фишера (двусторонний)
1			2	3	4
Возникновение головной боли в утренние/ночные часы	Да	Абс.	20	21	Точный критерий Фишера (двусторонний) p = 1,000
		Отн., %	66,7	63,6	
	Нет	Абс.	10	12	
		Отн., %	33,3	36,4	
Возникновение головной боли в дневные/вечерние часы	Да	Абс.	6	8	Точный критерий Фишера (двусторонний) p = 0,7674
		Отн., %	20,0	24,2	
	Нет	Абс.	24	25	
		Отн., %	80,0	75,8	
Возникновение головной боли в любое время суток	Да	Абс.	4	4	Точный критерий Фишера (двусторонний) p = 1,000
		Отн., %	13,3	12,1	
	Нет	Абс.	26	29	
		Отн., %	86,7	87,9	
Постепенное возникновение головной боли	Да	Абс.	28	31	Точный критерий Фишера (двусторонний) p = 1,000
		Отн., %	93,3	93,9	
	Нет	Абс.	2	2	
		Отн., %	6,7	6,1	
Внезапное возникновение головной боли	Да	Абс.	14	21	Точный критерий Фишера (двусторонний) p = 0,2105
		Отн., %	46,7	63,4	
	Нет	Абс.	16	12	
		Отн., %	53,3	36,4	

1		2	3	4	
Лобно-височная локализация головной боли	Да	Абс.	22	20	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,4226$
		Отн., %	73,3	60,6	
	Нет	Абс.	8	13	
		Отн., %	26,7	39,4	
Затылочная/ диффузная локализация головной боли	Да	Абс.	6	9	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,5638$
		Отн., %	20,0	27,3	
	Нет	Абс.	24	24	
		Отн., %	80,0	72,7	
Головная боль по типу гемикрании	Да	Абс.	2	4	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,6740$
		Отн., %	6,7	12,1	
	Нет	Абс.	28	29	
		Отн., %	93,3	87,9	
Пульсирующий характер головной боли	Да	Абс.	16	19	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,8026$
		Отн., %	53,3	57,6	
	Нет	Абс.	14	14	
		Отн., %	46,7	42,4	
Давящий/ распирающий характер головной боли	Да	Абс.	14	11	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,3127$
		Отн., %	46,7	33,3	
	Нет	Абс.	16	22	
		Отн., %	53,3	66,7	
Наличие сопутствующей тошноты/рвоты	Да	Абс.	19	25	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,4103$
		Отн., %	63,3	75,8	
	Нет	Абс.	11	8	
		Отн., %	36,7	24,2	
Наличие сопутствующей свето-/звукобоязни	Да	Абс.	17	23	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 0,3078$
		Отн., %	56,7	69,7	
	Нет	Абс.	13	10	
		Отн., %	43,3	30,3	
Провоцирующие факторы	Да	Абс.	15	17	Точный критерий Фишера (двусторонний) $p = 1,000$
		Отн., %	50,0	51,5	
	Нет	Абс.	15	16	
		Отн., %	50,0	48,5	
Интенсивность приступа по ВАШ	баллы		7 [6; 8]	7 [7; 8]	U-критерий Манна-Уитни $p = 0,647003$

1		2	3	4
Продолжительность приступа	часов	24 [10,5; 24]	24 [12; 24]	U-критерий Манна-Уитни p = 0,498376
Количество дней с головной болью в месяц	дней	30 [15; 30]	20 [15; 30]	U-критерий Манна-Уитни p = 0,423423
Количество дней с применением обезболивающих средств в месяц	дней	23,5 [15; 30]	20 [15; 28]	U-критерий Манна-Уитни p = 0,307530

Давность существования хронической формы головной боли на момент обращения в специализированный центр составила от 3 месяцев до двадцати лет, только 12,7% (8/63) больных обратились за специализированной медицинской помощью через 3 месяца от момента хронизации цефалгии (таблице 15).

Таблица 15 – Анамнестические данные пациентов с ЛИГБ обеих групп (трёхэтапной и двухэтапной методик лечения)

Показатель	Трёхэтапная методика (n=30)	Двухэтапная методика (n=33)	U-критерий Манна-Уитни, P-value
Давность существования мигрени, лет	22,5 [20; 30]	19 [12; 30]	p = 0,054470
Давность существования хронической мигрени, лет	2 [0,5; 4]	2 [1,5; 4]	p = 0,961860

Впервые за специализированной медицинской помощью обратилось 39,7% (25/63) пациентов, ранее не получавшие никакого профилактического лечения хронической головной боли. Тогда как 38,1% (24/63) обследованных ранее получили терапию лекарственными средствами с доказанной эффективностью при хронической головной боли, а 58,7% (37/63) получили препараты без доказанной эффективности (рисунок 22).

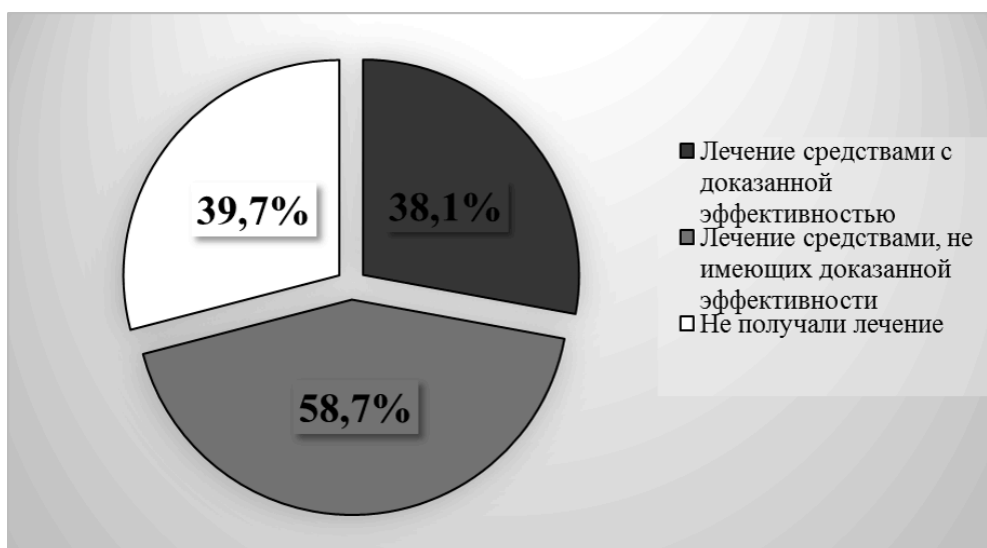


Рисунок 22 – Распределение пациентов в зависимости от применяемого ранее профилактического лечения хронической головной боли

Ноотропы использовали 2,6% (1/38) пациентов, метаболические препараты – 5,3% (2/38), вазодилататоры – 10,5% (4/38) и их комбинации – 78,9% (30/38). Необходимо отметить, что ни у одного пациента данная терапия не привела к полному регрессу головных болей. Только 13,2% (5/38) пациентов отметили сокращение дней с головной болью более чем вдвое, 26,3% (10/38) сообщили о незначительном сокращении приступов. У 21,1% (8/38) отмечалось снижение интенсивности головной боли без сокращения частоты приступов, а 31,6% (12/38) не отметили никакого эффекта от лечения.

Среди препаратов с доказанной эффективностью антидепрессанты принимали 33,3% (8/24) пациентов, противосудорожные препараты – 10,5% (4/24), блокаторы медленных кальциевых каналов – 8,3% (2/24), бета-блокаторы – 4,2% (1/24). Более одного препарата ранее принимали 37,5% (9/24). Более половины пациентов (58,3%; 14/24) оценили эффективность ранее проводимой терапии как высокую и сообщили о полном регрессе приступов или значимом (вдвое и более) сокращении дней с головной болью; 20,8% (5/24) оценивали лечение как недостаточно эффективное. У 8,3% (2/24) наблюдалось снижение интенсивности цефалгии без влияния лечения на периодичность возникновения головной боли, а 8,3% (2/24) пациентов не отмечали никакого эффекта от лечения.

Признаки чрезмерного бесконтрольного применения триптанов выявлены у 17,5% (11/63) обследованных, комбинированных анальгетиков – у 20,6% (13/63), НПВС – у 39,7% (25/63). Комбинировали прием триптанов с НПВС или комбинированными анальгетиками 22,2% (14/63) обследованных. По нашим данным, кратность применения НПВС составила в среднем 20 [15; 30] дней в месяц, комбинированных анальгетиков – 17,5 [15; 28,75] дней в месяц, триптанов – 15 [15; 29] дней в месяц. Сочетание триптанов с НПВС или комбинированными анальгетиками пациенты применяли в среднем 15 [10; 18] дней в месяц. Длительность лекарственного «абузуса» у пациентов, чрезмерно принимающих НПВС, составила в среднем 18 [6; 24] месяцев, триптанов – 12 [9; 12] месяцев, сочетание триптанов с НПВС или комбинированными анальгетиками – 9 [6; 24] месяцев, комбинированные анальгетики – 6 [6; 24] месяцев (таблица 16).

Таблица 16 – Типы обезболивающих препаратов, применяемых пациентами с ЛИГБ обеих групп

Класс препаратов			Трехэтапная методика (n=30)	Двухэтапная методика (n=33)	Точный критерий Фишера (двусторонний), P-value
Триптаны	Да	Абс.	7	4	p = 0,3247
		Отн., %	23,3	12,1	
	Нет	Абс.	23	29	
		Отн., %	76,7	87,9	
НПВС	Да	Абс.	10	15	p = 0,4402
		Отн., %	33,3	45,5	
	Нет	Абс.	20	18	
		Отн., %	66,7	54,5	
Комбинированные анальгетики	Да	Абс.	4	9	p = 0,2206
		Отн., %	13,3	27,3	
	Нет	Абс.	26	24	
		Отн., %	86,7	72,7	
Сочетание триптан с НПВС/комбинированным анальгетиком	Да	Абс.	9	5	p = 0,2265
		Отн., %	30,0	15,2	
	Нет	Абс.	21	28	
		Отн., %	70,0	84,8	

Среди всех пациентов с ЛИГБ только 20,6% (13/63) сообщили, что применяемый анальгетик/триптан купирует приступ, 36,5% (23/63) пациентов сообщили о снижении интенсивности цефалгии более чем на 50%, 38,1% (24/63) – менее чем на 50%, у 4,8% (3/63) результат был отрицательным. Среди пациентов с триптан-индуцированной головной болью цефалгия купировалась более чем на 50% у 91,9% (10/11), менее чем на 50% у 9,1% (1/11) больных.

В случаях НПВС-индуцированной головной боли цефалгию купировали более чем на 50% 52,0% (13/25) пациентов, менее чем на 50% 48% (12/25) больных. При злоупотреблении комбинированными анальгетиками (n=13) снижать интенсивность приступа более чем на 50% удавалось 61,5% (8/13), менее чем на 50% – 38,5% (5/13) больных, комбинации триптанов с НПВС или комбинированными анальгетиками были эффективнее у 28,6% (4/14), а неудовлетворенность результатами лечения была отмечена у 71,4% (10/14) пациентов (таблица 17).

Оценка уровня тревоги с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS) выявила, что у пациентов с ЛИГБ общий балл составил 9 [7; 12] баллов, что соответствует уровню субклинической тревоги. При этом у 42,9% (27/63) пациентов выявлена клинически выраженная тревога, у 30,2% (19/63) не обнаружено достоверных признаков тревоги, а у 25,4% (16/63) определена субклинически выраженная тревога. По данным шкалы Спилберга средняя выраженность ситуационной тревожности составила 48 [41; 54] баллов и соответствовала высокому уровню расстройств. У 65,1% (41/63) анкетированных выявлен высокий уровень, у 26,9% (17/63) – умеренный, а у 7,9% (5/63) – низкий уровень ситуационной тревожности. Общий показатель личностной тревожности составил 55 [48,5; 60,5] баллов и соответствовал высокому уровню расстройств. При этом у 90% (27/30) пациентов с ЛИГБ обнаружен высокий уровень, а у 10% (3/30) – умеренный уровень личностной тревожности.

Таблица 17 – Сравнительная эффективность препаратов, используемых пациентами с ЛИГБ обеих групп для купирования головной боли

Класс препаратов	Пациенты с ЛИГБ (n=63)				Статистический критерий, P-value
	< 50 %		> 50%		
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Точный критерий Фишера (двусторонний)
Триптаны (Т)	2	3,2	10	15,9	p1 Т/НПВС > 0,05 p2 Т/КА > 0,05 p3 Т/Т+НПВС < 0,05 p4 Т/Т+КА > 0,05 p5 Т/НПВС+КА < 0,05
НПВС	4	6,3	10	15,9	p1 НПВС/КА > 0,05 p2 НПВС/Т+НПВС > 0,05 p3 НПВС/Т+КА > 0,05 p4 НПВС/НПВС+КА > 0,05
Комбинированные анальгетики (КА)	10	15,9	12	19,0	p1 КА/Т+НПВС > 0,05 p2 КА/Т+КА > 0,05 p3 КА/НПВС+КА > 0,05
Триптаны + НПВС	4	6,3	1	1,6	p1 Т+НПВС/Т+КА > 0,05 p1 Т+НПВС/НПВС+КА > 0,05
Триптаны + Комбинированные анальгетики	5	7,9	3	4,8	p1 Т+КА/НПВС+КА > 0,05
НПВС + Комбинированные анальгетики	3	4,8	0	0	

По данным Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS) клинически выраженная депрессия выявлена у 11,1% (7/63) пациентов, субклинически выраженная депрессия – у 23,8% (15/63), а у большинства (61,9%; 39/63) больных отсутствовали достоверно выраженные симптомы депрессии.

При оценке дезадаптивного влияния головной боли на жизнь пациента (индекс HALT) установлено, что у 76,2% (48/63) индекс влияния составил 44 [22, 83,5] балла и соответствовал IV степени тяжести, то есть сильному влиянию головной боли на профессиональную и бытовую деятельность, у 11,1% (7/63) – III средней степени тяжести, у 1,6% (1/63) – II легкой степени тяжести и только

у 7,9% (5/63) выявлена I степень тяжести, минимального воздействия головной боли на профессиональную и бытовую дееспособность.

У всех пациентов проведена оценка влияния головной боли на качество жизни (НПТ-6). Общий индекс составил 65 [63; 68] баллов и соответствовал выраженному снижению качества жизни у обследованных нами пациентов с ЛИГБ. При этом незначительное влияние головной боли на качество жизни обнаружено у 6,3% (4/63), определенное влияние – у 3,2% (2/63), существенное влияние – у 9,5% (4/63), сильное влияние – у 80,9% (51/63) пациентов с ЛИГБ.

Для определения степени зависимости пациентов с ЛИГБ от анальгетиков использовался Лидский опросник зависимости (LDQ). Мы выявили, что общий балл LDQ у пациентов с ЛИГБ составил 7 [5; 11] баллов и соответствовал легкой степени зависимости. Только у 1,6% (1/63) обследованных выявлена выраженная зависимость, у 31,4% (20/63) – умеренная, у 65,1% (41/63) – легкая, а у 1,6% (1/63) пациентов признаков зависимости не обнаружено.

Выраженность эмоциональных расстройств, уровень качества жизни и зависимость от анальгетиков по оцениваемым шкалам статистически значимо не отличалась в обеих группах (таблице 18).

Таблица 18 – Аффективные расстройства, качество жизни и зависимость от анальгетиков у пациентов с ЛИГБ обеих групп

Показатель		Трехэтапная методика (n=30)	Двухэтапная методика (n=33)	U-критерий Манна-Уитни, P-value
1		2	3	4
Тревога (Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	10,5 [6,75; 12]	9 [7; 12]	p = 0,423423
Депрессия (Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	7 [5; 9]	5 [4; 8]	p = 0,143578



1		2	3	4
Ситуационная тревожность (тест Спилберга)	баллы	48 [40,5; 52,75]	49 [42; 54]	p = 0,676762
Личностная тревожность (тест Спилберга)	баллы	58 [50; 61]	54 [48; 60]	p = 0,377294
Время, потерянное из-за головной боли (HALT)	баллы	44 [35,25; 84,75]	45 [14; 80]	p = 0,542836
Влияние головной боли на повседневную активность (НIT-6)	баллы	65,5 [63,25; 70]	65 [59; 68]	p = 0,068010
Лидский опросник зависимости (LDQ)	баллы	7,5 [5; 11,75]	7 [5; 10]	p = 0,369914

#### 4.2 Результаты применения мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью

В проспективном исследовании после рандомизации методом конвертов основную группу 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 мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (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 «детоксикационной терапии» этот показатель достоверно уменьшился с 0,8 до 0,1 ( $p = 0,000002$ ).

Кроме того, достоверно значимо изменились клинические характеристики цефалгии. Продолжительность приступа сократилась на 20 часов и составила 4 [3; 6] часа в сутки ( $p < 0,01$ ), а продолжительность самого затяжного приступа составляла 9 часов ( $n = 1$ ). Только 6,7% (2/30) пациентов после лечения предъявляли жалобы на нестерпимую (9-10 баллов по ВАШ) боль, 20,0% (6/30) – на сильную (7-8 баллов по ВАШ), 26,7% (8/30) – на умеренную (4-5 баллов по ВАШ) и 46,7% (14/30) – на слабую (1-3 баллов по ВАШ) интенсивность головной боли. Интенсивность приступов в основной группе на 7-й день МДФ в сочетании с ТЭС составила 4 [3; 7] балла по ВАШ и была достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем до лечения. Несмотря на значительное сокращение дней с головной болью и снижение ее интенсивности, проведенное лечение не оказало существенного влияния на сопутствующие головной боли симптомы – тошноту, рвоту, свето- и звукобоязнь ( $p > 0,05$ ). 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.

Таким образом, через семь дней применения МДФ в сочетании с ТЭС выявлено достоверное улучшение всех клинических показателей головной боли (таблица 19).

Почти все пациенты хорошо перенесли «детоксикационную терапию». 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%) (таблица 20).

Таблица 19 – Основные характеристики головной боли в группе трехэтапной методики лечения исходно и на 7-й день проведения МДФ в сочетании с ТЭС

Показатель		Исходный период (n=30)	На 7-й день МДФ с ТЭС (n=30)	Статистический критерий, P-value	
Индекс дней с головной болью		0,8 [0,5; 1]	0,1 [0,1; 0,25]	Критерий Вилкоксона p = 0,000002	
Продолжительность головной боли	часов	24 [16,5; 24]	4 [3; 7]	Критерий Вилкоксона p = 0,000018	
Интенсивность головной боли по ВАШ	баллов	8 [6; 8,75]	4 [3; 7]	Критерий Вилкоксона p = 0,000665	
Сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, свето-звукобоязнь)	Да	Абс.	23	$\chi^2$ МакНемара = 2,909 p = 0,2562	
		Отн., %	76,7		30,0
	Нет	Абс.	7		15
		Отн., %	23,3		30,0
Индекс приема обезболивающих препаратов		0,78 [0,5; 1]	0,1 [0,1; 0,25]	Критерий Вилкоксона p = 0,000003	
Купирование головной боли	> 50%	Абс.	13	$\chi^2$ МакНемара = 11,08 p = 0,0009	
		Отн., %	43,3		46,7
	< 50%	Абс.	17		0
		Отн., %	56,7		0,0

Таблица 20 – Нежелательные явления, возникшие в группе трехэтапной методики лечения на фоне МДФ в сочетании с ТЭС, и их распределение

Нежелательные явления	Трехэтапная методика (n=30)	
	Абс.	Отн., %
Отсутствовали	14	46,7
Общая слабость	5	16,7
Тошнота	4	13,3
Несистемное головокружение	1	3,3
Снижение аппетита	5	16,7
Сочетания общей слабости, снижение аппетита, несистемного головокружение, тошноты, рвоты	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.

#### 4.3 Эффективность трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью

Всем пациентам основной группы ( $n=30$ ) в первый день после МДФ в сочетании с ТЭС назначалось профилактическое лечение (третий этап лечения) хронической мигрени, согласно международным и российским рекомендациям (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018). Бета-блокаторы (метопролол в дозировке от 75 до 100 мг в сутки) получали 20% (6/30) пациентов, антидепрессанты (вортиоксетин в дозировке 10 мг в сутки) – 20% (6/30), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин 150 мг в сутки) – 30% (9/30), антиконвульсанты (топирамат 100 мг в сутки) – 27,3% (9/33) – 30% (9/30).

Трёхмесячный курс закончили 28 (93,3%) пациентов основной группы. В конце профилактического лечения пациентами отмечено достоверное изменение многих клинических характеристик головной боли (таблица 21).

У 75,0% (21/38) пациентов время возникновения головной боли достоверно сместилось на утренние часы ( $p < 0,05$ ). У 96,4% (27/28) пациентов внезапное возникновение головной боли сменилось на постепенное ее развитие ( $p < 0,01$ ). В 89,3% (25/28) случаев локализация боли изменилась с затылочной и диффузной на лобно-височную область и приобрела вид гемикрании ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения приступы головной боли стали чаще сопровождаться тошнотой и/или рвотой ( $p < 0,01$ ).

Таблица 21 – Основные качественные и количественные клинические характеристики головной боли у пациентов, получивших трехэтапную методику лечения

Показатель			Исходный период (n=30)	Через 3 месяца лечения (n=28)	Статистический критерий, P-value
1			2	3	4
Возникновение головной боли в утренние/ночные часы	Да	Абс.	20	21	$\chi^2$ МакНемара = 5,33 p = 0,0209
		Отн., %	66,7	75,0	
	Нет	Абс.	10	7	
		Отн., %	33,3	25,0	
Возникновение головной боли в дневные/вечерние часы	Да	Абс.	6	3	$\chi^2$ МакНемара = 10,45 p = 0,0012
		Отн., %	20,0	10,7	
	Нет	Абс.	24	25	
		Отн., %	80,0	89,3	
Возникновение головной боли в любое время суток	Да	Абс.	4	7	$\chi^2$ МакНемара = 10,24 p = 0,0014
		Отн., %	13,3	25,0	
	Нет	Абс.	26	21	
		Отн., %	86,7	75,0	
Постепенное возникновение головной боли	Да	Абс.	28	27	$\chi^2$ МакНемара = 23,31 p = 0,0000
		Отн., %	93,3	96,4	
	Нет	Абс.	2	1	
		Отн., %	6,7	3,6	
Внезапное возникновение головной боли	Да	Абс.	14	8	$\chi^2$ МакНемара = 0,74 p = 0,3912
		Отн., %	46,7	28,6	
	Нет	Абс.	16	20	
		Отн., %	53,3	71,4	
Лобно-височная локализация головной боли	Да	Абс.	22	25	$\chi^2$ МакНемара = 12,96 p = 0,0003
		Отн., %	73,3	89,3	
	Нет	Абс.	8	3	
		Отн., %	26,7	10,7	
Лобно-височная локализация головной боли	Да	Абс.	22	25	
		Отн., %	73,3	89,3	
	Нет	Абс.	8	3	
		Отн., %	26,7	10,7	
Затылочная/диффузная локализация головной боли	Да	Абс.	6	1	$\chi^2$ МакНемара = 12,12 p = 0,0005
		Отн., %	20,0	3,6	
	Нет	Абс.	24	27	
		Отн., %	80,0	96,4	

1		2	3	4	
Головная боль по типу гемикрании	Да	Абс.	2	2	$\chi^2$ МакНемара = 18,29  p = 0,000
		Отн., %	6,7	7,1	
	Нет	Абс.	28	26	
		Отн., %	93,3	92,9	
Пульсирующий характер головной боли	Да	Абс.	16	23	$\chi^2$ МакНемара = 4,76  p = 0,0291
		Отн., %	53,3	82,1	
	Нет	Абс.	14	5	
		Отн., %	46,7	17,9	
Давящий/распирающий характер головной боли	Да	Абс.	14	5	$\chi^2$ МакНемара = 4,76  p = 0,0291
		Отн., %	46,7	17,9	
	Нет	Абс.	16	23	
		Отн., %	53,3	82,1	
Наличие сопутствующей тошноты/рвоты	Да	Абс.	19	23	$\chi^2$ МакНемара = 7,04  p = 0,0080
		Отн., %	63,3	82,1	
	Нет	Абс.	11	5	
		Отн., %	36,7	17,9	
Наличие сопутствующей свето-/звукобоязни	Да	Абс.	17	17	$\chi^2$ МакНемара = 0,89  p = 0,3447
		Отн., %	56,7	60,7	
	Нет	Абс.	13	11	
		Отн., %	43,3	39,3	
Провоцирующие факторы	Да	Абс.	15	18	$\chi^2$ МакНемара = 0,64  p = 0,4237
		Отн., %	50,0	64,3	
	Нет	Абс.	15	10	
		Отн., %	50,0	35,7	
Интенсивность приступа по ВАШ	баллы	7 [6; 8]	8 [7; 9]	Критерий Вилкоксона p = 0,362687	
Продолжительность приступа	часов	24 [10,5; 24]	12 [8; 24]	Критерий Вилкоксона p = 0,007686	
Количество дней с головной болью в месяц	дней	30 [15; 30]	15 [8; 15]	Критерий Вилкоксона p = 0,000089	
Количество дней с применением обезболивающих средств в месяц	дней	23,5 [15; 30]	15 [8; 15]	Критерий Вилкоксона p = 0,000012	

Интенсивность головной боли через три месяца профилактического лечения в группе трехэтапной методики лечения статистически значимо не изменилась. Продолжительности 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 основной группе 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 (см. таблицу 21).

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 (таблица 22, рисунок 23).

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 (таблицы 23-24).

Таблица 22 – Типы обезболивающих препаратов, применяемые пациентами группы трехэтапной методики лечения.

Показатель		Исходный период (n=30) Абс. (%)	Через 3 месяца лечения (n=28) Абс., %	Статистический критерий, P-value
Триптаны	Да	7 (23,3%)	12 (42,9%)	$\chi^2$ МакНемара = 2,78 p = 0,0953
	Нет	23 (76,7)	16 (57,1%)	
НПВС	Да	10 (33,3)	6 (21,4%)	$\chi^2$ МакНемара = 3,78 p = 0,0518
	Нет	20 (66,7)	22 (78,6%)	
Комбинированные анальгетики	Да	4 (13,3%)	9 (32,1%)	$\chi^2$ МакНемара = 8,52 p = 0,0035
	Нет	26 (86,7%)	19 (67,9%)	
Сочетание Триптан с НПВС/ Комбинированным анальгетиком	Да	9 (30%)	1 (3,6)	$\chi^2$ МакНемара = 8,03 p = 0,0046
	Нет	21 (70%)	27 (96,4%)	

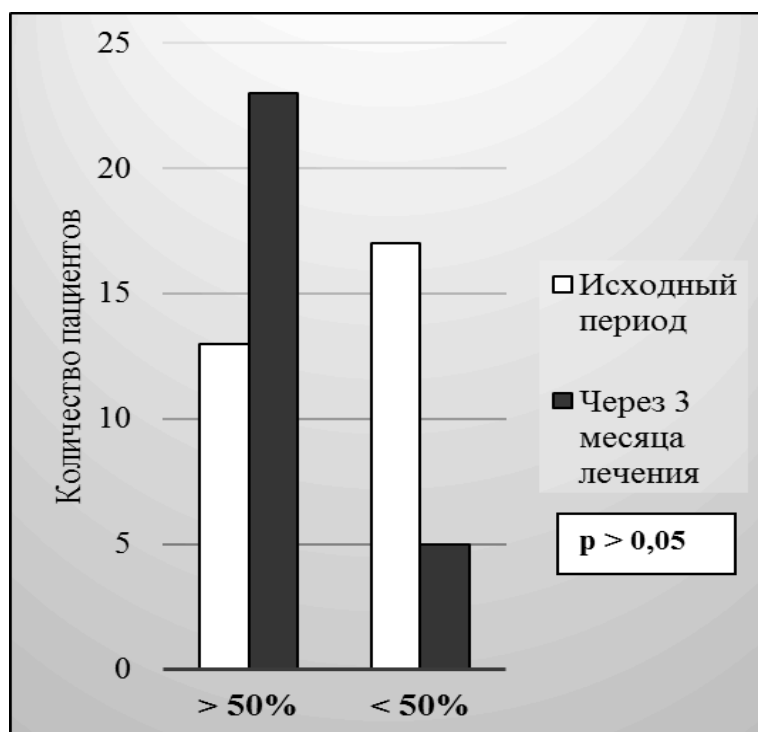


Рисунок 23 – Эффективность обезболивающих препаратов у пациентов группы трехэтапной методики лечения



Таблица 23 – Динамика аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ группе трёхэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период	Через 3 месяца лечения	Критерий Вилкоксона, P-value
Тревога (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	10,5 [6,75; 12]	6 [4; 8,25]	p = 0,000955
Депрессия (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	7 [5; 9]	5 [4; 8]	p = 0,050508
Ситуационная тревожность (тест Спилберга)	баллы	48 [40,5; 52,75]	46 [39,75; 54,5]	p = 0,310447
Личностная тревожность (тест Спилберга)	баллы	58 [50; 61]	46 [38,75; 54]	p = 0,000666

Таблица 24 – Динамика выраженности аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ группе трёхэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период		Через 3 месяца лечения		Статистический критерий, P-value МакНемера хи-квадрат
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
1		2	3	4	5	6
ТРЕВОГА (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	8	26,7	13	46,4	$\chi^2 = 1,57$ p = 0,2109
	Субклиническая	7	23,3	11	39,3	$\chi^2 = 3,38$ p = 0,062
	Клинически выраженная	15	50,0	4	14,3	$\chi^2 = 1,64$ p = 0,2002
ДЕПРЕССИЯ (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	16	53,3	19	67,9	$\chi^2 = 1,44$ p = 0,2301
	Субклиническая	8	26,7	5	17,9	$\chi^2 = 6,32$ p = 0,0119
	Клинически выраженная	6	20	4	14,3	$\chi^2 = 9,63$ p = 0,0003

1		2	3	4	5	6
СИТУАЦИОННАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	2	6,7	4	14,3	$\chi^2 = 16,96$ $p = 0,000$
	Умеренный уровень	7	23,3	9	32,1	$\chi^2 = 4,65$ $p = 0,0310$
	Высокий уровень	21	70,0	15	53,6	$\chi^2 = 1,44$ $p = 0,2300$
ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	0	0	2	7,1	$\chi^2 = 24,04$ $p = 0,000$
	Умеренный уровень	4	13,3	12	42,9	$\chi^2 = 6,05$ $p = 0,0139$
	Высокий уровень	26	86,7	14	50,0	$\chi^2 = 3,03$ $p = 0,0820$

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 ( $p < 0,01$ ) (таблица 4.13). Несмотря на очевидную позитивную динамику общего балла индекса HALT ( $p < 0,01$ ), 71,4% (20/28) пациенты 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 НИТ-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).

Таблица 25 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков у пациентов группы трехэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период	Через 3 месяца лечения	Критерий Вилкоксона, P-value
Индекс HALT (Время, потерянное из-за головной боли)	Баллы	44 [35,25; 84,75]	29 [18; 45]	p = 0,000157
Индекс НИТ-6 (Влияние головной боли на повседневную активность)	Баллы	65,5 [63,25; 70]	56 [45,75; 65,25]	p = 0,000229
Лидский опросник зависимости	Баллы	7,5 [5; 11,75]	7 [5; 9]	p = 0,018177

Таблица 26 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков по степени выраженности у пациентов группы трехэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период (n=30)		Через 3 месяца лечения (n=28)		МакНемара хи-квадрат, P-value
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
1		2	3	4	5	6
Время, потерянное из-за головной боли (HALT)	I стадия	1	3,3	1	3,6	$\chi^2 = 22,32$ p = 0,000
	II стадия	0	0,0	0	0,0	
	III стадия	4	13,3	6	21,4	$\chi^2 = 11,12$ p = 0,0009
	IV стадия	25	83,3	20	71,4	$\chi^2 = 7,76$ p = 0,0054
Влияние головной боли на повседневную активность (НИТ-6)	Незначительное	0	0,0	9	32,1	$\chi^2 = 17,5$ p = 0,000
	Определенное	0	0,0	2	7,1	$\chi^2 = 24,04$ p = 0,000
	Существенное	4	13,3	8	28,6	$\chi^2 = 9,38$ p = 0,0022
	Сильное	26	86,7	9	32,1	$\chi^2 = 0,80$ p = 0,3711

	1	2	3	4	5	6
Лидский опросник зависимости	Нет	0	0,0	1	3,6	$\chi^2 = 25,04$ $p = 0,000$
	Легкая	18	60,0	22	78,5	$\chi^2 = 5,04$ $p = 0,0248$
	Умеренная	11	36,7	5	17,9	$\chi^2 = 3,56$ $p = 0,0592$
	Выраженная	1	3,3	0	0,0	$\chi^2 = 23,31$ $p = 0,000$

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.

#### 4.4 Эффективность двухэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью

В настоящем проспективном исследовании после рандомизации методом конвертов группу сравнения с применением 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 (Осипова В.В. и др., 2017; Tassorelli C. et al., 2018). Бета-блокаторы (метопролол в

дозировке от 75 до 100 мг в сутки) получали 21,2% (7/33), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин 150 мг в сутки) – 21,2% (7/33), антидепрессанты (вортиоксетин в дозировке 10 мг в сутки) – 24,2% (8/33), антиконвульсанты (топирамат 100 мг в сутки) – 27,3% (9/33). Трёхмесячный курс закончили 30 (90,9%) пациентов группы сравнения. В конце профилактического лечения пациентами отмечено существенное изменение клинических характеристик головной боли (таблица 27).

Таблица 27 – Основные качественные и количественные клинические характеристики головной боли у пациентов, получивших двухэтапную методику лечения

Показатель			Пациенты с ЛИГБ		Статистический критерий, P-value
			Исходный период (n=33)	Через 3 месяца лечения (n=30)	
1			2	3	4
Возникновение головной боли в утренние/ночные часы	Да	Абс.	21	22	$\chi^2$ МакНемара = 4,97 p = 0,0259
		Отн., %	63,6	73,3	
	Нет	Абс.	12	8	
		Отн., %	36,4	26,7	
Возникновение головной боли в дневные/вечерние часы	Да	Абс.	8	5	$\chi^2$ МакНемара = 7,76 p = 0,0054
		Отн., %	24,2	16,7	
	Нет	Абс.	25	25	
		Отн., %	75,8	83,3	
Возникновение головной боли в любое время суток	Да	Абс.	4	3	$\chi^2$ МакНемара = 15,61 p = 0,0001
		Отн., %	12,1	10,0	
	Нет	Абс.	29	27	
		Отн., %	87,9	90,0	
Постепенное возникновение головной боли	Да	Абс.	31	28	$\chi^2$ МакНемара = 14,09 p = 0,0002
		Отн., %	93,9	93,3	
	Нет	Абс.	2	2	
		Отн., %	6,1	6,7	
Внезапное возникновение головной боли	Да	Абс.	21	14	$\chi^2$ МакНемара = 4,17 p = 0,0411
		Отн., %	63,4	46,7	
	Нет	Абс.	12	16	
		Отн., %	36,4	53,3	

1		2	3	4	
Внезапное возникновение головной боли	Да	Абс.	21	14	$\chi^2$ МакНемара = 4,17 p = 0,0411
		Отн., %	63,4	46,7	
	Нет	Абс.	12	16	
		Отн., %	36,4	53,3	
Лобно-височная локализация головной боли	Да	Абс.	20	23	$\chi^2$ МакНемара = 5,33 p = 0,0209
		Отн., %	60,6	76,7	
	Нет	Абс.	13	7	
		Отн., %	39,4	23,3	
Затылочная/ диффузная локализация головной боли	Да	Абс.	9	3	$\chi^2$ МакНемара = 4,97 p = 0,0259
		Отн., %	27,3	10,0	
	Нет	Абс.	24	27	
		Отн., %	72,7	90,0	
Головная боль по типу гемикрании	Да	Абс.	4	4	$\chi^2$ МакНемара = 14,70 p = 0,0001
		Отн., %	12,1	13,3	
	Нет	Абс.	29	26	
		Отн., %	87,9	86,7	
Пульсирующий характер головной боли	Да	Абс.	19	20	$\chi^2$ МакНемара = 2,21 p = 0,1374
		Отн., %	57,6	66,7	
	Нет	Абс.	14	10	
		Отн., %	42,4	33,3	
Давящий/ распирающий характер головной боли	Да	Абс.	11	10	$\chi^2$ МакНемара = 2,06 p = 0,1508
		Отн., %	33,3	33,3	
	Нет	Абс.	22	20	
		Отн., %	66,7	66,7	
Наличие сопутствующей тошноты/рвоты	Да	Абс.	25	27	$\chi^2$ МакНемара = 15,75 p = 0,0001
		Отн., %	75,8	90,0	
	Нет	Абс.	8	3	
		Отн., %	24,2	10,0	
Наличие сопутствующей свето-/звукобоязни	Да	Абс.	23	21	$\chi^2$ МакНемара = 5,28 p = 0,0216
		Отн., %	69,7	70,0	
	Нет	Абс.	10	9	
		Отн., %	30,3	30,0	
Провоцирующие факторы	Да	Абс.	17	16	$\chi^2$ МакНемара = 0,13 p = 0,7194
		Отн., %	51,5	53,3	
	Нет	Абс.	16	14	
		Отн., %	48,5	46,7	

1		2	3	4
Интенсивность приступа по ВАШ	баллы	7 [7; 8]	8 [7; 8]	Критерий Вилкоксона $p = 0,109512$
Продолжительность приступа	часов	24 [12; 24]	12 [8,5; 24]	Критерий Вилкоксона $p = 0,241122$
Количество дней с головной болью в месяц	дней	20 [15; 30]	16 [12; 23,75]	Критерий Вилкоксона $p = 0,024049$
Количество дней с применением обезболивающих средств в месяц	дней	20 [15; 28]	16 [12; 23,75]	Критерий Вилкоксона $p = 0,076490$

У 73,3% (22/30) пациентов время возникновения головной боли достоверно сместилось на утренние часы ( $p < 0,05$ ). У 93,3% (28/30) пациентов внезапное возникновение головной боли сменилось на постепенное ее развитие ( $p < 0,01$ ). В 76,7% (23/30) случаев локализация боли изменилась с затылочной и диффузной на лобно-височную область и приобрела вид гемикрании ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения приступы головной боли стали чаще сопровождаться тошнотой и/или рвотой ( $p < 0,01$ ), свето- и звукобоязнью ( $p < 0,05$ ). Интенсивность головной боли достоверно не изменилась ( $p > 0,05$ ). Продолжительность цефалгии сократилась с 24 [12; 24] до 12 [8,5; 24] часов в сутки, при этом максимальная продолжительность приступа у 46,7% (14/30) пациентов составляла 24 часа ( $p > 0,05$ ). Ежемесячное количество дней с головной болью сократилось вдвое с ежедневных до 16 [12; 23,75] дней ( $p < 0,05$ ), а у трети пациентов (10/30) частота приступов стала реже 14 дней в месяц и соответствовала эпизодической мигрени. Ежемесячное количество дней применения обезболивающих средств на фоне лечения сократилось с 20 [15; 28] до 16 [12; 23,75] дней в месяц ( $p > 0,05$ ). Только 6,6% (2/30) пациентов принимали обезболивающие препараты реже 10 дней в месяц. Через три месяца профилактического лечения ежедневно анальгетики и триптаны продолжали принимать 23,3% (7/30) больных (см. таблицу 27).

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,  $p > 0,05$  (таблица 28, рисунок 24).

Таблица 28 – Типы обезболивающих препаратов, применяемые пациентами группы двухэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период (n=30)		Через 3 месяца лечения (n=28)		Статистический критерий, P-value
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Триптаны	Да	4	12,1	7	23,3	$\chi^2$ МакНемара = 12,0 $p = 0,0005$
	Нет	29	87,9	23	76,7	
НПВС	Да	15	45,5	14	46,7	$\chi^2$ МакНемара = 0,00 $p = 1,000$
	Нет	18	54,5	16	53,3	
Комбинированные анальгетики	Да	9	27,3	8	26,7	$\chi^2$ МакНемара = 4,65 $p = 0,0311$
	Нет	24	72,7	22	73,3	
Сочетание триптан с НПВС/ Комбинированным анальгетиком	Да	5	15,2	0	0,0	$\chi^2$ МакНемара = 16,46 $p = 0,000$
	Нет	28	84,8	30	100,0	



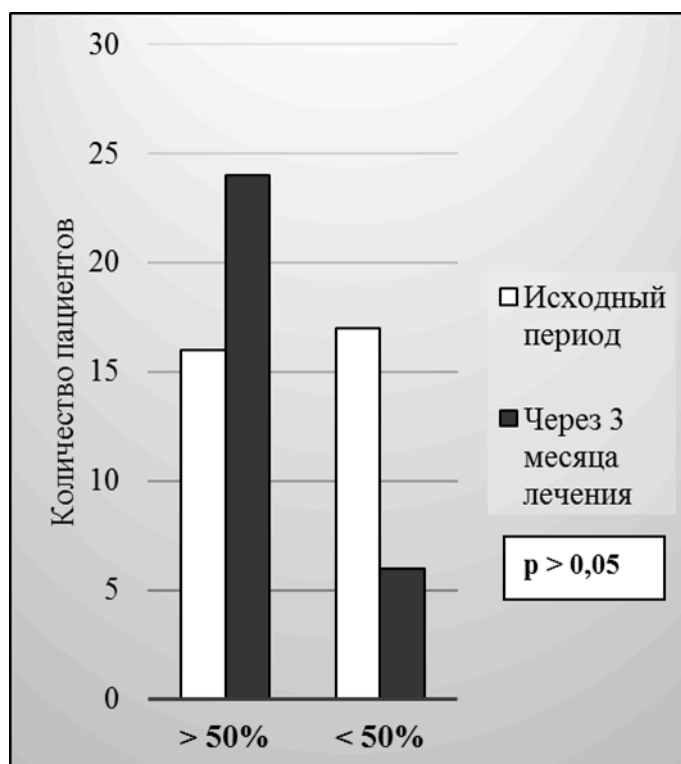


Рисунок 24 – Эффективность обезболивающих препаратов у пациентов группы двухэтапной методики лечения

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 ( $p < 0,05$ ). Важно, что больше половины (53,3%; 16/30) обследованных к концу лечения страдали субклинической и клинически выраженной тревогой.

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 (таблицы 29-30).

Таблица 29 – Динамика аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ группе двухэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период	Через 3 месяца лечения	Критерий Вилкоксона, P-value
Тревога (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	9 [7; 12]	8 [6,25; 10,75]	p = 0,034198
Депрессия (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	5 [4; 8]	6 [4,25; 8]	p = 0,294305
Ситуационная тревожность (тест Спилберга)	баллы	49 [42; 54]	43 [38; 54,5]	p = 0,008826
Личностная тревожность (тест Спилберга)	баллы	54 [48; 60]	50 [43,5; 58]	p = 0,008897

Таблица 30 – Динамика выраженности аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ группе двухэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период		Через 3 месяца лечения		Статистический критерий, P-value
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
1		2	3	4	5	6
ТРЕВОГА (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	11	33,3	14	46,7	$\chi^2 = 0,59$ p = 0,4414
	Субклиническая	9	27,3	8	26,7	$\chi^2 = 4,65$ p = 0,0311
	Клинически выраженная	13	39,4	8	26,7	$\chi^2 = 1,83$ p = 0,1763
ДЕПРЕССИЯ (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	22	66,7	21	70,0	$\chi^2 = 4,65$ p = 0,0311
	Субклиническая	7	21,2	7	23,3	$\chi^2 = 7,50$ p = 0,0062
	Клинически выраженная	3	6,1	2	6,7	$\chi^2 = 18,58$ p = 0,000

1		2		3		4
СИТУАЦИОННАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	3	9,1	2	6,7	$\chi^2 = 18,58$ $p = 0,000$
	Умеренный уровень	10	30,3	14	46,7	$\chi^2 = 0,21$ $p = 0,3268$
	Высокий уровень	20	60,6	14	46,7	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,6171$
ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	0	0,0	0	0,0	
	Умеренный уровень	5	15,2	8	26,7	$\chi^2 = 9,48$ $p = 0,0021$
	Высокий уровень	28	84,8	22	73,3	$\chi^2 = 9,48$ $p = 0,0021$

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 НТ-6, после лечения значимо не изменилось ( $p > 0,05$ ). Мы не выявили значимого снижения уровня зависимости от анальгетиков по данным Лидского опросника ( $p > 0,05$ ) (таблицы 31-32).

Таблица 31 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков у пациентов группы двухэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период	Через 3 месяца лечения	Критерий Вилкоксона, P-value
Индекс HALT (Время, потерянное из-за головной боли)	Баллы	45 [14; 80]	27 [12; 42,75]	$p = 0,000132$
Индекс НТ-6 (Влияние головной боли на повседневную активность)	Баллы	65 [59; 68]	60 [56,75; 65]	$p = 0,052493$
Лидский опросник зависимости	Баллы	7 [5; 10]	7 [5; 9]	$p = 0,411465$

Таблица 32 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков по степени выраженности у пациентов группы двухэтапной методики лечения

Показатель		Исходный период (n=30)		Через 3 месяца лечения (n=28)		Статистический критерий, P-value МакНемара хи-квадрат
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Время, потерянное из-за головной боли (HALT)	I стадия	4	12,1	4	13,3	$\chi^2 = 14,70$ $p = 0,0001$
	II стадия	1	3,0	2	6,7	$\chi^2 = 23,31$ $p = 0,0000$
	III стадия	5	15,2	6	20,0	$\chi^2 = 12,90$ $p = 0,0003$
	IV стадия	23	69,7	18	60,0	$\chi^2 = 2,86$ $p = 0,0910$
Влияние головной боли на повседневную активность (НПТ-6)	Незначительное	4	12,1	4	13,3	$\chi^2 = 17,75$ $p = 0,0000$
	Определенное	2	6,1	2	6,7	$\chi^2 = 23,76$ $p = 0,0000$
	Существенное	6	18,2	10	33,3	$\chi^2 = 6,50$ $p = 0,0108$
	Сильное	21	63,6	14	46,7	$\chi^2 = 0,43$ $p = 0,5108$
Лидский опросник зависимости	Нет	1	3,0	1	3,3	$\chi^2 = 24,30$ $p = 0,0000$
	Легкая	23	69,7	23	76,7	$\chi^2 = 7,5$ $p = 0,0062$
	Умеренная	9	27,3	6	20,0	$\chi^2 = 5,94$ $p = 0,0148$
	Выраженная	0	0,0	0	0,0	

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.

#### 4.5 Сравнительная оценка эффективности трехэтапной и двухэтапной методик лечения лекарственно-индуцированной головной боли

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 клиническими характеристикам (см. п 4.1).

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 33, значимых отличий в использованных для профилактического лечения препаратах не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 33 – Препараты, использованные для профилактического лечения

Препарат	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	$p = 0,7674$

При сравнительной оценке качественных клинических характеристик головной боли в обеих группах после курса трехмесячного профилактического лечения значимых отличий не получено ( $p > 0,05$ ) (таблица 4.22). В то же время количественные характеристики головной боли достоверно улучшились ( $p < 0,05$ ) у пациентов с трехэтапной методикой лечения по сравнению с двухэтапной методикой (см. таблицу 34).

Таблица 34 – Сравнение основных качественных и количественных клинических характеристик головной боли у пациентов с ЛИГБ в обеих группах через три месяца профилактического лечения

Показатель			Трёхэтапная методика (n=28)	Двухэтапная методика (n=30)	Статистический критерий, P-value
1			2	3	4
Возникновение головной боли в утренние/ночные часы	Да	Абс.	21	22	МакНемара хи-квадрат p = 0,7073
		Отн., %	75,0	73,3	
	Нет	Абс.	7	8	
		Отн., %	25,0	26,7	
Возникновение головной боли в дневные/вечерние часы	Да	Абс.	3	5	МакНемара хи-квадрат p = 0,7073
		Отн., %	10,7	16,7	
	Нет	Абс.	25	25	
		Отн., %	89,3	83,3	
Возникновение головной боли в любое время суток	Да	Абс.	7	3	МакНемара хи-квадрат p = 0,1729
		Отн., %	25,0	10,0	
	Нет	Абс.	21	27	
		Отн., %	75,0	90,0	
Постепенное возникновение головной боли	Да	Абс.	27	28	МакНемара хи-квадрат p = 0,0345
		Отн., %	96,4	93,3	
	Нет	Абс.	1	2	
		Отн., %	3,6	6,7	
Внезапное возникновение головной боли	Да	Абс.	8	14	МакНемара хи-квадрат p = 0,0000
		Отн., %	28,6	46,7	
	Нет	Абс.	20	16	
		Отн., %	71,4	53,3	
Лобно-височная локализация головной боли	Да	Абс.	25	23	МакНемара хи-квадрат p = 0,3007
		Отн., %	89,3	76,7	
	Нет	Абс.	3	7	
		Отн., %	10,7	23,3	
Затылочная/ диффузная локализация головной боли	Да	Абс.	1	3	МакНемара хи-квадрат p = 0,6124
		Отн., %	3,6	10,0	
	Нет	Абс.	27	27	
		Отн., %	96,4	90,0	
Головная боль по типу гемикрании	Да	Абс.	2	4	МакНемара хи-квадрат p = 0,6714
		Отн., %	7,1	13,3	
	Нет	Абс.	26	26	
		Отн., %	92,9	86,7	

1			2	3	4
Пульсирующий характер головной боли	Да	Абс.	23	20	МакНемара хи-квадрат p = 0,3848
		Отн., %	82,1	66,7	
	Нет	Абс.	5	10	
		Отн., %	17,9	33,3	
Давящий/распирающий характер головной боли	Да	Абс.	5	10	МакНемара хи-квадрат p = 0,2354
		Отн., %	17,9	33,3	
	Нет	Абс.	23	20	
		Отн., %	82,1	66,7	
Наличие сопутствующей тошноты/рвоты	Да	Абс.	23	27	МакНемара хи-квадрат p = 0,4637
		Отн., %	82,1	90,0	
	Нет	Абс.	5	3	
		Отн., %	17,9	10,0	
Наличие сопутствующей свето-/звукобоязни	Да	Абс.	17	21	МакНемара хи-квадрат p = 0,5823
		Отн., %	60,7	70,0	
	Нет	Абс.	11	9	
		Отн., %	39,3	30,0	
Провоцирующие факторы	Да	Абс.	18	16	МакНемара хи-квадрат p = 0,4351
		Отн., %	64,3	53,3	
	Нет	Абс.	10	14	
		Отн., %	35,7	46,7	
Интенсивность приступа по ВАШ		баллы	8 [7; 9]	8 [7; 8]	Критерий Вилкоксона p = 0,615608
Продолжительность приступа		часов	12 [8; 24]	12 [8,5; 24]	Критерий Вилкоксона p = 0,846958
Количество дней с головной болью в месяц		дней	15 [8; 15]	16 [12; 23,75]	Критерий Вилкоксона p = 0,026899
Количество дней с применением обезболивающих средств в месяц		дней	15 [8; 15]	16 [12; 23,75]	Критерий Вилкоксона 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 (таблица 35, рисунок 25).

Таблица 35 – Типы обезболивающих препаратов, применяемые пациентами с ЛИГБ обеих групп через три месяца профилактического лечения

Показатель		Трёхэтапная методика (n=28)		Двухэтапная методика (n=30)		Точный критерий Фишера (двусторонний), P-value
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Триптаны	Да	12	42,9	7	23,3	p = 0,1627
	Нет	16	57,10	23	76,7	
НПВС	Да	6	21,4	14	46,7	p = 0,0560
	Нет	22	78,6	16	53,3	
Комбинированные анальгетики	Да	9	32,1	8	26,7	p = 0,7749
	Нет	19	67,9	22	73,3	
Сочетание Триптана с НПВС/ Комбинированным анальгетиком	Да	1	3,6	0	0,0	p = 0,428
	Нет	27	96,4	30	100,0	

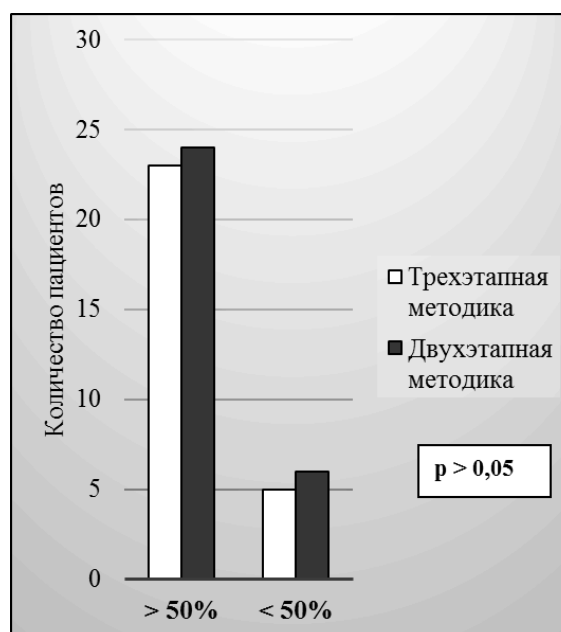


Рисунок 25 – Сравнительная эффективность обезболивающих препаратов у пациентов обеих групп через три месяца профилактического лечения



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 (таблицы 36-37).

Таблица 36 –Аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ обеих групп через три месяца профилактического лечения

Показатель		Трёхэтапная методика (n=28)	Двухэтапная методика (n=30)	Критерий Вилкоксона, P-value
Тревога (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	6 [4; 8,25]	8 [6,25; 10,75]	$p = 0,040089$
Депрессия (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии – HADS)	баллы	5 [4; 8]	6 [4,25; 8]	$p = 0,511259$
Ситуационная тревожность (тест Спилберга)	баллы	46 [39,75; 54,5]	43 [38; 54,5]	$p = 0,969212$
Личностная тревожность (тест Спилберга)	баллы	46 [38,75; 54]	50 [43,5; 58]	$p = 0,310610$

Таблица 37 –Выраженность аффективных расстройств у пациентов с ЛИГБ обеих групп через три месяца профилактического лечения

Показатель		Трёхэтапная методика (n=28)		Двухэтапная методика (n=30)		Точный критерий Фишера (двусторонний), P-value
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
ТРЕВОГА (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	13	46,4	14	46,7	p = 1,000
	Субклиническая	11	39,3	8	26,7	p = 0,4035
	Клинически выраженная	4	14,3	8	26,7	p = 0,3356
ДЕПРЕССИЯ (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS)	Нет выраженных симптомов	19	67,9	21	70,0	p = 1,0000
	Субклиническая	5	17,9	7	23,3	p = 0,7492
	Клинически выраженная	4	14,3	2	6,7	p = 0,4155
СИТУАЦИОННАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	4	14,3	2	6,7	p = 0,4155
	Умеренный уровень	9	32,1	14	46,7	p = 0,2936
	Высокий уровень	15	53,6	14	46,7	p = 0,7930
ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ (Тест Спилберга)	Низкий уровень	2	7,1	0	0,0	p = 0,2287
	Умеренный уровень	12	42,9	8	26,7	p = 0,2705
	Высокий уровень	14	50,0	22	73,3	p = 0,1040

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).

Таблица 38 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков у пациентов с ЛИГБ обеих групп через три месяца профилактического лечения

Показатель		Пациенты с ЛИГБ		U-критерий Манна-Уитни, P-value
		Трёхэтапная методика (n=28)	Двухэтапная методика (n=30)	
Индекс HALT (Время, потерянное из-за головной боли)	баллы	29 [18; 45]	27 [12; 42,75]	p = 0,000132
Индекс НIT-6 (Влияние головной боли на повседневную активность)	баллы	56 [45,75; 65,25]	60 [56,75; 65]	p = 0,052493
Лидский опросник зависимости	баллы	7 [5; 9]	7 [5; 9]	p = 0,411465

Таблица 39 – Показатели шкал качества жизни и зависимости от анальгетиков по степени выраженности у пациентов с ЛИГБ обеих групп через три месяца профилактического лечения

Показатель		Пациенты с ЛИГБ				Точный критерий Фишера (двусторонний), P-value
		Трёхэтапная методика (n=28)		Двухэтапная методика (n=30)		
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Время, потерянное из-за головной боли (HALT)	I стадия	1	3,6	4	13,3	p = 0,3541
	II стадия	0	0,0	2	6,7	p = 0,4918
	III стадия	6	21,4	6	20,0	p = 1,000
	IV стадия	20	71,4	18	60,0	p = 0,4160
Влияние головной боли на повседневную активность (НIT-6)	Незначи- тельное	9	32,1	4	13,3	p = 0,1187
	Опреде- ленное	2	7,1	2	6,7	p = 1,000
	Сущест- венное	8	28,6	10	33,3	p = 0,7804
	Сильное	9	32,1	14	46,7	p = 0,1067
Лидский опросник зависимости	Нет	1	3,6	1	3,3	p = 1,000
	Легкая	22	78,5	23	76,7	p = 1,000
	Умеренная	5	17,9	6	20,0	p = 1,000
	Выраженная	0	0	0	0,0	

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

ЛИГБ – это одна из самых распространенных форма вторичной головной боли. Она встречается преимущественно среди населения наиболее трудоспособного возраста и редко диагностируется неврологами и терапевтами. Чрезмерное бесконтрольное применение НПВС, комбинированных анальгетиков и триптанов для купирования мигрени приводят к нарушению функции почек, эрозивно-язвенным поражениям желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопении, агранулоцитозу, токсическому гепатиту, инфарктам и инсультам в молодом возрасте (Государственный реестр лекарственных средств, 2008).

Данные литературы свидетельствуют, что пациенты с ЛИГБ составляют в среднем от 30% до 50% от всех обратившихся в специализированные центры и клиники по диагностике и лечению головной боли (Itmia P. et al., 2011; Abrams V.M., 2013; Munksgaard S.B. et al., 2012b; Cheung V. et al., 2015). При этом эпидемиологические данные в разных странах отличаются. Так, частота встречаемости абюзусной цефалгии в Аргентине достигает 75%, в США и Чили – 50%, в Австрии – 15,9%, в Индии – 3% (Evers S., Marziniak M., 2010; Evers S., Jensen R., 2011; Abrams V.M., 2013; Shand B. et al., 2015; Zebenholzer K. et al., 2018). С целью повышения эффективности диагностики и лечения ЛИГБ нами был проведен ретроспективный анализ 416 историй болезни и 675 амбулаторных карт больных с головной болью. Мы обнаружили, что каждый третий пациент (344/1091; 31,5%) с головной болью, обратившийся за специализированной медицинской помощью, страдает ЛИГБ. Важно, что 83,4% этих пациентов трудоспособного, молодого и среднего возраста от 18 до 59 лет. Пациенты с ЛИГБ (n=344) были включены в исследование для подробного анализа и изучения клинических характеристик данной симптоматической головной боли и разработки методик ее эффективного лечения.

Согласно данным литературы средний возраст развития ЛИГБ приходится на 40-50 лет, при этом соотношение мужчин к женщинам 1 : 3-4 (Kaube H. et al.,

1994; Diener H.C., Limmroth V., 2004; Evers S., Jensen R., 2011; Abrams B.M., 2013; Westergaard M.L. et al., 2014a). Мы выяснили, что медиана возраста дебюта ЛИГБ у обследованных нами пациентов была равна 44 [23; 54] годам, что соответствует данным других исследований. Гендерное соотношение показало многократное превышение встречаемости абузусной цефалгии среди женщины (91,3%), чем мужчин (9:1). Наши данные несколько отличаются от большей части данных зарубежных коллег, однако полностью совпадают с рядом других исследований, согласно которым от 74% до 95% больных с абузусной цефалгией являются женщинами (Colman I. et al., 2008; Dodick D.W., Silberstein S.D., 2008; Straube A. et al., 2010).

На основании мета-анализа 29 исследований, посвященных абузусной цефалгии, обнаружено, что у 65% больных ЛИГБ развивалась на фоне мигрени, у 27% – головной боли напряжения, а у 8% – при других видах первичной цефалгии. В нашем исследовании 69,8% больных с ЛИГБ страдали мигренью, 30,2% – головной болью напряжения. Полученные нами данные согласуются с результатами уже упомянутого выше мета-анализа (Diener H.C., Tfelt-Hansen P., 1993; Diener H.C., Limmroth V., 2004).

Таким образом, наши данные и сведения из других исследований показывают, что ЛИГБ значительно чаще встречается у пациентов с хронической мигренью без ауры, чем среди больных с хронической головной болью напряжения. Мы предполагаем, что более высокая частота бесконтрольного применения анальгетиков среди пациентов с мигренью связана с более тяжелыми и продолжительным характером приступов, страх перед выраженной интенсивностью и продолжительностью головной боли, сопутствующие тошнота, рвота и серьезные ограничения всех видов активности подталкивают пациентов принимать обезболивающие средства не только во время развившегося приступа, но и «на всякий случай», то есть профилактически при проявлении любых признаков, напоминающих развитие приступа мигрени.

В нашем и других исследованиях мигрень с аурой значительно реже была причиной чрезмерного потребления анальгетиков. В доступной литературе мы не

обнаружили объяснения этому факту. Возможно, это связано с более редкой встречаемостью мигрени с аурой, которая составляет 5-10% больных с мигренью, и более благоприятным ее течением. Так, среди наших пациентов с мигренью с аурой частота приступов 1 раз и менее в месяц обнаружена у 45,4%. Другим объяснением может быть раннее обращение пациентов за помощью и назначение врачами профилактического лечения при мигрени с аурой в связи с возникновением очаговой неврологической симптоматики, вызывающей опасение как у пациента, так и у врача.

Согласно многочисленным публикациям ЛИГБ по своим фенотипическим характеристикам сходна с головной болью напряжения, ее интенсивность чаще умеренная, редко сильная, а способность справляться с этой болью сопоставима с эффективностью лечения других хронических болевых синдромов (Dienner H.C., Limmroth V., 2004; Cortese F. et al., 2019). Результаты нашего исследования сопоставимы с данными зарубежных коллег. Приступы цефалгий у наших пациентов с мигренью и ЛИГБ были достоверно менее интенсивные, чем у пациентов с мигренью без абюзусного фактора (выраженность 5,5 [5; 7] баллов по ВАШ), но более интенсивные, чем у пациентов с головной болью напряжения и ЛИГБ.

Согласно научным публикациям практически всегда развитию ЛИГБ предшествует постепенное, в течение нескольких месяцев, иногда и многих лет, учащение приступов цефалгий (Abrams V.M., 2013). У пациентов с мигренью и ЛИГБ в нашем ретроспективном анализе происходила постепенная трансформация хронической цефалгии в ЛИГБ, тогда как у пациентов с головной болью напряжения ЛИГБ развивалась быстро, в течение нескольких недель без длительного этапа хронизации. Кроме того, мы обнаружили, что пациенты с поздним дебютом головной боли напряжения чаще страдали лекарственным «абюзусом». Наши данные об этапах развития ЛИГБ при различных формах первичных цефалгий уникальны и ранее не опубликованы. Вопреки устоявшемуся мнению, что наиболее часто «виновными» в развитии ЛИГБ препаратами являются комбинированные анальгетики и реже триптаны,

исследование COMOESTAS в 2016 году показало, что типы «виновных» в развитии ЛИГБ анальгетиков значительно отличаются в разных странах, и фиксированные комбинации анальгетиков были крайне редкой причиной развития ЛИГБ (Zeeberg P. et al., 2006b; Find N.L. et al., 2015; Yan Z. et al., 2015). Наше же исследование показало, что более чем в половине случаев причиной абзуса были фиксированные комбинации любых анальгетиков/НПВС с триптанами. Эта особенность, возможно, обусловлена тем, что в Российской Федерации страховые компании не оплачивают амбулаторное лечение мигрени, и в большинстве случаев пациент выбирает средство для купирования приступа самостоятельно, а широкая реклама и доступность большого числа безрецептурных форм анальгетиков и триптанов способствуют необоснованному применению сразу нескольких препаратов (Максимова М.Ю. и др., 2017).

Мы обнаружили существенное снижение эффективности бесконтрольно применяемых анальгетиков и триптанов у 68,3% обследованных пациентов. Согласно исследованию S.B. Munksgaard et al. у 65% пациентов, страдающих ЛИГБ, нет эффекта, или он крайне низкий при использовании обезболивающих средств, но несмотря на это обстоятельство они продолжают принимать «виновный анальгетик» почти ежедневно (Munksgaard S.B. et al., 2014).

В литературе можно встретить много исследований, посвященных связи аффективных расстройств и ЛИГБ. На сегодняшний день нет четкого понимания, являются ли тревога и депрессия факторами, «способствующими» формированию аддиктивного поведения и развития ЛИГБ, или хронизация головной боли с развитием абзусной цефалгии приводит к возникновению тревоги и депрессии. Несмотря на противоречивые взгляды на эту проблему, есть четкие сведения о повышенной встречаемости эмоциональных расстройств у пациентов с ЛИГБ. В нашем исследовании тревога обнаружена у 64,5%, а депрессия – у 54,4% пациентов с ЛИГБ. Госпитализация в неврологическое отделение и консультация в специализированном центре диагностики и лечения головной боли были их первым обращением за специализированной медицинской помощью. То есть ранее выбор средства для купирования головной боли и методика их применения



определялись пациентами самостоятельно. Половина пациентов ранее обращались за медицинской помощью и получали неэффективное профилактическое лечение хронической головной боли препаратами со свойствами вазодилататоров и ноотропов.

Полученные нами в результате ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт данные позволяют говорить, что пациенты молодого и среднего возраста, женского пола, с хронической мигренью без ауры с сопутствующими аффективными расстройствами являются группой риска развития лекарственного «абузуса». Важно, что стертая клиническая картина ЛИГБ, быстрая трансформация первичной головной боли в хроническую форму, а также сопутствующие тревога и депрессия затрудняют постановку диагноза ЛИГБ. Кроме того, редкая обращаемость пациентов с головной болью за медицинской помощью, свободная продажа безрецептурных форм анальгетиков и триптанов, низкая осведомленность врачей и населения об опасности бесконтрольного приема обезболивающих средств приводят к неуклонному росту случаев формирования ЛИГБ (Чечет Е.А., Табеева Г.Р., 2015).

К настоящему времени проведено крайне мало многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ЛИГБ, что не позволяет сформулировать четкий алгоритм ведения, лечения и профилактики данной патологии. Современные представления о лечении ЛИГБ основаны в большинстве случаев на опыте ведущих специалистов, отдельных публикациях и немногочисленных исследованиях.

Среди ряда цефалгологов сложилось четкое представление, что терапия «отмены» «виновного анальгетика» при ЛИГБ является эффективным и обязательным методом лечения (Искра Д.И., 2016; Pageker L. et al., 2008; Evers S., Jensen R., 2011; Munksgaard S.B. et al., 2014; Carlsen L.N. et al., 2018). Однако методика ее проведения до сих пор остается неразработанной. Ряд публикаций свидетельствует о возможности проведения детоксикации в стационаре или амбулаторно, постепенно или одномоментно, путем только разъяснительной

беседы или с помощью медикаментозного лечения. Кроме того, регламентированного порядка лечения «рикошетного» синдрома, возникающего во время проведения терапии «отмены», также не существует. Таким образом, характер и объем терапии абузусной цефалгии до сих пор не разработан. Выбор лекарственных препаратов носит исключительно эмпирический характер ввиду того, что механизмы развития лекарственного «абузуса» неясны.

С целью разработки эффективной методики терапии «отмены», позволяющей ускорить и облегчить отказ от «виновного» анальгетика, нами было обследовано 63 пациента с хронической мигренью и ЛИГБ. Рандомизированным в основную группу пациентам в условиях стационара была проведена трехэтапная методика лечения, включающая разработанную нами семидневную МДФ в сочетании с ТЭС. В результате проведенной в стационаре семидневной терапии «отмены» с помощью МДФ в сочетании с ТЭС было достигнуто значимое снижение частоты дней с головной болью. У 56,7% пациентов почти ежедневные головные боли сократились до одного дня, у 16,7% больных удалось добиться полного купирования головной боли, а у 13,3% наших пациентов головная боль присутствовала три и один день.

Продолжительность головной боли значительно сократилась с 24 [16,5; 24] часов до 5 [3; 6] часов в сутки, а интенсивность цефалгии уменьшилась с 8 [6; 8,75] баллов до 4 [3; 7] баллов по ВАШ. Важно, что за время семидневного стационарного лечения 53,3% больных полностью отказались от приема обезболивающих препаратов, 30,0% принимали их однократно, 10,0% – дважды, 6,7% – трижды за 7 дней. Более того, все пациенты, принимающие обезболивающие препараты, отметили повышение их эффективности вдвое.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что терапия «отмены», проведенная в условиях стационара с применением МДФ в сочетании с ТЭС, является эффективным и безопасным методом лечения, ускоряющим и облегчающим процесс отмены анальгетика или триптана и предупреждающим развитие «рикошетного» синдрома.

Только 16,7% пациентов за время лечения в стационаре предъявляли жалобы на общую слабость, 16,7% – на снижение аппетита, 13,3% – на тошноту, а 3,3% отметили общую слабость, которая сопровождалась снижением аппетита, тошнотой, рвотой и несистемным головокружением. Таким образом, предполагаемая нами методика семидневной МДФ в сочетании с ТЭС хорошо переносится больными и имеет небольшое количество нежелательных явлений.

Необходимость назначения профилактического лечения после проведения терапии «отмены» не вызывает сомнений, однако остаются нерешенные такие вопросы, как время начала терапии, выбор препаратов первого ряда, ее продолжительность (Katsarava Z. et al., 2001; Munksgaard S.B. et al., 2019b) В большинстве исследований, посвященных лечению ЛИГБ, начало профилактического лечения обычно следует немедленно после детоксикационной терапии, однако EFNS рекомендует начинать профилактическое лечение в первый день отмены (уровень доказательности C) (Evers S., Jensen R., 2011; Scher A.I. et al., 2017).

Имеется незначительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препаратов, предлагаемых для профилактической терапии ЛИГБ. Выбирая препарат для профилактического лечения ЛИГБ, рекомендуется учитывать тип первичной головной боли, приведший к неконтролируемому использованию анальгетиков, и следовать рекомендациям по лечению хронической формы данной цефалгии (Evers S., Jensen R., 2011; Munksgaard S.B. et al., 2014). Кроме того, следует учитывать возможные побочные эффекты профилактической терапии и сопутствующие заболевания, ограничивающие выбор препарата, а также предпочтения пациента (Evers S., Jensen R., 2011).

В своей работе при выборе средства профилактического лечения мы руководствовались Европейскими и Российскими рекомендациями по лечению хронической мигрени и ЛИГБ. Для пациентов группы трёхэтапной методики лечения ЛИГБ профилактическая терапия начиналась на следующий день после семидневной терапии «отмены» и была третьим этапом, а для группы

двухэтапной методики – вторым этапом, следующим сразу в первый день отмены анальгетика или триптана. Для сравнительной оценки эффективности трехэтапной и двухэтапной методик лечения пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ мы использовали специальные шкалы и опросники, отражающие качественные и количественные характеристики головной боли, выраженность симптомов тревоги и депрессии, качество жизни пациентов и их зависимость от анальгетиков или триптанов.

Общепринятым критерием эффективности профилактического лечения хронической головной боли является уменьшение ежемесячного количества дней с головной болью не менее чем на 50% от исходного уровня через три месяца лечения (Сергеев А.В., 2018). В нашем исследовании этот показатель в группе трехэтапного лечения ЛИГБ сократился вдвое с 30 [15; 30] дней до 15 [8; 15] дней в месяц ( $p < 0,01$ ), что соответствует высокой степени эффективности профилактического лечения хронической мигрени, отягощенной лекарственным «абузусом». В группе с двухэтапным лечением ЛИГБ было достигнуто значимое, но недостаточное сокращение количества дней с головной боли с 20 [15; 30] до 16 [12; 23,75] дней в месяц ( $p < 0,05$ ). Межгрупповая сравнительная оценка этого критерия эффективности свидетельствует о достоверном ( $p < 0,05$ ) преимуществе трехэтапной схемы лечения. Несмотря на полученные позитивные результаты лечения, большая часть пациентов 57,1% (16/28) через 3 месяца лечения имели ежемесячно 15 и более дней головной боли, что соответствует диагнозу хронической цефалгии. С другой стороны, 53,6% пациентов с ЛИГБ отметили сокращение дней с головной болью вдвое и более по сравнению с исходным периодом.

Кратность применения обезболивающих препаратов при трехэтапной схеме лечения снизилась с 23,5 [15; 30] до 15 [8; 15] дней в месяц ( $p < 0,01$ ), а при двухэтапной – с 20 [15; 28] до 16 [12; 23,75] дней в месяц ( $p > 0,05$ ). Сравнительная межгрупповая оценка показала достоверно большее сокращение дней приема обезболивающих средств в группе трехэтапной методики по сравнению с двухэтапной ( $p < 0,05$ ). Применение анальгетиков и триптанов чаще 10 дней в месяц к концу трехмесячного профилактического лечения сохранялось

у 71,4% пациентов из группы трехэтапного лечения и у 86,7% пациентов из группы двухэтапного лечения ЛИГБ. Треть пациентов группы трехэтапной методики лечения ЛИГБ и все пациенты группы двухэтапной методики лечения отказались от приема фиксированных комбинаций лекарственных средств, при этом значимых отличий в использовании конкретных видов обезболивающих и их эффективности между группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

После проведенного трехмесячного курса профилактического лечения ЛИГБ мы обнаружили статистически значимые изменения качественных и количественных клинических характеристик головной боли в обеих группах. Головные боли, возникающие в дневное и вечернее время, сменились на утренние, остро возникающие – на постепенно нарастающие, изменилась локализация цефалгии с затылочной и диффузной на лобно-височную, характер сменился с давящей на пульсирующую ( $p < 0,05$ ). Мы обнаружили, что по мере урежения дней головной боли, имеющей клинические характеристики ЛИГБ, сходные с головной болью напряжения, цефалгия приобретала все более отчетливую картину мигрени.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о связи аффективных расстройств и ЛИГБ. С одной стороны, показано, что эффективно проведенная терапия «отмены» и профилактическое лечение приводят к снижению выраженности симптомов тревоги и депрессии, улучшению качества жизни. С другой, отмечено, что в случае низкой эффективности лечения головной боли, у пациентов сохраняется высокая выраженность тревоги, депрессии и низкое качество жизни (Corbelli et al., 2018; Jonsson P. et al., 2011).

Клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии были выявлены нами после окончания трехэтапного лечения у 28,6% (4/28 тревога, 4/28 депрессия) пациентов. В группе двухэтапной методики лечения клинически выраженная тревога и депрессия сохранялись у 26,7% (8/30) и 6,7% (2/30) пациентов соответственно. Межгрупповое сравнение показало, что трехэтапная схема лечения достоверно лучше двухэтапной позволяет уменьшить проявления тревоги и депрессии ( $p < 0,05$ ). Ситуационная тревожность наших пациентов

достоверно не уменьшалась, в то время личностная тревога за время лечения значительно снизилась в обеих группах лечения ( $p < 0,05$ ).

Нами выявлено достоверное снижение выраженности симптомов депрессии с субклинической – 7 [5; 9] баллов по HADS до отсутствия клинически выраженных симптомов – 5 [4;8] баллов по HADS в группе трехэтапной методики и с 5 [4; 8] до 6 [4,25; 8] баллов в группе двухэтапной методики. При этом значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Наше исследование показало значимое улучшение качества жизни пациентов из группы трехэтапной методики лечения в виде уменьшения индекса времени, потерянного из-за головной боли, ( $p < 0,01$ ) и индекса влияния головной боли на повседневную активность ( $p < 0,01$ ). Несмотря на полученные позитивные результаты, стоит обратить внимание, что через три месяца профилактического лечения у 83,3% обследованных сохранялось сильное, а у 60,7% существенное влияние цефалгии на повседневную активность. В группе двухэтапной методики лечения достоверно сократилось время, потерянное из-за головной боли ( $p < 0,01$ ), тогда как повседневная активность не выросла ( $p > 0,05$ ). Показатели качества жизни были сопоставимы в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Согласно данным нашего исследования в группе трехэтапной методики лечения обнаружено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение зависимости от анальгетиков или триптанов – с 7,5 [5; 11,75] до 7 [5; 9] баллов по опроснику LDQ, однако 78,5% испытуемых продолжали страдать зависимостью легкой степени. В группе двухэтапной методики лечения через 3 месяца профилактического лечения уровень зависимости значимо не изменился ( $p > 0,05$ ). Наши результаты совпадают с данными других исследователей. I. Corbelli et al. (2012) с целью изучения причин неудачных попыток терапии «отмены» у пациентов с ЛИГБ провели исследование, посвященное оценке уровня зависимости по опроснику LDQ у пациентов с ЛИГБ. Авторы обнаружили, что через 1 год наблюдения средний общий балл LDQ был выше у пациентов в группе без ответа на лечение в сравнении с группой больных с

положительным ответом ( $12,1 \pm 2,1$  против  $7,8 \pm 2,3$ ,  $p < 0,001$ ) (Corbelli I. et al., 2012).

Таким образом, по совокупности изученных нами данных можно сделать вывод о достоверно большей эффективности трехэтапной методики лечения ЛИГБ по сравнению с двухэтапной схемой лечения. В связи с этим нами представляется, что для успешного лечения ЛИГБ должна применяться схема лечения с семидневной госпитализацией в стационар для проведения комплексного медикаментозного и немедикаментозного лечения, направленного на обеспечение эффективного и быстрого отказа от анальгетиков и триптанов с дальнейшим назначением индивидуального профилактического лечения.

## 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 кратности приема 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 ( $p = 0,000955$ ) и депрессии ( $p = 0,050508$ ).

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 ( $p = 0,026899$ ), кратности приема 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелин, А.В. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скромцец, А.Ю. Соколов. – Москва: МедПресс-Информ, 2014. – 256 с.
2. Головачева, В.А. Новые аспекты диагностики и ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной боль / В.А. Головачева, В.В. Осипова // Медицинский совет. – 2013. – Т.12. – С.14-19.
3. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание. – Москва: ООО «Информационно-издательское агентство «Ремедиум», 2008. – Т.1. – 1398 с.
4. Енин, Л.Д. Воздействие опиоидных пептидов мозга на сенсорные окончания кожи как один из механизмов анальгетического эффекта / Л.Д. Енин, Г.Н. Акоев, В.П. Лебедев, И.П. Потехина // Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов : тез. докл. конференции. – Пущино : Науч. центр биол. исслед. АН СССР. – 1990. – С. 55-63.
5. Занин, С.А. Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме / С.А. Занин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 45-49.
6. Искра, Д.А. Современное представление о головной боли, вызванной применением лекарственных средств / Д.А. Искра // Вестник российской медицинской академии. – 2016. – Т. 3, № 55. – С. 179-183.
7. Кондратьев, А.В. Эпидемиология головных болей / А.В. Кондратьев, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 23-24.
8. Кондратьев, А.В. Головная боль как медико-социальная проблема / А.В. Кондратьев, А.В. Шульмин, Н.А. Шнайдер, А.И. Ломакин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, № 2. – С. 83-88.

9. Корешкина, М.И. Совершенствование клинико-инструментальных подходов к диагностике и лечению мигрени : автореф. ... канд. мед. наук / Корешкина М.И. – Санкт-Петербург, 2014. – 42 с.
10. Корешкина, М.И. Современные аспекты диагностики и лечения мигрени / М.И. Корешкина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т.5, № 2. – С. 92-96.
11. Костенко, Е.В. Ботулотоксин при болевых синдром / Е.В. Костенко // Медицинский совет. – 2018. – Т. 1. – С. 58-63.
12. Лебедев, В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход / В.П. Лебедев // Журн. Мед. Техника. – 1997. – Т.2, № 4. – С. 7-13.
13. Максимов, В.И. Мировой опыт применения топирамата (обзор литературы) / В.И. Максимов // Международный неврологический журнал. – 2011. – Т. 4, № 42. – С. 81-85.
14. Максимова, М.Ю. Абузусная головная боль / М.Ю. Максимова, Т.Ю. Хохлова, Л.А. Мота // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 99-102.
15. Наумов, Г.И. Лекарственно-индуцированная головная боль: тактика ведения пациента / Г.И. Наумов, В.В. Осипова // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – Т. 3, № 11. – С. 22-34.
16. Осипова, В.В. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени / В.В. Осипова [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т.9. – С. 556-562.
17. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение : методические рекомендации / В.В. Осипова. – М., 2017. – 27 с.
18. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия : практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – Москва: ООО «Издательство Медицинское информационное агенство», 2014. – 336 с.
19. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

20. Савченко, А.Б. Центральный анальгетический и периферический эффекты транскраниальной электростимуляции : автореф. ... канд. биологич. наук / Савченко А.Б. – Санкт-Петербург, 1994. – 22 с.
21. Сергеев, А.В. Искусство подбора противомигренозной терапии. Лечение приступа мигрени / А.В. Сергеев // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1. – С. 26-30.
22. Сергеева, А.В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А.В. Сергеева, А.В. Парфенов // Журнал медицинский совет. – 2018. – Т. 1. – С. 26-32.
23. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : Руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – Санкт-Петербург : Политехника, 2017. – 666 с.
24. Спилбергер, Ч.Д. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 124-126.
25. Табеева, Г.Р. Головная боль: руководство для врачей / Г.Р. Табеева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
26. Тарасова, С.В. Лечение хронической ежедневной головной боли флувоксамином, amitриптилином и транскраниальной стимуляцией мозга // С.В. Тарасова, А.В. Амелин, А.А. Скоромец // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования / под ред. В.П. Лебедева . – Т. 3. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 29-37.
27. Чечет, Е.А. Лекарственно-индуцированная головная боль: эпидемиология, диагностика, лечения / Е.А. Чечет, Г.Р. Табеева // Журнал Медицинский совет. – 2015. – Т. 17. – С. 55-61.
28. Этингоф, А.М. Феназепам: современный взгляд на эффективность и безопасность / А.М. Этингоф // ФАРМАТЕКА. – 2014. – Т. 18, № 291. – С. 27-31.
29. Abrams, В.М. Medication overuse headaches / В.М. Abrams // Med. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 97, № 2. – P. 337-352.

30. Aurora, S.K. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S.K. Aurora [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 793-803.
31. Ayzenberg, I. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 373-381.
32. Ayzenberga, I. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed / I. Ayzenberga [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 758-765.
33. Bahra, A. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? / A. Bahra, M. Walsh, S. Menon, PJ Goadsby // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – P. 179-190.
34. Bartsch, T. Migraine and the neck: new insights from basic data / T. Bartsch // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 191-196.
35. Becerra, L. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli / L. Becerra [et al.] // *Neuron*. – 2001. – Vol. 32, № 5. – P. 927-946.
36. Benz, T. Health and quality of life in patients with medication overuse headache syndrome after standardized inpatient rehabilitation: A cross-sectional pilot study / T. Benz [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 47. – P. e8493-8452.
37. Bigal, M.E. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population based study / M.E. Bigal [et al.] // *Headache*. – 2008. – Vol. 48. – P. 1157-1168.
38. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A.A. Dahl, T.T. Haug, D. Neckelmann // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2002. – Vol. 52, № 2. – P. 69-77.
39. Boe, M.G. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study / M.G. Boe, A. Mygland, R. Salvesen // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 26-31.

40. Boes, C.J. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages / C.J. Boes, D.J. Capobianco // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 378-390.
41. Bottiroli, S. Changes in anxiety and depression symptoms associated to the outcome of MOH: A post-hoc analysis of the Comoestas Project / S. Bottiroli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 646-654.
42. Cai, X. Cognitive Decline in Chronic Migraine with Nonsteroid Anti-inflammation Drug Overuse: A Cross-Sectional Study / X. Cai [et al.] // *Pain Res Manag.* – 2019. – 8 p.
43. Calabresi, P. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction / P. Calabresi, L.M. Cupini // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 62-68.
44. Capobianco, D.J. Medication-induced (analgesic rebound) headache: historical aspects and initial descriptions of the North American experience / D.J. Capobianco, J.W. Swanson, D.W. Dodick // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, № 5. – P. 500-502.
45. Caproni, S. Migraine-specific quality of life questionnaire and relapse of medication overuse headache / S. Caproni [et al.] // *BMC Neurol.* – 2015. – Vol. 21, № 15. – P. 85-90.
46. Cargi, S. Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache / S. Cargni [et al.] // *Headache*. – 2015. – Vol. 55, № 5. – P. 658-668.
47. Cargnin, S. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy / S. Cargnin [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 989-995.
48. Carlsen, L.N. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial / L.N. Carlsen, S.B. Munksgaard, R.H. Jensen, L. Bendtsen // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 225-236.

49. Cevoli, S. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification / S. Cevoli [et al.] // *Headache*. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 412-418.
50. Cevoli, S. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study / S. Cevoli [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 56-64.
51. Chanraud, S. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes / S. Chanraud [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 605-615.
52. Chen, P.K. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches / P.K. Chen, S.J. Wang // *Current Pain and Headache Reports*. – 2019. – Vol. 23, № 8. – P. 60-66
53. Cheung, V. Medication overuse headache / V. Cheung, F. Amoozegar, E. Dilli // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15. – P. 509-516.
54. Chiang, C. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review / C. Chiang, T.J. Schwedt, S.J. Wang, D.W. Dodick // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 371-386.
55. Chiapparini, L. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse / L. Chiapparini [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. 71-74.
56. Colás, R. Chronic daily headache with analgesic overuse: Epidemiology and impact on quality of life / R. Colás [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 8. – P. 1338-1342.
57. Colman, I. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomized controlled trials for preventing recurrence / I. Colman [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, № 7657. – P. 1359-1361.
58. Corbelli, I. Drug-dependence behaviour and outcome of medication-overuse headache after treatment / I. Corbelli, S. Caproni, P. Eusebi, P. Sarchielli // *J Headache Pain*. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 653-660.



59. Corbelli, I. Early management of patients with medication-overuse headache: results from a multicentre clinical study / I. Corbelli [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol. 25, № 8. – P.1027-1033.
60. Cortese, F. Short-term cortical synaptic depression/potential mechanisms in chronic migraine patients with or without medication overuse / F. Cortese [et al.] // *Cephalalgia.* – 2019. – Vol. 92, № 2. – P. 237-244.
61. Cortese, F. Withdrawal from acute medication normalises short-term cortical synaptic potentiation in medication overuse headache / F. Cortese [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2019. – Vol. 40, № 5. – P. 963-969.
62. Cupini, L.M. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache / L.M. Cupini [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2008. – Vol. 30, № 2. – P.186-189.
63. Cupini, L.M. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication overuse headache / L.M. Cupini [et al.] // *Headache.* – 2009. – Vol. 49, № 7. – P. 1005-1013.
64. D'Amico, D. Cost of medication overuse headache in Italian patients at the time-point of withdrawal: a retrospective study based on real data / D. D'Amico [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 38 (Suppl.1). – P. 3-6.
65. De Felice, M. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache / M. De Felice [et al.] // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 325-337.
66. Di Lorenzo, C. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism / C. Di Lorenzo [et al.] // *Cephalalgia.* – 2012. – Vol. 32, № 16. – P. 1189-1197.
67. Di Lorenzo, C. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism / C. Di Lorenzo [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 349-355.

68. Di Lorenzo, C. The wolframín His611Arg polymorphism influences medication overuse headache / C. Di Lorenzo [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 424, № 3. – P. 179-184.
69. Diener, H.C. Headache associated with chronic use of substances / H.C. Diener, P. Tfelt-Hansen // *The headaches.* – 1993. – P. 721-727.
70. Diener, H.C. Medication-overuse headache: a worldwide problem / H.C. Diener, V. Limmroth // *Lancet Neurol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 475-483.
71. Diener, H.C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management / H.C. Diener, D. Holle, K. Solbach, C. Gaul // *Nat. Rev. Neurol.* – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 575-583.
72. Diener, H.C. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial / H.C. Diener [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, №7. – P. 804-814.
73. Diener, H.C. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H.C. Diener [et al.] // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, №7. – P. 814-823.
74. Diener, H.C. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse / H.C. Diener [et al.] // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 1021-1027.
75. Dodick, D.W. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache / D.W. Dodick, S.D. Silberstein // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1209-1217.
76. Dodick, D.W. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program / D.W. Dodick [et al.] // *Headache.* – 2010. – Vol. 50, № 6. – P. 921-936.
77. Dolgorukova, A. Metoclopramide inhibits durovascular nociception: Implication for migraine / A. Dolgorukova, I. Vaganova, A. Sokolov // *European Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 29. – P. 655.

78. Dyb, G. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study / G. Dyb, T.L. Holmen, J.A. Zwart // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, № 2 – P. 198-201.
79. Edwards, K.R. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache / K.R. Edwards, J. Norton, M. Behnke // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, № 10. – P.976-980.
80. Eken, C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis / C. Eken // *Am J Emerg Med*. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 331-337.
81. Engelstoft, M.S. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial / M.S. Engelstoft [et al.] // *Eur. J. Pain*. – 2019. – Vol. 23, №6. – P.1162-1170.
82. Ertas, M. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults / M. Ertas [et al.] // *J Headache Pain*. – 2012. – Vol.13, № 2. – P. 147-157.
83. Evers, S. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache / S. Evers, M. Marziniak // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 391-401.
84. Evers, S. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel / S. Evers, R. Jensen // *Eur J Neurol*. – 2011. – Vol. 18, № 9. – P.1115-1121.
85. Fan, W. Pilot study of amitriptyline in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a 1-year follow-up / W. Fan [et al.] // *Pain Med*. – 2014. – Vol. 15, №10. – P.1803-1810.
86. Ferraro, S. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas / S. Ferraro [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52, №10. – P. 1520-1534.
87. Figee, M. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder / M. Figee [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 69, № 9. – P. 867-874.

88. Find N.L., Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study / N.L. Find [et al.] // *J Headache Pain.* – 2015. – Vol. 17. – P. 20-31.
89. Fischer, M.A. Medication-overuse Headache (MOH) / M.A. Fischer, A. Jan // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2019.
90. Friedman, A.P. Ergotamine tolerance in patients with migraine / A.P. Friedman, P. Brazil, T.J. Von-Storch // *J. Am. Med. Assos.* – 1955. – Vol. 157, №1. – P. 881-884.
91. Fumal, A. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine / A. Fumal [et al.] // *Brain.* – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 543-550.
92. Gabis, L. Immediate influence of transcranial electrostimulation on pain and beta-endorphin blood levels: an active placebo-controlled study / L. Gabis, B. Shklar, D. Geva // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2003. – Vol. 82, № 2. – P. 81-85.
93. Gabis, L. Pain reduction using transcranial electrostimulation: a double blind «active placebo» controlled trial / L. Gabis [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 256-261.
94. Galecki, J.M. Item analysis of the Leeds Dependence Questionnaire in community treatment centers / J.M. Galecki, M.F. Sherman, J.M. Prenoveau, K.S. Chan // *Psychol. Assess.* – 2016. – Vol. 28, № 9. – P. 1061-1073.
95. Galli, F. Personality and Personality Disorders in Medication-Overuse Headache: A Controlled Study by SWAP-200 / F. Galli [et al.] // *Pain Res Manag.* – 2019. – P. 1-8.
96. Ghiotto, N. Medication overuse headache and applicability of the ICHD-II diagnostic criteria: 1-year follow-up study (CARE I protocol) / N. Ghiotto [et al.] // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 233-243.
97. Goffau, M.J. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.J. Goffau [et al.] // *J. Pain.* – 2017. – Vol. 18 (6). – P. 615-627.

98. González-Hernández, A. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies / A. González-Hernández, B. Marichal-Cancino, A. MaassenVanDenBrink, C.M. Villalón // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 25-41.
99. Graham, J.R. Treatment of migraine / J.R. Graham // *N. Engl. J. Med.* – 1955. – Vol. 253 (18). – P. 770-776.
100. Grande, R.B. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache / R.B. Grande [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 129-137.
101. Grazzi, L. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and fMRI correlations / L. Grazzi [et al.] // *Headache.* – 2010. – Vol. 50, № 6. – P. 998-1004.
102. Grazzi, L. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up / L. Grazzi [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 15-27.
103. Hagen, K. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial / K. Hagen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 221-232.
104. Hagen, K. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies / K. Hagen [et al.] // *Pain.* – 2012. – Vol.153, № 1. – P. 56-61.
105. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain // *Cephalalgia.* – 1988. – Vol. 8 (suppl. 7). – P. 1-96.
106. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 1-211.

107. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia*. – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 629-808.
108. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn // *Cephalalgia*. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. 1-160.
109. Hoogstraten, W.S. The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse / W.S. Hoogstraten, A. MaassenVanDenBrink // *J. Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 54-60.
110. Horton, B.T. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases / B.T. Hjrton, G.A. Peters // *Headache*. – 1963. – Vol. 3. – P. 214-226.
111. <https://tes.spb.ru/preimushestvatesterapii/>
112. Itimia, P. Refractory migraine in a headache clinic population / P. Itimia, J.A. Palma, R. Fernandez-Torron, E. Martinez-Vila // *BMC Neurol*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 94-99.
113. Jay, G.W. Primary Headache Disorders. Part 2: Tension-type headache and medication overuse headache / G.W. Jay, R.L. Barkin // *Dis. Mon*. – 2017. – Vol. 63, № 12. – P. 342-367.
114. Jonsson, P. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population / P. Jonsson, T. Hedenrud, M. Linde // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31, № 9. – P. 1015-1022.
115. Kandasamy, R. Medication overuse headache following repeated morphine, but not [INCREMENT]9-tetrahydrocannabinol administration in the female rat / R. Kandasamy, C.T. Dawson, T.N. Hilgendorf, M.M. Morgan // *Behav Pharmacol*. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 469-472.
116. Karimi, N. Single-dose intravenous sodium valproate (Depakine) versus dexamethasone for the treatment of acute migraine headache: a double-blind randomized clinical trial / N. Karimi, M. Tavakoli, J.Y. Charati, M. Shamsizade // *Clin. Exp. Emerg. Med*. – 2017. – Vol. 4, №3. – P. 138-145.

117. Katsarava, Z. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs / Z. Katsarava [et al.] // *Neurology*. – 2001a. – Vol. 57. – P. 1694-1698.
118. Katsarava, Z. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study / Z. Katsarava // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – P. 12-15.
119. Katsarava, Z. Medication Overuse Headache. Focus on Analgesics, Ergot Alkaloids and Triptans / Z. Katsarava, H. Diener, V.Limmroth // *Drug Safety*. – 2001b. – Vol. 24 (12). – P. 921-927.
120. Katsarava, Z. Medication-overuse headache / Z. Katsarava, M. Obermann // *Curr. Opin. Neurol.* – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 276-278.
121. Katsarava, Z. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: Prevalence and risk factors / Z. Katsarava [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 21. – P. 1796-1803.
122. Katsarava, Z. Rates and predictors for relapses in medication overuse headache: a 1-year prospective study / Z. Katsarava [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60, № 10. – P. 1682-1684.
123. Kaube, H. Sumatriptan misuse in daily chronic headache / H. Kaube [et al.] // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308. – P. 1573-1574.
124. Kluonaitis, K. Clinical characteristics and overuse patterns of medication overuse headache: Retrospective case-series study / K. Kluonaitis, E. Petrauskiene, K. Ryliškiene // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 163. – P. 124-127.
125. Kopruszinski, C.M. Prevention of stress or nitric oxide donor-induced medication overuse headache by a calcitonin gene-related peptide antibody in rodents / C.M. Kopruszinski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 560-570.
126. Kristoffersen, E.S. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomized parallel controlled trial / E.S. Kristoffersen [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86, № 5. – P. 505-512.
127. Kristoffersen, E.S. Kristoffersen, E.S. Medication-overuse headache: a review / E.S. Kristoffersen, C. Lundqvist // *J. Pain Res.* – 2014. – Vol. 7. – P. 367-378.

128. Kristoffersen, E.S. Medication-overuse headache detoxification reduces headache disability - the Akershus study of chronic headache / E.S. Kristoffersen [et al.] // Eur J Neurol. – 2018 – Vol. 25, № 9. – P. 1140-1147.
129. Kristoffersen, E.S. Predictors of successful primary care detoxification treatment for medication-overuse headache / E.S. Kristoffersen [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2017. – Vol. 136, №5. – P. 486-494.
130. Krymchantowski, A.V. Medication-overuse headache: Protocols and Outcomes in 149 consecutive patients in a tertiary Brazilian headache center / A.V. Krymchantowski, S.J. Tepper, C. Jevoux C1, M. Valença // Headache. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 87-96.
131. Kudrow, L. Paradoxical effects of frequent analgesic use / L. Kudrow // Adv. Neurol. – 1982. – Vol. 33. – P. 335-341.
132. Kulkarni, G. Headache disorders and public ill-health in India: prevalence estimates in Karnataka State / G. Kulkarni [et al.] // J. Headache Pain. – 2015. – Vol. 16. – P. 67-13.
133. Lai, T.H. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine / T.H. Lai [et al.] // Cephalalgia. – 2016. – Vol. 36, № 14. – P. 1324-1333.
134. Lai, T.H. Neuroimaging Findings in Patients with Medication Overuse Headache / T.H. Lai, S.J. Wang // Curr. Pain Headache Rep. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 1-8.
135. Lebedev, V.P. Devices for noninvasive transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic system: application for improvement of human psychophysiological status / V.P. Lebedev [et al.] // Artif Organs. – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 248-251.
136. Leniger, T. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks / T. Leniger [et al.] // Headache. – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 42-46.
137. Limmroth, V. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs / V. Limmroth [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1011-1014.



138. Limmroth, V. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan / V. Limmroth, Z. Kazarawa, G. Fritsche, H.C. Diener // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353 (915). – P. 378.
139. Linde, M. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project / M. Linde [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 703-711.
140. Linde, M. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trondelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3) / M. Linde, L.J. Stovner, J.A. Zwart, K. Hagen // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 585-596.
141. Manandhar, K. The prevalence of primary headache disorders in Nepal: a nationwide population-based study / K. Manandhar [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 95-104.
142. Martelletti, P. The journey from genetic predisposition to medication overuse headache to its acquisition as sequela of chronic migraine / P. Martelletti // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 2-4.
143. Mohseni, N. Personality Traits and Anxiety and Depressive Disorders in Patients With Medication-Overuse Headache Versus Episodic Migraine / N. Mohseni [et al.] // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 17m02188.
144. Mose, L.S. The role of personality, disability and physical activity in the development of medication-overuse headache: a prospective observational study / L.S. Mose [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 39-48.
145. Munksgaard, S.B. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache / S.B. Munksgaard [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 2019a. – Vol. 139, № 3. – P. 269-275.
146. Munksgaard, S.B. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: A comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design / S.B. Munksgaard, L. Bendtsen, R.H. Jensen // *Cephalalgia*. – 2012a. – Vol. 32, № 11. – P. 834-844.
147. Munksgaard, S.B. Headache. Medication overuse headache / S.B. Munksgaard, R.H. Jensen // *Headache*. – 2014. – Vol. 54 (7). – P. 1251-1257.

148. Munksgaard, S.B. Treatment of medication overuse headache – A review / S.B. Munksgaard, S.K. Madsen, T. Wienecke // *Acta Neurol. Scand.* – 2019b. – Vol. 139, № 5. – P. 405-414.
149. Munksgaard, S.B. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured / S.B. Munksgaard, L. Bendtsen, R.H. Jensen // *Headache.* – 2012b. – Vol. 52, № 7. – P. 1120-1129.
150. Negro, A. Critical Evaluation on MOH Current Treatments / A. Negro [et al.] // *Curr Treat Options Neurol.* – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 32-44.
151. Paemelaire, K. Practical management of medication overuse headache / K. Paemelaire, L. Crevits, P.J. Goadsby, H. Kaube // *Acta Neurol Belg.* – 2006. – Vol. 106. – P. 43–51.
152. Pageker, L. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache / L. Pageker, Z. Katsarava, H.C. Diener, V. Limmroth // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P.152-156.
153. Pan, H.L. Brain angiotensin II and synaptic transmission / H.L. Pan // *Neuroscientist.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 422–431.
154. Patacchioli, F.R. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) and testosterone in women with chronic migraine / F.R. Patacchioli [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 90-94.
155. Peres, M.F. Hypothalamic involvement in chronic migraine / M.F. Peres [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 71. – P. 747-751.
156. Peters, G.A. Headache with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects / G.A. Peters, B.T. Horton // *Mayo Clin Proc.* – 1951. – Vol. 26. – P. 153-161.
157. Pisanu, C. HDAC3 role in medication consumption in medication overuse headache patients: a pilot study / C. Pisanu [et al.] // *Hum Genomics.* – 2015. – Vol. 5. – P. 30-34.
158. Rabe, K. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / K. Rabe [et al.] // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33. – P. 202-207.

159. Raggi, A. The cost and the value of treatment of medication overuse headache in Italy: a longitudinal study based on patient-derived data / A. Raggi [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 62.
160. Rapoport, A.M. Analgesic rebound headache. In: *Proceedings of the Twelfth Meeting of the Scandinavian Migraine Society* / A.M. Rapoport [et al.] // *Headache: The journal of Head and Face Pain.* – 1983. – P. 37-38.
161. Reips, U.D. Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator / U.D. Reips, F. Funke // *Behavior Research Methods.* – 2008. – Vol. 40, № 3. – P. 699-704.
162. Rendas-Baum, R. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine / R. Rendas-Baum [et al.] // *Health Quality Life Outcomes.* – 2014. – Vol. 12. – P. 117.
163. Riederer, F. Cortical Alterations in Medication-Overuse Headache / F. Riederer [et al.] // *Headache.* – 2017. – Vol. 57, № 2. – P. 255-265.
164. Riederer, F. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety / F. Riederer [et al.] // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13, №7. – P. 517-525.
165. Rossi P. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs / P. Rossi [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1097-1105.
166. Rossi, P. Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study / P. Rossi, J.V. Faroni, G. Nappi // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 28, № 11. – P.1196-1200.
167. Rossi, P. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache / P. Rossi, J.V. Faroni, G. Nappi // *Eur J Neurol.* – 2011. – Vol.18, № 3. – P. 396-401.
168. Sances, G. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol) / G.Sances [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30(3). – P. 329-336.

169. Saper, J.R. Borderline personality disorder and the chronic headache patient. Review and management recommendations / J.R. Saper, A.E. Lake 3rd // *Headache*. – 2002. – Vol. 42. – P. 663-674.
170. Saper, J.R. Drug abuse among headache patients. In: *Headache disorders: current concepts and treatment strategies* / J.R. Saper // Wright, Boston. – 1983. – P. 263-278.
171. Saper, J.R. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioral disorder / J.R. Saper, R.L. Hamel, A.E. Lake 3<sup>rd</sup> // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25(7). – P. 545-546.
172. Saper, J.R. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies / J.R. Saper, Da Silva A.N. // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 27 (11). – P. 867-877.
173. Saper, J.R. Medication overuse headache: type I and type II / J.R. Saper, A.E. Lake 3<sup>rd</sup> // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26 (10). – P.1262.
174. Sarchielli, P. Involvement of corticotrophin- releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication- overuse headache: findings from cerebrospinal fluid / P. Sarchielli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28, № 7. – P.714-722.
175. Sarchielli, P. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study / P. Sarchielli [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 85–91.
176. Sarchielli, P. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial / P. Sarchielli [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 1289-1297.
177. Saylor, D. The Global Burden of Headache / D. Saylor, T.J. Steiner // *Semin Neurol*. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 182-190.
178. Scher, A.I. Medication overuse headache: an entrenched idea in need of scrutiny / A.I. Scher, P.B. Rizzoli, E.W. Loder // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, №12. – P. 1296-1304.

179. Shahbeigi, S. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: A population-based cross-sectional study in district 8, year 2010 / S. Shahbeigi [et al.] // *Neurol Sci.* – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 1157-1166.
180. Shand, B. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project / B. Shand [et al.] // *J Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 83.
181. Silberstein, S.D. Chronic Migraine Study Group Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S.D. Silberstein [et al.] // *Headache.* – 2007a. – Vol. 47, № 2. – P. 170-180.
182. Silberstein, S.D. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo controlled trial / S.D. Silberstein [et al.] // *Headache.* – 2007b. – Vol. 47, № 2. – P.170-180.
183. Silfverskiöld, B.P. Gynergen abuse in cases of migraine / B.P. Silfverskiöld // *Acta Psychiatr Neurol.* – 1947. – Vol. 46 (Suppl.). – P. 281-285.
184. Srikiatkachorn, A. Derangement of serotonin system in migrainous patients with analgesic abuse headache: clues from platelets / A. Srikiatkachorn, S. Maneesri, P. Govitrapong, V. Kasantikul // *Headache.* – 1998. – Vol. 38, № 1. – P. 43-49.
185. Srikiatkachorn, A. Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache / A. Srikiatkachorn, M. Anthony // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 419-422.
186. Steiner, T.J. The Headache-Attributed Lost Time (HALT) Indices: measures of burden for clinical management and population-based research / T.J. Steiner, R.B. Lipton // *J. Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 12-16.
187. Straube, A. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study / A. Straube [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 207-213.

188. Supornsilpchai, W. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache / W. Supornsilpchai, S.M. Grand, A. Srikiatkachorn // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30, № 9. – P. 1101-1109.
189. Taghdiri, F. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, doubleblind clinical trial / F. Taghdiri, M. Togha, S. Razeghi Jahromi, S.M. Paknejad // *Headache*. – 2015. – Vol. 55. – P. 128-135.
190. Talebian, M.T. Comparing the Therapeutic Effects of Dexamethasone-Metoclopramide with Ketorolac in Relieving Headache in Patients with Acute Migraine Attacks Presenting to the Emergency Department / M.T. Talebian, S. Mirbaha, E. Davarinezhad-Moghadam, P. Payandemehr // *Adv. J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 3, № 2. – P.e17.
191. Tassorelli C., Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults / C. Tassorelli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 815-832.
192. Tepper, S.J. Breaking the cycle of medication overuse headache / S.J. Tepper, D.E. Tepper // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – Vol.77. – P. 236-242.
193. Tepper, S.J. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial // S.J. Tepper [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92, № 20. – P. e 2309-e2320.
194. Tepper, S.J. Medication-overuse headache. Continuum / S.J. Tepper // *Continuum (Minneap Minn)*. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 807-822.
195. Terrazzino, S. Role of 2 common variants of 5HT2A gene in medication overuse headache / S. Terrazzino [et al.] // *Headache*. – 2010. – Vol. 50, № 10. – P. 1587–1596.
196. Tfelt-Hansen, P. Ergotamine abuse. Do patients benefit from withdrawal? / P. Tfelt-Hansen, A. Krabbe // *Cephalalgia*. – 1981. – Vol. 1, №1. – P. 29-32.
197. Tfelt-Hansen, P.C. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward / P.C. Tfelt-Hansen, P.J. Koehler // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28 (8). – P. 877-886.

198. Thomaides T. Intravenous valproate aborts glyceryl trinitrate-induced migraine attacks: a clinical and quantitative EEG study / T. Thomaides [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 250-256.
199. Thourlund, K. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine / K. Thourlund [et al.] // *J Headache and Pain*. – 2016. – Vol. 17. – P. 107-115.
200. Vandebussche, V. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate / N.Vandebussche [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 50-63.
201. Vos, T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / T. Vos // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9995. – P.743-800.
202. Waberzinek, G. Safety and efficacy of intravenous sodium valproate in the treatment of acute migraine / G. Waberzinek, J. Marková, J. Mastík // *Neurol. Endocrinol. Lett*. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 59-64.
203. Wanasuntronwong, A. Neural hyperactivity in the amygdala induced by chronic treatment of rats with analgesics may elucidate the mechanisms underlying psychiatric comorbidities associated with medication-overuse headache / A. Wanasuntronwong, U. Jansri, A. Srikiatkachorn // *BMC Neurosci*. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 1 -12.
204. Wang, S.J. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse / S.J. Wang, J.L. Fuh, S.R. Lu, K.D. Juang // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 193-197.
205. Wang, S.J. Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up / S.J. Wang [et al.] // *Neurology*. – 2000. –Vol. 54, № 2. – P. 314-319.
206. Westergaard, M.L. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review / M.L. Westergaard [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014a. – Vol. 34, № 6. – P. 409-425.

207. Westergaard, M.L. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status / M.L. Westergaard, C. Glümer, E.H. Hansen, R.H. Jensen // *Pain*. – 2014b. – Vol. 155, № 10. – P. 2005-2013.
208. Wiendels, N.J. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors / N.J. Wiendels [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 26, № 12. – P. 1434-1442.
209. Yan, Z. Analysis of risk factors for medication-overuse headache relapse: a clinic-based study in China / Z. Yan [et al.] // *BMC Neurol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 168-174.
210. Zebenholzer, K. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches a cross-sectional multicenter study in eight Austrian headache centres / K. Zebenholzer [et al.] // *J Headache Pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 69-76.
211. Zebenholzer, K. Quality of life, depression, and anxiety 6 months after inpatient withdrawal in patients with medication overuse headache: an observational study / K. Zebenholzer, M. Thamer, C. Wöber // *Clin. J. Pain*. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 284-290.
212. Zebenholzer, K. Use and overuse of triptans in Austria – a survey based on nationwide healthcare claims data / K. Zebenholzer, W. Gall, C. Wober // *The Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 34-42.
213. Zeeberg, P. Discontinuation of medication overuse in headache patients: Recovery of therapeutic responsiveness / P. Zeeberg, J. Olesen, R. Jensen // *Cephalalgia*. – 2006a. – Vol. 26, № 10. – P. 1192-1198.
214. Zeeberg, P. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period / P. Zeeberg, J. Olesen, R. Jensen // *Neurology*. – 2006b. – Vol. 66. – P. 1894-1898.
215. Zheng, Z. White matter lesions in chronic migraine with medication overuse headache: a cross-sectional MRI study / Z. Zheng [et al.] // *J Neurol*. – 2014. – Vol. 261, № 4. – P. 784-790.



ПРИЛОЖЕНИЕ А  
(справочное)

Индивидуальная карта опроса пациента с головной болью

1. Индивидуальный номер больного: \_\_\_\_\_.
2. Дата приема: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .
3. ФИО: \_\_\_\_\_.
4. Дата рождения: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .
5. Контактный телефон: \_\_\_\_\_.
6. Возраст: \_\_\_\_\_.
7. Пол: \_\_ жен (1), муж (2).
8. Вид труда: \_\_\_\_ умственный (1), физический (2).
9. Аллергические реакции:
  - на препараты: \_\_\_\_\_.
  - на продукты питания: \_\_\_\_\_.
10. Сопутствующие заболевания: \_\_\_\_\_.
  - Отрицает (1)
  - Нервная система (2): \_\_\_\_\_
  - Сердечно-сосудистая система (3): \_\_\_\_\_
  - Система органов дыхания (4): \_\_\_\_\_
  - Система органов пищеварения (5): \_\_\_\_\_
  - Мочеполовая система(6): \_\_\_\_\_
  - Эндокринная система(7): \_\_\_\_\_
  - Кожа и подкожная клетчатка(8): \_\_\_\_\_
  - Костно-мышечная система (9): \_\_\_\_\_
  - Органы кроветворения и иммунной защиты (10): \_\_\_\_\_
  - Другое (11): \_\_\_\_\_
11. Неврологический статус (выявленные синдромы): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
без отклонения от нормы (1)  
выявлены синдромы (2).

12. В какое время суток возникает головная боль: \_\_\_\_\_.

- утром/после пробуждения (1).
- днем (2).
- вечером (3).
- ночью (4).
- в любое время суток (5).

13. Головная боль возникает: \_\_\_\_\_.

- внезапно (1).
- постепенно (2).
- внезапно + постепенно (3).

14. Локализация головной боли: \_\_\_\_\_.

- лобная область (1).
- височная область (2).
- лобно-височная область (3).
- затылочная область (4).
- теменная область (5).
- гемикрания (6)
- диффузная головная боль (7).

15. Характер головной боли: \_\_\_\_\_.

- пульсирующая (1) .
- давящая (2).
- сжимающая (3).
- распирающая (4).
- ощущение «обруча»/ «шапки на голове» (5).
- другая (6).

16. Интенсивность головной боли (от 0 до 10 б по ВАШ): \_\_\_\_\_.

17. Сопутствующие головной боли симптомы: \_\_\_\_\_.

- тошнота (1).
- тошнота с рвотой (2).
- светобоязнь (3).
- звукобоязнь (4).
- свето- и звукобоязнь (5)
- все выше перечисленные симптомы (6)
- слезотечением (7)
- другое (8): \_\_\_\_\_.

18. Продолжительность приступа головной боли: \_\_\_\_\_ (часов).
19. Провоцирующие факторы: \_\_\_\_\_.
- психо-эмоциональный стресс (1).
  - физическая нагрузки (2).
  - психоэмоциональная + физическая нагрузка (3).
  - резкие запахи/яркий свет (4).
  - все выше перечисленные симптомы (5)
  - вертикализация (6).
  - другое (7): \_\_\_\_\_.
20. Частота приступов в месяц: \_\_ (дней в месяц в течение 3-х последних).
21. Давность существования головной боли: \_\_\_\_\_ (лет).
22. Давность существования ГБ более 15 раз в месяц: \_\_\_\_\_ (месяцев).
23. Ранее проводимое лечение (по поводу головной боли): \_\_\_\_\_.
- ранее лечение не получал (1): \_\_\_\_\_.
  - антиконвульсанты (2): \_\_\_\_\_.
  - антидепрессанты (3): \_\_\_\_\_.
  - бета-блокаторы (4): \_\_\_\_\_.
  - блокаторы медленных кальциевых каналов (5): \_\_\_\_\_.
  - ноотропы (6): \_\_\_\_\_.
  - метаболические препараты (7): \_\_\_\_\_.
  - вазодилататоры (8): \_\_\_\_\_.
  - другие препараты (9): \_\_\_\_\_.
24. Эффект от приема ранее проводимого лечения \_\_\_\_\_.
- регресс ГБ (1).
  - снижал частоту головной боли более чем на 50 % (2).
  - снижал частоту головной боли менее чем на 50 % (3).
  - не влияет на частоту, снижает интенсивность (4).
  - без эффекта (5).
25. На момент осмотра получает терапию: \_\_\_\_\_.
- не получает (1)
  - антиконвульсанты (2): \_\_\_\_\_.
  - антидепрессанты (3): \_\_\_\_\_.
  - бета-блокаторы (4): \_\_\_\_\_.
  - блокаторы медленных кальциевых каналов (5): \_\_\_\_\_.
  - ноотропы (6): \_\_\_\_\_.

- метаболические препараты (7): \_\_\_\_\_.
- вазодилататоры (8): \_\_\_\_\_.
- другие препараты (9): \_\_\_\_\_.

26. Диагноз: \_\_\_\_\_,

Хроническая мигрень без ауры (1).

Хроническая мигрень с аурой (2)

Хроническая головная боль напряжения (3)

Другой (4): \_\_\_\_\_.

27. Принимает ли пациент Триптаны? \_\_.

- нет (1) / да (2)
- название: \_\_\_\_\_.
- частота приема препаратов в месяц \_\_\_\_\_ (дней).
- длительность приема препаратов \_\_\_\_\_ (месяцев).

28. Принимает ли пациент НПВС/Простые анальгетики? \_\_.

- нет (1) / да (2).
- название: \_\_\_\_\_.
- частота приема препаратов в месяц \_\_\_\_\_ (дней).
- длительность приема препаратов \_\_\_\_\_ (месяцев).

29. Принимает ли пациент Комбинированные анальгетики? \_\_.

- нет (1) / да (2).
- название: \_\_\_\_\_.
- частота приема препаратов в месяц \_\_\_\_\_ (дней).
- длительность приема препаратов \_\_\_\_\_ (месяцев).

30. Комбинированный прием (НПВС/Анальгетики + Триптан): \_\_\_\_\_ нет (1) / да (2).

31. Эффект от приема обезболивающего: \_\_\_\_\_.

- купирует (1).
- снижает интенсивность головной боли по ВАШ более чем на 50 % (2).
- снижает интенсивность головной боли по ВАШ менее чем на 50 % (3).
- нет эффекта (4).

32. Рандомизация. Пациент группы № \_\_\_\_\_

- группа трехэтапной методики лечения (1)
- группа двухэтапной методики лечения (2)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

## Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS

Индивидуальный номер пациента: \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_

<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 – все время 2 – часто 1 – время от времени, иногда 0 – совсем не испытываю</p>	<p>2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – это совсем не так</p>
<p>3. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 – определенно это так, и страх очень велик 2 – да, это так, но страх не очень велик 1 – иногда, но это меня не беспокоит 0 – совсем не испытываю</p>	<p>4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – совсем не способен</p>
<p>5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 – постоянно 2 – большую часть времени 1 – время от времени и не так часто 0 – только иногда</p>	<p>6. Я испытываю бодрость 3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически все время</p>
<p>7. Я легко могу присесть и расслабиться 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь изредка, это так 3 – совсем не могу</p>	<p>8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 – практически все время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет</p>
<p>9. Я испытываю внутреннее напряжение</p>	<p>10. Я не слежу за своей внешностью</p>

<p>или дрожь  0 – совсем не испытываю  1 – иногда  2 – часто  3 – очень часто</p>	<p>3 – определенно, это так  2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно  1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени  0 – я слежу за собой так же, как и раньше</p>
<p>11. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться  3 – определенно, это так  2 – наверное, это так  1 – лишь в некоторой степени, это так  0 – совсем не испытываю</p>	<p>12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения  0 – точно так же, как и обычно  1 – да, но не в той степени, как раньше  2 – значительно меньше, чем обычно  3 – совсем так не считаю</p>
<p>13. У меня бывает внезапное чувство паники  3 – очень часто  2 – довольно часто  1 – не так уж часто  0 – совсем не бывает</p>	<p>14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы  0 – часто  1 – иногда  2 – редко  3 – очень редко</p>

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

## Шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина

## Бланк 1. Шкала ситуативной тревожности (СТ)

Индивидуальный номер пациента: \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего доветворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжённости	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбуждён и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

## Бланк 2. Шкала личностной тревожности (ЛТ)

№	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
1	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
2	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
3	Я легко могу расстроиться	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
5	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
6	Я чувствую прилив сил, желание работать	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я всё принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Я чувствую себя незащищенным	1	2	3	4
14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я бываю доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4



## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

## Индекс HALT

Время, потерянное из-за головной боли

Индивидуальный номер пациента: \_\_\_\_\_ Дата заполнения: \_\_\_\_\_

Пожалуйста, внимательно прочитайте эти 5 вопросов и ответьте на них. Это поможет Вам и Вашему доктору понять, насколько сильно головная боль (ГБ) влияет на Вашу жизнь и выбрать правильное лечение.

1. Сколько дней за последние 3 месяца вы пропускали работу или занятия в школе из-за головной боли?

2. Сколько дней за последние 3 месяца Вы выполняли меньше половины обычного количества работы, школьных заданий из-за головной боли?

*(не учитывайте дни, указанные в ответе на вопрос 1, когда Вы полностью пропустили рабочий день или школу).*

3. Сколько дней за последние 3 месяца Вы не могли выполнять обычную домашнюю работу из-за головной боли?

4. Сколько дней за последние 3 месяца Вы выполняли меньше половины обычной домашней работы из-за головной боли? *(не учитывайте дни, указанные в ответе на вопрос 3, когда вы не могли работать по дому).*

5. Сколько раз за последние 3 месяца вы пропускали семейные, общественные, развлекательные и другие мероприятия из-за головной боли?

ВСЕГО

**ПРИЛОЖЕНИЕ Д**  
(справочное)

**Индекс НГТ-6**

**Влияние головной боли (Индекс ВГБ)**

Этот короткий опросник был создан для того, чтобы Вы более точно смогли описать свои ощущения во время головной боли, и как она нарушает Вашу повседневную активность.

Пожалуйста, обведите кружком один ответ на каждый вопрос.

**1) Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?**

никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------

**2) Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?**

никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------

**3) Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?**

никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------

**4) Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?**

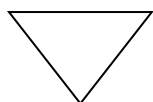
никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------

**5) Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?**

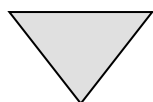
никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------

**6) Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?**

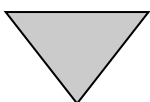
никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
---------	-------	--------	-------------	--------



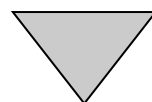
+



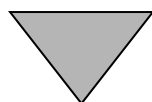
+



+



+



Столбец 1  
(6 очков)

Столбец 2  
(8 очков)

Столбец 3  
(10 очков)

Столбец 4  
(11 очков)

Столбец 5  
(13 очков)

Подсчитайте баллы для каждого ответа по всем столбцам

Суммарный балл

--

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Лидский опросник зависимости (ЛОЗ): Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)

*При ответе на вопросы оценивается прием препаратов за последние две недели*

№	Вопросы	Никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1	Вы ловите себя на мысли о том, когда в следующий раз Вы сможете принять обезболивающий препарат (анальгетик).	0	1	2	3
2	Прием анальгетиков является для Вас более важным, чем что-либо еще, что вы делаете в течение дня.	0	1	2	3
3	Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать.	0	1	2	3
4	Вы планируете свой день с учетом приема анальгетиков.	0	1	2	3
5	Вы принимаете анальгетик каким-либо особым образом для того, чтобы усилить его эффект.	0	1	2	3
6	Вы принимаете анальгетик утром, днем и вечером.	0	1	2	3
7	Вы чувствуете, что должны продолжать принимать обезболивающие, раз уж Вы начали это делать.	0	1	2	3
8	Эффект от лечения более важен для вас, чем конкретный анальгетик, который вы принимаете.	0	1	2	3
9	Вы чувствуете, что захотите принимать большее количество обезболивающего препарата, когда его эффект начнет снижаться.	0	1	2	3
10	Вы считаете, что жить без обезболивающих трудно.	0	1	2	3

*Анализ результатов*

0 – нет зависимости;

от 1 до 10 – легкая зависимость;

от 11 до 20 – умеренная зависимость;

от 21 до 30 – выраженная зависимость.



13. Вас раздражал звук?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14. Могли ли что-нибудь послужить причиной вашей ГБ? Если да, уточните								
15. Принимали ли Вы сегодня препараты от ГБ или любой другой боли? Для каждого препарата укажите: А) Название Б) Принятая доза В) Время приема Был ли препарат эффективен: 1) купировал ГБ 2) эффективен, но боль осталась 3) незначительно уменьшение боли 4) нет эффекта								

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## Список медицинских карт пациентов

№ п/п	ФИО	№ медицинской карты	№ п/п	ФИО	№ медицинской карты
1	А-ва И.А.	18085/А12	33	П-ко Ю.А.	216188/А13
2	А-ва О.Л.	9663/С2018	34	П-ов В.А.	5227/А15
3	А-ва Т.И.	13512/А18	35	Р-ва А.Н.	31859/С2017
4	А-ко Е.В.	3806/С2019	36	Р-ва Е.В.	21168/А18
5	А-на К.Н.	35600/А17	37	Р-ва Т.В.	7352/С2017
6	Б-ва А.П.	3823/С2018	38	Р-их О.В.	11980/А13
7	Б-ва Е.А.	82357/А17	39	Р-ов Н.О.	14070/Д2016
8	Б-ва Е.П.	6124/С2018	40	С-ва Е.А.	72054/А18
9	Б-на А.В.	29278/С2018	41	С-ва Н.С.	28011/С2018
10	Б-он А.С.	104912/А17	42	С-ва С.В.	17857/С2017
11	В-ва О.Е.	25233/С2017	43	С-ко И.С.	67479/А17
12	В-ых О.Н.	74011/А17	44	С-на Г.Н.	14607/С2017
13	Г-ва Н.В.	336/С2018	45	С-на И.В.	675/С2018
14	Д-ва А.Б.	37666/С2016	46	С-на Т.В.	5706/А19
15	Д-ва И.А.	24872/А14	47	С-на Т.С.	33712/А14
16	Д-ко Т.М.	67381/А17	48	С-ых М.А.	28153/С2017
17	З-ва Е.В.	19778/С2019	49	Т-ва А.М.	46650/С2016
18	З-ва Л.А.	23494/С2017	50	Т-ва Н.М.	23739/А17
19	К-ба Е.В.	2936/А19	51	Т-ен О.П.	60249/А15
20	К-ва Г.В.	49140/А12	52	Т-ко Т.Н.	72141/А17
21	К-ва И.И.	48221/С2016	53	Т-ко Ю.О.	27139/Д2018
22	К-ва М.И.	29125/С2017	54	Ф-па Е.В.	11229/С2018
23	К-ли С.В.	62822/Б12	55	Ц-ва К.Б.	67381/А17
24	К-на Ю.С.	6836/С2017	56	Ч-во Е.А.	77857/А18
25	Л-ва Е.В.	32550/С2016	57	Ш-ая А.В.	273227/А13
26	Л-га Е.Ю.	4520/А17	58	Ш-ва А.Р.	78610/А16
27	Л-дь Л.А.	45641/С2017	59	Ш-ва И.А.	677/С2018
28	М-ва В.М.	6130/А16	60	Ш-ва О.И.	71622/А15
29	М-ва М.Г.	48748/С2017	61	Ш-ев М.В.	31909/А18
30	О-ая Т.Л.	41812/А17	62	Ш-ий М.С.	17985/А18
31	П-ва О.В.	13518/А18	63	Ю-на Ж.В.	29841/С2018
32	П-ик Е.А.	42874/С2017			

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

### Акты внедрения

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по лечебной работе  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П. Павлова Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Грипенко О.А.

« 10 » июля 2020 г.

#### АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. **Наименование предложения:** Применение трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) у пациентов с хронической мигренью: проведение разъяснительной беседы с пациентом о необходимости существенного снижения или полного отказа от приема обезболивающих средств, выполнение мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (МДФ с ТЭС) в стационарных условиях, назначение профилактического лечения препаратами, имеющими высокий уровень доказательной эффективности при хронической мигрени.
2. **Краткая аннотация:** Апробировала МДФ с ТЭС для лечения ЛИГБ, проведен сравнительный анализа эффективности и безопасности разработанной методики. Выявлено, что за время проведения МДФ с ТЭС почти ежедневные головные боли сократились до одного дня или полностью купировались у 2/3 больных, полностью отказались от приема обезболивающих больше 50% больных. Установлено, что трехэтапная методика лечения ЛИГБ у половины пациентов сопровождалась достоверным сокращением дней с головной болью по сравнению с исходным периодом, снижением кратности приема обезболивающих средств. По сравнению с двухэтапной методикой (без проведения МДФ с ТЭС) лечение ЛИГБ применение трехэтапной обеспечивает достоверно большее сокращение дней с головной болью, кратности приема обезболивающих средств. Определено, что МДФ с ТЭС хорошо переносится больными и имеет небольшое количество нежелательных явлений.
3. **Эффект от внедрения:** Расширение представлений о возможностях повышения эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли
4. **Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения №1 клиники неврологии НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с 2018/2020г.
5. **Форма внедрения:** обследование и лечение пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью; обучение клинических ординаторов, врачей.
6. **Название темы:** «Распространенность и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях»

**Автор:** Ваганова Юлия Сергеевна, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Руководитель подразделения – базы внедрения:**

заведующий неврологическим отделением №2  
клиники неврологии НИИ неврологии  
ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.



/Яковлев А.А./

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по лечебной работе  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
И.П. Павлова Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Гриценко О.А.

«10» июля 2020 г.

**АКТ  
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ  
ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

- Наименование предложения:** Применение трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) у пациентов с хронической мигренью: проведение разъяснительной беседы с пациентом о необходимости существенного снижения или полного отказа от приема обезболивающих средств, выполнение мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (МДФ с ТЭС) в стационарных условиях, назначение профилактического лечения препаратами, имеющими высокий уровень доказательной эффективности при хронической мигрени.
- Краткая аннотация:** Апробирована МДФ с ТЭС для лечения ЛИГБ, проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной методики. Выявлено, что за время проведения МДФ с ТЭС почти ежедневные головные боли сократились до одного дня или полностью купировались у 2/3 больных, полностью отказались от приема обезболивающих больше 50% больных. Установлено, что трехэтапная методика лечения ЛИГБ у половины пациентов сопровождалась достоверным сокращением дней с головной болью по сравнению с исходным периодом, снижением кратности приема обезболивающих средств. По сравнению с двухэтапной методикой (без проведения МДФ с ТЭС) лечения ЛИГБ применение трехэтапной обеспечивает достоверно большее сокращение дней с головной болью, кратности приема обезболивающих средств. Определено, что МДФ с ТЭС хорошо переносится больными и имеет небольшое количество нежелательных явлений.
- Эффект от внедрения:** Расширение представлений о возможностях повышения эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли
- Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в учебно-методическую работу кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с 2018/2020 г.
- Форма внедрения:** обучение студентов и клинических ординаторов.
- Название темы:** «Распространенность и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях»

**Автор:** Ваганова Юлиана Сергеевна, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Руководитель подразделения - базы внедрения:**  
заведующий кафедрой неврологии  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
Минздрава России  
д.м.н., профессор, академик РАН



/Скоромец А.А./



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по лечебной работе  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
И.П. Павлова Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Гриненко О.А.

«21» января 2020 г.

**АКТ  
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ  
ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

- Наименование предложения:** Применение трехэтапной методики лечения лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) у пациентов с хронической мигренью: проведение разъяснительной беседы с пациентом о необходимости существенного снижения или полного отказа от приема обезболивающих средств, выполнение мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией (МДФ с ТЭС) в стационарных условиях, назначение профилактического лечения препаратами, имеющими высокий уровень доказательной эффективности при хронической мигрени.
- Краткая аннотация:** Апробирована МДФ с ТЭС для лечения ЛИГБ, проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной методики. Выявлено, что за время проведения МДФ с ТЭС почти ежедневные головные боли сократились до одного дня или полностью купировались у 2/3 больных, полностью отказались от приема обезболивающих больше 50% больных. Установлено, что трехэтапная методика лечения ЛИГБ у половины пациентов сопровождалась достоверным сокращением дней с головной болью по сравнению с исходным периодом, снижением краткости приема обезболивающих средств. По сравнению с двухэтапной методикой (без проведения МДФ с ТЭС) лечение ЛИГБ применение трехэтапной обеспечивает достоверно большее сокращение дней с головной болью, краткости приема обезболивающих средств. Определено, что МДФ с ТЭС хорошо переносится больными и имеет небольшое количество нежелательных явлений.
- Эффект от внедрения:** Расширение представлений о возможностях повышения эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли
- Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения №1 клиники неврологии НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с 2018/2020г.
- Форма внедрения:** обследование и лечение пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью; обучение клинических ординаторов, врачей.
- Название темы:** «Распространенность и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях»

**Автор:** Ваганова Юлиана Сергеевна, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Руководитель подразделения, в котором внедрения:**  
заведующий неврологическим отделением №1  
клиники неврологии НИИ неврологии  
ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
И.П. Павлова Минздрава России

/Гатовчиков А.А./