

На правах рукописи



Гузий Елена Александровна

**Факторы риска формирования и рецидивирования
лекарственно-индуцированной головной боли**

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Официальные оппоненты:

Екушева Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра нервных болезней и нейрореабилитации, заведующий кафедрой

Шаров Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» февраля 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24

доктор медицинских наук



Толмачева Виолетта Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лекарственно-индуцированная головная боль – вторичный тип цефалгии, возникающий при наличии 15 и более дней с головной болью в месяц, который развивается у пациентов с наличием головной боли исходно и чертами злоупотребления анальгетиков для купирования приступа, при этом частота избыточного приема составляет 10 и более дней в месяц для комбинированных препаратов, триптанов, эрготамина и опиоидных анальгетиков, 15 и более дней в месяц для нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или простых анальгетиков. Предполагаемая распространенность лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) среди взрослых варьируется от 0,5% до 7,2% (медиана 1-2%) в зависимости от страны, характера исследуемой выборки, методов и качества проведенных исследований [Aaseth K., 2008; Jonsson P., 2011; Straube A., 2010; Westergaard M. L., 2014]. В специализированных центрах головной боли доля пациентов с ЛИГБ среди пациентов с хронической головной болью составляет около 70% [Чечет Е.А., 2015; Kristoffersen E. S., 2014]. Согласно современным исследованиям, 80% головной боли в структуре ЛИГБ занимает мигрень [Табеева Г.Р., 2022; Find N.L., 2016]. Интересным остается факт, что данный тип головной боли развивается у пациентов исключительно при злоупотреблении анальгетиками по поводу головной боли и не развивается у этих же пациентов, если они используют обезболивающие препараты по другим причинам [Bahra A., 2003], что свидетельствует о специфичной патофизиологии ЛИГБ, а также доказывает, что чрезмерное употребление обезболивающих и ЛИГБ являются различными состояниями [Lance F., 1988].

Лекарственно-индуцированная головная боль – заболевание с большим бременем, так как его наличие влияет на увеличение расходов системы здравоохранения на лечение, на выраженное снижение качества жизни пациентов, в том числе из-за обесценивания и непонимания окружающими состояния, на возникновение некоторых заболеваний из-за чрезмерного приема анальгетиков, а также на потерю производительности труда из-за абсентеизма и презентеизма [Chen P.K., 2019; De Dhaem O.B., 2022; Diener H.C., 2004; Kristoffersen E.S., 2018; Martelletti P., 2021; Shimizu T., 2021; Parikh S.K., 2019; Linde M., 2012]. Известно, что пациенты с ЛИГБ чаще имеют эмоциональные расстройства (разные формы тревоги, инсомнию, обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), депрессивный эпизод, черты зависимости от других веществ и лекарств), наличие ЛИГБ у родственников, повышенный индекс массы тела (ИМТ), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или сопутствующие болевые синдромы, дисфункцию височно-нижнечелюстной области, исходно более тяжелое течение головной боли, нерациональное купирование приступов, гиподинамию и низкий уровень дохода. Также известно, что заболевание чаще возникает у женщин [Гузий Е.А.,

2024; Aaseth K., 2008; Ashina S., 2023; Ashina M., 2021; Bendtsen L., 2014; Bigal M.E., 2003; Bigal M.E., 2008; Bizzarri P., 2024; Burch R.C., 2019; Cevoli S., 2009; Cupini L.M., 2009; Da Silva A.N., 2014; Diener H.C., 2014; Florencio L.L., 2017; Hagen K., 2012; He Z., 2015; Karakurum B., 2004; Lake III A. E., 2006; Radat F., 2008; Recober A., 2000; Rosignoli C., 2022; Scotton W.J., 2019; Straube A., 2010; Westergaard M. L., 2014]. При ЛИГБ изменяются не только характеристики паттерна боли, но и функциональные особенности некоторых участков головного мозга, часть из которых по мере стабилизации состояния восстанавливают первичную структуру (например, таламус, передняя поясная извилина и др.), а часть – нет (например, орбитофронтальная кора), что свидетельствует об исходном наличии факторов, предрасполагающих пациентов к формированию и рецидивированию ЛИГБ [Fumal A., 2006; Schwedt T. J., 2017].

Лечение ЛИГБ включает в себя и немедикаментозную терапию, и медикаментозную. К первым относятся такие способы, как повышение осведомленности населения и врачей о рисках избыточного приема анальгетиков, повышение мотивации пациента и постановка реалистичных целей, модификация образа жизни, выявление и элиминация триггеров, психотерапию, использование биологической обратной связи (БОС-терапии) или нейростимуляции и некоторые другие [Andrasik F., 200.; Chen P. K., 2019; Grazzi L., 2002; Grazzi L., 2009; Powers S.W., 2013; Holroyd K.A., 2020; Toerien M., 2013]. К медикаментозной терапии относят детоксикацию и возможное «сглаживание» так называемой «рикошетной» ГБ во время периода детоксикации [Boes C. J., 2006; Sheftell F. D., 2004; Taghdiri F., 2015; Schwartz T.H., 2002], обучение правильному купированию приступов, подбор препаратов для профилактики первичного типа боли у пациентов с ЛИГБ, а также коррекцию сопутствующих жалоб и коморбидных заболеваний.

Для профилактической терапии ЛИГБ на фоне хронической мигрени могут использоваться моноклональные антитела (МАТ) к кальцитонин-ген-родственному пептиду (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [Азимова Ю.Э., 2024; Сергеев А.В., 2022; Schiano di Cola F., 2023; Charles A.C., 2024; Lampl C., 2023; Scuteri D., 2019; Tepper S.J., 2019; Tepper S.J., 2021; Vikelis M., 2023], ботулинотерапия [Артеменко А.Р., 2023; Истомина Е.В., 2013; Aurora S. K., 2010; Becker W. J., 2023; Blumenfeld A., 2010; Diener H.C., 2010; Dodick D.W., 2010; Sanz A.C., 2018; Silberstein S.D., 2013], топирамат [Raffaelli B., 2023; Diener H.C., 2007] либо другие таблетированные препараты для стандартной профилактической терапии мигрени или их комбинация [Santiago M.D.S., 2014; Diener H.C., 2020; Sarchielli P., 2014]. В краткосрочной перспективе прогноз для пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) обычно благоприятный. Значительное количество пациентов (от 66% до 100%) демонстрируют исчезновение симптомов ЛИГБ в течение двух месяцев после прекращения приема вызвавших ее препаратов, а через год этот показатель составляет 60-83%, особенно при применении

профилактического лечения. Однако рецидив ЛИГБ может возникнуть у 10-40% пациентов в течение пяти лет после отмены препарата [Chiang С.С., 2016]. Первый год после отмены считается критически важным для прогнозирования долгосрочного успеха терапии, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом в этот период [Вое М. G., 2017; Zidverc-Trajkovic J. J., 2018].

Известные факторы риска рецидива ЛИГБ включают в себя сочетание мигрени и головных болей напряжения (ГБН), наличие опиоидов в структуре злоупотребления, более длительный стаж злоупотребления, наличие прошлых попыток отмены «виновного» препарата, отсутствие улучшения после 2 месяцев от старта терапии, курение и употребление алкоголя, плохое качество сна, наличие хронического болевого синдрома иных локализаций [Гузий Е.А., 2024; Вое М.Г., 2017; Grazi L., 2008; Zidverc-Trajkovic J. J., 2018; Katsarava Z., 2005; Sances G., 2010]. Также известно, что чрезмерное употребление триптана имеет более низкую частоту рецидивов, в то время как прием комбинированных анальгетиков (в том числе, комбинация разных препаратов) и опиоидов – более высокую [Suhr В., 1999]. Другие факторы риска рецидива ЛИГБ на данный момент недостаточно изучены.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на имеющиеся многочисленные данные, до сих пор не установлена четкая связь между злоупотреблением анальгетиками и хронизацией головной боли. Неясно, является ли злоупотребление причиной перехода головной боли в хроническую форму или следствием уже существующей хронической боли. Это подчеркивает сложность проблемы и необходимость дальнейших исследований [Diener Н.С., 2019; Diener Н.С., 2020]. В ходе анализа научно-медицинской литературы выявлены общепринятые факторы хронизации, характерные для различных типов головной боли; однако, данные о факторах, оказывающих протективное действие на пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, в отношении развития лекарственно-индуцированной головной боли, отсутствуют. Также плохо изучены факторы риска рецидивирования ЛИГБ после успешного ее лечения.

Помимо этого, в имеющихся клинических исследованиях также до сих пор существуют нерешенные вопросы относительно лечения пациентов с ЛИГБ, в том числе о необходимости проведения детоксикации. Согласно одним данным, при использовании, например, МАТ проведение детоксикации необоснованно [Pensato U., 2022; Cevoli S., 2017; de Goffau M.J., 2017], согласно другим – проведенная детоксикация улучшает прогноз [Сергеев А.В., 2024; Kaltseis K., 2022].

Все вышесказанное подчеркивает необходимость проведения дальнейшего исследования проблемы лекарственно-индуцированной головной боли и подчеркивает ее актуальность в настоящее время.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является выявление факторов риска чрезмерного потребления симптоматических средств для лечения головной боли и рецидивирования ЛИГБ при успешном ее лечении. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить особенности пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием ЛИГБ, а также определить возможные факторы риска формирования ЛИГБ.
2. Оценить эффективность терапии ЛИГБ.
3. Выявить факторы-предикторы рецидива ЛИГБ после успешного ее лечения.
4. Разработать алгоритм персонализированных программ ведения пациентов с высоким риском формирования ЛИГБ.

Научная новизна

1. Помимо широко известных факторов риска формирования ЛИГБ на фоне ХМ выявлено, что данная группа пациентов имеет исходно более тяжелое течение цефалгии, а также некоторые личностные характеристики: склонность к импульсивному поведению и алекситимии.

2. Комплексный вариант нефармакологического и фармакологического лечения ЛИГБ с обязательным применением детоксикации эффективен не только в отношении головной боли и снижения потребления анальгетиков, но и в уменьшении степени выраженности сопутствующих психоэмоциональных нарушений.

3. Комбинированный вариант традиционной пероральной профилактической терапии более предпочтителен, чем монотерапия, в случаях, когда невозможно начать лечение инъекционными способами.

4. Факторы риска рецидивирования ЛИГБ после успешного лечения включают в себя: повышенный уровень алекситимии, катастрофизации боли, большее число дней с приемом комбинированных анальгетиков, большую кратность приема анальгетика в сутки, исходно большой стаж злоупотребления симптоматическими препаратами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ клинико-психологических характеристик пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ показал, что формирование злоупотребления симптоматическими препаратами и ЛИГБ связано с поздней диагностикой мигрени и ЛИГБ, с исходно выраженной степенью тяжести

цефалгии, наличием неуспешных попыток получения профилактической терапии и детоксикации в прошлом, низкого уровня приверженности к терапии, а также среднего уровня образования и вредных привычек. Показано, что пациенты с ХМ характеризуются наличием психоэмоциональных расстройств и снижением когнитивных функций, тяжесть которых усиливается по мере усугубления цефалгии и формирования ЛИГБ. Выявлено, что на фоне терапии происходит улучшение в отношении как головной боли, так и сопутствующей патологии, однако в меньшей степени при наличии ЛИГБ. Также показано, что у пациентов с ЛИГБ неизменно высокими остаются склонность к импульсивному поведению и алекситимии, что свидетельствует об определенных исходных чертах личности и характера, которые могут предрасполагать к формированию ЛИГБ. Установлено, что, во-первых, проведенная детоксикация в данной группе пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ, во-вторых, комплексный подход терапии ЛИГБ статистически значимо улучшают прогноз и минимизируют риск рецидива. Показано, что предикторами рецидива избыточного приема анальгетиков и формирования ЛИГБ после успешного лечения включают в себя: повышенный уровень алекситимии, катастрофизации боли, большее число дней с приемом комбинированных анальгетиков, большую кратность приема анальгетика в сутки, исходно больший стаж злоупотребления симптоматическими препаратами.

Методология и методы исследования

В основу настоящей работы положено проспективное когортное исследование, в которое были включены 218 пациентов. Из них 101 пациент составили группу 1 (хроническая мигрень), а 117 пациентов — группу 2 (лекарственно-индуцированная головная боль на фоне хронической мигрени). Для решения поставленных задач применялся комплекс клинических и психометрических методов. Пациентам проводилось клиническое, неврологическое исследование и анкетирование. 43 пациентам из группы 1 (42,6%) и 64 пациентам группы 2 (54,7%) дополнительно было рекомендовано в обязательном порядке пройти консультацию психиатра для уточнения диагноза и согласования лечения. Всем 218 пациентам рекомендовалась индивидуальная или групповая психотерапия.

Данное исследование было проведено в строгом соответствии с принципами доказательной медицины и этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, касающейся научных исследований с участием людей, включая правки от 2013 года. Кроме того, работа отвечает требованиям утвержденного приказа Минздрава РФ от 19.06.2003 года №266 «Правила клинической практики в Российской Федерации».

Личный вклад автора

Разработка методологической основы и дизайна исследования выполнена автором в сотрудничестве с научным руководителем. Личный вклад автора включает: формирование клинических групп в соответствии с критериями включения/исключения, проведение полного клинического обследования и назначение терапии, выполнение психометрического тестирования, динамическое наблюдение за пациентами на всех этапах работы, а также коррекцию схем медикаментозного лечения при наличии клинических показаний. Сформировав базу данных с результатами анкетирования и клиническими данными, автор самостоятельно проводила их статистический анализ, на основе промежуточных результатов подготовила научные публикации и доклады для конференций.

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются при проведении лекций, семинаров и практических занятий с различными категориями обучающихся и медицинскими специалистами, включая клинических ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих профессиональную переподготовку на кафедре на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в лечебном процессе Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет).

Положения, выносимые на защиту

1. Формированию ЛИГБ на фоне хронической мигрени способствуют поздняя диагностика заболевания, исходно выраженная степень тяжести цефалгии, наличие неуспешных попыток получения профилактической терапии и детоксикации в прошлом, низкий уровень приверженности к терапии, а также наличие среднего уровня образования и вредных привычек.
2. Тяжесть сопутствующих психоэмоциональных нарушений и снижения когнитивных функций находятся в прямой зависимости от цефалгии, однако некоторые личностные особенности (склонность к импульсивному поведению) и расстройства эмоционального интеллекта (алекситимия) остаются неизменными в ходе терапии ЛИГБ на фоне ХМ и также являются факторами риска формирования и рецидивирования.
3. Комплексный подход терапии ЛИГБ с применением образовательных сессий, рациональной фармакотерапии, включающей проведение детоксикации, психообразования, обучения техникам осознанности, коррекции сопутствующих психоэмоциональных нарушений

и болевой формы ДВНЧО, контрольных визитов через 3 и 6 месяцев статистически значимо улучшает прогноз и минимизирует риск рецидива.

4. При невозможности использовать инъекционные методы лечения (моноклональные антитела, ботулинотерапию) или их неэффективности в монотерапии, вариант комбинированной терапии, в том числе нескольких пероральных препаратов различных классов, является рациональной стратегией.

5. К факторам риска рецидива избыточного приема анальгетиков и формирования ЛИГБ относят: исходное большее число дней с приемом анальгетика, большее количество приемов анальгетика в сутки, наличие склонности к алекситимии и катастрофизации боли, а также большая длительность злоупотребления (абузуса).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 15 (Неврология болевых синдромов. Этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов), 20 (Лечение неврологических больных. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, и ассоциированных с ними заболеваний (коморбидных пациентов), изучение механизмов действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения заболеваний нервной системы, переносимость и безопасность лечения и реабилитации неврологических больных, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, изучение лекарственных взаимодействий при лечении заболеваний нервной системы, организация лечебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы).

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность полученных данных обеспечивается репрезентативностью выборочных совокупностей, их соответствием целевым установкам работы, а также процедурой верификации исходных данных. Обработка информации осуществлялась с привлечением апробированных статистических методик, адекватных поставленным исследовательским задачам. Сформулированные выводы и предложения вытекают из логики проведенного анализа и находятся в полном соответствии с целью работы. Каждый из результатов имеет надежное научное обоснование.

Материалы диссертации доложены на конференциях: Ежегодная Всероссийская конференция «Головные боли в клинической практике», г. Москва, 30-31 мая 2022; XIII

Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain («Управляй болью»), конкурс молодых ученых, г. Москва, 4-6 ноября 2022; I сессия молодых ученых «Превентивная персонализированная неврология», г. Москва, 9 декабря 2022; VII Всероссийская (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее Нейронаук», г. Казань, 14 февраля 2023; IX Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед», г. Нижний Новгород, 15–17 марта 2023 г (сборник тезисов, стр. 323); Коморбидные расстройства в неврологии, г. Москва, 12 апреля 2023; Ежегодная Всероссийская конференция Российского общества по изучению головной боли «Головная боль и головокружение в клинической практике», г. Москва, 25-26 апреля 2023; VIII Всероссийская (с международным участием) Конференция молодых ученых «Будущее нейронаук» 11 марта 2024 года, Казань.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции с международным участием «ВолгаМед», (Нижний Новгород, 15–17 марта 2023 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 машинописных страницах, включает введение, главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, приложения и список литературы, включающий 250 источников, в том числе отечественных – 31, иностранных – 219, содержит 28 таблиц и 7 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и материалы исследования

В исследование были включены 218 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Клинику Нервных Болезней им. А.Я. Кожевникова за период с сентября 2021 года по январь 2024 года, соответствующих диагнозу «Хроническая мигрень» (G43.0, G43.1, G43.3), и/или имеющих злоупотребление симптоматическими препаратами для купирования головной

боли и соответствующих диагнозу лекарственно-индуцированной головной боли на фоне хронической мигрени (G44.4). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли (МКГБ) 3-го пересмотра от 2018 года.

В исследование включались пациенты от 18 лет до 70 лет, которые соответствовали критериям МКГБ, а также имели желание и возможность соблюдать рекомендации по лечению, проводимому в рамках исследовательской работы. В исследование не включались пациенты, у которых выявлялся хотя бы один из следующих критериев: возраст до 18 и более 70 лет; наличие тяжелой соматической или психиатрической патологии в стадии декомпенсации или выраженных когнитивных нарушений, препятствующих проведению исследования. Досрочно из исследования исключались пациенты, у которых в ходе проведения исследования выявлялся хотя бы один из перечисленных критериев исключения, а также по личному желанию не продолжать участие.

После включения пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 группа включала 101 пациента с хронической мигренью (ХМ), из которых 81 были женщинами (80,2%) со средним возрастом 31 год (Q1-Q3: 26-39) и 20 – мужчинами (19,8%) со средним возрастом 35 лет (Q1-Q3: 29-41);

- 2 группа включала 117 пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ), развившейся на фоне ХМ, из которых 80 были женщинами (68,4%) со средним возрастом 41 год (Q1-Q3: 31-49) и 37 – мужчинами (31,6%) со средним возрастом 42 года (Q1-Q3: 32-47).

Все участники исследования подписали информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной локальным комитетом по этике Сеченовского Университета.

Методы исследования

1. Проводился детальный сбор жалоб и анамнеза головной боли.
2. Проводился подробный сбор анамнеза жизни, включая вопросы об уровне образования (среднее или высшее), о наличии вредных привычек в настоящем и прошлом (курение, алкоголь, злоупотребление другими ПАВ) и хронических заболеваний.
3. Оценивался неврологический статус, проводилась пальпация височных и жевательных мышц, оценка состояния ротовой полости для выявления бруксизма как фактора, поддерживающего и усугубляющего интенсивность и частоту боли.
4. В работе с пациентами использовались следующие шкалы и опросники на момент первичного обращения, а также через $9 \pm 1,4$ месяцев после начала терапии:
 - для оценки интенсивности головной боли использовалась: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (Williamson A. et al., 2005); оценивались индекс влияния головной боли согласно

шкале HIT-6 (Rendas-Baum R. et al., 2014), влияние мигрени на повседневную активность согласно опроснику MIDAS (Bigal M.E. et al., 2003), время, потерянное из-за головной боли, согласно индексу HALT (Ayzenberg I. et al., 2015), приверженность к терапии согласно опроснику MMAS-8 (Лукина Ю.В. и др., 2016), а также качество купирования приступа головной боли согласно опроснику mTOQ-5 (Lipton R.B. et al., 2009);

- для оценки клинико-психологического статуса использовались: шкала катастрофизации боли PCS (Радчикова Н.П. и др., 2020), шкала тревоги Спилберга–Ханина (Guillén-Riquelme A. et al., 2014), опросник для самодиагностики депрессии PHQ-9 (Золотарева А.А., 2023), шкала TAS-26 для выявления алекситимии (Taylor G.J. et al., 1988), шкала Барратта BIS-11 для оценки импульсивности (Ениколопов С.Н. и др., 2015), Лидский опросник зависимости LDQ (Galecki J.M. et al., 2016), а также проводился скрининг на выявление снижения когнитивных функций по тесту SAGE (Scharre D.W. et al., 2014).

Методы лечения

Все включенные в исследование пациентов получали комплексную терапию, включающую в себя образовательную беседу в течение 60-90 минут о природе диагноза, рисках избыточного приема анальгетиков, вариантах профилактической терапии, целесообразности ведения дневника головной боли, а также о предполагаемом прогнозе, нефармакологическое лечение (психотерапия, обучение навыкам осознанности), фармакологическое лечение хронической мигрени (таблица 1) и сопутствующих нарушений, детоксикацию в группе 2 (пациенты с ЛИГБ на фоне ХМ), при наличии показаний рекомендовались консультации смежных специалистов (психиатра, психотерапевта). Выбор средства для профилактики в обеих группах основывался на основании действующих клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации (Азимова Ю.Э. и др., 2022), данных европейских гайдлайнов (Ashina S. et al., 2023; Diener H.C. et al., 2020), с учетом сопутствующих жалоб и заболеваний, наличии противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальной и экономической составляющей. Как правило, комбинированная терапия получалась у пациентов при оценке эффекта через 3 месяца. В случае невозможности приема среднетерапевтической дозы, а также в случае недостаточного эффекта вышеуказанные методы лечения комбинировались между собой. Чаще всего дополнительно назначались препараты из группы бета-блокаторов (анаприлин от 80 мг, метопролол от 100 мг), реже – кандесартан 8-16 мг и amitриптилин до 25 мг.

Таблица 1 – Фармакологические методы лечения включенных в исследование пациентов

Вид терапии	Группа 1	Группа 2
	Количество пациентов (%)	Количество пациентов (%)
Моноклональные антитела против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг/мес)	26 (25,7%)	33 (28,2%)
Ботулинотерапия 155-195 Ед (релатокс)	22 (21,8%)	21 (17,9%)
Топирамат от 100 мг в сутки	14 (13,9%)	16 (13,7%)
Венлафаксин от 150 мг в сутки	16 (15,8%)	21 (17,9%)
Комбинированный вариант терапии	23 (22,8%)	26 (22,2%)

Все включенные в исследование пациенты после назначения терапии в обязательном порядке оценивались через 3 месяца после начала приема терапевтической дозы препарата (через 6 месяцев при использовании ботулинотерапии) для оценки эффективности в сокращении количества дней в месяц и интенсивности головной боли, переносимости и возможной коррекции.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, 26 версия (разработчик – IBM Corporation, США).

С учетом того, что было выявлено, что полученные нами данные имеют ненормальное распределение, в работе использовались методы непараметрической статистики. Для описания данных использовали значение медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для анализа количественных данных использовался критерий Манна-Уитни, если переменная была бинарной, и критерий Краскела-Уоллиса, если переменная имела больше двух значений. Для анализа номинальных данных, в том числе подсчета отношения шансов (ОШ) использовался анализ таблиц сопряженности. Сравнение связанных совокупностей (анализ «до-после») с учетом 2х этапов сравнения и ненормального распределения проводилось с использованием критерия Уилкоксона. Для оценки корреляционной связи между количественными показателями, описания ее направления, силы (тесноты), статистической значимости использовали коэффициент Спирмена (ρ). Тесноту связи в данном случае определяли с помощью шкалы Чеддока. Для выявления вероятности исхода от количественных и категориальных показателей использовался метод бинарной логистической регрессии. Также с помощью этого метода мы могли определить чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность модели. При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка формирования ЛИГБ

В первой группе (101 пациент с ХМ) диагноз мигрени до госпитализации был поставлен 62 людям (61,4%), во второй группе (117 пациентов с ХМ и ЛИГБ) знали о наличии мигрени у себя 41 человек (35%), из них только 23 человека (19,7%) знали о наличии дополнительно лекарственно-индуцированной головной боли. Медиана длительности наличия мигрени от дебюта до постановки диагноза в 1 группе составила – 4 года (Q1-Q3: 3-8), во второй группе – 7 лет (Q1-Q3: 4-9), длительность злоупотребления анальгетиками для купирования головной боли у пациентов второй группы – 7 месяцев (Q1-Q3: 6-11). Чаще всего пациенты этих групп наблюдались ранее со следующими диагнозами или их сочетанием: сосудистая головная боль (72 человека, 33%), цервикокраниалгия (63 человека, 28,9%), вегето-сосудистая дистония (ВСД) с цефалгией (40 человек, 18,3%), головная боль напряженного типа (24 человека, 11%). Полученные данные свидетельствуют о том, что по-прежнему существует низкий уровень догоспитальной диагностики как мигрени, так и лекарственно-индуцированной головной боли.

Согласно полученным данным в нашем исследовании, видна статистически значимая разница между пациентами с ХМ с наличием или отсутствием ЛИГБ. Во-первых, пациенты с ХМ без ЛИГБ (группа 1) имели статистически значимо меньшие возраст ($p=0,021$) и стаж головной боли от дебюта до постановки диагноза «мигрень» ($p=0,004$), меньшее количество предыдущих попыток получения профилактической терапии ($p=0,029$), более высокий уровень образования ($p=0,002$), меньшую представленность наличия вредных привычек (курения, употребления алкоголя или других ПАВ) ($p=0,004$). Это может свидетельствовать о том, что пациенты с ЛИГБ на фоне ХМ имеют больший опыт обращаемости к врачам, более тяжелое исходное течение заболевания, а также это может свидетельствовать и подтверждать данные прошлых исследований, показывающих, что у людей с ЛИГБ есть общие черты с людьми с зависимостями от других веществ. Несмотря на то, что повышенный ИМТ является фактором риска не только хронизации мигрени, но и возникновения ЛИГБ согласно данным международных исследований, мы не увидели статистически значимых различий среди пациентов с ХМ с наличием или отсутствием ЛИГБ ($p=0,27$).

Анализ оценки базовых данных опросников, оценивающих тяжесть головной боли, в двух группах выявил следующие статистически значимые различия: пациенты с ЛИГБ (группа 2) имеют статистически значимо худшую приверженность к терапии согласно шкале MMAS-8 ($p=0,034$), более сильное влияние мигрени на ограничения повседневной активности по шкалам MIDAS ($p=0,001$), HALT ($p=0,002$) и HIT-6 ($p=0,003$), худшее купирование острого приступа мигрени (шкала mTOQ-5; $p=0,032$). При оценке тех же данных в группах через $9\pm 1,4$ месяцев

после начала терапии установлено, что в обеих группах наблюдается положительная динамика, однако более четкий положительный ответ виден в группе пациентов без ЛИГБ (группа 1).

Анализ различий клинико-психологического статуса у пациентов, имеющих хроническую мигрень, с наличием или отсутствием ЛИГБ, выявлено, что наличие у пациентов ЛИГБ (группа 2) статистически значимо ассоциировано с более тяжелыми проявлениями психоэмоциональных расстройств по шкалам катастрофизации ($p < 0,001$), ситуативной тревожности ($p = 0,048$), депрессии ($p = 0,002$), склонности к импульсивному поведению ($p = 0,037$), алекситимии ($p = 0,021$), зависимости от анальгетиков ($p = 0,001$). При оценке когнитивных функций, напротив, большее количество баллов, а следовательно, и лучший показатель, статистически значимо чаще встречался у пациентов без ЛИГБ (группа 1) ($p = 0,036$). Данные представлены в таблице 2.

В связи с широкой представленностью психиатрической коморбидности 43 пациентам группы 1 (42,6%) и 64 пациентам группы 2 (54,7%) в связи с наличием показаний было рекомендовано в обязательном порядке пройти консультацию психиатра для уточнения диагноза и согласования лечения, всем 218 пациентам рекомендовалось подобрать психотерапевта для обучения навыкам КПТ, осознанности, стресс-менеджмента или для прохождения психотерапии в наиболее подходящем в конкретном случае варианте. В результате посещения психиатра пациенты имели следующие диагнозы или их сочетание: 51 человек (47,7%) – генерализованное тревожное расстройство, 42 человека (39,3%) – монополярную депрессию, 34 человека (31,8%) – синдром дефицита внимания и гиперактивности, 14 человек (13,1%) – биполярное расстройство 2 типа, 12 человек (11,2%) – обсессивно-компульсивное расстройство. Данные пациенты продолжили дополнительно наблюдаться у психиатра, получать психофармакотерапию с положительным ответом.

При оценке данных шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние пациентов в группах через $9 \pm 1,4$ месяцев после начала терапии (таблица 2) установлено, что результаты нашего исследования также подтверждают данные международного проекта COMOESTAS: после курса терапии наблюдается значительное снижение показателей по шкалам тревоги, депрессии, катастрофизации боли, алекситимии и Лидскому опроснику зависимости. При этом более заметные положительные изменения во время лечения наблюдались у пациентов с ХМ без ЛИГБ по сравнению с ХМ с ЛИГБ. Единственные показатели, которые значимо не изменились во время терапии, — это уровень проявлений импульсивного поведения и алекситимии у пациентов с ХМ и ЛИГБ. Можно предположить, что у пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ наблюдается высокий исходный уровень предрасположенности к психоэмоциональным и поведенческим расстройствам, который проявляется и усиливается на фоне хронизации головной боли и злоупотребления обезболивающими. Кроме того, сочетание

низкого уровня самопознания и самооценки собственных чувств (черты алекситимии), в том числе болевых, а также тенденция к импульсивности и катастрофизации играют значительную роль в риске формирования и рецидива ЛИГБ. Это еще раз подчеркивает высокую степень взаимосвязи между ХМ, ЛИГБ и психоэмоциональными расстройствами, а также наличие определенных личностных особенностей у пациентов с повышенным уровнем потребления анальгетиков. С учетом полученных данных, мы также увидели явную связь между уровнем когнитивных функций и наличием ЛИГБ. У пациентов с ХМ без ЛИГБ исходно определяются статистически значимо лучшие показатели в ходе проверки когнитивных функций. На фоне лечения уровень когнитивных функций улучшается в обеих группах пропорционально улучшению головной боли, однако все же лучше показатели видны у пациентов без ЛИГБ. С одной стороны, это может быть связано с наличием субъективных когнитивных нарушений на фоне тревожных и депрессивных расстройств, а с другой, вероятно, избыток принимаемых обезболивающих может самостоятельно приводить к когнитивному ухудшению. В нашем исследовании показано, что это абсолютно обратимые нарушения.

Таблица 2 – Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние в зависимости от наличия или отсутствия ЛИГБ до и после лечения, (Me, Q1-Q3)

Параметр	Баллы по шкалам (Me, Q1-Q3)					
	До лечения			После (через 9±1,4 месяцев)		
	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p
PCS	27 (19-31)	39 (33-44)	<0,001*	17 (15-20)	27 (23-34)	<0,001*
PHQ-9	12 (9-16)	14 (11-18)	0,002*	2 (0-9)	7 (5-14)	0,001*
Шкала Спилберга–Ханина (личностная и ситуативная тревожность):						
ситуативная	43 (38-51)	45 (39-50)	0,048*	25 (22-34)	31 (29-48)	0,028*
личностная	44 (37-52)	44 (36-51)	0,051	24 (20-31)	30 (26-33)	0,042*
BIS-11	34 (33-42)	38 (35-47)	0,037*	32 (30-36)	38 (32-49)	0,041*
TAS-26	46 (43-59)	56 (48-62)	0,021*	37 (36-42)	56 (51-64)	0,005*
SAGE	20 (19-22)	18 (17-19)	0,036*	21 (20-22)	20 (19-22)	0,048*
LDQ	7 (6-11)	16 (14-17)	0,001*	3 (0-5)	7 (5-11)	0,001*
Примечание: * (здесь и далее) - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В ходе анализа ассоциаций психоэмоциональных характеристик с клиническими особенностями, в частности, частотой головной боли (количество дней с ГБ в месяц), с применением метода множественной линейной регрессии была обнаружена значимая связь между уровнем депрессии и частотой головной боли. Увеличение тяжести депрессии на 1 балл связано с увеличением количества дней с головной болью на 0,33 дня в месяц.

В ходе анализа ассоциаций тяжести избыточного приема обезболивающих препаратов у пациентов с ХМ и ЛИГБ (группа 1) с базовыми клинико-психологическими параметрами методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель, которая характеризовалась статистически значимой корреляционной связью слабой силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,37$; $p=0,001$). Согласно данной модели и в соответствии со значениями коэффициентов регрессии, увеличение уровня катастрофизации боли по шкале PCS на 1 балл соответствует увеличению тяжести зависимости от лекарственных средств по Лидскому опроснику в 0,14 раз, увеличение уровня ситуативной тревожности по шкале Спилберга-Ханина на 1 балл соответствует увеличению тяжести зависимости от лекарственных средств по Лидскому опроснику в 0,13 раз, улучшение когнитивных функций согласно шкале SAGE на 1 балл соответствует уменьшению тяжести зависимости от лекарственных средств по Лидскому опроснику в 0,75 раз.

В результате оценки влияния клинико-психологических параметров по вышеуказанным шкалам на кратность приема анальгетика в сутки у пациентов с ЛИГБ методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель, которая характеризовалась статистически значимой корреляционной связью умеренной силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,604$; $p<0,001$). В соответствии со значениями коэффициентов регрессии, увеличение уровня катастрофизации боли согласно опроснику PCS на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,06 раз, увеличение уровня депрессии согласно опроснику PHQ-9 на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,9 раз, увеличение уровня личностной тревожности согласно опроснику Спилберга-Ханина на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,02 раза. Полученные данные подтверждают биоповеденческую концепцию возникновения ЛИГБ. Эта гипотеза основывается на предположении о сочетании патогенетических механизмов, приводящих к хронизации первичных головных болей, чаще всего мигрени, с активацией тригемино-вазкулярной системы и психоэмоциональными расстройствами, а также личностными и поведенческими нарушениями.

В нашем исследовании все препараты первого выбора для профилактического лечения ХМ согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации оказались достоверно эффективны (таблица 3), в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ. Анализ полученных результатов выявил достаточно высокую частоту использования терапии МАТ к CGRP при ХМ в ходе цефалгологического приема ввиду удобства использования, скорости наступления ответа после первого введения, хорошего профиля переносимости, отсутствия взаимодействия с другими принимаемыми препаратами. Также в нашем исследовании впервые получены результаты, указывающие на высокую эффективность

применения комбинированного лечения ХМ с наличием и без ЛИГБ, когда по определенным причинам невозможно начать профилактику инъекционными способами либо когда это недостаточно эффективно. Худший ответ в обеих группах был при использовании топирамата, что можно объяснить, с одной стороны, его плохой переносимостью («мозговой туман», парестезии, реже - снижение веса) и, как следствие, невозможностью оттитровать до терапевтических значений, а с другой стороны, низкой назначаемостью ввиду исходно широкой представленности расстройств тревожного и депрессивного спектра у пациентов (и риск усиления на фоне терапии). В результате использования такого лечения нам удалось наглядно показать, что препаратами выбора в лечении ЛИГБ должны являться инъекционные методы (МАТ или ботулинотерапия), а при невозможности или неэффективности предпочтительнее будет использовать комбинацию нескольких профилактических препаратов, по сравнению с монотерапией. Достаточно яркую позитивную динамику в снижении количества дней с болью можно объяснить не только самим профилактическим действием конкретного препарата, но и проведенными образовательными сессиями, детоксикацией, грамотной коррекцией коморбидных психиатрических расстройств. Однако показано, что несмотря на проведение детоксикационной терапии и других комплексных профилактических мероприятий, более отчетливая положительная динамика все же наблюдается у пациентов, имеющих только хроническую мигрень без абзуса, что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ.

Таблица 3 – Сравнение снижения количества дней с головной болью в двух группах до и после лечения определенной группой препаратов (Me, Q1-Q3)

Количество дней с ГБ в месяц на двух этапах исследования (Me, Q1-Q3)					
Группа 1			Группа 2		
До	После	p	До	После	p
МАТ против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг в месяц)					
18 (15-21)	2 (0-4)	<0,001*	20 (19-23)	5 (3-6)	<0,001*
Ботулинотерапия 155-195 ЕД (релатокс)					
17 (15-18)	3 (1-4)	<0,001*	19 (17-22)	4 (3-7)	<0,001*
Комбинированный вариант терапии					
19 (16-22)	2 (0-3)	<0,001*	19 (17-20)	3 (2-5)	<0,001*
Топирамат от 100 мг/сут					
16 (15-19)	8 (6-10)	0,042*	20 (19-22)	11 (3-17)	0,005*
Венлафаксин от 150 мг/сут					
17 (15-18)	3 (1-4)	0,003*	19 (17-21)	4 (3-14)	0,002*

Оценка рецидивирования ЛИГБ

При сравнении наличия рецидива ЛИГБ после успешного лечения через $9 \pm 1,4$ месяцев от начала исследования в зависимости от возраста пациента на момент включения, анамнестических данных в виде уровня образования, наличия вредных привычек и уровня ИМТ установлено, что пациенты с наличием рецидива ЛИГБ после успешного лечения статистически значимо чаще имели средний уровень образования ($p=0,001$), в качестве вредных привычек имели курение ($p=0,001$), употребление алкоголя ($p=0,003$) и других ПАВ ($p=0,031$), а также имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) ($p<0,001$). Возраст не имел статистически значимой ассоциации с риском рецидива ЛИГБ ($p=0,343$).

При оценке влияния исходных базовых клинических показателей на риск возобновления избыточного применения анальгетиков и рецидива ЛИГБ выявлено, что пациенты с рецидивом ЛИГБ статистически значимо чаще имели большее количество не только дней с головной болью исходно ($p<0,001$), дней с приемом НПВС ($p=0,001$), комбинированного препарата ($p=0,001$) и триптана ($p=0,001$), но и большее число приема анальгетика (доз) в сутки ($p<0,001$). Также были выявлены статистически значимые ассоциации между более высокой длительностью мигрени и злоупотребления симптоматическими препаратами исходно и риском развития рецидива ЛИГБ ($p=0,034$ и $p=0,003$, соответственно). При проведении анализа анамнестических данных было выявлено, что прошлый отрицательный опыт превентивного лечения мигрени (вне зависимости от класса препаратов) и «детоксикационной» терапии значимо ассоциированы с высоким риском рецидива ЛИГБ при последующих вариантах лечения ($p<0,001$).

При оценке ассоциаций между исходными тяжестью мигрени, приверженности к терапии, эффективностью купирования приступа цефалгии, а также развитием рецидива ЛИГБ установлено, что рецидив ЛИГБ статистически значимо ассоциирован с неоптимальным купированием приступа мигрени (шкала mTOQ-5; $p<0,001$), а также с более тяжелым исходным влиянием мигрени на качество жизни и повседневную активность по шкалам MIDAS ($p=0,002$) и НГТ-6 ($p=0,001$). Приверженность к терапии не являлась статистически значимо различной в двух группах пациентов ($p=0,465$). Полученные результаты могут указывать на связь изначально более тяжелого течения ХМ и ЛИГБ с повышенным риском неблагоприятного прогноза и рецидива ЛИГБ. Установлено, что в группе пациентов с рецидивом избыточного приема анальгетиков, исходно отмечалось более выраженное ограничение повседневной активности и качества жизни по причине головной боли. Кроме того, низкая эффективность купирования приступа головной боли является одним из важнейших факторов возврата к частому и избыточному приёму анальгетиков. Таким образом, тяжелое течение первичной

формы ГБ, в нашем исследовании – хронической мигрени, на фоне которой развивается ЛИГБ, может быть одним из ключевых предикторов низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ.

При сравнении пациентов с наличием или отсутствием рецидива ЛИГБ выявлены статистически значимые ассоциации между исходными более высокими показателями депрессии согласно опроснику PHQ-9 ($p < 0,001$), катастрофизации боли согласно шкале PCS ($p < 0,001$), личностной и ситуативной тревожности согласно шкале Спилберга-Ханина ($p = 0,001$), проявлений алекситимии ($p = 0,026$) и склонности к импульсивному поведению ($p = 0,027$) в группе с наличием рецидива. Не было получено статистически значимых ассоциаций между исходным уровнем когнитивных функций ($p = 0,088$), а также черт зависимости от обезболивающих ($p = 0,054$) и наличием рецидива ЛИГБ после успешного лечения. Тем самым мы показали, что высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности – алекситимии и импульсивного поведения, является достоверным фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии.

Нами была установлена статистически значимая ассоциация между риском развития ЛИГБ через $9 \pm 1,4$ месяцев наблюдения и вариантами профилактического лечения ХМ ($p = 0,009$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,337$). Значимо низкий риск возобновления избыточного приема анальгетиков отмечался в группе пациентов, получавших МАТ к CGRP, ботулинотерапию или комбинированное лечение. При этом монотерапия ХМ с использованием топирамата или венлафаксина была связана с повышением риска неблагоприятного течения ХМ и повышенным риском рецидива ЛИГБ (27,6 и 41,4% соответственно).

Таблица 4 – Частота рецидивов ЛИГБ через $9 \pm 1,4$ месяцев наблюдения в зависимости от выбранного вида профилактического лечения (количество пациентов, %)

Профилактическая терапия	Число пациентов			p
	всего и доля от общего числа	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
МАТ против CGRP	33 (28,2)	3 (10,3)	30 (34)	0,009* p ₁₋₄ = 0,026* p ₁₋₅ = 0,026*
Ботулинотерапия	21 (17,9)	3 (10,3)	18 (20,5)	
Комбинированный вариант	26 (22,2)	4 (13,8)	22 (25)	
Топирамат от 100 мг/сут	16 (13,7)	8 (27,6)	8 (9,1)	
Венлафаксин от 150 мг/сут	21 (17,9)	12 (41,4)	9 (10,2)	

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива ЛИГБ в зависимости от различных исходных факторов методом бинарной логистической регрессии ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 90,4% дисперсии вероятности развития рецидива ЛИГБ определяются факторами, включенными в модель. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все факторы имели прямую связь с вероятностью выявления рецидива ЛИГБ. Увеличение количества доз анальгетика в сутки (кратности приема) на 1 повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 15,8 раза (95% ДИ: 13,1–23,4); увеличение тяжести алекситимии на 1 балл по шкале TAS-26 повышает шансы рецидива ЛИГБ в 11,3 раза (95% ДИ: 6,3–18,1); увеличение частоты приема комбинированного анальгетика в месяц на 1 день повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 7,1 раза (95% ДИ: 4,3–11,7); увеличение катастрофизации боли по шкале PCS на 1 балл повышает шансы рецидива ЛИГБ в 4,7 раза (95% ДИ: 1,2–7,3); увеличение стажа злоупотребления симптоматическими препаратами на 1 мес повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 3,2 раза (95% ДИ: 2,1–5,7).

ВЫВОДЫ

1. Формирование ЛИГБ у пациентов с ХМ статистически значимо обусловлено наличием следующих факторов: среднего уровня образования, вредных привычек в анамнезе (курение, употребление алкоголя и других ПАВ), прошлых неудачных попыток профилактической терапии и обращений к врачам, худших показателей купирования приступов и их тяжести, влияния на повседневную активность, более низкой приверженности к терапии.

2. Пациенты с ХМ характеризуются наличием психоэмоциональных расстройств и снижением когнитивных функций, тяжесть которых усиливается по мере усугубления цефалгии и формирования ЛИГБ. На фоне терапии их выраженность значительно регрессирует, однако в меньшей степени – в группе пациентов с ЛИГБ.

3. У пациентов с ЛИГБ неизменно высокими остались склонность к импульсивному поведению и алекситимии, что свидетельствует об определенных исходных чертах личности и характера, которые могут предрасполагать к формированию ЛИГБ.

4. Улучшают исходы терапии у пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ: проведенная детоксикация, комплексный подход терапии ЛИГБ с применением образовательных сессий, рациональной фармакотерапии, психообразования, обучения техникам осознанности, коррекции сопутствующих психоэмоциональных нарушений и болевой формы ДВНЧО, контрольных визитов через 3 и 6 месяцев, а также назначение комбинированного варианта традиционной пероральной терапии более при невозможности использования монотерапии инъекционными способами лечения (МАТ против CGRP или ботулинотерапии).

5. С помощью построения модели бинарной логистической регрессии выявлены факторы, ассоциированные с риском рецидива избыточного приема анальгетиков и формирования ЛИГБ: исходная кратность приема анальгетика в сутки, уровень алекситимии согласно шкале TAS-26, частота приема комбинированного анальгетика в месяц, уровень катастрофизации боли согласно шкале PCS, исходная длительность злоупотребления симптоматическими препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с рецидивирующими головными болями необходим скрининг на наличие мигрени, анализ возможных коморбидных нарушений и факторов риска хронификации и появления злоупотребления анальгетиками, что будет являться первичной профилактикой ЛИГБ.

2. Особое значение имеет анализ факторов риска формирования ЛИГБ: эффективности купирования приступа головной боли, подбора профилактики первичного типа цефалгии и повышения мотивации и приверженности к терапии пациентов.

3. В оценке эффективности терапии важен анализ не только дней с головной болью и приемом анальгетика, но и динамики коморбидной психиатрической коморбидности, так как периоды обострения и улучшения этих состояний протекают параллельно.

4. Пациентам с ЛИГБ требуется комплексный подход в терапии: образовательная сессия, детоксикация при необходимости, обучение купированию, подбор профилактики, консультация психиатра, психотерапия.

5. Для снижения риска рецидива ЛИГБ важно учитывать не только количество дней с приемом анальгетика, но и количество приемов (доз) в сутки.

6. При невозможности использовать инъекционные методы лечения (моноклональные антитела, ботулинотерапия) или их неэффективности в монотерапии, вариант комбинированной терапии, в том числе – нескольких пероральных препаратов различных классов, является рациональной стратегией.

7. Прогностическими факторами возможного рецидива ЛИГБ после успешного лечения являются: исходное большее число дней с приемом анальгетика, большее количество приемов анальгетика в сутки, наличие склонности к алекситимии и катастрофизации боли, а также большая длительность злоупотребления.

Был разработан алгоритм персонализированных программ ведения пациентов с высоким риском формирования ЛИГБ (рисунок 1).

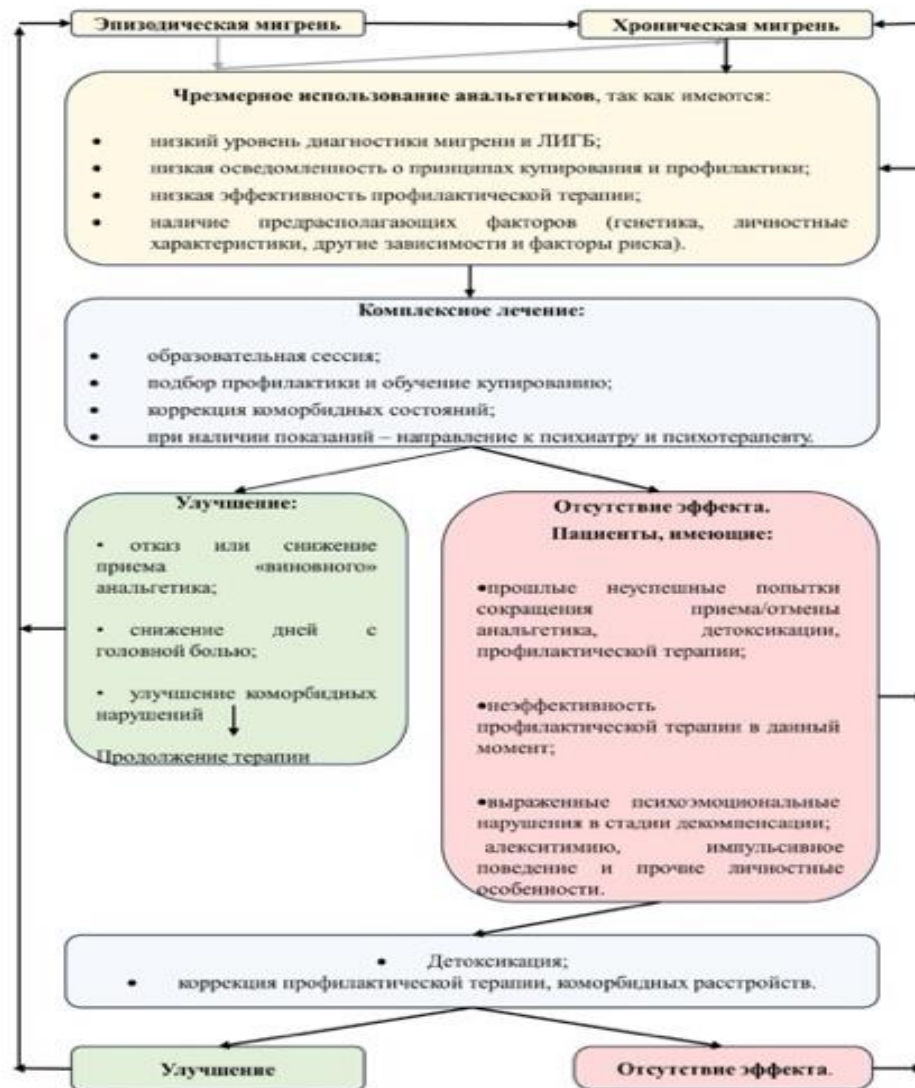


Рисунок 1 – Схема формирования и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли после её лечения (авторский рисунок)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Шагбазян, А. Э. Психологические и поведенческие характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / А. Э. Шагбазян, **Е. А. Гузий**, Г. Р. Табеева // Доктор. Ру. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – С. 6-12
- Ковальчук, Н. А. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью / Н. А. Ковальчук, **Е. А. Гузий**, Г.Р. Табеева // Доктор. Ру. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – С. 13-18.
- Закономерности формирования и оценка эффективности терапии лекарственно-индуцированной головной боли / **Е. А. Гузий**, А. Э. Шагбазян, Н. А. Ковальчук, Г. Р. Табеева // Доктор. Ру. – 2022. – Т. 21. – №. 8. – С. 18-24.

4. Эренумаб – противомигренозное средство: опыт применения / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, В. В. Осипова, Д. З. Коробкова, Э. З. Мамхегов, А. С. Галанина, **Е. А. Гузий**, А. В. Фролова // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 164-168.
5. Гузий, Е. А. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование / **Е. А. Гузий**, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т. 16. – No 3. – С. 44-51. [Scopus]
6. Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, В. В. Осипова, Д. З. Коробкова, Н. В. Ващенко, Э. З. Мамхегов, А. С. Галанина, **Е. А. Гузий** // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т. 16. – No 3. – С. 72-78. [Scopus]
7. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование / А.В. Сергеев, **Е.А. Гузий**, Н.А. Ковальчук, Е.А. Соколов, Г.В. Григорьев, Г.Р. Табеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т.16. – №1S. – С. 45-51.
8. Гузий, Е. А. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно- индуцированной головной болью/ **Е. А. Гузий**, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т. 16. – №1S. – С. 52–58.
9. Гузий, Е. А. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования / **Е. А. Гузий**, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т. 16. – №1S. – С. 59–65.
10. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли / А.В. Сергеев, **Е.А. Гузий**, Н.А. Ковальчук, Е.А. Соколов, И.О. Остроухова, О.И. Рудько, Г.Р.Табеева // **Российский журнал боли**. – 2024. – Т. 22. – № 4. – С. 24-29. [Scopus]
11. Гузий, Е.А. Закономерности формирования и оценка эффективности терапии лекарственно-индуцированной головной боли / **Е. А. Гузий**, Г. Р. Табеева // Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед». – 2023. – С. 323-324.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

МАТ – моноклональные антитела

МКГБ – международная классификация головной боли

МНН – международное непатентованное наименование

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психоактивные вещества

США – Соединённые Штаты Америки

ХМ – хроническая мигрень

BIS-11 – Barratt Impulsiveness Scale

CGRP – calcitonin gene-related peptide

HALT – The Headache-Attributed Lost Time

НИТ-6 – The Headache Impact Test

LDQ – Leeds Dependence Questionnaire

MIDAS – Migraine Disability Assessment

MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale

mTOQ-5 – Migraine Treatment Optimization Questionnaire

SAGE – Self-Administered Gerocognitive Examination

PCS – Pain Catastrophizing Scale

TAS-26 – 26-item Toronto Alexithymia Scale