

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Гузий Елена Александровна

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

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Клиническое определение и эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли	16
1.1.1. Определение, критерии лекарственно-индуцированной головной боли	16
1.1.2. Структура лекарственно-индуцированной головной боли.....	17
1.1.3. Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли	18
1.2. Клиника, факторы риска и коморбидные расстройства при лекарственно-индуцированной головной боли	21
1.2.1. Клинические проявления лекарственно-индуцированной головной боли ...	21
1.2.2. Факторы риска формирования лекарственно-индуцированной головной боли.....	22
1.2.3. Коморбидность лекарственно-индуцированной головной боли.....	24
1.3. Патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли	27
1.3.1. Генетические факторы.....	27
1.3.2. Изменения структурной и функциональной активности мозга	28
1.3.3. Механизмы сенситизации	31
1.3.4. Нейроэндокринные механизмы	33
1.4. Принципы лечения лекарственно-индуцированной головной боли.....	34
1.4.1. Нефармакологические методы и образовательные программы для пациентов с лекарственно-индуцированной головной боли	34
1.4.2. Детоксикация и ограничение приема анальгетиков	38
1.4.3. Способы дополнительной профилактики рикошетного феномена	41
1.4.4. Фармакологические способы профилактической терапии лекарственно-индуцированной головной боли	43
1.5. Оценка эффективности лечения и прогноз лекарственно-индуцированной головной боли	54
1.5.1. Оценка эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли.....	54

1.5.1.1. Возможные причины неуспешных попыток лечения	54
1.5.1.2. Понятие рефрактерной и резистентной мигрени в структуре лекарственно-индуцированной головной боли.....	55
1.5.2. Прогноз лекарственно-индуцированной головной боли	56
1.5.2.1. Частота рецидивов	56
1.5.2.2. Предикторы рецидива лекарственно-индуцированной головной боли	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1. Клинические материалы исследования	58
2.2. Методы исследования.....	59
2.3. Методы лечения	65
2.4. Дизайн исследования	68
2.5. Статистический анализ	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	71
3.1. Оценка формирования лекарственно-индуцированной головной боли.....	71
3.1.1. Сравнение анамнестических данных пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли.....	71
3.1.2. Сравнение тяжести цефалгии у пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли до и после лечения.....	73
3.1.3. Представленность психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли до и после лечения	75
3.1.4. Сравнение эффективности терапии хронической мигрени среди пациентов с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли	77
3.2. Оценка рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли.....	79
3.2.1. Сравнение анамнестических данных пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли	79
3.2.2. Сравнение тяжести цефалгии у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли.....	80

3.2.3. Представленность психоэмоциональных нарушений у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли.....	82
3.2.4. Сравнение профилактической терапии хронической мигрени у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли.....	86
3.2.5. Построение бинарной логистической регрессии для определения вероятности развития рецидива лекарственно-индуцированной головной боли ..	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Визуальная аналоговая шкала.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Индекс влияния головной боли НІТ-6.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник MIDAS – оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Индекс HALT - Время, потерянное из-за головной боли	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Шкала катастрофизации боли PCS	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Опросник по приверженности к терапии MMAS-8	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа mTOQ-5.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Опросник самодиагностики депрессии пациента PHQ-9.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ К. Шкала тревоги Спилберга-Ханина	150
ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Торонтская алекситимическая шкала TAS-26.....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ М. Шкала импульсивности Барратта	155
ПРИЛОЖЕНИЕ Н. Самостоятельный герокогнитивный экзамен SAGE	157
ПРИЛОЖЕНИЕ П. Лидский опросник зависимости LDQ	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре вторичных головных болей особое место занимает лекарственно-индуцированная цефалгия (ЛИГБ). Данное состояние манифестирует у пациентов с первичной цефалгией при следующих условиях:

- наличие головной боли ≥ 15 дней ежемесячно на протяжении 3 месяцев;
- избыточный прием обезболивающих средств (абусус) для купирования: ≥ 10 дней в месяц для триптанов, эрготамина, опиоидных и комбинированных анальгетиков и ≥ 15 дней в месяц для НПВС и простых анальгетиков.

Эпидемиологические показатели ЛИГБ в популяции взрослых варьируют от 0,5% до 7,2% в зависимости от региональных особенностей, методологии и репрезентативности исследований, со средними значениями в пределах 1-2% [36, 136, 195, 245]. В специализированных центрах головной боли доля пациентов с ЛИГБ среди пациентов с хронической головной болью составляет около 70% [28, 137]. Согласно современным исследованиям, 80% головной боли в структуре ЛИГБ занимает мигрень [25, 152]. 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 [94], что свидетельствует о специфичной патофизиологии ЛИГБ, а также доказывает, что чрезмерное употребление обезболивающих и ЛИГБ являются различными состояниями [139].

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 [70, 84, 91, 158, 228, 129, 184, 93].

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 [8, 36, 151, 161, 92, 163, 37, 222, 60, 116, 172, 83, 91, 49, 204, 159, 190, 138, 198, 201, 46, 234, 195, 246].

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 [179, 216].

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 [45, 70, 55, 56, 101, 78, 233]. К медикаментозной терапии относят детоксикацию и возможное «сглаживание» так называемой «рикошетной» ГБ во время периода детоксикации [59, 215, 72, 67], 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) [31, 19, 64, 227, 44, 167, 109, 202, 105], ботулинотерапия [2, 13, 175, 177, 160, 173, 114, 174], топирамат [235, 111] либо другие таблетированные препараты для стандартной профилактической терапии мигрени или их комбинация [110, 43, 220].

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 [236]. Первый год после отмены считается критически важным для прогнозирования долгосрочного успеха терапии, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом в этот период [73, 145].

Известные факторы риска рецидива ЛИГБ включают в себя сочетание мигрени и головных болей напряжения (ГБН), наличие опиоидов в структуре абзуса, 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 [6, 73, 127, 154, 205, 145]. 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 [98]. 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 [110, 185]. 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 [237, 229, 89], согласно другим – проведенная детоксикация улучшает прогноз [134].

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

Цель и задачи исследования

Целью исследования являются выявление факторов риска чрезмерного потребления симптоматических средств для лечения головной боли и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) при успешном ее лечении.

Для достижения поставленной цели определены 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 хронической мигрени (ХМ), выявлено, что данная группа пациентов имеет исходно более тяжелое течение цефалгии, а также некоторые личностные характеристики – склонность к импульсивному поведению и алекситимию.

2. Комплексный вариант нефармакологического и фармакологического лечения ЛИГБ с облигатным 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, катастрофизацию боли, большее число дней с приемом комбинированных анальгетиков, большую кратность приема анальгетика в сутки, исходно больший 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. 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 и, во-вторых, комплексный подход терапии ЛИГБ статистически значимо улучшают прогноз и минимизируют риск рецидива. Показано, что предикторы рецидива избыточного приема анальгетиков и формирования ЛИГБ после успешного лечения включают в себя: повышенный уровень алекситимии, катастрофизацию 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 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 (абзуса).

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.).

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клиническое определение и эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли

1.1.1. Определение, критерии лекарственно-индуцированной головной боли

Первые упоминания о том, что избыточный прием обезболивающих препаратов при головной боли (ГБ) может ухудшать течение цефалгии, опубликовал в 1934 году William G. Lennox. Он заметил, что с увеличением продолжительности и частоты приема эрготамина, с одной стороны, снижается эффективность купирования приступов, а с другой стороны, наблюдается их учащение. Однако на тот момент еще не было выдвинуто предположение о необходимости снижения потребления анальгетика [73]. Только в 1951 году G.A. Peters и В.Т. Horton впервые описали лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ): тогда ее называли «рикошетной». И лишь в 1988 году была впервые принята Международная классификация расстройств, связанных с ГБ (ICHD-1), классифицировавшее ЛИГБ как вторичную цефалгию. Тогда выделяли всего 2 типа этой боли: на фоне избыточного приема анальгетиков и на фоне избыточного приема эрготамина [74].

В 2018 году вышла обновленная версия Международной классификации головной боли (издание 3, версия бета) [231]. Согласно нынешним критериям, ЛИГБ по-прежнему является вторичной и отвечает следующим положениям:

А. Наличие головной боли не менее 15 дней в месяц у пациента с исходным наличием цефалгии.

В. Регулярный прием на протяжении трех месяцев и более одного или нескольких препаратов для купирования боли: частота употребления эрготамина, триптанов, опиоидных или комбинированных анальгетиков достигает 10 и более дней в месяц, в то время как для простых анальгетиков и НПВП этот порог составляет 15 и более дней в месяц.

С. Данный вид головной боли не соответствует критериям иных рубрик классификации МКГБ-III.

Необходимо отметить, что диагноз ЛИГБ в настоящее время устанавливается уже во время первичного обращения пациента к врачу, так как для постановки диагноза учитывается только фактическое количество дней с болью и с приемом обезболивающего препарата в месяц, в то время как характеристики боли, клиническая картина после отмены препарата для постановки диагноза не имеют значения [28].

1.1.2. Структура лекарственно-индуцированной головной боли

Согласно современным исследованиям, 80% ГБ в структуре ЛИГБ занимает мигрень [25, 152].

Ранее уже было показано, что ЛИГБ развивается через 1,7 лет при чрезмерном употреблении триптанов, через 2,7 года – при употреблении спорыньи, и через 4,8 лет – при употреблении анальгетиков. Согласно полученным данным, среднемесячное потребление анальгетиков варьировалось в зависимости от класса препарата: 18 доз для триптанов, 37 — для производных спорыньи и 114 — для простых анальгетиков и НПВС. На основании выявленной обратной зависимости между объемом потребления и скоростью развития осложнения было выдвинуто предположение, что триптаны обладают наибольшим потенциалом к индукции ЛИГБ, реализуя его даже при минимальных дозировках по сравнению с другими группами обезболивающих средств [91]. Также было выявлено, что до формирования ЛИГБ средняя продолжительность первичной ГБ составила 20,4 года, средняя продолжительность ежедневной ГБ – 5,9 лет, средняя длительность злоупотребления (абзуса) – 10,3 лет. Результаты дневников ГБ показали, что среднее количество обезболивающих, принимаемых в день, составляло 4,9 (диапазон 0,25-25), в среднем потребление разных классов препаратов в день составило 2,8-5,8 (диапазон 1-14) [91].

Необходимо отметить, что ЛИГБ формируется исключительно при злоупотреблении анальгетиками по поводу ГБ и не развивается у этих же пациентов, если они используют обезболивающие препараты по другим причинам [94]. При злоупотреблении анальгетиками по другим причинам (например, по поводу артрита) болевой синдром не видоизменяет свой паттерн, что свидетельствует о специфичной патофизиологии ЛИГБ, а также доказывает, что чрезмерное употребление обезболивающих и ЛИГБ являются различными состояниями [139]. До сих пор не выявлено, является злоупотребление анальгетиками причиной или следствием хронизации, так как не у всех пациентов, злоупотребляющих обезболивающими препаратами для купирования приступов цефалгии, развивается ЛИГБ [110, 185].

1.1.3. Эпидемиология лекарственно-индуцированной головной боли

Предполагаемая распространенность ЛИГБ среди взрослых варьирует от 0,5% до 7,2% (медиана 1-2%) в зависимости от страны, характера исследуемой выборки, методов и качества проведенных исследований [36, 136, 195, 245].

Согласно данным проспективного когортного исследования, проведенного в Норвегии, заболеваемость ЛИГБ составила 0,72 на 1000 человеко-лет [204]. В 2015 году было опубликовано исследование глобального бремени болезней, где также сообщалось о средней распространённости ЛИГБ в 1-2%. Учитывая, что тогда население мира составляло примерно 7 миллиардов человек, из которых около 68% были старше 18 лет, 1-2% составляли около 48-95 миллионов людей с ЛИГБ. При нынешнем населении мира в 8 миллиардов человек, из которых около двух третей составляют взрослые, число взрослых, живущих с ЛИГБ, вероятно, находится в пределах 50-100 миллионов [151, 241]. В специализированных центрах ГБ доля пациентов с ЛИГБ среди пациентов с хронической ГБ составляет около 70% [28, 137].

ЛИГБ является тяжелым инвалидизирующим заболеванием с высокими социально-экономическими последствиями [70, 158]. В расчётах глобального

исследования бремени болезней ЛИГБ занимала 18 место среди всех причин глобального бремени болезней в 2013 году, мигрень – 6 место, а ГБ напряженного типа (ГБН) даже не входила в топ-20 [247].

Проведенный в рамках проекта Eurolight (2012) экономический анализ продемонстрировал, что стоимость лечения пациента с диагнозом «лекарственно-индуцированная головная боль» составляла в год 3561 евро. Это в 3 раза больше, чем затраты на лечение эпизодической мигрени (ЭМ), и в 10 раз больше, чем затраты на лечение ГБН. При этом только 8-10% от этой суммы являются прямыми расходами (приемы врачей, диагностические исследования и медикаментозные препараты), остальные 90-92% расходуются на не прямые расходы, связанные с нетрудоспособностью человека в течение года [228]. Согласно данным итальянского исследования 2021 года, 68% людей с хронической цефалгией сообщили, что мигрень негативно влияет на профессиональную жизнь, и только 26,7% людей сообщили, что работодатель адекватно воспринимал информацию об имеющемся заболевании. Помимо официальных пропусков работы или дней с нетрудоспособностью, немаловажным стоит отметить презентеизм у людей с хронической ГБ (в частности, с мигренью и ЛИГБ). Это то состояние, когда человек приходит на рабочее место, однако не может полноценно и эффективно работать, а также функционировать ввиду наличия плохого самочувствия. Было подсчитано, что в Европе работающие люди с мигренью ежегодно официально теряют от 27,6 дней до 28,8 дней в год из-за приступов, однако, помимо этого, 74% стоимости потерянной производительности объясняли презентеизмом [129]. Согласно исследованию, проведенному в Японии, оценочная стоимость потери производительности, связанной с презентеизмом и оцененной с помощью шкалы WPAI, составляет 21,3 миллиарда долларов США в год [93].

Мигрень может негативно повлиять на качество работоспособности даже в межприступный период, так как у 40% пациентов нарушаются когнитивные функции [54, 93]. Наряду с этим в межприступный период пациентов беспокоит и когнифобия – страх усиления ГБ при умственной нагрузке [77].

Существует много стигм и обесценивания ГБ среди окружающих людей [84]. Так, например, в опросе почти 200 000 работников США только 22% работодателей считали, что ГБ является достаточно серьезной причиной, чтобы оправдать отсутствие на работе [249]. В результате такой стигматизация более половины работников, которые берут выходной за свой счет или больничный лист из-за мигрени, не сообщают работодателю, что истинной причиной нетрудоспособности является ГБ [84, 184].

В результате проведенного в 2021 году исследования в Дании с участием 6567 человек с ГБ было установлено, что 66,6% пациентов часто испытывают ограничение социальной жизни из-за имеющихся приступов. Однако 86,8% пациентов продолжают посещать работу и образовательные мероприятия даже при приступах, 49,5% пациентов сталкиваются с непониманием и обесцениванием своего состояния со стороны окружающих, а 43,7% пациентов с ежедневно возникающими приступами никогда не обращались к врачу по ГБ, а 28,3% участников исследования вообще ни разу не посещали врача с жалобами на ГБ [178]. Согласно данным исследования OVERCOME, проведенного в Испании, было показано, что мигрень по-прежнему остается недостаточно диагностируемым заболеванием, в первую очередь из-за низкой обращаемости пациентов к врачам [61].

Помимо тяжелого социально-экономического бремени, обесценивания пациентов окружающими, необходимо отметить вторичные негативные эффекты длительного злоупотребления анальгетиками, которые включают возможное развитие почечной недостаточности, желудочно-кишечных расстройств, повышения артериального давления и других системных проявлений [91].

1.2. Клиника, факторы риска и коморбидные расстройства при лекарственно-индуцированной головной боли

1.2.1. Клинические проявления лекарственно-индуцированной головной боли

С течением времени ЛИГБ, как и хроническая мигрень, «смазывает» истинно мигренозные характеристики. Интенсивных одиночных приступов становится меньше, но они возникают чаще. Проявление и трансформация характеристик ГБ зависит, в том числе, и от препарата, которым пациент злоупотреблял. Например, при злоупотреблении триптаном пациенты чаще описывают сохраненные мигренозные черты (преимущественно одностороннюю, пульсирующую ГБ с сопровождающими симптомами), а при злоупотреблении анальгетиками и НПВС чаще происходит трансформация в ГБН-подобную боль (преобладание фоновой двусторонней боли) [91]. Пациенты часто жалуются на утренние ГБ и боли в шее, возникающие в результате отмены препарата в ночное время или плохого качества сна из-за необходимости принять очередную дозу анальгетика [223].

На данный момент предлагается разделять пациентов с ЛИГБ на две группы: простой и сложный тип. Первая группа включает в себя пациентов с чертами злоупотребления симптоматическими препаратами, однако без наличия выраженной и клинически значимой психиатрической патологии, черт зависимого поведения. Как правило, во время лечения данные пациенты не имеют синдрома отмены. Вторая группа включает в себя пациентов с более длительным периодом наличия хронического течения цефалгии, которые помимо абзуса имеют различные изменения поведения, личностные особенности, тяжелую психиатрическую коморбидность, дополнительные черты злоупотребления снотворными препаратами или транквилизаторами. Это разделение необходимо для определения дальнейшей тактики ведения, необходимости подключения смежных специалистов, а также для определения необходимости лечения пациента в условиях стационара [22, 211].

1.2.2. Факторы риска формирования лекарственно-индуцированной головной боли

На данный момент обсуждаются следующие факторы риска формирования ЛИГБ: женский пол (соотношение Ж:М=4:1), частота ГБ 7-14 дней в месяц на исходном уровне, наличие нарушений сна и регулярный прием транквилизаторов [8, 204, 159, 195, 246]. Также было выявлено, что наличие метаболического синдрома повышает шанс развития ЛИГБ в 5,3 раз; тревоги или депрессии – в 4,7 раз; малоподвижного образа жизни (<3 часов физической нагрузки в неделю) – в 2,7 раз; низкого уровня образования и проблем с опорно-двигательным аппаратом – в 1,9 раз; курения – в 1,8 раз; заболеваний ЖКТ – в 1,6 раз [204]. Следует отметить, что есть публикации, свидетельствующие о том, что ожирение является не только фактором риска хронизации мигрени и формирования ЛИГБ, но и негативным предиктором чувствительности к анти-CGRP терапии у пациентов. Возможное объяснение заключается в том, что у людей с ожирением количество выделяемого CGRP больше, чем способен заблокировать препарат. Таким образом, стратегии снижения веса могут быть полезны в том числе и для повышения чувствительности к CGRP у пациентов [161, 201]. Так как тревога – один из факторов риска формирования ЛИГБ, отдельно стоит отменить некоторые ее формы, которые часто присутствуют у людей с абюзом. Во-первых, цефалалгиофобию, представляющую собой страх возникновения приступа ГБ в безболевого период или страх усиления боли во время легких приступов. Это состояние может привести к избегающему поведению, чрезмерному употреблению анальгетиков и их приему в профилактических целях до фактического начала приступа ГБ [22, 171]. Специальные исследования показали, что цефалгиофобия даже более тесно связана с инвалидизацией, чем сама боль. Доказано, что пациенты с хронической мигренью, сочетающейся с злоупотреблением анальгетиками, имеют более выраженную фобию боли, чем пациенты только с хронической мигренью ($p < 0,001$) [112]. Во-вторых, стоит упомянуть кинезиофобию, представляющую собой страх двигательной активности как в межприступном

периоде, так и в период ГБ из-за опасения усиления или появления боли. Оценить уровень данной фобии можно с помощью шкалы (PASS-20) или краткой формы опросника страха боли (FPQ-SF) [134]. В-третьих, когнифобию, представляющую собой страх и избегание умственного напряжения из-за убеждения, что когнитивные нагрузки могут провоцировать или усугублять ГБ. Оценить уровень данной фобии возможно с помощью использования шкалы когнифобии CS-ND [135]. Таким образом, у пациентов с хроническим течением ГБ на фоне расстройств тревожного спектра могут развиваться катастрофизация боли и паттерны избегающего поведения, что может усугубить как тяжесть самой цефалгии, так и вызвать ограничения функционирования в межприступный период [4, 29, 30, 186].

Как и другие виды ГБ, ЛИГБ ассоциируется с низким доходом, но неясно, является ли это причиной или результатом ГБ [136, 153].

Также значимым фактором риска формирования и поддержания ЛИГБ является нерациональное купирование ГБ [37, 60]. Оптимальное купирование приступа ГБ – это когда прием анальгетика или комбинации препаратов быстро (за 2 часа) убирает боль и сопровождающие симптомы и когда боль не возвращается на следующий день, а также когда при приеме анальгетиков у пациента не возникают побочные эффекты [41]. Неоптимальное купирование приступа поддерживает катастрофизацию боли и абюзусный фактор, связанные со страхом пропустить важные профессиональные или личные события [18, 26, 142].

По данным S. Sevoli с соавторами около 30% пациентов с ЛИГБ имеют семейный анамнез злоупотребления анальгетиками ($p=0,0014$) и около 22% – психоактивными веществами ($p=0,002$), поэтому наличие ЛИГБ в семье пациентов несколько повышает риск ее формирования у потомков, которые видят и перенимают определенные стратегии поведения [116].

Отдельно необходимо упомянуть, что исходно низкая диагностика мигрени и отсутствие рекомендаций по ограничению количества дней с приемом анальгетика являются фактором риска, как хронизации боли, так и формирования ЛИГБ [25].

1.2.3. Коморбидность лекарственно-индуцированной головной боли

Следует отметить, что у пациентов с ЛИГБ и другими заболеваниями может быть трудно определить, является ли другое заболевание сопутствующей патологией или фактором риска ЛИГБ [151].

Исследование L.L. Florencio с соавторами показало, что признаки дисфункции височно-нижнечелюстной области (ДВНЧО) выявляются у 78% пациентов с ЭМ и 100% пациентов с ХМ. При этом было установлено, что у пациентов с ХМ тяжелая степень ДВНЧО наблюдалась значительно чаще ($OR=3,31$), чем у пациентов с ЭМ [107]. В другом исследовании было показано, что риск формирования и наличия ДВНЧО повышается в 7 раз при ГБН и ЭМ, а при ХМ – в 24 раза [59].

Согласно данным исследования COMOESTAS, у 40% пациентов с ЛИГБ была депрессия, у 57,7% – тревога [92], в исследовании RELEASE депрессия выявлена у 83% из 229 пациентов с ЛИГБ, тревога – у 62 % [132]. В исследовании САМОНА сообщалось о наличии ОКР согласно жалобам и опроснику Y-BOCS, зависимости по Лидскому опроснику LDQ у людей с ЛИГБ, в то время как результаты у людей с ЭМ и у здоровых людей были на одинаково низком уровне [36, 151, 91]. Субклиническое ОКР было значительно распространено у пациентов с ЛИГБ по сравнению с контрольной группой, а также пациентами с только ЭМ и ХМ без ЛИГБ [172].

Помимо вышеуказанных расстройств, у пациентов с данным видом ГБ могут чаще встречаться пограничные, нарциссические и другие расстройства личности, которые могут вызывать гиперфокус на боли и способствовать формированию и поддержанию ЛИГБ [83, 46].

Стоит отметить, что ЛИГБ часто рассматривается и в комплексе с проблемой зависимости у пациентов от других веществ, так как, с одной стороны, две трети пациентов с ЛИГБ соответствуют критериям зависимости от психоактивных веществ DSM-IV [95, 198], а с другой, в исследованиях доказаны общие нейровизуализационные, биологические и генетические пути между ЛИГБ

и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [199]. В ходе исследования, проведенного в Тайване J.L. Fuht с соавторами были изучены 1861 пациентов с хронической ежедневной ГБ, из которых у 895 человек была диагностирована ЛИГБ. Было показано, что 68% этих пациентов соответствовали критериям зависимости согласно DSM-IV. Распространенность зависимости была самой высокой среди пациентов, злоупотреблявших производными спорыньи (80%), за которыми следовали те, кто злоупотреблял несколькими классами лекарств (73,8%), комбинированными лекарствами (70,6%) и простыми анальгетиками (47,5%). Примечательно, что первый критерий («вещество часто употребляется в больших количествах и/или в течение более длительного периода времени, чем предполагалось») имел самую высокую чувствительность, а критерий 2 («постоянные попытки или одна или несколько безуспешных попыток сократить или контролировать употребление психоактивных веществ») имел самую высокую специфичность для ЛИГБ [95]. Другое французское исследование, в котором приняли участие 247 пациентов с ЛИГБ, дало поразительно схожие результаты: 69% пациентов с ЛИГБ соответствовали критериям зависимости DSM-IV, а доля зависимых пациентов среди тех, кто злоупотребляет опиоид-содержащими препаратами, была значительно выше, чем доля пациентов без избыточного приема опиоидов (17,6% против 6,1%, $p < 0,002$) [198].

Было выявлено, что у пациентов с ЛИГБ чаще встречаются самолечение, тревога, связанная с получением рецепта на анальгетики, что также дает сходство с чертами расстройств зависимости [234]. Выявлено, что пациенты с ЛИГБ склонны к злоупотреблению различными веществами. Например, сосудосуживающими каплями в нос, глазными каплями, снотворными препаратами [138]. Также стоит отметить, что регулярное употребление анальгетиков или других лекарств может способствовать формированию рефлекса Павлова: привычки или сенсibilизации к стимулам [207]. Однако пока неясно, принимают ли пациенты с ЛИГБ, придерживающиеся ритуального поведения, лекарства для успокоения перед страхом боли или по привычке. Тем не менее, совокупность факторов риска, вероятно, может быть причиной изменений в

корковых и подкорковых областях, которые лежат в основе изменений в нейронных схемах вознаграждения, мотивации, памяти и суждений, которые, в свою очередь, проявляются как патология [113].

Изучение связи между личностными характеристиками и различными типами головной боли выявило различия в профилях. В частности, лица, имеющие хроническое течение цефалгии, в том числе пациенты с ЛИГБ, чаще демонстрируют склонность к социальной интроверсии, чем те, у кого ГБ носят эпизодический характер [163, 190]. Также показано, что лица, страдающие мигренью, могут быть склонны к более высокому уровню невротизма и более негативным эмоциональным реакциям [218]. Имеющиеся мета-анализы подтверждают эту связь, указывая на более выраженный невротизм и более низкую экстраверсию среди людей с мигренью. Кроме того, исследования часто выявляют повышенные уровни ипохондрии и истерии среди пациентов с хронической мигренью [188]. Эти результаты соответствуют более ранним работам, где посредством ММРІ был выявлен «невротический профиль» у лиц с ГБ [197, 189]. Вместе с тем некоторые исследователи полагают, что такой «невротический профиль» может быть вторичным по отношению к хронической боли, а не являться основной чертой личности [164]. При этом ипохондрия, характеризующаяся повышенным беспокойством о здоровье, основанном на телесных ощущениях, часто коррелирует с соматизацией, наличием хронической боли и ее тяжестью [117].

Несмотря на широкую представленность преимущественно эмоциональных нарушений, показано, что при правильном и эффективном лечении ЛИГБ выраженность этих психопатологических состояний также можно смягчить [8, 92, 179].

1.3. Патопфизиология лекарственно-индуцированной головной боли

1.3.1. Генетические факторы

До сих пор не проводились полногеномные исследования (GWAS) для группы людей с ЛИГБ. Доступные исследования, как правило, ограничены по выборкам и количеству проверяемых генов [20, 122].

На данный момент доказано, что полиморфизм в генах ACE (кодирующем ангиотензинпревращающий фермент), Val66Met (ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF)), COMT (ген, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу), рецептора дофамина 4 (DRD4), аллеле 9 гена-переносчика дофамина (DAT), SLC6A4 (ген, кодирующий транспортер серотонина), моноаминоксидазы А (MAO А) могут играть роль в развитии ЛИГБ [35, 121, 32, 81, 97]. Исследование случай-контроль показало, что наличие инсерционного/делеционного полиморфизма длиной 19 п.н. (rs72393728/rs141116007) гена дофамин-бета-гидроксилазы коррелирует с развитием ЛИГБ у пациентов с ХМ [96, 150]. И наоборот, носители полиморфизма rs7590387GG в локусе, модифицирующем активность рецептора 1 (RAMP1), коррелируют с более низким риском трансформации ЭМ в ХМ и ЛИГБ [50]. Эти генетические факторы риска связаны с нарушениями метаболических путей, серотонинергической и дофаминергической регуляцией [122].

Например, ACE – это ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы, участвующий в регуляции нейронной пластичности в мозге [191]. Полиморфизмы в гене, кодирующем этот фермент, могут влиять на сенсбилизацию и привыкание, а следовательно, способствовать зависимому поведению у пациентов с ЛИГБ [157, 185, 142, 81]. У животных ренин увеличивает количество дофамина и снижает количество норадреналина в головном мозге, а ангиотензин II влияет на синтез 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин) дозозависимым образом: низкие концентрации ангиотензина II снижают синтез, а высокие концентрации увеличивают скорость синтеза 5-НТ. Чрезмерная активность

ангиотензинергическая активность за счет полиморфизма отдельных генов повышает сенсibilизацию в результате ЛИГБ и определяет отсутствие привыкания, что пропорционально продолжительности ЛИГБ [81]. А полиморфизм в DRD4 и DAT изменяют функционирование дофаминергической системы, участвующей в модуляции нисходящей боли, в аффективной окраске боли (в лимбической системе). Дофаминергическая система также участвует в системе вознаграждения при употреблении наркотиков и анальгетиков, усиливает их эффект и опосредует склонность к зависимости [32].

В исследовании Y. Yang в 2018 году была показана плейотропность общих генов, предрасполагающих развитие депрессивного расстройства и ЛИГБ, что является подтверждающим фактом возможного наличия общего пути развития этих коморбидных нозологий [165].

1.3.2. Изменения структурной и функциональной активности мозга

Исследования нейровизуализации по данным функциональной МРТ продемонстрировали различия в некоторых структурах, функциях и метаболизме мозга, связанных с ЛИГБ по сравнению с теми, у кого первичная боль не осложнялась абюзом или по сравнению со здоровыми пациентами. Различия наблюдались в гиппокампе, околопроводном сером веществе, в задней поясной коре, таламусе, мозжечке, орбитофронтальной коре, а также в мезокортиколимбической системе вознаграждения [71, 123, 124, 216].

Кроме того, был выявлен больший объем серого вещества в областях, связанных с возникновением и обработкой боли: в таламусе, вентральном полосатом теле, околопроводном сером веществе [124]. В нескольких исследованиях было показано, что именно аномальное состояние обонятельной коры может быть связано с развитием осмофобии, что приводит к страху, отвращению или психологической гиперчувствительности к запахам у пациентов с мигренью [126, 183]. Была также предложена нейролимбическая модель, которая представляет собой динамическое двунаправленное влияние боли и настроения

(например, тревога и депрессия), а также активацию лимбической системы, что делает пациентов с мигренью восприимчивыми к стрессу и эмоциональным реакциям [147]. Одним из объяснений данных фактов является известный факт, что обонятельная кора подчинена лимбической системе. Это может объяснить, почему пациенты с ЛИГБ набирают значительно более высокие баллы по шкалам тревоги и депрессии в проведенных исследованиях. Кроме того, дисфункция лимбической системы также играет роль в хронической трансформации мигрени, следовательно, картина снижения активности и перфузии указывает на то, что лимбическая система может играть роль в эволюции от ХМ к ЛИГБ [42]. Интересно, что некоторые из этих изменений нормализуются после регресса ЛИГБ [179]. Однако некоторые зоны (например, орбитофронтальная кора) даже после лечения ЛИГБ по-прежнему остаются гиперактивными, следовательно, эта функциональная особенность может являться предиктором формирования и рецидивирования ЛИГБ [179, 216].

Помимо анатомического разделения, головной мозг можно рассмотреть и по функциональным особенностям. Так, например, в рамках системы принятия решений головной мозг принято разделять на импульсивную (автоматическую и интуитивную) и рефлексивную (аналитическую и контролируемую) системы. Импульсивная система включает в себя мезокортиколимбическую дофаминовую систему, в частности миндалевидное тело и его связи с вентральным и дорсальным полосатым телом, которые косвенно опосредуют немедленные эмоциональные реакции (положительное или отрицательное подкрепление) на вознаграждение или наказание (боль). Рефлексивная система включает префронтальные области мозга, то есть орбитофронтальную и вентромедиальную префронтальную кору, а также переднюю поясную кору. Эта система ориентирована на долгосрочную перспективу, что позволяет контролировать и планировать поведение, прогнозируя возможные последствия боли или удовольствия [34]. Согласно этой модели, аддиктивные расстройства возникают из-за дисбаланса между этими двумя системами: чрезмерно активной импульсивной и ослабленной рефлексивной. Из-за этого пациенты с данными расстройствами склонны принимать предвзятые

решения, руководствуясь импульсивной системой, переоценивая непосредственную и меньшую ценность удовольствия, вызванного употреблением различных веществ, и недооценивая долгосрочные и более серьезные вредные последствия [87]. В одном из самых ранних исследований это понятие рассматривалось путем оценки у 50 пациентов с ХМ игровой задачи Айова (IGT) – психологической задачи, направленной на моделирование процесса принятия решения в реальной жизни [86]. Среди этих 50 пациентов 40% злоупотребляли только триптанами, 52% – простыми анальгетиками по отдельности или в комбинации с кофеином и 12% – триптанами в сочетании с другими анальгетиками. По сравнению со здоровыми испытуемыми, у них наблюдалось значительное снижение способности к принятию решений. 20 испытуемых прошли обследование через 12 месяцев после детоксикации и показали улучшение как в отношении головной боли, так и в отношении злоупотребления лекарствами, но эффективность принятия решений оставалась стабильно сниженной. Эта же исследовательская группа сравнила уровень IGT у пациентов с ЛИГБ (n=40), ЭМ (n=40) и здоровых лиц контрольной группы (n=40) [180]. Было выявлено сходное снижение эффективности в принятии решений у пациентов с ЛИГБ и ЭМ в сравнении с контрольной группой. Данные нарушения не коррелировали с интенсивностью головной боли и аффективной симптоматикой. Примечательно, что, несмотря на достигнутую через 12 месяцев после детоксикации положительную динамику в клинической и психиатрической сферах, у пациентов с ЛИГБ сохранялся статистически значимо сниженный результат по тесту IGT. В частности, не было выявлено существенной разницы в показателях IGT между теми, кто успешно прошел полную детоксикацию, и теми, кто потерпел неудачу. Авторы полагали, что стойкое нарушение способности принимать решения, по-видимому, является фактором, лежащим в основе ЛИГБ, на который не могут влиять тяжесть головной боли, чрезмерное употребление лекарств или эмоциональный статус. Именно поэтому в данных группах пациентов очень хорошо работает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [75].

В другом исследовании была предпринята попытка дополнительно выяснить потенциальную разницу в вовлечении префронтальных функций у пациентов с мигренью с наличием или отсутствием абзуса. После проведения ряда нейропсихологических исследований, направленных на изучение функций орбитофронтальной и дорсолатеральной префронтальной долей, пациентов с ЛИГБ (n=442) сравнивали с пациентами с ЭМ (n=442) и контрольной группой (n=441). У пациентов с ЛИГБ наблюдалось значительное ухудшение выполнения орбитофронтальных задач по сравнению с контрольной группой и здоровыми людьми, в то время как у всех страдающих мигренью, независимо от абзуса, наблюдалась умеренная дисфункция при выполнении данных тестов и задач. Более того, исходная орбитофронтальная дисфункция достоверно коррелировала с неблагоприятным прогнозом через 1 год [181].

1.3.3. Механизмы сенситизации

Чрезмерное употребление анальгетиков изменяет функцию центральной 5-гидрокситриптаминзависимой нисходящей модулирующей системы (5-НР, серотонин), что может привести к повышению возбудимости нейронов в периферических и центральных структурах нервной системы, что, в свою очередь, приводит к головной боли, гипералгезии и/или аллодинии. Повышенная возбудимость коры снижает порог развития корковой распространяющейся депрессии. Например, у крыс ежедневное воздействие триптанов (суматриптана или золмитриптана) вызывает значительное снижение активности серотониновых рецепторов 5-НТ1В/D в различных областях коры, экстрапирамидной системе и стволе головного мозга и влияет на синтез серотонина [102, 103]. Более того, снижение активности 5-НТ рецепторов может происходить уже через 24-96 часов после постоянного воздействия [213]. Следовательно, частое или хроническое воздействие триптанов может приводить к подавлению регуляции серотониновых рецепторов и изменять центральные тормозные пути у людей. Эти же механизмы отвечают за регуляцию циклооксигеназ I и II типов, которые являются основными

фармакологическими мишенями НПВС [91]. Также было показано, что у животных длительное воздействие анальгетиков усиливает экспрессию CGRP [115, 166, 240]. Кроме того, в исследовании М. De Felice с соавторами двухнедельное употребление триптана животными вызывало усиление кожной аллодинии и повышение уровня CGRP в крови после введения донора оксида азота (нитропрусида натрия) [238].

Центральная сенсibilизация может быть усилена дофаминергическими влияниями из вентральной области покрышки в кортикальные (префронтальные и лимбические области) и подкорковые (вентральная часть полосатого тела) структуры. Сохранение привычки к чрезмерному употреблению наркотиков может поддерживаться за счет усиленного дофаминергического стимула в дорсальную часть полосатого тела от нейронов черной субстанции. ГАМК-эргические стимулы из полосатого тела взаимодействуют с другими сенсорными отделами в таламусе и, возможно, способствуют центральной сенсibilизации при ЛИГБ. Усиление обработки боли включает периферическую сенсibilизацию тригеминальных афферентов, центральную сенсibilизацию на уровне вторичных нейронов в хвостатом ядре тройничного нерва и в областях мозга, включающих таламус, кору, миндалину, гипоталамус и нисходящие центры модуляции боли в стволе мозга, а также нейроэндокринные механизмы [151, 63].

Важнейшим предиктором хронизации ГБ является частота приступов, следовательно, сами приступы могут способствовать сенсibilизации ноцицепторов [250]. Приступы мигрени могут самостоятельно снижать порог активации ноцицепторов, тем самым увеличивая вероятность следующего приступа [62]. Одновременно с сенсibilизацией периферических ноцицепторов происходят адаптивные изменения в центральных восходящих путях передачи ноцицептивных сигналов, которые приводят к общему усилению афферентного сигнала – центральной сенсibilизации [85, 141]. В совокупности, периферическая и центральная сенсibilизация отражают состояние «скрытой сенсibilизации», при котором головная боль может быть вызвана безобидными внешними триггерами [130, 149].

1.3.4. Нейроэндокринные механизмы

Нейроэндокринные механизмы включают модуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также увеличение секреции пролактина и кортикотропин-рилизинг-фактора, которые в том числе могут способствовать болевой сенсibilизации. Увеличение такой нейротрансмиссии в конечном итоге способствует сенсibilизации вторичных нейронов в чувствительном ядре тройничного нерва, вероятно, через механизмы, включающие стимулирование глутаматных рецепторов. Чрезмерное использование лекарств способствует адаптации в нисходящих путях модуляции боли, вероятно, с участием серотонинергической и норадренергической систем, которые способствуют облегчению боли и уменьшению ее торможения [151].

Предполагается, что клинический дефицит эндоканнабиноидов может участвовать в патогенезе мигрени, фибромиалгии и синдрома раздраженного кишечника [210]. Подтверждением этому служит исследование P. Sarchielli и его коллег, которые обнаружили, что, во-первых, у людей с ХМ уровень анандамида (биологически активного эндоканнабиноида) в спинномозговой жидкости значительно ниже, чем у контрольной группы без мигрени, во-вторых, что у пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ уровень эндоканнабиноидов ниже, чем у пациентов только с ХМ или у здоровой когорты пациентов, а в-третьих, что уровень серотонина также снижается по мере утяжеления цефалгии и формирования ЛИГБ [108]. Предполагается, что дисбаланс эндоканнабиноидной и серотонинергической систем может способствовать патогенезу ХМ и ЛИГБ [209].

Другое исследование показало, что ацетаминофен может усиливать активность эндоканнабиноидной системы, затем усиливать активность бульбоспинальных серотонинергических тормозных путей и, наконец, блокировать передачу ноцицептивного сигнала [182].

Также было выявлено, что в ликворе пациентов с ЛИГБ были обнаружены более высокие уровни орексина-А и кортикотропин-рилизинг-фактора по сравнению с контрольной группой [133]. Известно, что орексин-А является

нейропептидом гипоталамуса и участвует в нескольких функциях, включая сон, аппетит, вегетативную активность и модуляцию боли. Согласно данным исследований, у мышей, не получавших орексин, наблюдалась ослабленная зависимость от морфина и синдром отмены. Было высказано предположение, что орексинергическая система также играет важную роль в возникновении или модулировании боли при мигрени [57].

1.4. Принципы лечения лекарственно-индуцированной головной боли

1.4.1. Нефармакологические методы и образовательные программы для пациентов с лекарственно-индуцированной головной боли

В России, к сожалению, как ЛИГБ, так и другие первичные головные боли часто не диагностируются своевременно. Многие пациенты годами наблюдаются с ошибочными диагнозами, такими, как хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетососудистая дистония (ВСД), шейный остеохондроз и другие, что ведет к ненужным обследованиям и неэффективному лечению, приводя к усилению тяжести цефалгии, снижению качества жизни и значительным социально-экономическим потерям [11, 9]. Ситуацию усугубляет свободная продажа анальгетиков, что способствует их бесконтрольному приему пациентами с различными видами боли [24]. Известно, что только 8% пациентов демонстрируют знание о рисках чрезмерного использования анальгетиков, в том числе тех, которые легко доступны без рецепта. Исследование J.T. Lai с соавторами показало, что 77% студентов бакалавриата не знали о существовании ЛИГБ, а после получения информации о природе диагноза 83% из них отметили, что о рисках формирования ЛИГБ необходимо предупреждать на упаковке препарата, а 80% посчитали необходимым снизить количество употребляемых анальгетиков [217]. Тем самым было показано, что повышение осведомленности населения в целом и медицинских работников о взаимосвязи между частым приемом лекарств для

купирования приступа ГБ и возможным увеличением дней с цефалгией может предотвратить развитие ЛИГБ [110].

Было установлено, что поведенческое лечение является потенциально эффективным выбором для пациентов с ЛИГБ [70]. Так, например, с 2011 по 2014 год в Норвегии проводилось двойное слепое, рандомизированное исследование «Краткое вмешательство» (ВІМОН) в первичном звене медицинской помощи. Врачи общей практики разъясняли пациентам с хронической ГБ и чертами злоупотребления анальгетиками информацию о природе диагноза и роли избыточного приема обезболивающих препаратов, информировали пациентов о возможной пользе при отказе от чрезмерного употребления лекарств, при проведении детоксикации, предлагали вести дневник ГБ и отмечать частоту приема обезболивающих, помогали устанавливать личные цели и планы по ограничению использования анальгетиков. В результате исследования было доказано, что пациенты, получившие полную информацию о природе диагноза на первичных визитах, а также имеющие поддерживающие контакты с врачом после детоксикации, не только улучшили свое состояние, но и с меньшей долей вероятности рецидивировали через год после успешного лечения. Частота рецидивов составила всего 8,3%, что подтвердило долгосрочный эффект [140]. Более того, есть сообщения, показывающие, что образовательные сессии имеют сопоставимый результат по эффективности с приемом базисной профилактической терапии [162]. Схожие результаты были продемонстрированы и в исследовании Р. Rossi с соавторами, где пациентов с ХМ и ЛИГБ разделили на 3 группы. Первая группа (А) получала только рекомендации по отказу от чрезмерного использования лекарств. Вторая группа (В) помимо устных рекомендаций и образовательной сессии дополнительно прошла детоксикацию с использованием преднизолона и подбор профилактического лечения. Третья группа (С) получала такое же лечение, как в группе В, однако пациентам разрешалось использовать противорвотные препараты. Лечение считалось успешным, если через 2 месяца пациент демонстрировал картину эпизодической мигрени с частотой приема обезболивающих менее 10 дней в месяц. В результате было показано, что данных

конечных точек смогли достичь 75,4% всей когорты пациентов: 77,5% пациентов в группе А, 71,7% пациентов в группе В и 76,9% пациентов в группе С ($p>0,05$) [40].

Тем не менее, следует учитывать, что применение исключительно образовательных бесед демонстрирует низкую эффективность в отношении пациентов, злоупотребляющих опиоидами, транквилизаторами или барбитуратами, а также в случаях наличия в анамнезе неудачных попыток отмены препарата, вызвавшего абзусную головную боль. Таких пациентов необходимо сразу перенаправлять к цефалгологу в специализированное медицинское учреждение [1, 110].

Было показано, что влияние на эффективность терапии оказывает и эмпатия врача [52]. Но положительные ожидания от лечения зависят не только от способности врача правильно делиться информацией о возможностях терапии, но и от вовлеченности пациента в процесс принятия решений относительно терапевтического метода и выбора лекарственного средства [233]. Есть много данных, показывающих, что ключом к лечению ЛИГБ является мотивация пациента [212].

Важным аспектом поведенческой терапии является самоконтроль пациента. В этом помогает дневник ГБ. Учитывая, что сейчас бумажные дневники отходят на второй план, перспективными и научно доказанно эффективными являются электронные дневники ГБ. Так, например, в 2016 году было опубликовано исследование, в котором участвовали 663 пациента из 6 стран: Италии, Дании, Германии, Испании, Аргентины и Чили. Авторы сравнивали результаты лечения (количество дней с ГБ, приемом препарата, оценки уровня влияния мигрени по шкале MIDAS у пациентов с ЛИГБ с помощью стандартного бумажного дневника или электронного. Было показано, что сокращение дней с ГБ в процессе лечения не отличалась ($p=0,59$), однако в группе с ведением электронного дневника статистически значимо сокращалось количество дней с использованием анальгетиков ($p=0,001$), отмечалось меньшее инвалидизирующее влияние мигрени на жизнь по шкале MIDAS (в группе электронного дневника в процессе лечения $-42,5\pm 53,6$ (95%ДИ: 35,5–49,3) против $-27,5\pm 56,1$ (95%ДИ: 20,6–34,3) в группе

бумажного дневника боли, $p < 0,003$), а также отмечалась меньшая доля рецидивов после успешного лечения (4,7% против 8,6%, $p < 0,05$) [225].

О доказанно положительной роли обратной связи во время лечения ЛИГБ говорится и в исследовании, где сравнивали ответ на лечение у пациентов, которые имели возможность спросить что-то у специально обученной медсестры, с теми, кто не имел возможности получить обратную связь. Было показано, что в первой группе статистически значимо были лучшие результаты ремиссии (73,1% против 60,7%; $p = 0,008$) [88].

В РФ с 2019 года существует электронный дневник «Migrebot», созданный командой Университетской клиники головной боли, заполнение которого занимает всего несколько минут в день. Бот самостоятельно спрашивает вопросы, как именно болела голова, что могло быть триггером, какие препараты применялись, дает возможность внести заметку о дне с болью, напоминает о том, что необходимо посетить врача, если боль или прием анальгетики стали частыми, а также дает возможность поддерживать обратную связь с врачом клиники после приема. В дальнейшем всю заполненную пациентом информацию возможно перевести в документ с полной статистикой для оценки врачом всех заполненных данных.

Положительный эффект поведенческих техник (различные методики релаксации, БОС-терапия и др.) давно доказан и широко используется при лечении различных видов боли, в том числе головной. Важным и очевидным плюсом данных методов является то, что пациент является активным участником лечения, учится самостоятельно выявлять и минимизировать триггерные факторы возникновения боли. Однако данные методы по-прежнему не получают широкого распространения. Во-первых, из-за высокой стоимости, во-вторых, из-за необходимости наличия специального оборудования и обученного врача для проведения сеансов БОС. F. Andrasik с соавторами предложили в своем исследовании создавать раздаточный материал для самостоятельного обучения и заполнения, а также проводить не индивидуальные, а групповые занятия у пациентов со схожими проблемами [45]. В лонгитюдном исследовании L. Grazzi с соавторами сравнивались 2 способа лечения ХМ с ЛИГБ: медикаментозная терапия

или медикаментозная терапия в сочетании с БОС. Был показан примерно одинаковый эффект от терапии через год с незначительно лучшими результатами в группе с медикаментозной и немедикаментозной терапии, однако при сравнении групп через 3 года было выявлено, что при сочетанной терапии частота рецидивов меньше в 3-4 раза (12,5% против 42,1%) [55, 56].

Полезной стратегией является поощрение позитивных ожиданий от лечения, которое может модулировать боль и обезболивающий эффект [226]. Рандомизированные клинические исследования показали, что комбинация фармакологического лечения и поведенческой терапии имеет синергетический, а не просто аддитивный эффект [101, 78].

Нейромодуляция является важной альтернативой фармакологическому лечению мигрени, хотя подтверждающих доказательств ее применения при ЛИГБ недостаточно [151]. Использование неинвазивных методов нейромодуляции, включая супраорбитальную чрескожную нейростимуляцию (Cefaly), одноимпульсную транскраниальную магнитную стимуляцию, неинвазивную стимуляцию блуждающего нерва и калорийную вестибулярную стимуляцию, оказывает дополнительный положительный эффект, особенно в подгруппах, где использование фармакотерапии ограничено (например, при беременности и лактации), однако эффективность данных методов при наличии ЛИГБ не была доказана [219, 168, 214, 196]. Важно отметить, что некоторые из вышеуказанных методов рекомендованы FDA не только для профилактики, но и для купирования приступов мигрени, что, вероятно, может помочь снизить количество симптоматических препаратов в месяц [1, 131, 170, 169, 171].

1.4.2. Детоксикация и ограничение приема анальгетиков

Одной из тактик ведения пациентов с ЛИГБ является прекращение или ограничение приема «виновных» препаратов. Согласно исследованиям, предлагается алгоритм ведения пациентов в зависимости от тяжести злоупотребления и ЛИГБ. Так, в случае наличия у пациента менее 15 дней в месяц

с болью, но более 15 дней с приемом простых анальгетиков/10 дней с приемом любых других препаратов или в случае классической нетяжелой ЛИГБ лечение предлагается начать с самообразования пациента, а также совета прекратить избыточный прием под руководством медсестры или в условиях дневного стационара в сочетании со стандартной профилактической терапией. В случае тяжелой ЛИГБ, когда пациент употребляет ≥ 10 дней в месяц приема опиоидов, барбитуратсодержащих комбинированных анальгетиков или седативных средств, а также имеет сопутствующую психиатрическую патологию, которая по мнению клинициста снижает вероятность успеха лечения, рекомендовано ведение пациента мультимодальной бригадой, включающей психотерапевта и психиатра.

Для прекращения или ограничения чрезмерного приема лекарств могут быть использованы различные стратегии:

- раннее прекращение чрезмерного приема анальгетиков без профилактического лечения;
- раннее прекращение чрезмерного приема анальгетиков плюс профилактическое лечение;
- профилактическое лечение с ограниченным использованием «виновных» анальгетиков;
- профилактическое лечение без раннего прекращения приема или ограничений на лекарства, которыми злоупотребляют [151].

Необходимо отметить, что НПВС, простые и комбинированные анальгетики, триптаны, эрготамин можно отменять сразу, в то время как прием опиоидов, барбитуратов во избежание синдрома отмены необходимо снижать постепенно. В момент отмены для лечения «прорывной» ГБ допустимо назначение анальгетиков из групп, которыми не злоупотреблял пациент. После регресса ЛИГБ пациент может вернуться к первоначальным препаратам, однако с ограничением приема [151, 155].

В систематическом обзоре С.С. Chiang с соавторами было показано, что эффективнее остается стратегия начала профилактической терапии на фоне ранней отмены «виновного» препарата [236]. С данным исследованием согласуется и

рандомизированное клиническое исследование L.N. Carlsen с соавторами, в котором завершили участие 102 пациента с ЛИГБ. Авторы сравнивались 3 стратегии терапии: 1 – отмена «виновного» анальгетика и профилактическая терапия; 2 – профилактическая терапия без отмены; 3 – отмена, но начало профилактической терапии через 2 месяца. Все 3 стратегии лечения были эффективными в сокращении ежемесячных дней с болью, однако большее снижение дней с болью в месяц наблюдалось в группе 1 (отмена анальгетиков и параллельное начало профилактической терапии). В 1 группе через 6 месяцев количество дней с болью в месяц сократилось на 12,3 (95%ДИ: 9,3-15,3), в группе 2 – на 9,9 (95%ДИ: 7,2-12,6), в группе 3 – на 8,5 (95%ДИ: 5,6-11,5) ($p=0,2$). Через 6 месяцев в 1 группе 23 из 31 пациента (74,2%) вернулись к эпизодической ГБ по сравнению с 21 из 35 (60,0%) во второй и 15 из 36 (41,7%) в третьей ($p=0,03$). Также было показано, что регресс ЛИГБ произошел в первой группе у 30 из 31 пациентов (96,8%), во второй – у 26 из 35 пациентов (74,3%), в третьей – у 32 из 36 (88,9%) в группе отмены ($p=0,03$) [66]. В другом исследовании L.N. Carlsen с соавторами сравнивал методы ограничения приема анальгетика у пациентов с ЛИГБ: первой группе рекомендовался полный отказ, второй – ограничение приема двумя днями в неделю. Было показано, что оба способа терапии эффективны, однако в первой группе эффект в виде снижения дней с болью был быстрее достигнут, а также был более выражен. Количество дней с мигренью через 6 месяцев в группе 1 было сокращено на 7,2 ($p<0,001$), в группе 2 – на 3,6 ($p=0,002$) дней [80].

Однако концепция раннего прекращения приема оспаривается исследованиями, в которых не проводилось прекращение приема препарата, но несмотря на это положительный эффект был достигнут [107, 156, 186, 230]. Например, в гайдлайне H.C. Diener с соавторами от 2022 года рекомендуется проводить лечение в следующей последовательности: сначала проведение образовательной сессии и подбор профилактической терапии. Только при неэффективности вышеуказанных методов рекомендуется отмена «виновных» анальгетиков амбулаторно или стационарно [148].

Мнения специалистов относительно необходимости проведения детоксикации глюкокортикостероидами (ГКС) по-прежнему разнятся. Согласно последним клиническим рекомендациям от 2021 года в России, рекомендация профилактики рикошетного феномена в период отмены «виновного» анальгетика ГКС стоит в категории с уровнем убедительности рекомендаций В [14]. Однако на данный момент есть ряд исследований, ставящих под сомнение необходимость проведения детоксикации. Например, в мета-анализе M.J. de Goffau с соавторами было показано, что преднизолон (100 мг) не влияет на улучшение течения заболевания по сравнению с плацебо, а видимая польза имеет только краткосрочный эффект [229]. В исследовании U. Pensato с соавторами 2022 года было показано, что при использовании относительно новых методов профилактики МАТ против CGRP детоксикацию проводить не обязательно [89]. В исследовании 57 пациентов S. Cevoli с соавторами в период отмены использовали метилпреднизолон 500 мг, или парацетамол 4 г, или плацебо в течение 5 дней (по 19 человек в каждой группе соответственно). Авторы не нашли статистически значимых различий в снижении количества дней с анальгетиком и дней с ГБ среди подгрупп [237]. В то же время, по мнению K. Kaltseis с соавторами, ограничение позитивного опыта в исследованиях относительно целесообразности детоксикации с использованием ГКС может быть связано с методологическими ограничениями: небольшим размером выборки, неоднородным дизайном исследования и популяцией пациентов, коротким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы [134]. Согласно последним проведенным исследованиям, проведение курса детоксикации, помимо стандартной профилактической терапии и ограничения приема анальгетиков, у пациентов с ЛИГБ все же помогает добиться более благоприятного и устойчивого результата [23].

1.4.3. Способы дополнительной профилактики рикошетного феномена

Синдром отмены привычных анальгетиков включает в себя возникновение сильной ГБ («рикошетной»), а также нарушений сна, тревожности и

раздражительности, потливости, тошноты и рвоты [59, 91]. Симптомы отмены обычно длятся от 2 до 10 дней, хотя они могут сохраняться в течение 2-4 недель [59]. В проспективном исследовании Z. Katsarava с соавторами с участием 95 пациентов средняя продолжительность головной боли отмены составила 4,1 дня для триптанов, 6,7 дня – для эрготамина и 9,5 дня – для анальгетиков (большинство из которых сочетались с кодеином, кофеином или барбитуратами). Было показано также, что период отмены триптанов протекал легче, чем отмена других анальгетиков [76].

Существуют разные варианты «мостиковой» терапии для лечения прорывной головной боли, помимо использования ГКС. Например, допустимо использовать напроксен 500 мг 2 раза в день с началом приема за 1 день до предполагаемой отмены в течение 2-4 недель, пока не прекратится прием чрезмерно используемых острых лекарств [59, 72]. Также существует стратегия использования целекоксиба 400 мг в течение первых 5 дней периода отмены с постепенным снижением на 100 мг каждые 5 дней [67]. Следует отметить, что данные варианты возможны только в том случае, если в структуре абзуса не было НПВС [14].

Также есть ограниченные данные и о использовании вальпроатов в качестве мостовой терапии. В исследовании T.H. Schwartz с соавторами обсуждалось использование внутривенно вальпроевой кислоты в нагрузочной дозе 15 мг/кг, вводимой в течение 30 минут, с последующим введением в дозе 5 мг/кг, вводимой в течение 15 минут каждые 8 часов в течение от 12 до 48 часов, однако большая часть пациентов сообщала только о снижении интенсивности ГБ, а не о ее полном регрессе [215].

Другие стратегии улучшения протекания данного периода включают в себя использование парацетамола 4 г внутривенно или любых других средств, используемых в том числе для купирования мигренозного статуса [67].

1.4.4. Фармакологические способы профилактической терапии лекарственно-индуцированной головной боли

Благодаря пониманию роли в патогенезе мигрени CGRP, впервые появились таргетные препараты моноклональных антител, которые блокируют лиганд (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) или рецептор к CGRP (эренумаб), а также гепанты. На данный момент терапия, направленная на CGRP, считается «специфичной для мигрени» в отличие от всех других известных методов лечения [64]. В Российской Федерации с 2020 года зарегистрированы фреманезумаб (Аджови) и эренумаб (Иринэкс), гепанты на данный момент (2024 год) не прошли регистрацию в нашей стране. Накоплено достаточно данных об эффективности и удобстве, хорошем профиле безопасности данных препаратов, которые можно использовать для профилактики мигрени, когда число дней с болью в месяц 4 и более. Дополнительным преимуществом МАТ является удобный режим дозирования благодаря длительному периоду полураспада (эренумаб – 28 дней, фреманезумаб – 31 день, галканезумаб – 27 дней, эптинезумаб – 27 дней), что обуславливает их ежемесячное или ежеквартальное введение, а также определяет невозникновение межлекарственных взаимодействий благодаря отсутствию метаболизации данных препаратов печеночными ферментами [31, 19, 167].

Так, например, в плацебо-контролируемом исследовании S.J. Terreg с соавторами 667 пациентов с ХМ, 274 из которых имели ЛИГБ, был показан позитивный опыт терапии с использованием эренумаба 70-140 мг по сравнению с плацебо. Среди пациентов, которые злоупотребляли триптанами исходно, 65% пациентов (61 из 94) в группе, принимавшей 70 мг, и 54% пациентов (52 из 96) в группе, принимавшей 140 мг, не соответствовали критериям ЛИГБ на третий месяц терапии по сравнению с 33% пациентов (42 из 127) в группе плацебо. Среди пациентов, которые злоупотребляли комбинированными анальгетиками и несколькими группами препаратов на исходном уровне, 45% пациентов (47 из 105) в группе, получавшей 70 мг, и 59% пациентов (66 из 112) в группе, получавшей 140 мг, не соответствовали критериям ЛИГБ на третьем месяце по сравнению с 40%

пациентов (70 из 176) в группе плацебо. Также в исследовании было показано, как статистически значимо улучшался показатель влияния ГБ на повседневную активность согласно шкалам HIT-6, MIDAS при профилактическом лечении эренумабом 70-140 мг в сравнении с плацебо [109, 202].

Фреманезумаб был широко исследован в рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях у пациентов, страдающих эпизодической мигренью (исследование HALO-EM), хронической мигренью (исследование HALO-CM), эпизодической или хронической мигренью с 2-4 предыдущими неуспешными попытками профилактического лечения (исследование FOCUS), показывающих значительное превосходство над плацебо в снижении частоты дней с мигренью, использовании анальгетиков, а также хороший профиль эффективности/переносимости также в долгосрочных испытаниях лечения [27, 100, 120, 146, 119]. Согласно анализу подгруппы 587 пациентов (51,9% из 1130 включенных) с ХМ и ЛИГБ в исследовании HALO-CM, была показана эффективность фреманезумаба в снижении количества дней с болью вне зависимости от режима дозирования (ежемесячно/ежеквартально) и от наличия абзуса. Среди данной группы пациентов регресс ЛИГБ через 12-недель терапии наблюдался у 111 пациентов из 201 (55,2%; $p=0,0389$) при ежеквартальном введении препарата, у 120 из 198 пациентов (60,6%; $p=0,0024$) при ежемесячном введении, у 87 из 188 пациентов (46,3%) при применении плацебо. Эффект снижения дней с болью наблюдался уже к 4 неделе: при ежеквартальном введении у 102 из 201 пациентов (50,7%), при ежемесячном введении у 107 из 198 (54,0%) против плацебо – у 73 из 188 (38,8%) [230].

Ранее обсуждалось, что МАТ могут быть менее эффективны у пациентов с ожирением [161, 201], однако P.I. Sieira с соавторами провели post-hoc анализ исследований HALO и FOCUS и выявили, что фреманезумаб был одинаково эффективен у людей как с ожирением, так и с нормальным весом [106].

Стоит отметить и исследование M. Vikelis с соавторами, включающее 107 пациентов с тяжелой мигренью, 65 из которых имели сопутствующую психиатрическую коморбидность (депрессию, тревожное расстройство,

биполярное расстройство) и принимали терапию антидепрессантами, которое показало, что эффективность фреманезумаба была одинаковой как в группе с наличием психиатрической коморбинности, так и без нее [105].

Эффективность МАТ показана и, например, в многоцентровом проспективном когортном исследовании U. Pensato с соавторами, где исследовались 111 пациентов с ХМ и ЛИГБ, которые принимали анальгетики не менее 28 дней в месяц. Средний стаж ХМ в группах составлял $15,95 \pm 11,57$ лет, в группе ЛИГБ – $13,89 \pm 9,39$ лет. Среднее количество прошлых неудачных попыток профилактического лечения мигрени – $7,32 \pm 2,83$, включая онаботулотоксин А у большинства пациентов (92%). Лекарства, лежащие в основе злоупотребления, были неоднородными (триптаны – 77%, НПВС – 46%, комбинированные препараты – 21 %, трамадол – 2%). Пациенты были разделены на 2 группы. Первой (n=28) проводилась детоксикация в виде резкой отмены анальгетиков, использования по потребности в течение 5-7 дней левосульпирида или метоклопрамида в случае тошноты, парацетамолом или стероиды в случае головной боли, бензодиазепины, а второй группе (n=83) рекомендовалось ограничить/отменить анальгетики. В рамках профилактики назначались МАТ (эренумаб 70-140 мг или галканезумаб 120-240 мг) в последний день детоксикации. После трех месяцев лечения у 59% (n=65; 47 пациентов первой группы, 18 пациентов второй группы) ЛИГБ регрессировала, у 51% (n=57; 42 пациента первой группы, 15 пациентов второй группы) наблюдалось $\geq 50\%$ снижение количества дней с головной болью, однако статистических различий между двумя группами не наблюдалось (p=0,4788 и p=0,8393 соответственно). Следовательно, МАТ эффективны у пациентов с вне зависимости от проведения детоксикации [89].

В 2024 году было опубликовано исследование RAMO, в ходе которого сравнивали эффективность ботулинотерапии и анти-CGRP препаратов (МАТ) в терапии хронической мигрени. Использование анти-CGRP МАТ и ботулинотерапия привели к среднему снижению среднего числа дней с головной болью на 6 ($-11,5 \pm 6,3$ и $-7,2 \pm 8,7$ дней соответственно; p=0,0003) и 12 месяцев ($-11,9 \pm 6,1$ и $-7,6 \pm 8,5$ соответственно; p=0,0002) наблюдения. Анти-CGRP МАТ

показали значительное снижение инвалидизации по шкале MIDAS в сравнении с ботулинотерапией (-31,7 (95%ДИ: -47,4 до -15,9) и -19,2 (95%ДИ: 36,4 до -1,9) , $p=0,0001$ и $p=0,0296$, соответственно) и снижение дней с приемом анальгетиков (-5,1 (95%ДИ: -8,3 до -1,8) и -3,1 (95%ДИ: -6,4 до 0,1), $p=0,0023$ и $p=0,0574$, соответственно) через 6 и 12 месяцев. Тем не менее, было показано, что ботулинотерапия по-прежнему остается эффективным и подходящим вариантом для пациентов с ХМ, в частности для тех, у кого есть сопутствующие заболевания, из-за которых применение МАТ ограничено или невозможно. Кроме того, в соответствии с их различными механизмами действия, возможное сочетание МАТ с ботулинотерапией можно считать дополнительным вариантом для резистентных/рефрактерных пациентов, чтобы увеличить их терапевтический потенциал [200].

В исследовании DELIVER был показан хороший ответ не только в сокращении количества дней с болью, но и в виде снижения презентеизма, пропусков работы на терапию эптинезумабом 100-300 мг по сравнению с плацебо [104]. Результаты исследования С. Lazaro-Hernandez с соавторами показали, что МАТ, несмотря на высокую стоимость, имеют преимущество перед другими методами лечения, так как данный вид профилактики доказанно эффективен, поэтому достаточно быстро снижает уровни презентеизма и абсентеизма у сотрудников, что, в свою очередь, помогает восполнить расходы системы здравоохранения в Испании уже через 3 месяца [99].

Есть сообщения, предполагающие преимущество антител, взаимодействующих с пептидом, по сравнению с эренумабом, взаимодействующим с рецептором [227, 44].

Однако в клинической практике неудачи в лечении этими препаратами наблюдаются у 30% пациентов. Поэтому зачастую в ситуации ХМ, в том числе с абюзом, возникает вопрос, стоит ли при неудачном ответе на одно антитело «переводить» пациента на другое. Согласно исследованиям, при неудачном опыте применения одного МАТ и при переводе на другое вероятность положительного ответа составляет 30% [193, 244]. Наиболее надежными исходными предикторами

$\geq 50\%$ и $\geq 75\%$ исходных ответов на антитела к CGRP является комбинация симптомов, связанных с периферической сенсibilизацией тройничного нерва в случае ЭМ (односторонняя боль, односторонние вегетативные симптомы из-за активации тригемино-вегетативного рефлекса), в то время как при ХМ – комбинация симптомов, относящихся как к периферической сенсibilизации, так и к центральной сенсibilизации (аллодиния). Стоит отметить, что сохранность истинно мигренозных черт (то есть периферической сенсibilизации) является предиктором хорошего ответа не только на МАТ, но и на триптаны. Следовательно, было показано, что характеристики боли исходно более важны, чем другие клинические или социально-демографические факторы, при определении ответа МАТ против CGRP [193, 194, 206]. Согласно последним данным, предиктором лучшего ответа в виде снижения дней с болью при использовании МАТ у пациентов с ЛИГБ является злоупотребление триптанами, а не простыми анальгетиками [232].

В исследовании P. Barbanti с соавторами, включающем 16 центров в Италии и 572 пациента с частой ЭМ и ХМ с неуспешным опытом получения более 3-х разных классов препаратов для профилактики, ранее было показано, что 60% пациентов ответили на терапию МАТ через 12 недель, через 24 недели ответили дополнительно еще 15% пациентов, через 48 недель ответили дополнительно еще 7% пациентов. В исследовании было также показано, что при отсутствии снижения дней с болью на 20-30% через 3 месяца, пациент с большей долей вероятности попадет в группу тех, кто не отвечает на данный вид терапии. Авторы объясняют это тем, что в группе пациентов с достаточно быстрым ответом на терапию МАТ значительно выражена сенситизация в тригемино-васкулярной системе, а также тем, что центральная активность CGRP (высокий индекс массы тела (ИМТ), психиатрическая коморбидность, ЛИГБ) являются предиктором медленного ответа на МАТ, и тем, что некоторые пациенты нуждаются в более длительном оценочном периоде [239].

В исследовании W. Sun et al. [39], оценивались 38 515 сообщений в FDA о побочных эффектах на терапии МАТ с 2018 по 2023 год: 38 515 сообщений

пришлось на эренумаб, 19 485 – на галканезумаб, 5 332 – на фреманезумаб и 2460 сообщений – на эптинезумаб. Наиболее распространенными для применяемых на территории России МАТ были: при использовании фреманезумаба у 13% пациентов наблюдалась боль в месте инъекции, у 7% – покраснение, у 6% – зуд; при использовании эренумаба у 18% пациентов наблюдалось развитие констипации, у 14% – боль в месте инъекции, у 7% – аллопеция. В исследовании E. Sobraga et al. оценивались 9 441 сообщение о побочных эффектах на терапии МАТ с 2018 по 2022 год в Европейскую систему нежелательных явлений (НЯ), из которых на кардиоваскулярные НЯ пришлось 1205 сообщений: 707 при использовании эренумаба, 253 – фреманезумаба, 237 – галканезумаба, 8 – эптинезумаба. Чаще всего при использовании эренумаба встречались: артериальная гипертензия у 30% пациентов, сердцебиение у 14%. Чаще всего при использовании фреманезумаба встречались: сердцебиение и артериальная гипертензия у 18% пациентов, приливы жара у 14% пациентов, тромбоз вен и побледнение у 3% пациентов [65].

Помимо таргетной терапии МАТ в профилактике ЛИГБ на фоне ХМ, первой линией терапии может являться ботулинотерапия.

Препарат ботулинического токсина типа А (БТА) был одобрен в 2010 году для профилактического лечения ХМ на основе результатов, полученных в рамках программы PREEMPT с участием 1354 пациентов, получавших инъекции каждые 12 недель в течение 24 недель с последующей 32-недельной открытой фазой исследования. Это было двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное в 2 этапа и продемонстрировавшее эффективность, безопасность и переносимость препарата в профилактическом лечении ХМ у взрослых. Было показано, что при данной профилактике через 6 месяцев среднее сокращение дней с головной болью составляет -7,8 дней в PREEMPT 1 и -9,0 дней PREEMPT 2 по сравнению с плацебо [175, 160, 174, 173].

Введение БТА осуществляется в области, которые соответствуют зонам иннервации тройничного, затылочных и шейных сенсорных нервов. После введения БТА в мышцы препарат диффундирует в окружающие ткани, оказывая

влияние на нервные окончания в ограниченном пространстве. Исследования показывают, что БТА действует за счет ингибции высвобождения из периферических терминалей ноцицепторов таких провоспалительных медиаторов, как CGRP и субстанция P, что приводит к уменьшению нейрогенного воспаления и, как результат, к снижению периферической сенсibilизации нервов, отвечающих за болевую чувствительность. Таким образом, снижается поток болевых импульсов, поступающих в ЦНС, что обуславливает уменьшение центральной сенсibilизации [14]. Основываясь на принципе клинических испытаний PREEМРТ («фиксированные точки», «фиксированные дозы» и «следуя за болью»), БТА вводится каждые 12 недель в суммарной дозе от 155 до 195 единиц в 7 мышц головы и шеи по 0,1 мл (5 единиц) в 31–39 точек.

Исследование, проведенное S. D. Silberstein и его коллегами, продемонстрировало, что ботулинотерапия эффективна при лечении хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли по сравнению с плацебо, даже если пациенты не прекращали прием «виновных» анальгетиков [174].

В исследовании A. Castrillo Sanz и соавторов с участием 69 пациентов изучались эффективность и переносимость БТА при ХМ при использовании протокола PREEМРТ (155 Единиц в 31 точку) каждые 3-4 месяца в течение 16 месяцев. Эффективность лечения оценивалась путем сравнения показателей интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, изменения количества дней с головной болью и нежелательных явлений после каждого цикла инъекций по сравнению с исходными показателями. Было установлено, что за 16 месяцев исследования количество дней с ГБ снизилось на 48,5%, а интенсивность боли по ВАШ – на 20,7%. При старте исследования пациенты сообщали о $20,6 \pm 8,5$ днях ГБ в месяц и интенсивности боли $8,1 \pm 1,3$ балла по ВАШ, а после 4 курса инъекций эти показатели уменьшились до $5,5 \pm 4,8$ дней и $6,1 \pm 1,7$ балла соответственно. Также была обнаружена обратная зависимость между снижением интенсивности боли и количеством предыдущих вмешательств, что подчеркивает, что раннее начало профилактики с использованием БТА более эффективно. Среди побочных эффектов только у 4,3% пациентов (3 человека) наблюдался птоз [13, 114].

В 2018 году в США в рамках исследования FORWARD было проведено сравнение профилактического лечения ХМ с использованием ботулинического токсина типа А (155 ЕД, n=140) и топирамата (50-100 мг в день, n=142) в течение 36 недель. Анализ показал, что через 32 недели снижение частоты ГБ на 50% и более наблюдалось у 40% пациентов в группе БТА и у 12% в группе топирамата. На 12-й неделе эти показатели составили 45,6% и 29,4% соответственно, что подчеркивает сохранение эффективности ботулинотерапии во времени. Среднее уменьшение количества дней с ГБ от исходного уровня было больше при лечении БТА (-8,3 дня в месяц), чем при лечении топираматом (-2,1 дня в месяц). Количество пациентов, у которых наблюдалось снижение частоты ГБ на 70% и более, было в 4,1 раза выше в группе БТА, чем в группе топирамата. О НЯ сообщалось у 48% пациентов в группе БТА и у 79% в группе топирамата. Наиболее частые НЯ в группе БТА: боль в шее (4%), боль в опорно-двигательном аппарате (2%), усиление мигрени (1%) и нечеткость зрения (1%). Наиболее распространенные НЯ при приеме топирамата: парестезии (29%), когнитивные нарушения, усталость, тошнота (12%), снижение аппетита, головокружение (11%) и проблемы с концентрацией внимания (8%). Единственным серьезным побочным эффектом, связанным с применением топирамата, был нефролитиаз [13, 118].

В 2022 году были опубликованы результаты исследования PREDICT, в ходе которого было произведено ≤ 7 циклов в течение 2-х лет лечения 184 пациентов с ХМ с использованием БТА (155–195 EL). Средний возраст составил $44,8 \pm 12,1$ лет. Среди включенных пациентов 84,8% были женщинами (n=156), среднее исходное количество дней с ГБ составило $23,1 \pm 5,7$ дней за последние 3 месяца. За период исследования было выявлено, что у пациентов статистически значительно снизились количество обращений за медицинской помощью и госпитализаций по поводу ГБ, повысилась производительность труда и сократилось количество рабочих часов, пропущенных в неделю с $6,1 \pm 9,7$ до $3,0 \pm 6,8$, а также снизилась частота приема симптоматических препаратов с $15,2 \pm 7,6$ до $9,1 \pm 6,5$ дней в месяц [177].

В 2023 году было опубликовано отечественное исследование сравнения эффективности терапии хронической мигрени и ЛИГБ 209 пациентов разным БТА

– Ботокс (n=108) и Релатокс (n=101). Обе группы были продемонстрировали равное среднее изменение дней с болью, ее интенсивности. Но были выявлены и различия: 62% пациентов в группе терапии релатоксом и 48% пациентов в группе терапии ботоксом сократили количество дней с приемом анальгетика ($p=0,044$), на фоне терапии релатоксом значительно больше сократилось применение триптанов ($p=0,050$). В результате исследования было показано, что абрузус и ЛИГБ чрезмерно представлены в группе пациентов с ХМ, а также, что релатокс несколько эффективнее ботокса снижает чрезмерное употребление триптанов [2].

Однако следует отметить и двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование 2019 года, где 179 пациентов с ХМ и ЛИГБ помимо рекомендаций об ограничении приема анальгетиков назначалась терапия либо с использованием БТА (155 ЕД) или плацебо (солевой раствор). Для «чистоты» исследования пациентам в группе плацебо делали 17,5 ЕД БТА в лоб. Среди 179 рандомизированных пациентов 90 получили БТА, 89 получили плацебо, а 175 (98%) завершили двойную слепую фазу. В результате исследования было выявлено, что БТА не показал статистически значимого преимущества в сокращении дней с ГБ, в уменьшении инвалидизации и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. Такой результат авторы связывают, в том числе, с техникой «ослепления» участников группы плацебо путем введения препарата в лоб [38].

Несмотря на это, преимуществом ботулинотерапии является, во-первых, возможность дополнительных инъекций согласно парадигме «следуй за болью» в височную, затылочную область и в трапециевидные мышцы, что увеличивает эффективность процедуры. А во-вторых, возможность за один сеанс процедуры скорректировать и миофасциальный болевой синдром лица или бруксизм, так как игнорирование сопутствующей ДВНЧО часто является причиной и фоновой боли, и неуспешного ответа на привычную терапию ХМ и ЛИГБ [8].

Помимо МАТ и ботулинотерапии, согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЛИГБ в России, первой линией терапии также является топирамат в средней дозе 100 мг в сутки. Предполагаемые

механизмы противомигренозного действия топирамата следующие. Во-первых, топирамат ингибирует нейрогенную активность в тригеминоцервикальном комплексе путем связывания с каинатными и АМРА-рецепторами, а также с натриевыми каналами в дефосфорилированном состоянии. С помощью этого топирамат способен снизить высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров. Во-вторых, препарат усиливает активность рецепторов ГАМК, тем самым способствуя ингибирующей ГАМК-эргической нейротрансмиссии. В-третьих, топирамат ингибирует кальциевые каналы, тем самым снижая высвобождение вазоактивных нейропептидов, включая CGRP. В совокупности, изменяя активацию и сенсibilизацию нейронов, эти механизмы могут предотвратить приступы мигрени и корковую распространяющуюся депрессию [111].

В рамках 16-недельного европейского клинического исследования изучалась эффективность топирамата у пациентов с хронической мигренью. Участники были рандомизированы на две группы: основная (n=32) получала топирамат в дозе до 100 мг/сут, группа сравнения (n=27) получала плацебо. Следует отметить, что 78% от общей выборки соответствовали диагностическим критериям ЛИГБ. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение среднего количества дней с мигренью в месяц на фоне терапии топираматом по сравнению с плацебо ($3,5 \pm 6,3$ против $0,2 \pm 4,7$; $p < 0,05$). Не было статистически значимых различий между группами по шкале НIT-6, однако по шкале MIDAS было выявлено статистически значимое улучшение в группе терапии топираматом ($p = 0,042$). О возникающих побочных явлениях лечения сообщили 75% пациентов в группе лечения топираматом, 37% в группе плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами при приеме топирамата были: парестезии (53%), тошнота (9%), головокружение (6%), диспепсия (6%), усталость (6%), снижение аппетита (6%), нарушение внимания (6%). В группе плацебо: парестезии в 7% случаев, снижение аппетита (4%), нарушение внимания (4%) [235].

В 2023 году был опубликован систематический обзор эффективности и переносимости топирамата 50-200 мг у лиц с ХМ на основании 8 включенных

плацебо-контролируемых исследований (2610 пациентов). Была статистически доказана эффективность препарата в 50% снижении дней с ГБ по сравнению с плацебо, однако также было показано, что реальная клиническая практика использования топирамата часто ограничивается его низкой переносимостью [111]. Также есть данные, показывающие, что топирамат вызывает больше побочных эффектов у людей, которые принимают его для профилактики мигрени, чем те, кто использует его для лечения эпилепсии [47].

Помимо топирамата, из группы антиконвульсантов в рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании P. Sarchielli с соавторами сравнивали 2 метода лечения пациентов с ЛИГБ: с использованием вальпроевой кислоты (800 мг в сутки) или плацебо. Было показано, что в группе с приемом вальпроевой кислоты добились 50% снижения дней с болью 45% пациентов, в группе плацебо – 23, 8% ($p=0,0431$). При этом профиль переносимости вальпроатов был сопоставим с плацебо [220].

Лечение ЛИГБ β -адреноблокаторами, флунаризином, трициклическими антидепрессантами или кандесартаном не изучалось в рандомизированных исследованиях, хотя эти препараты широко используются в клинической практике при терапии ХМ [151]. Однако с учетом вероятной коморбидности у пациента в ряде случаев использование препаратов второй линии также может нести положительные эффекта сразу на несколько заболеваний [110, 43].

1.5. Оценка эффективности лечения и прогноз лекарственно-индуцированной головной боли

1.5.1. Оценка эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли

1.5.1.1. Возможные причины неуспешных попыток лечения

Предыдущие методы лечения и опыт могут играть определенную роль в развитии эффектов плацебо и ноцебо на лечение мигрени. Пациенты, у которых уже был положительный опыт лечения мигрени, с большей долей вероятности могут испытывать эффект плацебо при получении нового лечения из-за ожидания, что лечение будет эффективным [224]. А также показано, что пациенты с предшествующим положительным опытом профилактической терапии, будут демонстрировать более яркий положительный ответ на профилактику по сравнению с теми, у кого не было опыта успешной терапии. Аналогичным образом пациенты с негативным опытом предыдущих методов лечения могут быть более склонны испытывать эффект ноцебо из-за ожидания, что лечение будет неэффективным или даже вредным [226].

Сочетание низких эффективности и переносимости определяет плохую приверженность профилактическому лечению, которая по данным исследований оценивается в 25% через 6 месяцев и 14% через 12 месяцев для пероральных препаратов [15, 187]. Кроме того, личность пациента, возраст, культурные аспекты, уровень образования, генетика и пол представляют собой немодифицируемые факторы, которые могут влиять на возникновение эффектов плацебо и ноцебо [192, 143].

Также в причинах неуспешной терапии обсуждается и снижение эффекта профилактического лечения. Зависимые от лечения механизмы включают фармакокинетическую и фармакодинамическую толерантность, которая усиливается по мере удлинения периода получения препарата. Независимые от

лечения механизмы включают первоначальный эффект плацебо, который теряется со временем, спонтанные колебания течения мигрени, которые приводят к прогрессированию заболевания, несмотря на использование препаратов, нерациональные ожидания от профилактической терапии [144].

1.5.1.2. Понятие рефрактерной и резистентной мигрени в структуре лекарственно-индуцированной головной боли

В 2020 году Европейская федерация головной боли (European Headache Federation, EHF) пересмотрела определения и критерии резистентной и рефрактерной мигрени. На данный момент мигрень признается резистентной при соблюдении следующих условий: частота изнуряющих приступов головной боли превышает 8 дней в месяц на протяжении 3 месяцев, что приводит к существенному ограничению повседневной активности и не купируется адекватной терапией, при этом отмечается неэффективность препаратов как минимум трех различных фармакологических классов. Для констатации рефрактерной мигрени требуется: частота изнуряющих болевых эпизодов также превышает 8 дней в месяц, но на протяжении не менее 6 месяцев, с сопоставимым уровнем дезадаптации и отсутствием результата от адекватного купирования, при этом должна быть подтверждена неэффективность всех доступных классов профилактических лекарственных средств. Отсутствие эффекта констатируется после приема адекватной дозы и продолжительности: 2 месяца для пероральных профилактических средств, 3 месяца для МАТ, 6 месяцев для БГА. Отсутствие эффективности определяется либо как отсутствие эффекта от адекватной дозы препарата при должной длительности приема, либо как нежелательные реакции и противопоказания, мешающие назначать или продолжать лечение. Стоит отдельно отметить, что противопоказание к приему препарата приравнивается к непереносимости в данной классификации, потому что фактически в обоих случаях пациент не способен использовать данный метод лечения [112]. Эпидемиология точно не известна, так как не изучалась прицельно. Факторы риска формирования,

в целом, соответствуют таковым при ХМ и ЛИГБ. В исследованиях было показано, что теоретически лечение мигрени в первые годы ее развития, в том числе с помощью мультидисциплинарного подхода и интервенционных методов лечения, может предотвратить резистентность и рефрактерность [203].

1.5.2. Прогноз лекарственно-индуцированной головной боли

1.5.2.1. Частота рецидивов

В краткосрочной перспективе прогноз для пациентов с 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 [236]. Первый год после отмены считается критически важным для прогнозирования долгосрочного успеха терапии, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом в этот период [73, 145].

В проспективном когортном исследовании J. J. Zidverc-Trajkovic с соавторами 240 пациентов с ЛИГБ прошли лечение в течение года, а затем находились под наблюдением в течение 10 и более лет (медиана наблюдения – 3 года). У 131 пациента (54,6%) были рецидивы в период наблюдения (107 женщин (81,7%) и 24 мужчины (18,3%)) со средней продолжительностью ЛИГБ $5,7 \pm 5,7$ лет (диапазон 1-26 лет). 110 пациентов (45,8%) имели один рецидив, 13 пациентов (5,4%) – 2 рецидива, а 8 пациентов (3,3%) – 3 рецидива ЛИГБ за весь период наблюдения. Большинство рецидивов ($n=95$; 59,4%) произошли в течение первого года после лечения. Первый рецидив ЛИГБ произошел у 36 пациентов (15,0%) через $3,86 \pm 2,86$ (диапазон 2–12) лет после лечения. Второй рецидив произошел у 21 пациента (8,75%) через $5,29 \pm 3,05$ (диапазон 2-13) лет после лечения и третий у восьми (3,3%) пациентов $10,0 \pm 2,14$ (диапазон 6-13) лет после лечения.

Важно, что препараты, злоупотребление которыми приводило к рецидивам ЛИГБ, были идентичны тем, что вызвали ЛИГБ в первый раз. Полученные результаты подтверждают, что эффективность терапии в первый год является важным индикатором для выявления пациентов с риском рецидива злоупотребления анальгетиками и ЛИГБ [145].

1.5.2.2. Предикторы рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

К известным факторам риска рецидива ЛИГБ относятся: сочетание мигрени и ГБН, наличие опиоидов в структуре абзуса, более длительный прием анальгетиков, множественные попытки отмены в прошлом, отсутствие улучшения через 2 месяца от начала лечения, курение, употребление алкоголя, нарушения сна, а также наличие хронических болевых синдромов другой локализации [6, 73, 127, 154, 205, 145]. Также было выявлено, что злоупотребление триптанами связано с более низким риском рецидива по сравнению со злоупотреблением комбинированных анальгетиков или опиоидов [148, 98].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические материалы исследования

В исследование были включены 218 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в 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 ГБ и соответствующих диагнозу ЛИГБ на фоне хронической мигрени (G44.4).

После включения пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа включала 101 пациента с ХМ, 2 группа пациентов включала 117 пациентов с ЛИГБ, развившейся на фоне ХМ. Сравнительная характеристика исходных анамнестических данных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Качественный и количественный анализ включенных в исследование пациентов

Группа	Диагноз	Состав	Возраст, лет	Длительность мигрени до постановки диагноза, лет	Длительность абзуса, месяцы
Группа 1 (n=101)	ХМ	81 (80,2%) женщина	31 [26;39]	4 [3;8]	Не применимо
		20 (19,8%) мужчин	35 [29;41]		
Группа 2 (n=117)	ХМ + ЛИГБ	80 (68,4%) женщин	41 [31;49]	7 [4;9]	7 [6;11]
		37 (31,6%) мужчин	42 [32-47]		

Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]
Сокращения: ХМ – хроническая мигрень; ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

Отбор пациентов осуществлялся согласно ниже представленным критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Возраст пациента от 18 до 70 лет включительно;
2. Соответствие критериям ХМ и/или ЛИГБ согласно МКГБ-3 2018 года;
3. Согласие пациента на заполнение дневника головной боли на протяжении всего периода исследования;
4. Подписанное информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии исключения:

1. Тяжелая соматическая или психиатрическая патология в стадии декомпенсации;
2. Выраженные когнитивные нарушения, препятствующие полноценному клиническому исследованию.

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.

2.2. Методы исследования

1. Проводился подробный сбор жалоб и анамнеза заболевания, включающий:

– Оценку исходных характеристик ГБ (интенсивность, локализация, характер, возможное усиление при физической активности, сопутствующие симптомы), частоты возникновения, периодов ухудшения и стабилизации состояний, наличие других типов боли и подробное описание приступов по тем же характеристикам;

– оценку характера ГБ на момент поступления в клинику по вышеуказанным характеристикам, а также оценку вероятного наличия другого типа ГБ;

– исключение красных флагов ГБ;

- оценку купирования приступов за этот период (МНН препарата, используемая доза, эффективность купирования боли за 2 часа и стойкость эффекта на 48 часов, период использования, вероятные побочные эффекты);
- вероятные попытки предшествующего профилактического лечения (МНН препарата, доза, длительность приема, эффективность);
- наличие подобных головных болей у родственников;
- сопутствующие жалобы с акцентом на психоэмоциональные нарушения, сопутствующий болевой синдром;
- принимаемые препараты на момент обращения;
- оценку имеющейся медицинской документации с заключениями, выписками, проведенными исследованиями.

2. Проводился подробный сбор анамнеза жизни:

- Наличие вредных привычек в настоящем и прошлом (курение, алкоголь, злоупотребление другими ПАВ);
- наличие хронических заболеваний;
- уровень образования: среднее, высшее.

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:

4.1. ВАШ – визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности боли (от 0 до 10, где 0 – отсутствие боли, а 10 – максимальный уровень боли) (Приложение А) [248].

4.2. Опросник НИТ-6 (Headache Impact Test) представляет собой инструмент для оценки влияния головной боли на повседневную жизнь пациента. Методика включает шесть пунктов, каждый из которых позволяет респонденту выбрать один из пяти вариантов частоты возникновения проблем: «никогда», «редко», «иногда», «очень часто» или «всегда». Ответы ранжируются по балльной системе, где каждому варианту соответствует определенное количество баллов (6, 8, 10, 11 и 13 соответственно), что в дальнейшем позволяет количественно оценить общее

влияние цефалгии. Результат находится в диапазоне от 36 до 78 баллов (Приложение Б) [242].

4.3. Шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) — это валидизированный опросник, предназначенный для количественной оценки влияния мигрени на повседневное функционирование пациента за последние 3 месяца. Инструмент содержит 5 вопросов, сформулированных в открытой форме. Пациенту предлагается самостоятельно вписать количество дней за последние 3 месяца, когда ГБ нарушала активность по каждому из пунктов, результат далее суммируется. В зависимости от данного значения пациента можно отнести к одной из групп: I (0-5 баллов) – малая интенсивность боли, отсутствие или минимальное снижение повседневной активности, II (6-10 баллов) – умеренная/выраженная боль, незначительное ограничение повседневной активности, III (11-20 баллов) – сильная боль, выраженное ограничение повседневной активности, IV (21 и более баллов) – сильная боль, значительное снижение повседневной активности (Приложение В) [48].

4.4. Индекс HALT - Время, потерянное из-за головной боли (The Headache-Attributed Lost Time Induces) – шкала, показывающая количество потерянного продуктивного времени из-за возникающей ГБ. Результат также выражается в количестве потерянных дней. Опросник включает 5 вопросов, позволяющих оценить абсентеизм и презентеизм, ограничение выполнения рутинных домашних дел, а также частоту отмененных из-за ГБ мероприятий. По результатам получается общий балл, позволяющий отнести пациента к одной из групп: если пациент набрал 0-5 потерянных дней за последние 3 месяца, то это относят к минимальному влиянию мигрени на жизнь, 6-10 потерянных дней за 3 месяца – слабому влиянию мигрени на жизнь, 11-20 потерянных дней за 3 месяца – умеренному влиянию мигрени на жизнь (указывает на высокую потребность в лечении), 20 и более потерянных дней за 3 месяца – сильному влиянию мигрени на жизнь (указывает на высокую потребность в лечении) (Приложение Г) [128, 221].

4.5. Шкала катастрофизации боли PCS (Pain Catastrophizing Scale) позволяет в экспресс-режиме оценить степень включенности эмоциональных и

поведенческих компонентов в структуру болевого синдрома. Шкала состоит из 13 вопросов, на которые необходимо дать ответ о степени подобных мыслей и чувств во время боли. Шкала катастрофизации боли включает в себя три подхода к объяснению данного феномена, что отражено в трех различных шкалах, в сумме составляющих единый показатель катастрофизации. Первый подход (мысленная жвачка) оценивает фокус внимания на мыслях, связанных с болевым периодом. Второй подход (преувеличение) оценивает предполагаемое преувеличение силы и последствий боли. Третий подход (безнадежность) оценивает вероятную позицию беспомощности, кажущейся невозможности управлять ситуацией. Все три подхода связаны между собой и в совокупности составляют модель катастрофизации (Приложение Д) [30].

4.6. Опросник по приверженности к терапии MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale) – тест из 8 вопросов, позволяющий оценить, насколько точно пациенты следуют рекомендациям, отменяют ли самостоятельно базисную ежедневную терапию после улучшения состояния. За каждый отрицательный ответ на вопрос начисляется 1 балл, после чего по сумме баллов определяют приверженность к терапии: 8 баллов имеют высоко приверженные пациенты, 6-7 баллов – пациенты со средним уровнем приверженности, 5 и менее баллов – пациенты с низким уровнем приверженности. Чувствительность метода составляет 93%, специфичность – 53% (Приложение Е) [16].

4.7. Оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа mTOQ-5 (5-item Migraine Treatment Optimization Questionnaire) – оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа). Опросник является одной из вариаций шкалы M-TOQ-15 и предназначен для оценки врачами адекватности купирования приступа мигрени у пациента. Вопросы охватывают как и способность вернуться к повседневным делам и планированию после приема таблеток, переносимостью, так и эффективность в виде снижения боли за 2 часа и продолжительности эффекта на 24 ч. На каждый вопрос пациенту даются следующие варианты ответов: никогда (1), редко (2), менее чем в половине случаев (3) и в половине случаев или больше (4). Общий балл mTOQ-5 рассчитывается

путем суммирования баллов по отдельным вопросам (диапазон баллов от 5 до 20). Более высокие баллы указывают на лучшую оптимизацию купирования приступа. При наличии хотя бы одного ответа «никогда или редко» необходимо пересмотреть купирование приступов (Приложение Ж) [243].

4.8. Опросник для самодиагностики депрессии пациента PHQ-9 (Patient Health Questionnaire). Преимуществом данной шкалы в отличие от множества других является то, что она состоит всего из 9 вопросов, каждый из которых направлен на определенный аспект депрессивной симптоматики (ангедония, сниженный фон настроения и самооценки, нарушения аппетита и сна, апатии, когнитивные нарушения и трудности концентрации внимания, эмоциональные нарушения, суицидальные мысли). На каждый вопрос предлагается выбрать, с какой частотой за последние 2 недели пациент испытывал данное ощущение: ни разу (0 баллов), несколько дней (1 балл), более недели (2 балла), почти каждый день (3 балла). В зависимости от суммы полученных баллов предполагается тяжесть депрессии. Если пациент набирает от 1 до 4 баллов по шкале предполагается отсутствие или минимальный уровень депрессии, от 5 до 9 баллов – легкий уровень депрессии, от 10 до 14 баллов – умеренный уровень депрессии, от 15 до 19 баллов – тяжелый уровень депрессии, от 20 до 27 баллов – крайне тяжелый уровень депрессии (Приложение 3) [12].

4.9. Шкала тревоги Спилберга–Ханина, состоящая из 40 вопросов. Преимуществом данного теста является то, что после прохождения можно оценить уровень и личностной (особенности характера), и ситуативной (в зависимости от воздействующих на данный момент факторов) тревожности. В каждой из подшкал общий балл может варьироваться от 20 до 80 баллов. При наличии 45 и более баллов определяется высокий уровень тревоги, 31-44 баллов – умеренный уровень тревоги, 30 и меньше – низкий уровень тревоги (Приложение И) [125].

4.10. TAS-26 (26-item Toronto Alexithymia Scale, Торонтская алекситимическая шкала) – тест из 26 вопросов, из которых ряд интерпретируется в прямых значениях, а ряд – в противоположных, что позволяет снизить установочность ответов испытуемого. Метод позволяет определить наличие и

уровень алекситимии. Под алекситимией понимают трудности в осознании и дифференциации чувств, ощущений, эмоций, затруднениями между разграничением чувств и физических ощущений. При наличии 62 баллов и выше у пациента с большей долей вероятности можно предположить наличие алекситимии среднего уровня, при наличии 74 баллов и выше – ее явный уровень (Приложение К) [82].

4.11. Опросник BIS-11 (Шкала импульсивности Барратта) представляет собой инструмент для оценки импульсивности, состоящий из 30 утверждений. Ответы на них регистрируются по 4-балльной шкале Ликерта в диапазоне от 1 («редко/никогда») до 4 («почти всегда/всегда»). Методика измеряет три независимых компонента импульсивного поведения. Когнитивная импульсивность — характеризуется недостаточным планированием, ориентацией на текущий момент и сниженным вниманием к деталям. Моторная импульсивность — проявляется в тенденции к совершению спонтанных, необдуманных действий. Непереносимость — отражает неспособность сохранять концентрацию внимания и устойчивость к помехам. Согласно нормативным данным, общий суммарный показатель в 75 баллов и выше свидетельствует о клинически значимом расстройстве контроля импульсов. Значения в интервале 70–75 баллов интерпретируются как показатель патологической импульсивности (Приложение Л) [10].

4.12. Самостоятельный герокогнитивный экзамен SAGE (Self Adminestrated Gerocognitive Exam) – оценка когнитивных функций. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность, в том числе к начинающимся когнитивным нарушениям. Тест включает в себя 12 вопросов, охватывающих разные блоки когнитивных функций, в результате по сумме баллов можно предположить когнитивные нарушения: 17-22 баллов — нет нарушений, 15-16 баллов — лёгкие нарушения, менее 15 баллов – подозрение на деменцию (Приложение М) [79].

4.13. Лидский опросник зависимости LDQ (Leeds Dependence Questionnaire) LDQ – определение степени зависимости от приема симптоматических препаратов

для снятия головной боли. Тест включает в себя 10 вопросов относительно предшествующих 14 дней о потребности и фокусировке на приеме препарата. За каждый вопрос начисляется от 0 до 3 баллов, по сумме баллов определяют степень зависимости: 0 баллов – нет зависимости, от 1 до 10 баллов – легкая зависимость, от 10 до 20 баллов – умеренная зависимость, от 21 до 30 баллов – выраженная зависимость (Приложение Н) [135].

2.3. Методы лечения

Все включенные в исследование пациентов получали комплексную терапию.

Сначала проводилась продолжительная образовательная беседа в течение 60-90 минут о природе диагноза, рисках избыточного приема анальгетиков, вариантах профилактической терапии, целесообразности ведения дневника ГБ, а также о предполагаемом прогнозе. Также пациенту рассказывалось, что считается эффективным препаратом (или их комбинацией) для купирования ГБ, давались рекомендации по дальнейшему обезболиванию.

Параллельно с этим всем 117 пациентам группы 2 проводилась детоксикация с использованием внутривенных инъекций дексаметазона 8 мг с добавлением магния сульфата ($MgSO_4$) 10 мл, 250 мл 0,9% физиологического раствора в течение 7 дней или с использованием таблетированной формы дексаметазона по схеме: 1-4 дни – прием 8 мг, 5-6 дни – прием 4 мг, 7-8 дни – прием 2 мг с последующей отменой. Для купирования рикошетного феномена, который проявляется усилением головной боли, допускалось использование Напроксена 550 мг (при условии, что абзус был не из-за НПВС), для купирования тошноты и возможной рвоты допускалось использование прокинетиков (метоклопрамида 10 мг или домперидона 10 мг) ситуативно, с гастропротекторной целью назначались ингибиторы протонной помпы (омепразол 20-40 мг, пантопразол 20-40 мг или рабепразол 20-40 мг).

Выбор средства для профилактики в обеих группах основывался на основании действующих клинических рекомендаций МЗ РФ [14], данных европейских гайдлайнов [151, 110], сопутствующей патологии, наличии противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальной и экономической составляющей. Распределение пациентов по назначенной терапии представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Фармакологические методы лечения включенных в исследование пациентов

Вид терапии	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)
Моноклональные антитела (МАТ) против CGRP (Аджови 225 мг / Иринэкс 70 мг в месяц)	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)

Назначение МАТ и ботулинотерапии как первой линии терапии было ограничено, в основном, территориальной и экономической составляющей.

Назначение топирамата было ограничено широкой представленностью тревожных и депрессивных расстройств у пациентов в исследовании, а также риском их усиления. Спустя 3 месяца после достижения терапевтической дозы 6 человек в группе 1 (5,9%) и 10 человек в группе 2 (8,5%) сменили метод профилактической терапии из-за побочных эффектов: 10 человек (62,5%) жаловались на выраженную когнитивную заторможенность, 8 человек (50%) – на непроходящие парестезии в затылочной области и шеи, 6 человек (37,5%) – на апатию, 5 человек (31,25%) – на отсутствие эффективности в отношении головной боли, 2 человека (12,5%) – на снижение аппетита и потерю веса. Таким образом, в основном, только побочные эффекты (возможные и проявляющиеся) способствовали низкой назначаемости препарата.

Назначение венлафаксина в дозе от 150 мг было обусловлено как и противоболевым, так и антидепрессивным действиями. Через 3 месяца терапии у 3

человека группы 1 (3%) и у 10 человек группы 2 (8,5%) отсутствовал эффект, 3 пациента группы 2 (2,6%) попросили заменить терапию из-за выраженной тошноты даже при медленной титрации, 2 пациента в группе 1 (2%) и 3 пациента в группе 2 (2,6%) сменили терапию из-за выраженной потливости, 2 пациента в группе 1 (2%) и 2 пациента в группе 2 (1,7%) сменили терапию из-за сексуальной дисфункции, которая не корректировалась добавлением тразодона или спитомина.

Как правило, комбинированная терапия назначалась 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.

При выявлении бруксизма сна и бодрствования и невозможности выбора в качестве метода лечения ботулинотерапии предлагалось отдельно выполнить ботулинотерапию бруксизма (50 Ед в жевательные, 40-50 Ед в височные мышцы), начать выполнять ТМД-упражнения (выдавалась брошюра), начать отслеживать сжатие челюстей в дневное время самостоятельно или с помощью приложения VguxApp, сделать капли для защиты эмали при наличии бруксизма сна.

В рамках терапии тревожного или депрессивного расстройства (при условии, что терапия головной боли проходит не с использованием венлафаксина) назначались антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Чаще всего препаратом выбора был эсциталопрам от 10 мг в связи с его хорошими переносимостью, профилем безопасности, эффективностью, меньшим (относительно, например, сертралина 50-150 мг) усилением тревоги и меньшим влиянием на возможно имеющийся бруксизм у пациентов. При хроническом нарушении сна и в группе с приемом СИОЗС, и в группе с приемом венлафаксина помимо рекомендованной психотерапии назначался тразодон в дозе 50-150 мг. 2 пациентам группы 2 (1,7%), принимающим венлафаксин 150 мг, по согласованию с психиатром для усиления противоболевого

и антидепрессивного эффекта, а также для коррекции нарушений сна был добавлен миртазапин 30 мг с положительным эффектом.

Пациентам с наличием суицидальных наклонностей, подозрением на наличие других психоэмоциональных (за исключением тревоги, депрессии) нарушений, прошлыми неуспешными адекватными попытками терапии психоэмоциональных нарушений, а также их сильной выраженностью рекомендовалось в обязательном порядке пройти консультацию психиатра. Психотерапия в таком случае на первичном визите невролога не назначалась. Дополнительно всем пациентам рассказывалось о пользе индивидуальной или групповой психотерапии (например, КПТ хронической боли), предлагалось обучиться техникам релаксации (например, по Джекобсону), осознанности (майндфулнесс).

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.

2.4. Дизайн исследования

Было проведено проспективное когортное исследование, состоящее из двух этапов.

1 этап:

- включение пациентов согласно вышеуказанным критериям и разделение на группы (1 и 2);
- проведение сбора жалоб, анамнеза, анкетирование по предложенным шкалам, назначение лечения;
- анализ вероятных факторов-протекторов формирования ЛИГБ.

Промежуточная очная или онлайн консультация через 3 месяца от начала приема терапевтической дозы рекомендованной терапии для оценки эффективности и возможной коррекции.

2 этап:

– осмотр пациентов через $9 \pm 1,4$ месяцев после включения в исследование, повторный анализ жалоб и дневника головной боли, проведение анкетирования, оценка эффективности терапии, возможных факторов риска и факторов-протекторов рецидивирования ЛИГБ;

– разработка персонализированного подхода к ведению пациентов с высоким риском формирования абзуса и ЛИГБ.

2.5. Статистический анализ

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

При проверке данных с помощью эксцесса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n > 50$) и критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) было выявлено, что данные имеют ненормальное распределение. Следовательно, в нашем исследовании мы использовали методы непараметрической статистики.

Для описания данных использовали значение медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля (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), а также относительного риска (ОР) использовался анализ таблиц сопряженности. Сравнение связанных совокупностей (анализ «до-после») с учетом двух 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 [4, 5].

При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка формирования лекарственно-индуцированной головной боли

3.1.1. Сравнение анамнестических данных пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли

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 ЛИГБ. Медиана длительности наличия мигрени от дебюта до постановки диагноза в 1 группе составила – 4 [3;8] года, во второй группе – 7 [4;9] лет, длительность злоупотребления анальгетиками для купирования головной боли у пациентов второй группы – 7 [6;11]. Чаще всего пациенты этих групп наблюдались ранее со следующими диагнозами или их сочетанием: сосудистая ГБ (72 человека, 33%), цервикокраниалгия (63 человека, 28,9%), ВСД с цефалгией (40 человек, 18,3%), ГБ напряженного типа (24 человека, 11%). Полученные данные свидетельствуют о том, что по-прежнему существует низкий уровень догоспитальной диагностики как мигрени, так и ЛИГБ.

При сравнении частоты наличия ЛИГБ у пациентов с ХМ в зависимости от уровня образования и наличия вредных привычек с помощью таблиц сопряженности были получены статистически значимые различия ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой встречаемости ЛИГБ у пациентов со средним образованием, а также более высокой частотой встречаемости курения, избыточного приема алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ) у пациентов с ЛИГБ. С учетом того, что данные имели распределение отличное от нормального, а также с учетом того, что сравнивались несвязанные между собой совокупности (наличие/отсутствие ЛИГБ) по количественному показателю, для оценки статистической значимости двух

групп пациентов в данном и аналогичных сравнениях использовался U-критерий Манна-Уитни. Данные предоставлены в таблице 3.

Таблица 3 – Разница в анамнестических данных пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр		Количество пациентов, n (%)		p
		Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	
Уровень образования	Среднее	38 (37,6)	62 (53)	0,002*
	Высшее	63 (62,4)	55 (47)	
Наличие вредных привычек	Нет	77 (76,2)	63 (53,8)	0,004*
	Курение	23 (22,8)	43 (36,8)	
	Алкоголь чаще 1 дозы в неделю	1 (1)	6 (5,1)	
	Другие ПАВ	0 (0)	5 (4,3)	

Примечания: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
Сокращения: ПАВ – психоактивные вещества

При сравнении двух групп пациентов по возрасту были установлены статистически значимые различия ($p=0,021$). Возраст пациентов с ЛИГБ (группа 2) был выше, чем у пациентов с ХМ без ЛИГБ (медианы составляли 36 и 32 года, соответственно). Также пациенты группы 2 имели статистически значимо большую длительность мигрени ($p=0,004$). Различия ИМТ в зависимости от наличия или отсутствия ЛИГБ были статистически не значимыми ($p=0,27$). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Разница в анамнестических данных пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
Возраст, лет	32 [29;35]	36 [33;44]	0,021*
Стаж мигрени до постановки диагноза, лет	4 [3;8]	7 [4;9]	0,004*
Индекс массы тела, кг/м ²	22,7 [21,4;24,2]	23 [22,1;24,6]	0,27

Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Дополнительно стоит отметить длительность злоупотребления анальгетиками для купирования ГБ у пациентов второй группы – 7 [6;11] месяцев

При количественном сравнении пациентов двух групп по наличию прошлых попыток профилактической терапии выявлено, что пациенты с ЛИГБ чаще имели опыт превентивной терапии различными классами препаратов (в том числе, сосудистыми, ноотропными, миорелаксантами и другими) ($p=0,029$), что косвенно может свидетельствовать о более частой обращаемости данных пациентов к врачам и о более тяжелом течении мигрени. Данные предоставлены в таблице 5.

Таблица 5 – Наличие прошлых попыток получения профилактической терапии у пациентов двух групп

Параметр	Количество пациентов, n (%)			
	Всего (n=218)	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
Профилактика ранее любыми средствами	89	32 (31,7)	57 (48,7)	0,029*
Профилактика ранее согласно рекомендациям	57	27 (26,7)	30 (25,6)	0,125
Примечания: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

3.1.2. Сравнение тяжести цефалгии у пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли до и после лечения

Анализ оценки базовых данных опросников, оценивающих тяжесть головной боли, в двух группах выявил следующие статистически значимые различия (таблица 6).

Таблица 6 – Исходные данные результатов заполнения шкал, оценивающих тяжесть головной боли, в зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
MMAS-8, баллы	7 [6;8]	6 [4;7]	0,034*
MIDAS, баллы	58 [51;64]	69 [56;87]	0,001*

Продолжение таблицы 6

HALT, баллы	25 [22;34]	33 [24;38]	0,002*
НПТ-6, баллы	44 [41;49]	52 [48;62]	0,003*
mTOQ-5, баллы	9 [8;12]	8 [6;11]	0,032*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Согласно полученным данным, 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 НПТ-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 получены следующие данные, представленные в таблице 7.

Таблица 7 - Данные результатов заполнения шкал, оценивающих тяжесть головной боли в двух группах пациентов через $9 \pm 1,4$ месяцев после старта терапии

Параметр	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
MMAS-8, баллы	7 [7;8]	6 [5;8]	0,042*
MIDAS, баллы	8 [6;11]	11 [9;22]	0,004*
HALT, баллы	9 [8;15]	15 [11;23]	0,003*
НПТ-6, баллы	38 [36;39]	41 [39;52]	0,023*
mTOQ-5, баллы	9 [9;12]	8 [7;12]	0,021*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Согласно полученным данным, на фоне комплексной терапии ХМ и ЛИГБ наблюдается положительная динамика в обеих группах, однако более четкий положительный ответ виден в группе пациентов без ЛИГБ (группа 1).

3.1.3. Представленность психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли до и после лечения

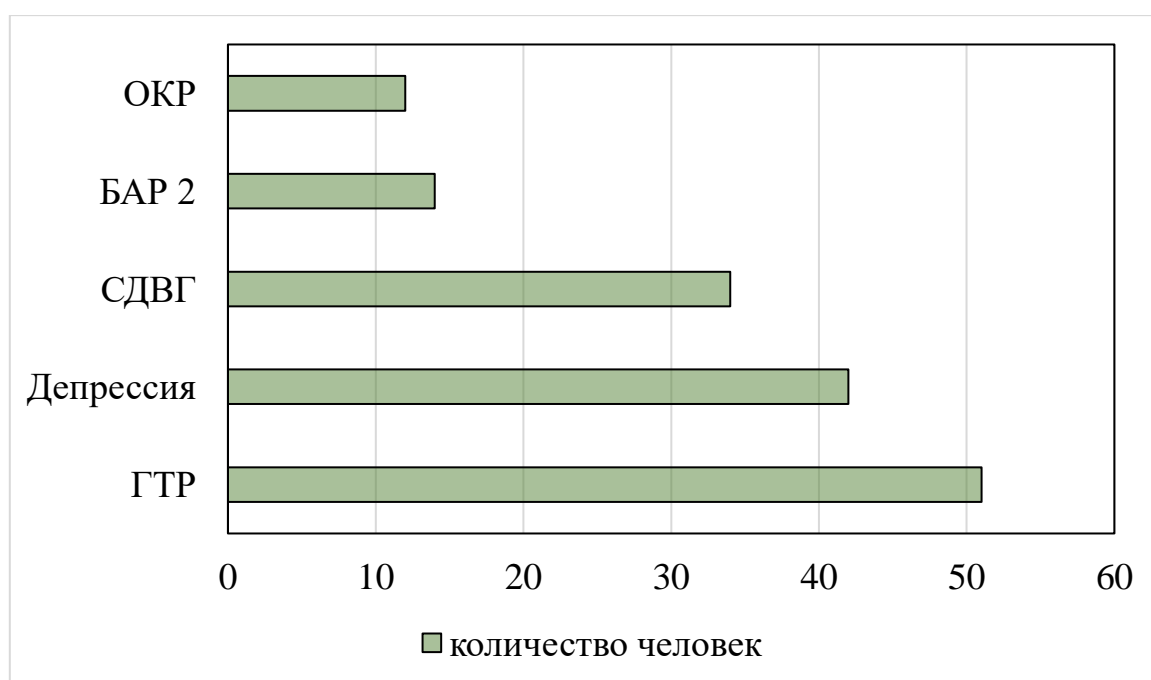
В ходе проведенного анализа различий клинико-психологического статуса (тревожность, катастрофизация, депрессия, склонность к импульсивному поведению, уровень когнитивных функций, тяжесть зависимости от анальгетиков) у пациентов, имеющих хроническую мигрень, с наличием или отсутствием ЛИГБ, выявлены следующие статистически значимые различия (таблица 8).

Таблица 8 – Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние в зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
PCS, балл	27 [19;31]	39 [33;44]	<0,001*
PHQ-9 (депрессия), балл	12 [9;16]	14 [11;18]	0,002*
Шкала Спилберга–Ханина:			
Ситуативная тревожность, балл	43 [38;51]	45 [39;50]	0,048*
Личностная тревожность, балл	44 [37;52]	44 [36;51]	0,051
BIS-11 (импульсивное поведение), балл	34 [33;42]	38 [35;47]	0,037*
TAS-26 (алекситимия), балл	46 [43;59]	56 [48;62]	0,021*
SAGE (когнитивные функции), балл	20 [19;22]	18 [17;19]	0,036*
LDQ (зависимость), балл	7 [6;11]	16 [14;17]	0,001*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Согласно полученным данным, 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).

В связи с широкой представленностью психиатрической коморбидности 43 пациентам группы 1 (42,6%) и 64 пациентам группы 2 (54,7%) 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 (ГТР), 42 человека (39,3%) – монополярную депрессию, 34 человека (31,8%) – синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), 14 человек (13,1%) – биполярное расстройство 2 типа (БАР 2), 12 человек (11,2%) – ОКР. Данные пациенты продолжили дополнительно наблюдаться у психиатра, получать психофармакотерапию с положительным ответом. Графическое изображение выявленных психических нарушений представлено на рисунке 1.



Сокращения: ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство; БАР – биполярное расстройство 2 типа; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; ГТР – генерализованное тревожное расстройство

Рисунок 1 – Представленность психических расстройств у пациентов с хронической мигренью в обеих группах по результатам посещения психиатра (авторский рисунок)

При оценке данных шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние пациентов в группах через $9\pm 1,4$ месяцев после начала терапии получены следующие данные, представленные в таблице 9.

Таблица 9 – Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональные нарушения в двух группах пациентов через $9\pm 1,4$ месяцев после старта терапии

Параметр	Группа 1 (n=101)	Группа 2 (n=117)	p
PCS, балл	17 [15;20]	27 [23;34]	<0,001*
PHQ-9 (депрессия), балл	2 [0;9]	7 [5;14]	0,001*
Шкала Спилберга–Ханина:			
ситуативная тревожность, балл	25 [22;34]	31 [29;48]	0,028*
личностная тревожность, балл	24 [20;31]	30 [26;33]	0,042*
BIS-11 (импульсивное поведение), балл	32 [30;36]	38 [32;49]	0,041*
TAS-26 (алекситимия), балл	37 [36;42]	56 [51;64]	0,005*
SAGE (когнитивные функции), балл	21 [20;22]	20 [19;22]	0,048*
LDQ (зависимость), балл	3 [0;5]	7 [5;11]	0,001*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)			

Согласно полученным данным, видно статистически значимое уменьшение выраженности всех психоэмоциональных нарушений на фоне терапии по сравнению с исходными данными (таблица 8), однако практически неизменными остаются уровень алекситимии и склонности к импульсивному поведению пациентов группы 2.

3.1.4. Сравнение эффективности терапии хронической мигрени среди пациентов с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли

Оценка динамики в виде снижения дней с ГБ в месяц через $9\pm 1,4$ месяцев после старта исследования в зависимости от вида профилактического лечения представлена в таблице 10. С учетом того, что данные в группах имели

распределение, отличное от нормального, статистическая значимость динамики «до-после» оценивалась с использованием критерия Уилкоксона.

Таблица 10 – Сравнение снижения количества дней с головной болью в двух группах до и после лечения определенной группой препаратов

Параметр	Количество дней с ГБ в месяц на двух этапах исследования					
	Группа 1 (n=101)			Группа 2 (n=117)		
	До лечения	После лечения	Р	До лечения	После лечения	Р
МАТ против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг в месяц)						
Дни с ГБ в мес	18 [15;21]	2 [0;4]	<0,001*	20 [19;23]	5 [3;6]	<0,001*
Ботулинотерапия 155-195 ЕД (релатокс)						
Дни с ГБ в мес	17 [15;18]	3 [1;4]	<0,001*	19 [17;22]	4 [3;7]	<0,001*
Комбинированный вариант терапии						
Дни с ГБ в мес	19 [16;22]	2 [0;3]	<0,001*	19 [17;20]	3 [2;5]	<0,001*
Топирамат от 100 мг/сут						
Дни с ГБ в мес	16 [15;19]	8 [6;10]	0,042*	20 [19;22]	11 [3;17]	0,005*
Венлафаксин от 150 мг/сут						
Дни с ГБ в мес	17 [15;18]	3 [1;4]	0,003*	19 [17;21]	4 [3;14]	0,002*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) Сокращения: ГБ – головная боль; МАТ – моноклональные антитела						

Анализ данных, представленных в таблице 10, демонстрирует статистически значимое уменьшение количества дней с головной болью во всех исследуемых группах и подгруппах. Вместе с тем выявлены следующие закономерности: во-первых, наиболее выраженная положительная динамика была зафиксирована при применении моноклональных антител к CGRP в сравнении с ботулинотерапией или комбинированными профилактическими схемами. Во-вторых, установлено, что у пациентов группы 1 (с хронической мигренью без лекарственно-индуцированной головной боли) снижение частоты головной боли на фоне проводимого лечения было статистически значимо более существенным. 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). Положительную динамику во второй группе можно объяснить не только самим профилактическим действием препарата, но и проведенными образовательными сессиями, детоксикацией с использованием ГКС, коррекцией коморбидных психиатрических расстройств.

3.2. Оценка рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли

3.2.1. Сравнение анамнестических данных пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

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 получены данные, представленные в таблицах 11, 12.

Таблица 11 – Сравнение наличия рецидива лекарственно-индуцированной головной боли в зависимости от анамнестических данных

Параметр		Количество пациентов, n (%)			p
		Всего с признаком в группе 2, n	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
Уровень образования	Среднее	62	21 (72,4)	41 (46,6)	0,001*
	Высшее	55	8 (27,6)	47 (53,4)	0,001*
Наличие вредных привычек	Нет	63	20 (68,9)	43 (48,9)	0,029*
	Курение	43	29 (100)	14 (15,9)	0,001*
	Алкоголь чаще 1 дозы в неделю	6	5 (17,2)	1 (1,1)	0,003*
	Другие ПАВ	5	3 (10,3)	2 (2,3)	0,031*

Примечания: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
Сокращения: ПАВ – психоактивные вещества

Таблица 12 – Сравнение наличия рецидива лекарственно-индуцированной головной боли в зависимости от возраста и уровня ИМТ

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
Возраст, лет	36 [34;45]	36 [33;42,5]	0,343
ИМТ, кг/м ²	24,2 [23,8;25,6]	22,7 [21,6;24,1]	<0,001*

Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

Согласно полученным данным, 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 ИМТ (p<0,001). Возраст не имел статистически значимой ассоциации с риском рецидива ЛИГБ.

3.2.2. Сравнение тяжести цефалгии у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

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 ГБ 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). Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Исходные клинические показатели в зависимости от наличия рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
ВАШ, баллы	6 [5;7]	6 [5;7]	0,625
Число дней с головной болью	22 [20;26]	19 [18;20]	<0,001*
Число дней с приемом НПВС	20 [15;18]	16 [16;21]	0,001*
Число дней с приемом комбинированного анальгетика	14 [11;17]	10 [4;11]	0,001*
Число дней с приемом триптана	10 [8;11]	6 [4;9]	0,001*
Кратность приема обезболивающего в сутки	3 [3;4]	1 [1;2]	<0,001*
Длительность мигрени, годы	8 [5;9]	5 [3;8]	0,034*
Длительность ЛИГБ, мес	8 [5;10]	7 [7;12]	0,003*
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			
Сокращения: ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства			

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). Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Вероятность развития рецидива ЛИГБ в зависимости от наличия прошлых попыток профилактической и «детоксикационной» терапии

Фактор	Число пациентов, n (%)			p
	Всего и доля от общего числа	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
Профилактика ранее любыми средствами	57 (48,7)	24 (82,8)	33 (37,5)	<0,001*
Профилактика ранее согласно рекомендациям	30 (25,6)	20 (69)	10 (11,4)	<0,001*
Прошлые попытки детоксикации	15 (12,8)	12 (41,4)	3 (3,4)	<0,001*
Примечания: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

При оценке ассоциаций между исходными тяжестью мигрени, приверженности к терапии, эффективностью купирования приступа цефалгии, а также развитием рецидива ЛИГБ получены статистически значимые различия, представленные в таблице 15.

Таблица 15 – Анализ ассоциаций между параметрами эффективности купирования приступа мигрени, приверженности терапии, уровня нарушения качества жизни и риском рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
MMAS-8, баллы	6 [4;6]	6 [4;7]	0,465
MIDAS, баллы	85 [67;94]	67 [54;80]	0,002*
HALT, баллы	35 [29;38]	33 [22,5;38]	0,268
НIT-6, баллы	62 [52;64]	52 [47;57,5]	0,001*
mTOQ-5, баллы	9 [8;10,5]	13 [10;15]	0,001*

Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)
Сокращения: ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

Согласно полученным данным, 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 НIT-6 (p=0,001). Приверженность к терапии не являлась статистически значимо различной в двух группах пациентов.

3.2.3. Представленность психоэмоциональных нарушений у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

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, а также черт зависимости от обезболивающих и наличием рецидива ЛИГБ после успешного лечения. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние в зависимости от наличия рецидива

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	Наличие рецидива (n=29)	Отсутствие рецидива (n=88)	
PCS, балл	49 [48;50]	36 [33;39]	<0,001*
RHQ-9 (депрессия), балл	20 [17;24]	12,5 [10;15]	<0,001*
Шкала Спилберга–Ханина:			
Ситуативная тревожность, балл	47 [45;51]	43,5 [36,5;48]	0,001*
Личностная тревожность, балл	50 [44;55]	41 [33,5;48,5]	0,001*
BIS-11 (импульсивное поведение), балл	44 [37;52]	38 [34;45]	0,027*
TAS-26 (алекситимия), балл	62 [55;66]	55 [47,5;62]	0,026*
SAGE (когнитивные функции), балл	18 [17;18]	18 [17;19]	0,088
LDQ (зависимость), балл	17 [15;21]	16 [13;17]	0,054
Примечания: количественные данные представлены в формате Me [Q1;Q3]; * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)			
Сокращения: ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль			

В результате анализа зависимости количества дней с ГБ от вышеуказанных проверяемых параметров (уровней личностной и ситуативной тревожности, катастрофизации боли, депрессии, импульсивного поведения, алекситимии и тяжести зависимости от анальгетиков) в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ (группа 1) методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель (1).

$$Y_{\text{дн}} = 15,45 + 0,33 \cdot X_{\text{RHQ-9}} \quad (1)$$

где $Y_{\text{дн}}$ – количество дней с головной болью, $X_{\text{RHQ-9}}$ – уровень депрессии по шкале RHQ-9, баллы.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью средней силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,557$; $p<0,001$).

Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 31% дисперсии количества дней с болью определялись учтенными факторами.

В соответствии со значениями коэффициентов регрессии увеличение тяжести депрессии на 1 балл соответствует увеличению количества дней с головной болью на 0,33 в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ. На рисунке 2 представлено графическое изображение данной модели.

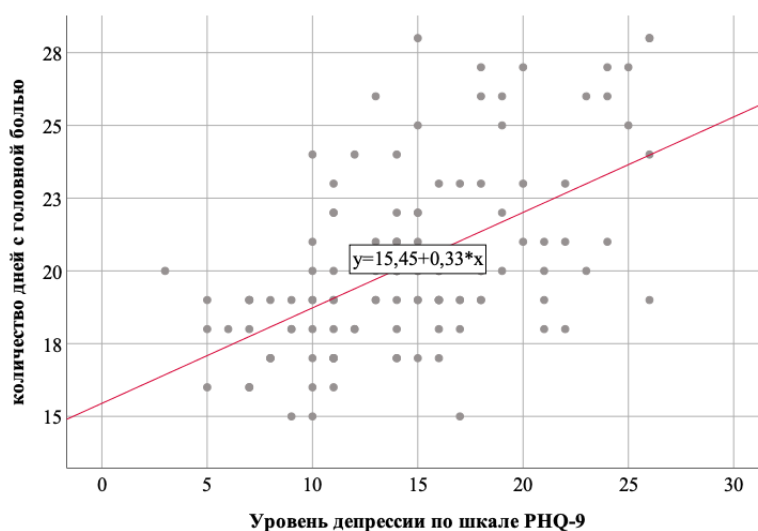


Рисунок 2 – Зависимость количества дней с головной болью от уровня депрессии, оцененной по шкале PHQ-9 (авторский рисунок)

В ходе анализа ассоциаций тяжести избыточного приема обезболивающих препаратов у пациентов с ХМ и ЛИГБ (группа 1) с базовыми клинико-психологическими параметрами (уровней личностной и ситуативной тревожности, катастрофизации боли, депрессии, импульсивного поведения, алекситимии, когнитивных функций) методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель (2).

$$Y_{LDQ} = 28,9 + 0,14 * X_{PCS} + 0,13 * X_{сит} - 0,75 * X_{SAGE}. \quad (2)$$

где Y_{LDQ} – уровень зависимости по Лидскому опроснику LDQ (баллы), X_{PCS} – уровень катастрофизации боли по шкале PCS (баллы), $X_{сит}$ – уровень

ситуативной тревожности по шкале Спилберга-Ханина (баллы), X_{SAGE} – уровень когнитивных функций по шкале SAGE (баллы).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью слабой силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,37$; $p=0,001$). Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 13,5% дисперсии тяжести зависимости определялись учтенными факторами.

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 (3).

$$Y_{\text{кратность}} = -0,627 + 0,06 * X_{\text{PCS}} + 0,9 * X_{\text{PHQ-9}} + 0,02 * X_{\text{Личн}} \quad (3)$$

где $Y_{\text{кратность}}$ – кратность приема анальгетика в сутки, X_{PCS} – уровень катастрофизации боли по шкале PCS (баллы), $X_{\text{PHQ-9}}$ – уровень депрессии по шкале PHQ-9 (баллы), $X_{\text{Личн}}$ – уровень личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина (баллы).

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью умеренной силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,604$; $p<0,001$). Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 36,5% дисперсии кратности приема анальгетика в сутки определялись учтенными факторами.

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.

3.2.4. Сравнение профилактической терапии хронической мигрени у пациентов с наличием или отсутствием рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

С целью изучения частоты рецидива ЛИГБ в зависимости от вида профилактического лечения ХМ проводился анализ многопольной таблицы сопряженности с оценкой значимости по точному критерию Фишера (таблица 17). 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 ($V = 0,337$). Низкую частоту назначения топирамата относительно других видов лечения можно объяснить исходно широко распространенными тревожно-депрессивными расстройствами у пациентов (и риск усиления на фоне терапии), а также плохой переносимостью («мозговой туман», парестезии, реже - снижение веса). 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). Распределение по принимаемым препаратам и наличию или отсутствию рецидива дополнительно представлено на рисунке 3.

Таблица 17 – Частота рецидивов ЛИГБ через $9 \pm 1,4$ месяцев наблюдения в зависимости от выбранного вида профилактического лечения

Профилактическая терапия	Число пациентов, n (%)			p
	Всего и доля от общего числа	Наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
МАТ против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг)	33 (28,2)	3 (10,3)	30 (34)	0,009* p ₁₋₄ =0,026* p ₁₋₅ =0,026*
Ботулинотерапия >155 ЕД (релатокс)	21 (17,9)	3 (10,3)	18 (20,5)	
Комбинированный вариант терапии	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)	

Примечания: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); p₁₋₄ – статистически значимые различия между группами «МАТ против CGRP» и «Топирамат от 100 мг/сут»; p₁₋₅ – статистически значимые различия между группами «МАТ против CGRP» и «Венлафаксин от 150 мг/сут»
Сокращения: ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль; МАТ – моноклональные антитела

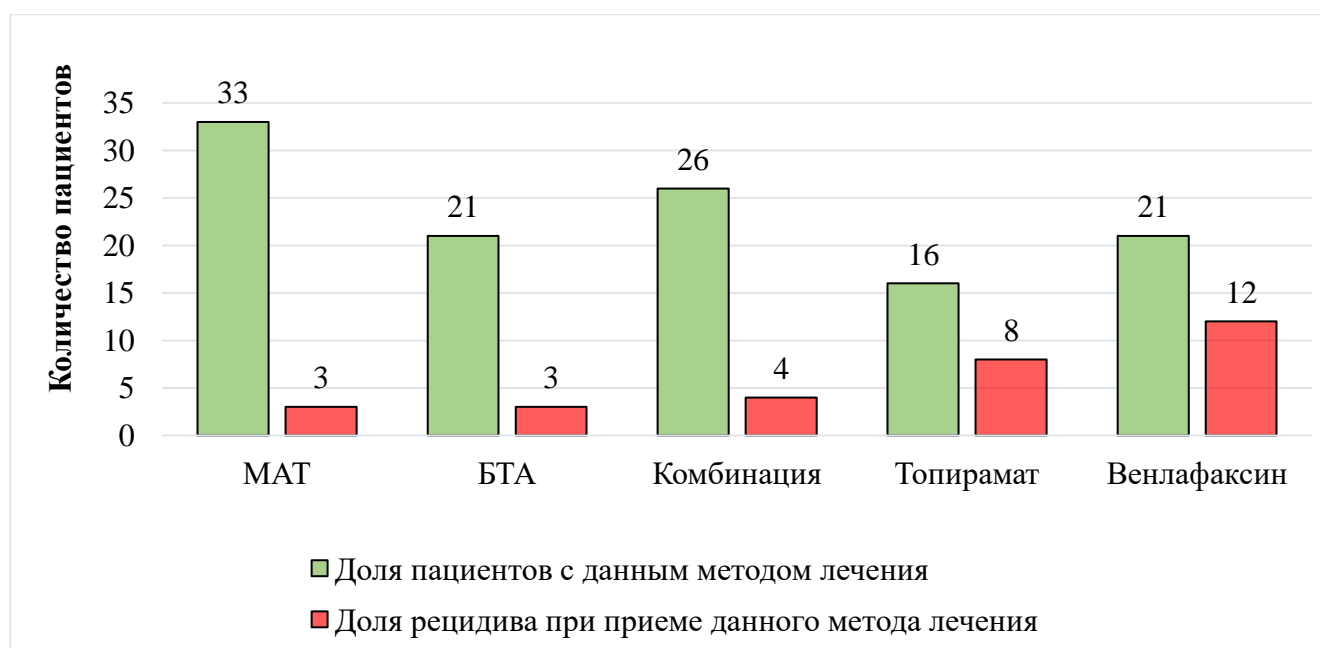


Рисунок 3 – Зависимость наличия рецидива лекарственно-индуцированной головной боли через $9 \pm 1,4$ месяцев в зависимости от вида профилактического лечения (авторский рисунок)

3.2.5. Построение бинарной логистической регрессии для определения вероятности развития рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива ЛИГБ в зависимости от различных исходных факторов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -36,24 + 8,11 * X_{\text{кратность}} + 5,41 * X_{\text{TAS-26}} + 4,14 * X_{\text{днейскомб}} + 3,13 * X_{\text{PCS}} + 1,72 * X_{\text{стажабузуса}} \quad (4)$$

где P – вероятность возникновения рецидива ЛИГБ (%), $X_{\text{кратность}}$ – кратность приема анальгетика в сутки; $X_{\text{TAS-26}}$ – количество баллов по шкале алекситимии; $X_{\text{днейскомб}}$ – число дней в месяц с приемом комбинированного анальгетика; X_{PCS} – количество баллов по шкале катастрофизации боли; $X_{\text{стажабузуса}}$ – длительность злоупотребления анальгетиками (в месяцах).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 90,4% дисперсии вероятности развития рецидива ЛИГБ определяются факторами, включенными в модель (4).

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). Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели (4) с вероятностью развития рецидива лекарственно-индуцированной головной боли

Предикторы	Скорректированные значения	
	ОШ; 95%ДИ	p
TAS-26 (алекситимия)	11,3; 6,3-18,1	0,012*
PCS (катастрофизация)	4,65; 1,17-7,32	0,045*
Кратность приема в сутки	15,8; 13,1-23,4	0,003*
Стаж злоупотребления	3,2; 2,1-5,7	0,034*
Частота приема комбинированного анальгетика в месяц	7,1; 4,3-11,7	0,041*

Примечания: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ОШ – отношение шансов; 95%ДИ – 95% доверительный интервал

Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск развития рецидива ЛИГБ. При значениях $P < 50\%$ – низкий риск развития рецидива ЛИГБ. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 81,3% и 79,5%, соответственно. На рисунке 4 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (4).

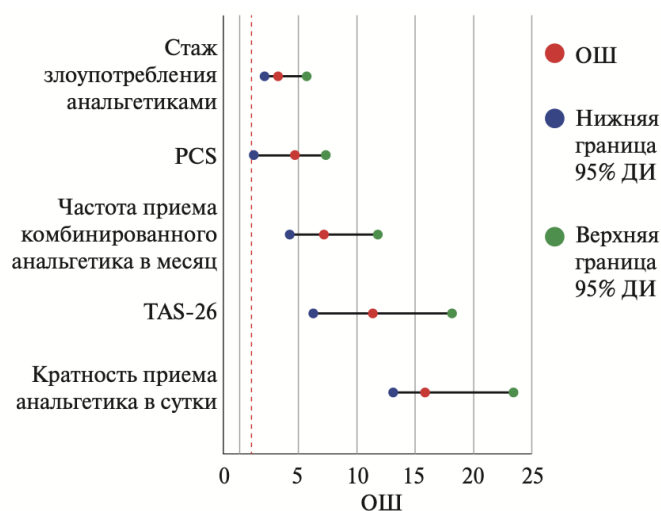


Рисунок 4 – Оценки отношения шансов с 95%ДИ для изучаемых предикторов выявления рецидива лекарственно-индуцированной головной боли (авторский рисунок)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с ЛИГБ остается важной задачей современной неврологии. Это обусловлено как появлением новых терапевтических стратегий, так и наличием ряда нерешенных вопросов. В частности, до конца не ясно, является ли избыточное использование препаратов для купирования головных болей причиной или следствием хронизации боли. Также остается неясным, почему не у всех пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, развивается ЛИГБ, и какие факторы могут предсказывать рецидивы этого состояния [110, 185].

Результаты нашего исследования показали, что диагностика мигрени и ЛИГБ в РФ остается неудовлетворительной, что, вероятно, связано с низкой информированностью врачей о критериях диагнозов согласно МКГБ-3б [231], рисках избыточного приема анальгетиков для купирования боли, о том, как понимать, эффективны ли купирование и профилактика приступов. В нашей работе показано, что только 61,4% пациентов (64 человека из 101) группы 1 (ХМ) и 35% пациентов (41 человек из 117) группы 2 (ЛИГБ на фоне ХМ) знали о наличии мигрени до первичного осмотра в рамках исследования, дополнительно о наличии ЛИГБ среди пациентов второй группы знали 19,7% (23 человека из 117). Несмотря на неоднократные обращения к специалистам, дополнительные комплексы исследований, госпитализации, до постановки верного диагноза проходило несколько лет. Чаще всего пациенты этих групп наблюдались ранее со следующими диагнозами или их сочетанием: сосудистая ГБ (72 человека, 33%), цервикокраниалгия (63 человека, 28,9%), 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 ЛИГБ. Схожая проблема есть и в других странах, однако решить ее помогают рецептурный отпуск анальгетиков, образовательные школы не только для врачей, но и для пациентов [11, 24, 9, 110, 217].

ГБ, в том числе мигрень, остается одной из основных причин обращений к терапевтам, неврологам и врачам общей практики. Отсутствие точной диагностики этой проблемы создает риски для пациентов, системы здравоохранения и работодателей. Пациенты могут столкнуться с хронизацией боли, осложнениями из-за нерационального лечения, усилением эмоциональных проблем, снижением качества жизни. Система здравоохранения – с ненужными затратами на обследования и повторные госпитализации. Работодатели – со снижением производительности труда из-за плохого самочувствия (презентеизм) и частыми пропусками работы сотрудниками (абсентеизм).

Необходимо отдельно отметить, что, согласно современным представлениям о головной боли, врач исходно на основании качественного опроса жалоб и анамнеза, исключения красных флагов по шкале SNOOP10, может и должен определить, первичная ли боль или есть подозрения на вторичный характер. А, например, на основании опросника из трех вопросов (ID migraine) с высокими долями чувствительности и специфичности можно предположить наличие мигрени у пациента [28]. Проведение дообследования необходимо только в случае, когда есть подозрение на вторичный характер боли.

Также стоит отдельно отметить, что пациенты с мигренью, в том числе в нашем исследовании, часто жалуются на наличие боли в шейном отделе позвоночника (ШОП), поэтому часто имеют диагноз «цервикалгия» или «головная боль напряженного типа с вовлечением перикраниальной мускулатуры». Однако постановка диагноза «цервикалгия» основывается не только по наличию болевого синдрома в шее, но и согласно провокации типичного паттерна боли в шее и голове при выполнении нейроортопедических тестов, связи с наличием травмы накануне и подтвержденными данными нейровизуализации, а также по регрессу боли на фоне лечебно-диагностической блокады с ГКС. Дифференциальная диагностика ХГБН и ХМ (особенно, с ЛИГБ) может, действительно, составлять некоторые затруднения, так как на фоне хронизации мигрени происходит «смазывание» истинно мигренозных характеристик. Приступы становятся не такими интенсивными, или не всегда односторонними, или имеют сопутствующие

симптомы не такой степени выраженности, но возникают чаще. Тем более для постановки диагноза ХМ пациент должен обязательно иметь только 8 мигренозных приступов, остальные дни могут быть с фоновой болью. Важно только лишь соответствие диагностическим критериям [231] по характеристикам боли, а также по количеству дней с определенным типом боли. Часто и пациентов, и врачей путает факт отсутствия односторонней интенсивной боли, однако согласно МКГБ-3б и современным представлениям это только лишь одни из характеристик мигрени и их наличие не обязательно. Для того, чтобы понять ГБН-подобная боль у пациента – это ГБН или фоновая боль при ХМ, необходимо тщательно собирать анамнез, включая прицельные характеристики боли раньше, когда она не была такой частой. Отдельно стоит отметить, что наличие постоянного миофасциального болевого синдрома трапециевидных и перикраниальных мышц не обязательно будет причиной боли.

Другой частой догоспитальной ошибкой являлась интерпретация изменений по УЗДГ БЦА, КТ и МРТ, которые являются, во-первых, не причиной боли, а следствием, а во-вторых, могут встречаться у любого человека и без ГБ.

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 имели статистически значимо меньший возраст, стаж ГБ от дебюта до постановки диагноза «мигрень». Пациенты с наличием только ХМ (группа 1) имели статистически значимо меньшее количество предыдущих попыток получения профилактической терапии без учета, относится ли препарат к доказательной медицине. Этот факт может свидетельствовать о том, что пациенты с ЛИГБ на фоне ХМ имеют больший опыт обращаемости к врачам, а также что эта группа пациентов имеет более тяжелое исходное течение заболевания.

При анализе анамнестических данных пациентов с ХМ с наличием или отсутствием ЛИГБ выявлено, что пациенты без ЛИГБ чаще имеют статистически значимые высший уровень образования, а также меньшую представленность наличия вредных привычек (употребления алкоголя или ПАВ, курения). Данный

факт подтверждает данные предыдущих исследований, которые показывают, что у людей с ЛИГБ есть общие черты с людьми с зависимостями от других веществ [95, 138, 198, 199].

Несмотря на то, что повышенный ИМТ является фактором риска не только хронизации мигрени, но и возникновения ЛИГБ согласно данным международных исследований [161, 204, 201], мы не увидели статистически значимых различий среди пациентов с ХМ с наличием или отсутствием ЛИГБ.

В ходе исследования было установлено, что все пациенты обеих групп имели разнообразные психоэмоциональные расстройства различной степени выраженности. Базовые показатели до начала терапии по уровням личной тревоги, шкалам катастрофизации боли, импульсивному поведению, алекситимии, а также по Лидскому опроснику зависимости оказались статистически значимо выше в группе пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ сравнению с группой пациентов, имеющих ХМ без ЛИГБ. Согласно ранее проведённым исследованиям, при наличии ЛИГБ чаще встречаются тревожные и депрессивные расстройства, ОКР, другие поведенческие расстройства и расстройства аддиктивного спектра [36, 151, 92, 116, 83, 95, 198, 46, 234]. Важно отметить, что в ряде работ во время ретроспективного анализа было установлено, что тревожные и поведенческие расстройства, а также проявления депрессии у пациентов с ЛИГБ развивались до наступления хронизации ГБ и чрезмерного употребления анальгетиков. С другой стороны, в крупнейшем международном проспективном исследовании COMOESTAS было выявлено значительное снижение проявлений депрессии, тревоги и ухудшения качества жизни при успешной детоксикационной терапии ЛИГБ и профилактическом лечении мигрени [92]. 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 ГБ 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.

В ходе анализа ассоциаций психоэмоциональных характеристик с клиническими особенностями, в частности частотой ГБ (количество дней с ГБ в месяц), с применением метода множественной линейной регрессии была обнаружена значимая связь между уровнем депрессии и частотой ГБ. Увеличение тяжести депрессии на 1 балл связано с увеличением количества дней с ГБ на 0,33 дня в месяц. Кроме того, были установлены достоверные прямые ассоциации между уровнем зависимости, оцененным по Лидскому опроснику, и степенью катастрофизации боли и ситуативной тревожностью, а также уровнем когнитивных функций (по опроснику SAGE) с обратной зависимостью. Также отмечено, что частота приема анальгетиков в сутки в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ значительно ассоциирована с уровнями катастрофизации боли, депрессии и личностной тревожности.

С учетом полученных данных можно увидеть явную связь между уровнем когнитивных функций и наличием ЛИГБ. Мы использовали шкалу SAGE для скрининга, так как она помогает выявить даже самое легкое когнитивное снижение. 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 ГБ, однако все же лучше показатели видны у пациентов без ЛИГБ. Выявленные нарушения, по-видимому, имеют многофакторную природу. С одной стороны, они могут быть следствием субъективных когнитивных жалоб, входящих в симптомокомплекс тревожных и депрессивных расстройств. С другой стороны, нельзя исключить и самостоятельный вклад чрезмерного приема анальгетиков, способного индуцировать нарушения когнитивной сферы. В нашем исследовании показано, что это абсолютно обратимые нарушения.

Полученные данные подтверждают биоповеденческую концепцию возникновения ЛИГБ. Эта гипотеза основывается на предположении о сочетании патогенетических механизмов, приводящих к хронизации первичных ГБ, чаще всего мигрени, с активацией тригемино-вазкулярной системы и психоэмоциональными расстройствами, а также личностными и поведенческими нарушениями. В то же время эффективное лечение первичной формы ГБ, в данном случае ХМ, оказывает достоверное влияние на снижение уровня тревоги, депрессии, катастрофизации и частоты приема анальгетиков, что показано не только в нашем исследовании, но и в других международных [92, 179].

Помимо тяжести и влияния мигрени в обеих группах пациентов на степень дезадаптации, количества дней с болью необходимо отдельно отметить, что пациенты вне зависимости от наличия ЛИГБ имели исходно плохой уровень купирования ГБ согласно опроснику mTOQ-5 с худшими показателями в группе во второй группе (ЛИГБ на фоне ХМ), а также средний уровень приверженности к терапии согласно опроснику MMAS-8 в обеих группах. Полученные данные подчеркивают и подтверждают необходимость обучения пациентов правильному купированию, пониманию, что считать эффективным препаратом или комбинацией препаратов в профилактике хронизации боли. Так как именно отсутствие эффективного купирования (боль прошла за 2 часа и не возникла за 48 часов) влияет не только на снижение качества жизни и отсутствие эффективного функционирования пациента дома и на работе, но и ведет к «растягиванию» приступа на несколько дней, что является предиктором хронизации любого типа боли, а также злоупотребления заведомо неэффективными анальгетиками, что

также согласуется с данными международных исследований [18, 26, 41, 37, 60, 142].

В результате проведенного исследования показано, что использование препаратов первого выбора (согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ) для лечения ХМ достоверно приводит к эффективному регрессу числа дней с мигренью и количеству используемых анальгетиков вне зависимости от наличия ЛИГБ. Отсутствие достоверных отличий между группами ХМ с наличием и без ЛИГБ, вероятно, связано с применением «детоксикационной терапии» и отменой/ограничением использования абузусного препарата у всех пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Согласно данным литературы, российским и международным рекомендациям, отмена или ограничение приема анальгетиков, а также курс детоксикационной терапии периода отмены являются достоверно эффективным при терапии ЛИГБ и ассоциированы со снижением риска рецидива лекарственного абузуса [14, 66, 80, 236]. Однако данные и мнения специалистов относительно необходимости использования ГКС для детоксикационной терапии ЛИГБ по-прежнему разнятся. Например, в мета-анализе M.J. De Goffau с соавторами было показано, что преднизолон (100 мг) не влиял на улучшение течения заболевания по сравнению с плацебо, а видимая польза ограничивалась только краткосрочным эффектом [229]. В исследовании U. Pensato с соавторами 2022 года было показано, что при использовании для профилактической терапии MAT к CGRP детоксикацию не обязательно проводить всем пациентам [89]. В то же время, по данным K. Kaltseis с соавторами ограничение позитивного опыта в исследованиях относительно целесообразности детоксикации с использованием ГКС может быть связано с методологическими ограничениями: небольшим размером выборки, неоднородным дизайном исследования и популяцией пациентов, коротким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы [134]. В последнем отечественном исследовании А.В. Сергеева с соавторами показано, что проведение детоксикации у пациентов с ЛИГБ ассоциировано с лучшим прогнозом [23]. Это помогает пациентам более мягко перенести период отмены, например,

комбинированных препаратов, когда могут возникать усиление боли, тошнота и рвота, потливость, нарушение сна [59, 91].

В нашем исследовании все препараты первого выбора для профилактического лечения ХМ согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ оказались достоверно эффективны, 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. В группе пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ 28,2% пациентов получали лечение МАТ к CGRP, в группе пациентов только с ХМ – 30,4%. Соответственно, практически треть пациентов использовала МАТ 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. Отдельно хочется отметить топирамат, как доказано эффективное средство первой линии терапии ХМ и ЛИГБ на фоне ХМ. Наше исследование подтвердило данные современных работ [118], свидетельствующих, что несмотря на крайне хороший ответ в отношении головной боли, есть ограничения его переносимости ввиду возникновения побочных эффектов (усиление выраженности расстройств тревожного и депрессивного спектра у пациентов, возникновением «мозгового тумана», парестезий).

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 с использованием ГКС, грамотной коррекцией коморбидных психиатрических расстройств. Однако несмотря на проведение детоксикационной терапии и других комплексных профилактических мероприятий, можно заметить, что более отчетливая положительная динамика все же наблюдается у пациентов, имеющих только хроническую мигрень без злоупотребления, что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ.

Последующим этапом нашего исследования было сравнение пациентов группы 2 (ЛИГБ на фоне ХМ) для детального разбора подгруппы пациентов, имеющих рецидив ЛИГБ через $9 \pm 1,4$ месяцев от начала исследования.

В исследованиях показано, что именно первый год является определяющим в лечении пациентов с ЛИГБ [73, 145]. Согласно данным нашего исследования всего 29 человек из 117 (24,8%) имели рецидив злоупотребления анальгетиками и ЛИГБ, что несколько меньше, чем показано в международных исследованиях, где этот процент доходит до 40 [236]. Более низкий процент рецидива, по всей видимости, мы можем связать с наличием у наших пациентов обратной связи с врачом, обязательными осмотрами через 3 и 6 месяцев для оценки состояния и, возможно, коррекции профилактической терапии, а также с использованием комплексного подхода к лечению, который включал в себя и образовательные сессии, и рекомендации по прохождению психотерапии и консультации психиатра.

При анализе базовых характеристик пациентов мы показали, что подгруппа с рецидивом ЛИГБ не отличалась по возрасту от пациентов без рецидива ЛИГБ. Зато, например, пациенты с наличием рецидива статистически значимо чаще имели больший уровень ИМТ, меньший процент наличия высшего образования среди пациентов 2 группы (ХМ и ЛИГБ), а также большую частоту встречаемости наличия вредных привычек (курение, употребление алкоголя и других ПАВ). Полученные данные согласуются с данными международных исследований [161, 204, 201].

При сравнении качественных и количественных характеристик болевого паттерна выявлено, что пациенты с рецидивом ЛИГБ имели исходно более

длительный анамнез мигрени и злоупотребления анальгетиками, большее исходное число дней с ГБ и приемом НПВС, количеством «доз» комбинированных анальгетиков и триптанов в сутки. Полученные результаты могут указывать на связь изначально более тяжелого течения ХМ и ЛИГБ с повышенным риском неблагоприятного прогноза и рецидива ЛИГБ. Данное предположение подтверждают результаты исходного анкетирования пациентов с ХМ и ЛИГБ. Установлено, что в группе пациентов с рецидивом избыточного приема анальгетиков, исходно отмечалось более выраженное ограничение повседневной активности и качества жизни по причине ГБ. Кроме того, низкая эффективность купирования приступа ГБ является одним из важнейших факторов возврата к частому и избыточному приёму анальгетиков. Таким образом, тяжелое течение первичной формы ГБ, в нашем исследовании – ХМ, на фоне которой развивается ЛИГБ, может быть одним из ключевых предикторов низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ.

Сравнительная оценка психоэмоционального статуса пациентов, выявила достоверно более высокий уровень депрессии, личностной и ситуативной тревожности, алекситимии и склонности к импульсивному поведению в группе пациентов с последующим рецидивом ЛИГБ. Высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности – алекситимии и импульсивного поведения, является достоверным фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии.

Построение прогностической модели вероятности рецидива ЛИГБ позволило выявить важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95%ДИ: 13,1-23,4), уровень алекситимии балл по шкале TAS-26 (ОШ 11,3; 95%ДИ: 6,3-18,1), частота приема комбинированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95%ДИ: 4,3-11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95%ДИ: 1,2-7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95%ДИ: 2,1-5,7).

В соответствии с полученными результатами можно утверждать, что комплексное лечение (образовательные сессии, рациональная фармакотерапия, подключение смежных специалистов (психиатров, психотерапевтов)) приводит к существенному улучшению состояния у пациентов как с ХМ, так и с ЛИГБ. На фоне адекватной терапии удалось стабилизировать состояние не только в отношении ГБ, но и в выраженности психоэмоциональных нарушений.

В ходе нашего исследования было подтверждено, что важно своевременно поставить диагноз ЭМ, научить пациента правильному купированию приступов, подобрать эффективное профилактическое лечение, скорректировать привычный образ жизни для минимизации триггеров для предотвращения трансформации эпизодической мигрени в хроническую, а хронической – во вторичную, ЛИГБ. Таким образом, по всей видимости, в части случаев ХМ является лишь этапом трансформации ЭМ в ЛИГБ, а лекарственно-индуцированная, в свою очередь, этапом трансформации ХМ с неоптимальным частым приемом анальгетиков (абзуса) и отсутствием эффективной профилактики. Схематичное изображение формирования и рецидивирования ЛИГБ согласно данным нашего исследования представлено на схеме 1 (рисунок 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИГБ относится к вторичным цефалгиям, отличаясь высокой распространенностью и приводя к значительной социальной дезадаптации пациентов преимущественно молодого и среднего возраста. Распространенность заболевания отличается в зависимости от конкретной страны, а также методологии исследований, однако по имеющимся данным в Российской Федерации зафиксирован один из наиболее высоких в мире показателей заболеваемости ЛИГБ, достигающий 7,2%. Медико-социальное бремя ЛИГБ втрое превышает таковое при мигрени, что в первую очередь связано со стойкой утратой трудоспособности, необходимостью смены профессиональной деятельности, прогрессирующим снижением работоспособности, а также значительными объемами потребления фармацевтических препаратов и высокой частотой обращения за медицинской помощью. Многоаспектное исследование клинико-психологических характеристик пациентов с ЛИГБ, включая анализ факторов хронификации цефалгии и ответа на проводимое лечение, приобретает особую значимость в контексте существующих сложностей. К ним относятся недостаточная изученность патофизиологических механизмов формирования заболевания, дискуссионные вопросы выбора стратегий первичной и вторичной профилактики, а также проблемы, связанные с коррекцией анальгетического злоупотребления.

В настоящей работе проводился анализ пациентов с ХМ и наличием или отсутствием ЛИГБ. Целью исследования было выявление факторов риска чрезмерного потребления симптоматических средств для лечения головной боли и рецидивирования ЛИГБ при успешном ее лечении.

Результаты анализа клинико-психологического профиля пациентов с ХМ, осложненной ЛИГБ, позволили выявить ряд факторов, ассоциированных с формированием лекарственного злоупотребления. К ним относятся поздняя верификация диагнозов мигрени и ЛИГБ, изначально высокая интенсивность цефалгического синдрома, предшествующие неудачные попытки профилактического лечения и детоксикации, недостаточная комплаентность, а также такие характеристики, как

средний уровень образования и наличие вредных привычек. Установлено, что для пациентов с ХМ характерно наличие психоэмоциональных нарушений и когнитивного дефицита, выраженность которых нарастает по мере хронификации головной боли и развития ЛИГБ. Результаты регрессионного анализа выявили статистически значимую ассоциацию между выраженностью депрессивной симптоматики и частотой цефалгии: увеличение показателя депрессии на один балл ассоциировалось с ростом количества дней с головной болью на 0,33 дня в месяц. Кроме того, установлены прямые корреляции между степенью лекарственной зависимости (по Лидскому опроснику) и уровнями катастрофизации боли и ситуативной тревожности, тогда как с показателями когнитивного функционирования (по опроснику SAGE) наблюдалась обратная зависимость. В группе пациентов с ХМ и ЛИГБ частота суточного приема анальгетиков значимо коррелировала с интенсивностью катастрофизации, депрессии и личностной тревожности. Анализ когнитивной сферы продемонстрировал четкую взаимосвязь между сохранностью когнитивных функций и отсутствием ЛИГБ. Применение скрининговой шкалы SAGE позволило выявить минимальные когнитивные нарушения. Исходно пациенты с ХМ без ЛИГБ имели статистически значимо более высокие показатели когнитивного функционирования. На фоне терапии в обеих группах наблюдалось сопоставимое с регрессом цефалгии улучшение когнитивных показателей, однако в группе без ЛИГБ эти результаты оставались существенно выше. Выявленные когнитивные нарушения носили обратимый характер и, вероятно, имели многофакторный генез, сочетая компоненты, связанные с аффективной патологией, и непосредственное влияние лекарственного злоупотребления. Полученные результаты согласуются с биопсихосоциальной моделью патогенеза ЛИГБ, предполагающей взаимодействие нейробиологических механизмов хронизации мигрени с психоэмоциональными и личностно-поведенческими факторами. При этом нами показано, что проводимая терапия способствует регрессу как цефалгической, так и коморбидной симптоматики, однако ее эффективность оказывается менее выраженной в группе пациентов с ЛИГБ. Кроме того, мы выявили, что у пациентов с ЛИГБ сохраняются

стойко высокие показатели импульсивности и алекситимии, что указывает на наличие определенных личностно-характерологических особенностей, которые могут выступать в качестве преморбидного фона, предрасполагающего к развитию данной патологии.

Проведенное исследование демонстрирует эффективность препаратов первого выбора, рекомендованных Минздравом России для лечения ХМ, что проявляется в достоверном уменьшении количества дней с мигренью и частоты использования анальгетиков независимо от наличия ЛИГБ. Отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов с ХМ с ЛИГБ и без нее, вероятно, объясняется проведением детоксикационной терапии и ограничением приема абзусных препаратов у всех пациентов с коморбидной ЛИГБ. В нашем отмечена высокая частота назначения МАТ к CGRP: 28,2% в группе ХМ с ЛИГБ и 30,4% в группе ХМ без ЛИГБ. Треть пациентов выбирала МАТ благодаря удобству применения, быстрому ответу на терапию, благоприятному профилю переносимости и отсутствию межлекарственных взаимодействий. Впервые получены данные о высокой эффективности комбинированной пероральной терапии ХМ как с ЛИГБ, так и без нее в случаях, когда инъекционные методы профилактики неприменимы или недостаточно эффективны. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения инъекционных методов (МАТ, ботулинотерапия) в качестве терапии первой линии при ЛИГБ, а при их неэффективности или непереносимости – комбинации нескольких пероральных профилактических препаратов. Выраженная положительная динамика в снижении частоты цефалгии объясняется не только фармакотерапией, но и комплексным подходом, включающим образовательные сессии, детоксикацию с использованием глюкокортикостероидов и коррекцию коморбидных психических расстройств. При этом более значимое улучшение отмечалось в группе пациентов с ХМ без ЛИГБ, что подчеркивает более тяжелое течение и худший прогноз при коморбидном лекарственном абзусе.

Проспективный анализ пациентов с ЛИГБ на фоне ХМ (группа 2) выявил рецидив лекарственного абзуса через $9 \pm 1,4$ месяцев у 24,8% (29/117), что ниже

показателей международных исследований (до 40%). Более низкая частота рецидивов может быть связана с регулярным мониторингом (осмотры через 3 и 6 месяцев), возможностью коррекции терапии и комплексным подходом, включавшим образовательные компоненты и психиатрическое консультирование.

Сравнительный анализ подгрупп с рецидивом и без рецидива ЛИГБ не выявил различий по возрасту, однако пациенты с рецидивом характеризовались: более высоким индексом массы тела, меньшей долей лиц с высшим образованием, большей распространенностью вредных привычек (курение, употребление алкоголя и ПАВ).

Анализ болевого паттерна показал, что в подгруппе с рецидивом отмечались: более длительный анамнез мигрени и лекарственного злоупотребления, большая исходная частота цефалгии и приема НПВС, более высокая суточная кратность приема комбинированных анальгетиков и триптанов. Эти данные свидетельствуют о связи между исходной тяжестью течения ХМ и ЛИГБ и повышенным риском рецидива, что подтверждается результатами анкетирования: пациенты с рецидивом исходно демонстрировали более выраженное ограничение повседневной активности и низкую эффективность купирования приступов. Также у пациентов с рецидивом ЛИГБ после успешного лечения отмечались достоверно более высокие уровни депрессии, личностной и ситуационной тревожности, алекситимии, импульсивности.

Нами была построена прогностическая модель вероятности рецидива ЛИГБ, что позволило выявить важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95%ДИ: 13,1-23,4), уровень алекситимии балл по шкале TAS-26 (ОШ 11,3; 95%ДИ: 6,3-18,1), частота приема комбинированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95%ДИ: 4,3-11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95%ДИ: 1,2-7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95%ДИ: 2,1-5,7).

Согласно результатам данного исследования более предпочтительным для лечения является комплексный подход, включающий образовательные

мероприятия, рациональную фармакотерапию и междисциплинарное взаимодействие, обеспечивает значительное улучшение состояния пациентов с ХМ и ЛИГБ. Полученные данные подтверждают важность своевременной диагностики ЭМ, адекватного купирования приступов, эффективной профилактики и модификации образа жизни для предотвращения трансформации эпизодической формы головной боли в хроническую и последующего развития ЛИГБ. Таким образом, ХМ может рассматриваться как промежуточный этап трансформации ЭМ в ЛИГБ, которая, в свою очередь, представляет собой этап эволюции ХМ с неконтролируемым приемом анальгетиков при отсутствии эффективной профилактики у предрасположенных лиц.

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.



Рисунок 5 – Схема формирования и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли после её лечения (авторский рисунок)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5-НТ – 5-гидрокситриптамин (серотонин)
БАР – биполярное расстройство
БОС – биологическая обратная связь
БТА – ботулинический токсин типа А
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВСД – вегетососудистая дистония
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГБ – головная боль
ГБН – головная боль напряженного типа
ГКС – глюкокортикостероиды
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
ДВНЧО – дисфункция височно-нижнечелюстной области
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
КТ – компьютерная томография
ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль
МАО-А – моноаминоксидаза типа А
МАТ – моноклональные антитела
Ме – медиана
МКГБ – международная классификация головной боли
МНН – международное непатентованное наименование
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительных средства
НЯ – нежелательные явления
ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психоактивные вещества

РФ – Российская Федерация

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

США – Соединённые Штаты Америки

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ХМ – хроническая мигрень

ЭМ – эпизодическая мигрень

ACE – angiotensin converting enzyme – ангиотензинпревращающий фермент

BDNF – brain-derived neurotrophic factor – нейротрофический фактор мозга

BIS-11 – Barratt Impulsiveness Scale – шкала импульсивности Баратта

CGRP – calcitonin gene-related peptide – кальцитонин-ген-родственный пептид

COMT – catechol-O-methyltransferase – катехол-О-метилтрансфераза

CS-HD - Cogniphobia Scale for Headache Disorders – шкала когнифобии при головных болях

DAT – dopamine transporter – транспортер дофамина

DRD4 – dopamine receptor D4 – рецептор дофамина D4

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV - Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV пересмотра

EHF – European Headache Federation – Европейская Федерация Головной боли

FDA – Food and Drug Administration – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FPQ-SF – Fear of Pain Questionnaire-Short Form – опросник страха боли

GWAS – genome-wide association study – исследование общегеномных ассоциаций

HALT – The Headache-Attributed Lost Time – индекс времени, потерянного из-за головной боли

HIT-6 – The Headache Impact Test – индекс влияния головной боли

IGT – Iowa gambling task – игровая задача Айова

LDQ – Leeds Dependence Questionnaire – Лидский опросник зависимости

MIDAS Migraine Disability Assessment – оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента

MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale

MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory – Миннесотский многоаспектный личностный опросник

mTOQ-5 – Migraine Treatment Optimization Questionnaire – оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа

PASS-20 – Pain Anxiety Symptoms Scal – шкала симптомов болевой тревоги

PCS – Pain Catastrophizing Scale – шкала катастрофизации боли

SAGE – Self-Administered Gerocognitive Examination – самостоятельный герокогнитивный экзамен

TAS-26 – 26-item Toronto Alexithymia Scale – шкала алекситимии

TMD – temporal mandibular disorder – височно-нижнечелюстное расстройство

WPAI – The Work Productivity and Activity Impairment – шкала для определения снижения производительности труда и активности

Y-BOCS – Yale—Brown obsessive-compulsive scale – обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени / Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова, А. В. Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – №. 1 – С. 4-15
2. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в преодолении лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью: подгрупповой анализ результатов многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования III фазы / А. Р. Артеменко, В. Г. Абрамов, Т. В. Боженкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 11. – С. 63-74.
3. Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты / В. А. Головачева, А. А. Головачева, Т. Г. Фатеева, Е. А. Володарская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №. 1 – С. 28-35
4. Гржибовский, А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – №. 11. – С. 48-57.
5. Гржибовский, А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – №. 1. – С. 52-60.
6. 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. – № 3. – С. 44-51.
7. 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. – №. Прил. 1. – С. 52–58.
8. 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. – №. Прил. 1. – С. 59–65.

9. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 1. – С. 4-13.

10. Ениколопов, С. Н. Апробация русскоязычной версии методики «шкала импульсивности Барратта» (BIS-11) / С. Н. Ениколопов, Т. И. Медведева // Психология и право. – 2015. – Т. 5. – №. 3. – С. 75-89.

11. 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.

12. Золотарева, А. А. Диагностика депрессии: психометрическая оценка русскоязычной версии опросника здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) / А. А. Золотарева // Клиническая и специальная психология. – 2023. – Т. 12. – №. 4. – С. 107-121.

13. Истомина, Е. В. Ботулинотерапия при хронической мигрени / Е. В. Истомина, Н. И. Груздева // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13. – №. 2. – С. 40-44.

14. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова В.В. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 1-3. – С. 4-36.

15. 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.

16. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – №. 1. – С. 63-65.

17. Мербаум, П. А. Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий / П. А. Мербаум, Г. Р. Табеева, А. В. Сергеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – №. 4. – С. 25-31.
18. Оптимизация купирования приступов мигрени / Г. Р. Табеева, А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №. 2 – С. 126-133
19. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли / А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева, Е. Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 5 – С. 109-116
20. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли / А. В. Сергеев, Е. А. Гузий, Н. А. Ковальчук [и др.] // Российский журнал боли. – 2024. – Т. 22. – №. 4. – С. 24–29.
21. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор) / А. Э. Шагбазян, А. В. Сергеев, Е. М. Евдокимова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – №. 3 – С. 76 -81
22. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А. В. Сергеев, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2018. – №. 1. – С. 26-32.
23. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование / А. В. Сергеев, Е. А. Гузий, Н. А. Ковальчук [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – №. Прил. 1. – С. 45–51.
24. Старикова, Н. Л. Лекарственно-индуцированная головная боль (обзор литературы и рекомендации для практики) / Н. Л. Старикова // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13. – №. 3 (71). – С. 175-180.
25. Табеева, Г. Р. Головные боли в общеврачебной практике / Г. Р. Табеева // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 1 – С. 114-121

26. Табеева, Г. Р. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени / Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №. 5 – С. 109-116
27. Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, В.В. Осипова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 72-78
28. Чечет, Е. А. Лекарственно-индуцированная головная боль: эпидемиология, диагностика и лечение / Е. А. Чечет, Г. Р. Табеева // Медицинский совет. – 2015. – №. 17. – С. 62-67
29. 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.
30. Шкала катастрофизации боли: адаптация опросника / Н. П. Радчикова, Г. А. Адашинская, Т. Р. Саноян, А. А. Шупта // Клиническая и специальная психология. – 2020. – Т. 9. – №. 4. – С. 169–187.
31. Эренумаб – противомигренозное средство: опыт применения / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, В. В. Осипова [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – №. 1. – С. 164-168.
32. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse / S. Cevoli, M. Mochi, C. Scapoli [et al.] // European Journal of Neurology. – 2006. – Vol. 13. – №. 9. – P. 1009-1013.
33. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study) / A. J. Starling, S. J. Tepper, M. J. Marmura [et al.] // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38. – №. 6. – P. 1038-1048.
34. A neurobehavioral approach to addiction: implications for the opioid epidemic and the psychology of addiction / A. Bechara, K. C. Berridge, W. K. Bickel [et al.] // Psychological Science in the Public Interest. – 2019. – Vol. 20. – №. 2. – p. 96-127.

35. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache / S. Cargnin, M. Viana, G. Sances [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – №. 7. – P. 1361-1373.
36. Aaseth, K. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache / K. Aaseth, R. B. Grande, K. J. Kvärner // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28. – №. 7. – P. 705-713.
37. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study / M. E. Bigal, D. Serrano, D. Buse [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2008. – Vol. 48. – №. 8. – P. 1157-1168.
38. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial / J. A. Pijpers, D. A. Kies, M. A. Louter [et al.] // *Brain*. – 2019. – Vol. 142. – №. 5. – P. 1203-1214.
39. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system / W. Sun, Y. Li, B. Xia [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1257282.
40. 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, C.D. Lorenzo, J.A. Faroni [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – Vol. 26. – №. 9. – P. 1097-1105.
41. Ailani, J. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice / J. Ailani, R. C. Burch, M. S. Robbins // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2021. – Vol. 61. – №. 7. – P. 1021-1039.
42. Alterations in regional homogeneity assessed by fMRI in patients with migraine without aura / C. Chen, M. Yan, Y. Yu [et al.] // *Journal of medical systems*. – 2019. – Vol. 43. – P. 1-11.
43. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study / M. D. S. Santiago, D. D. S. Carvalho, A. A.

Gabbai [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2014. – Vol. 72. – №. 11. – P. 851-855.

44. An observational study on monoclonal antibodies against calcitonin-gene-related peptide and its receptor / F. Schiano di Cola, M. Bolchini, G. Ceccardi [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2023. – Vol. 30. – №. 6. – P. 1764-1773.

45. Andrasik, F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults / F. Andrasik // *Neurological Sciences*. – 2007. – Vol. 28. – P. 70-77.

46. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications / C. Rosignoli, R. Ornello, A. Onofri [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2022. – Vol. 23. – №. P. – C. 100.

47. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine / J. Luykx, M. Mason, M. D. Ferrari, J. Carpay // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 85. – №. 3. – P. 283-288.

48. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine / M. E. Bigal, A. M. Rapoport, R. B. Lipton [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2003. – Vol. 43. – №. 4. – P. 336-342.

49. Association between severity of temporomandibular disorders and the frequency of headache attacks in women with migraine: a cross-sectional study / L. L. Florencio, A. S. de Oliveira, G. F. Carvalho [et al.] // *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. – 2017. – Vol. 40. – №. 4. – P. 250-254.

50. Association of RAMP 1 rs 7590387 With the Risk of Migraine Transformation Into Medication Overuse Headache / S. Cargnin, C. Pautasso, M. Viana [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2015. – Vol. 55. – №. 5. – P. 658-668.

51. Attackenangst bei Migräne: Diagnostik und Behandlung / T. Klan, A. Diezemann-Pröbldorf, A. L. Guth [et al.] // *Der Schmerz*. – 2023. – P. 1-8.

52. Attar, H. S. Impact of physician empathy on migraine disability and migraineur compliance / H. S. Attar, S. Chandramani // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2012. – Vol. 15. – №. Suppl 1. – P. S89-S94.
53. Bechara, A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective / A. Bechara // *Nature neuroscience*. – 2005. – Vol. 8. – №. 11. – P. 1458-1463.
54. Begasse de Dhaem, O. Cognitive impairment in primary and secondary headache disorders / O. Begasse de Dhaem, M.S. Robbins // *Current Pain and Headache Reports*. – 2022. – Vol. 26. – №. 5. – P. 391-404.
55. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years / L. Grazzi, F. Andrasik, D. D'Amico [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2002. – Vol. 42. – №. 6. – P. 483-490.
56. Behavioral plus pharmacological treatment versus pharmacological treatment only for chronic migraine with medication overuse after day-hospital withdrawal / L. Grazzi, S. Usai, A. Prunesti [et al.] // *Neurological sciences*. – 2009. – Vol. 30. – P. 117-119.
57. Bigal, M. E. Excessive opioid use and the development of chronic migraine / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *PAIN*. – 2009. – Vol. 142. – №. 3. – P. 179-182.
58. 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
59. Boes, C. J. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache / C. J. Boes, D. F. Black, D. W. Dodick // *Seminars in neurology*. – Vol. 26. – №. 2. – P. 232-241.
60. Burch, R.C. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity / R. C. Burch, D. C. Buse, R. B. Lipton // *Neurologic clinics*. – 2019. – Vol. 37. – №. 4. – P. 631-649.
61. Burden and Unmet Needs in Migraine Patients: Results from the OVERCOME (Spain) Study / J. Pascual, M. Núñez, T. Panni [et al.] // *Pain and Therapy*. – 2023. – Vol. 12. – №. 5. – P. 1209-1220.
62. Burstein, R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization / R. Burstein // *Pain*. – 2001. – Vol. 89. – №. 2. – P. 107-110.

63. Calabresi, P. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction / P. Calabresi, L. M. Cupini // Trends in pharmacological sciences. – 2005. – Vol. 26. – №. 2. – P. 62-68.
64. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update / A. C. Charles, K. B. Digre, P. J. Goadsby [et al.] // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2024. – Vol. 64. – №. 4. – p. 333-341.
65. Cardiovascular Adverse Drug Reactions of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System / E. E. Sorbara, M. A. Barbieri, G. Russ [et al.] // BioDrugs. – 2024. – Vol. 38. – №. 2. – P. 275-285.
66. Carlsen, L. N. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial / L. N. Carlsen, S. B. Munksgaard, M. Nielsen // JAMA neurology. – 2020. – Vol. 77. – №. 9. – P. 1069-1078.
67. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A randomized, double-blind clinical trial / F. Taghdiri, M. Togha, S. Razeghi Jahromi, S. M. H. Paknejad // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2015. – Vol. 55. – №. 1. – P. 128-135.
68. Cephalalgiaphobia as a feature of high-frequency migraine: a pilot study / G. Giannini, S. Zanigni, D. Grimaldi [et al.] // The journal of headache and pain. – 2013. – Vol. 14. – P. 1-6
69. Cephalalgiaphobia: a possible specific phobia of illness / M. F. Peres, J. P. Mercante, V. Z. Guendler [et al.] // The Journal of headache and pain. – 2007. – Vol. 8. – P. 56-59.
70. 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. – №. 60. – P. 1-7.
71. Chong, C. D. Brain structural and functional imaging findings in medication-overuse headache / C. D Chong // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 10. – P. 1336.

72. Chronic daily headache: understanding and treating a common malady / F. D. Sheftell, S. A. Brunton, T. L. Coon [et al.] // *Family Practice Recertification*. – 2004. – Vol. 26. – №. 1. – P. 25-38.
73. Chronic headache with medication overuse: Long-term prognosis after withdrawal therapy / M. G. Bøe, E. Thortveit, A. Vatne, A. Mygland // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – №. 13. – P. 1215-1221.
74. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain / Headache Classification Committee of the International Headache Society // *Cephalalgia*. – 1988. – Vol. 8. – №. 7. – P. 1-96.
75. Clinical and biobehavioral perspectives: Is medication overuse headache a behavior of dependence? / C. I. Lau, M. N. Liu, W. H. Chen [et al.] // *Progress in Brain Research*. – 2020. – Vol. 255. – P. 371-402.
76. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs / Z. Katsarava, G. Fritsche, M.A. Muessig [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – №. 9. – P. 1694-1698.
77. Cogniphobia and neuropsychological functioning in migraine / J. E. Klepper, L. Sebrow, N. L. Rosen [et al.] // *Neuropsychology*. – 2022. – Vol. 36. – №. 5. – P. 433–442
78. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial / S. W. Powers, S. M. Kashikar-Zuck, J. R. Allen [et al.] // *Jama*. – 2013. – Vol. 310. – №. 24. – P. 2622-2630.
79. Community cognitive screening using the self-administered gerocognitive examination (SAGE) / D. W. Scharre, S. I. Chang, H. N. Nagaraja [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2014. – Vol. 26. – №. 4. – P. 369-375.
80. Complete caffeine withdrawal 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.
81. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic

- polymorphism / C. D. Lorenzo, G. Coppola, A. Curra [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – №. 16. – P.1189-1197.
82. Criterion validity of the Toronto alexithymia scale / G. J. Taylor, R. M. Bagby, D. P. Ryan [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 1988. – Vol. 50. – №. 5. – P. 500-509.
83. Da Silva, A.N. Clinical aspects of medication overuse headaches / A. N. Da Silva, A. E. Lake III // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2014. – Vol. 54. – №. 1. – P. 211-217.
84. De Dhaem, O. B. Migraine in the workplace / O. B. de Dhaem, F. Sakai // *Eneurologicalsci*. – 2022. – Vol. 27. (интернет-ресурс)
85. De Felice, M. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache / M. De Felice, M. H. Ossipov, F. Porreca // *Current Opinion in Neurology*. – 2011. – Vol. 24. – №. 3. – P. 193-196.
86. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse / B. Biagianni, L. Grazi, O. Gambini [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 33. – P. 151-155.
87. Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis / J. MacKillop, M. T. Amlung, L. R. Few [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 216. – P. 305-321.
88. Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: Does care by a headache nurse lead to cure? / J. A. Pijpers, M. A. Louter, M. E. De Bruin [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – №. 2. – P. 122-130.
89. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache / U. Pensato, C. Baraldi, V. Favoni [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – №. 7. – P. 645-653.
90. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 / American psychiatric association. – 2013. – Vol. 5. – №. 5.
91. Diener, H. C. Medication-overuse headache: a worldwide problem / H. C. Diener, V. Limmroth // *The Lancet Neurology*. – 2004. – Vol. 3. – №. 8. – P. 475-483
92. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a

- multicentre, multinational study (COMOESTAS project) / L. Bendtsen, S.B. Munksgaard, C. Tassorelli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34. – №. 6. – P. 426-433.
93. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace / T. Shimizu, F. Sakai, H. Miyake [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2021. – Vol. 22. – №. 29. – P. 1-11
94. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? / A. Bahra, M. Walsh, S. Menon [et al.] // *Headache: The Journal of head and face pain*. – 2003. – Vol. 43. – №. 3. – P. 179-190
95. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? / J. L. Fuh, S. J. Wang, S. R. Lu, K. D. Juang // *Pain*. – 2005. – Vol. 119. – №. 1-3. – P. 49-55.
96. Dopamine-beta-hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication overuse in patients with chronic migraine / P. Barbanti, F. Guadagni, M. L. De Marchis [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 40. – P. 1717-1724.
97. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism / C. D. Lorenzo, G. D. Lorenzo, G. Sances [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2009. – Vol. 10. – P. 349-355.
98. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy / B. Suhr, S. Evers, B. Bauer [et al.] // *Cephalalgia*. – 1999. – Vol. 19. – №. 1. – P. 44-49.
99. Early and annual projected savings from anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: a cost-benefit analysis in the working-age population / C. Lazaro-Hernandez, E. Caronna, J. Rosell-Mirmi [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – №. 1. – P. 21.
100. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial / D. W. Dodick, S. D. Silberstein, M. E. Bigal [et al.] // *Jama*. – 2018. – Vol. 319. – №. 19. – P. 1999-2008.
101. Effect of preventive (β -blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial / K. A. Holroyd, C. K. Cottrell, F. J. O'Donnell [et al.] // *Bmj*. – 2010. – Vol. 341.

102. Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain / C. F. Dobson, Y. Tohyama, M. Diksic, E. Hamel // *Cephalalgia*. – 2004. – Vol. 24. – №. 1. – P. 2-11.
103. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT₁ receptor expression and function in rats / U. Reuter, S. Salomone, G. W. Ickenstein, C. Waeber // *Cephalalgia*. – 2004. – Vol. 24. – №. 5. – P. 398-407.
104. Effects of eptinezumab on self-reported work productivity in adults with migraine and prior preventive treatment failure in the randomized, double-blind, placebo-controlled DELIVER study / P. Barbanti, P. J. Goadsby, G. Lambru [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2022. – Vol. 23. – №. 1. – P. 153.
105. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry / M. Vikelis, E. V. Dermitzakis, G. Xiromerisiou [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – №. 13. – P. 4526.
106. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and obesity: a post hoc analysis of the phase 3 HALO-LTS and FOCUS clinical trials / P. I. Sieira, B. Torphy, M. Ortega [et al.] // Presented at: 2024 AAN Annual Meeting. - April 13-18.
107. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2 / H. C. Diener, M. J. Marmura, S. J. Tepper [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2021. – Vol. 61. – №. 1. – P. 125-136.
108. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure / P. Sarchielli, L. A. Pini, F. Coppola [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 32. – №. 6. – P. 1384-1390.
109. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial / S. J. Tepper, H. C. Diener, M. Ashina [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – №. 20. – P. e2309-e2320.
110. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache / H. C. Diener, F. Antonaci, M. Braschinsky [et al.] // *European journal of neurology*. – 2020. – Vol. 27. – №. 7. – P. 1102-1116.

111. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 3: topiramate / B. Raffaelli, D. Garcia-Azorin, D.M. Boucherie [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2023. – Vol. 24. – №. 1. – P. 134.
112. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA) / S. Sacco, M. Braschinsky, A. Ducros [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-12.
113. Everitt, B. Craving cocaine cues: cognitive neuroscience meets drug addiction research / B. Everitt // *Trends in cognitive sciences*. – 1997.
114. Experience with botulinum toxin in chronic migraine/ A. C. Sanz, N. M. Sánchez-Mateos, C. S. Hernández [et al.] // *Neurología (English Edition)*. – 2018. – Vol. 33. – №. 8. – P. 499-504.
115. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates / S. Belanger, W. Ma, J. G. Chabot, R. Quirion // *Neuroscience*. – 2002. – Vol. 115. – №. 2. – P. 441-453.
116. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification / S. Cevoli, E. Sancisi, D. Grimaldi [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2009. – Vol. 49. – №. 3. – P.412-418
117. Fishbain, D. A. Is chronic pain associated with somatization/hypochondriasis? An evidence-based structured review / D. A. Fishbain, J. E. Lewis, J. Gao // *Pain Practice*. – 2009. – Vol. 9. – №. 6. – P. 449-467.
118. Forward study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxin A and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine/ J.F. Rothrock, A.M. Adams, R.B. Lipton [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2019. – Vol. 59. – №. 10. – P. 1700-1713.
119. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine / S. D. Silberstein, D. W. Dodick, M. E. Bigal [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – №. 22. – P. 2113-2122.

120. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial / M. D. Ferrari, H. C. Diener, X. Ning [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – №. 10203. – P. 1030-1040.
121. Functional polymorphisms in COMT and SLC 6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy / S. Cargnin, M. Viana, N. Ghiotto [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 21. – №. 7. – P. 989-995.
122. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles / H. Hautakangas, B. S. Winsvold, S. E. Ruotsalainen [et al.] // *Nature genetics*. – 2022. – Vol. 54. – №. 2. – P. 152-160.
123. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine / T. H. Lai, K. H. Chou, J. L. Fuh [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – №. 14. – P. 1324-1333.
124. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety / F. Riederer, M. Marti, R. Luechinger [et al.] // *The world journal of biological psychiatry*. – 2012. – Vol. 13. – №. 7. – P. 517-525.
125. Guillén-Riquelme, A. Group comparison meta-analysis and generalization meta-analysis of the reliability of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) questionnaire / A. Guillén-Riquelme, G. Buéla-Casal // *Revista española de salud pública*. – 2014. – Vol. 88. – P. 101-112.
126. Harriott, A. M. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli / A. M. Harriott, T. J. Schwedt // *Current pain and headache reports*. – 2014. – Vol. 18. – P. 1-7.
127. Headache with medication overuse: treatment strategies and proposals of relapse prevention / L. Grazi, F. Andrasik, S. Usai, G. Bussone // *Neurological Sciences*. – 2008. – Vol. 29. – P. 93-98.
128. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders / I. Ayzenberg, Z.

Katsarava, A. Sborowski [et al.] // The journal of headache and pain. – 2015. – Vol. 16. – P. 1-6.

129. Healthcare resource use and indirect costs associated with migraine in Italy: results from the My Migraine Voice survey / P. Martelletti, T. J. Schwedt, P. Vo [et al.] // Journal of Medical Economics – 2021. – T. 24. – №. 1. – P. 717-726

130. Hoffmann, J. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? / J. Hoffmann, A. Reuber // Current pain and headache reports. – 2013. – Vol. 17. – P. 1-7.

131. Incorporating remote electrical neuromodulation (REN) into usual care reduces acute migraine medication use: an open-label extension study / M. J. Marmura, T. Lin, D. Harris [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 226

132. Interim analysis of the Registry for Load and Management of Medication Overuse Headache (RELEASE): A multicenter, comprehensive medication overuse headache registry/ H. K. Park, M. K. Chu, S. Y. Oh [et al.] // Cephalalgia. – 2022. – Vol. 42. – №. 6. – P. 455-465.

133. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid / P. Sarchielli, I. Rainero, F. Coppola [et al.] // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28. – №. 7. – P. 714-722.

134. Is prednisone still a reasonable option in the treatment of withdrawal headache in patients with chronic migraine and medication overuse headache in the age of CGRP antibodies? A narrative review / K. Kaltseis, T. Hamann, C. Gaul, G. Broessner // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2022. – Vol. 62. – №. 10. – P. 1264-1271.

135. Item analysis of the Leeds Dependence Questionnaire in community treatment centers / J. M. Galecki, M. F. Sherman, J. M. Prenoveau [et al.] // Psychological Assessment. – 2016. – Vol. 28. – №. 9. – P. 1061.

136. Jonsson, P. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population / P. Jonsson, T. Hedenrud, M. Linde // – 2011. – Vol. 31. – №. 9. – P. 1015-1022.

137. Kristoffersen, E. S. Medication-overuse headache: a review / E. S. Kristoffersen, C. Lundqvist // Journal of pain research. – 2014. – Vol. 7. – P. 367-378.

138. Lake III, A. E. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions / A. E. Lake III // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2006. – Vol. 46. – P. 88-97.
139. Lance, F. Does analgesic abuse cause headaches de novo? / F. Lance, C. Parkes, M. Wilkinson // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 1988. – Vol. 28. – №. 1. – P. 61-62
140. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention—a long-term follow-up in primary care / E. S. Kristoffersen, J. Straand, M. B. Russell, C. Lundqvist // *European journal of neurology*. – 2017. – Vol. 24. – №. 7. – P. 883-891.
141. Latremoliere, A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *The journal of pain*. – 2009. – Vol. 10. – №. 9. – P. 895-926.
142. Lau, C. I. Update on Emerging Treatments for Migraine / C. I. Lau, S.-J. Wang. – Elsevier, 2020. – 418 p. – ISBN 978-0-12-821108-3.
143. Loder, E. W. Disentangling placebo effects in the treatment of migraine / E. W. Loder, B. McGeeney // *Nature Reviews Neurology*. – 2020. – Vol. 16. – №. 12. – P. 657-658.
144. Loder, E. W. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations / E. W. Loder, P. Rizzoli // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2011. – Vol. 51. – №. 8. – P. 1336-1345.
145. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study / J. J. Zidverc-Trajkovic, T. Pekmezovic, Z. Jovanovic [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – №. 2. – P. 265-273.
146. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study / P. J. Goadsby, S. D. Silberstein, P. P. Yeung [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95. – №. 18. – P. e2487-e2499.
147. Maizels, M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network / M. Maizels, S. Aurora, M. Heinricher // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2012. – Vol. 52. – №. 10. – P. 1553-1565.

148. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline / H.C. Diener, P. Kropp, T. Dresler [et al.] // Neurological research and practice. – 2022. – Vol. 4. – №. 1. – P. 37.
149. Marmura, M. J. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine / M. J. Marmura // Current pain and headache reports. – 2018. – Vol. 22. – P. 1-9.
150. 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. – P. 1-3.
151. Medication overuse headache / S. Ashina, G. M. Terwindt, T. J. Steiner [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2023. – Vol. 9. – №. 5
152. 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, R. Terlizzi, S. B. Munksgaard [et al.] // The journal of headache and pain. – 2016. – Vol. 17. – №. 20. – P. 1-12.
153. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies / Y. T. Kebede, B. D. Mohammed, B. A. Tamene [et al.] // Frontiers in Pain Research. – 2023. – Vol. 4. – P. 1194134.
154. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study / Z. Katsarava, M. Muessig, A. Dzagnidze [et al.] // Cephalalgia. – 2005. – Vol. 25. – №. 1. – P. 12-15.
155. Medication overuse headache: Updating of the French recommendations regarding the treatment strategies / V. Corand, X. Moisset, F. Radat, C. Lucas // Revue Neurologique. – 2021. – Vol. 177. – №. 7. – P. 760-764.
156. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine / D. W. Dodick, E. G. Doty, S. K. Aurora [et al.] // Cephalalgia. – 2021. – Vol. 41. – №. 3. – P. 340-352.
157. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management / H. C. Diener, D. Holle, K. Solbach, C. Gaul // Nature Reviews Neurology. – 2016. – Vol. 12. – №. 10. – P. 575-583.

158. Medication-overuse headache detoxification reduces headache disability—the Akershus study of chronic headache / E. S. Kristoffersen, R. B. Grande, K. Aaseth [et al.] // *European journal of neurology*. – 2018. – Vol. 25. – №. 9. – P. 1140-1147.
159. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China / Z. He, L. Dong, Y. Zhang [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22. – №. 8. – P. 1228-1234.
160. Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: A safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program / A. Blumenfeld, S. D. Silberstein, D. W. Dodick [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2010. – Vol. 50. – №. 9. – P. 1406-1418.
161. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine / M. Ashina, G. M. Terwindt, M. A. M. Al-Karagholi [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – №. 10283. – P. 1496-1504.
162. 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, E. Sansone, A. Raggi [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2017. – Vol. 18. – P. 1-12.
163. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study / M. E. Bigal, F. D. Sheftell, A. M. Rapoport [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2003. – Vol. 24. – P. 103-110.
164. MMPI-2 profiles in chronic daily headache and their relationship to anxiety levels and accompanying symptoms / F. Mongini, F. Ibertis, E. Barbalonga, F. Raviola // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2000. – Vol. 40. – №. 6. – P. 466-472.
165. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder / Y. Yang, H. Zhao, D. I. Boomsma [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2018. – Vol. 26. – №. 8. – P. 1202-1216.
166. Morphine treatment induced calcitonin gene-related peptide and substance P increases in cultured dorsal root ganglion neurons / W. Ma, W. H. Zheng, S. Kar, R. Quirion // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 99. – №. 3. – P. 529-539.

167. New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies / D. Scuteri, A. Adornetto, L. Rombolà [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 363.
168. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: the multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial / U. Najib, T. Smith, N. Hindiyyeh [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – №. 7. – P. 560-569.
169. Noninvasive vagal nerve stimulation in chronic migraine with medication overuse headache / A. Vacca, A. Gai, F. Govone [et al.] // *Pain Medicine*. – 2018. – Vol. 19. – №. 12. – P. 2575-2577.
170. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study / C. Tassorelli, L. Grazzi, M. De Tommaso [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – №. 4. – P. 364-373
171. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain / D. Yarnitsky, L. Volokh, A. Ironi [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – №. 13. – P. 1250-1255
172. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache / L. M. Cupini, M. De Murtas, C. Costa [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2009. – Vol. 49. – №. 7. – P. 1005-1013.
173. 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, C. C. Turkel, R. E. DeGryse [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2010. – Vol. 50. – №. 6. – P. 921-936.
174. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline / S. D. Silberstein, A. M. Blumenfeld, R. K. Cady [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2013. – Vol. 331. – №. 1-2. – P. 48-56.
175. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S. K. Aurora, D. W. Dodick, C. C. Turkel [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – №. 7. – P. 793-803.

176. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial / H. C. Diener, D. W. Dodick, S. K. Aurora [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – №. 7. – P. 804-814.
177. Onabotulinumtoxin A reduces health resource utilization in chronic migraine: PREDICT study / W. J. Becker, G. Boudreau, I. Finkelstein [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2023. – Vol. 50. – №. 3. – P. 418-427.
178. One-quarter of individuals with weekly headache have never consulted a medical doctor: a Danish nationwide cross-sectional survey / T. P. Do, S. Stefansen, M. Dømggaard [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2022. – Vol. 23. – №. 1. – P. 1-7.
179. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine / A. Fumal, S. Laureys, L. Di Clemente [et al.] // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – №. 2. – P. 543-550.
180. Orbitofrontal dysfunction and medication overuse in patients with migraine / B. Biagianni, L. Grazi, O. Gambini [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2012. – Vol. 52. – №. 10. – P. 1511-1519.
181. Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse / M. Gómez-Beldarrain, M. Carrasco, A. Bilbao, J. C. García-Moncó // *The journal of headache and pain*. – 2011. – Vol. 12. – P. 459-466.
182. Orexins/hypocretins: pain regulation and cellular actions / L. C. Chiou, H. J. Lee, Y. C. Ho [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2010. – Vol. 16. – №. 28. – P. 3089-3100.
183. Osmophobia and headaches in primary care: prevalence, associated factors, and importance in diagnosing migraine / P. A. S. Rocha-Filho, K. S. Marques, R. C. S. Torres [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2015. – Vol. 55. – №. 6. – P. 840-845.
184. Parikh, S. K. Migraine: stigma in society / S. K. Parikh, W. B. Young // *Current Pain and Headache Reports*. – 2019. – Vol. 23. – №. 8. – P. 1-6.

185. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache / H. C. Diener, D. Dodick, S. Evers [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 891-902
186. Patient-centered treatment of chronic migraine with medication overuse: a prospective, randomized, pragmatic clinical trial / T. J. Schwedt, J. G. Hentz, S. Sahai-Srivastava [et al.] // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98. – №. 14. – P. e1409-e1421.
187. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claim analysis / Z. Hepp, D. W. Dodick, S. F. Varon [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – №. 5. – P. 470-485.
188. Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis / F. Garramone, C. Baiano, A. Russo [et al.] // *Neurological sciences*. – 2020. – Vol. 41. – P. 543-554.
189. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center / M. Rausa, S. Cevoli, E. Sancisi [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1-7.
190. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine / B. Karakurum, Ö. Soylu, M. Karatas [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 114. – №. 11. – P. 1391-1399.
191. Phillips, M. I. Functions of angiotensin in the central nervous system / M. I. Phillips // *Annual review of physiology*. – 1987. – Vol. 49. – P. 413-435.
192. Placebo and nocebo in the treatment of migraine: How much does real world effectiveness depend on contextual effects? / H. Basedau, R. Ornello, E. D. Matteis [et al.] // *Cephalalgia*. – 2023. – Vol. 43. – №. 12. – P. 03331024231218392.
193. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients / P. Barbanti, G. Egeo, C. Aurilia [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2022. – Vol. 23. – №. 1. – P. 138.
194. Predictors of response to onabotulinumtoxin A in chronic migraine/ P. Barbanti, G. Egeo // *European journal of neurology*. – 2018. – Vol. 25. – №. 3. – P. e40.

195. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany - the German DMKG headache study / A. Straube, V. Pfaffenrath, K. H. Ladwig [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – №. 2. – P. 207-213
196. Preventing episodic migraine with caloric vestibular stimulation: a randomized controlled trial / D. Wilkinson, K. K. Ade, L. L. Rogers [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2017. – Vol. 57. – №. 7. – P. 1065-1087.
197. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse / S. Bottiroli, M. Viana, G. Sances [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – №. 14. – P. 1356-1365.
198. Radat, F. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: A cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria / F. Radat, C. Creac'h, E. Guegan-Massardier // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2008. – Vol. 48. – №. 7. – P. 1026-1036.
199. Radat, F. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? / F. Radat, M. Lanteri-Minet // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2010. – Vol. 50. – №. 10. – P. 1597-1611.
200. Real-world effectiveness of Anti-CGRP monoclonal antibodies compared to Onabotulinumtoxin A (RAMO) in chronic migraine: a retrospective, observational, multicenter, cohort study / L. Grazzi, R. Giossi, D. A. Montisano [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2024. – Vol. 25. – №. 1. – P. 14.
201. Recober, A. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a molecular link between obesity and migraine? / A. Recober, P. J. Goadsby // *Drug news & perspectives*. – 2010. – Vol. 23. – №. 2. – P. 112.
202. Reduction in acute migraine-specific and non-specific medication use in patients treated with erenumab: post-hoc analyses of episodic and chronic migraine clinical trials / S. J. Tepper, M. Ashina, U. Reuter [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2021. – Vol. 22. – P. 1-14.
203. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management / R. Ornello, A.P. Andreou, E. De Matteis [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Vol. 99.

204. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies / K. Hagen, M. Linde, T. J. Steiner [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153. – No 1. – P. 56-61
205. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol) / G. Sances, N. Ghiotto, F. A. Galli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – №. 3. – P. 329-336.
206. Rizatriptan in migraineurs with unilateral cranial autonomic symptoms: a double-blind trial / P. Barbanti, L. Fofi, V. Dall'Armi [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2012. – Vol. 13. – P. 407-414.
207. Robinson, T. E. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues / T. E. Robinson, K. C. Berridge // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2008. – Vol. 363. – №. 1507. – P. 3137-3146.
208. Rogers, D.G. Fear, Avoidance, and Disability in Headache Disorders / D. G. Rogers, T. A. Protti, T. A. Smitherman // *Current pain and headache reports*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1-8
209. Rossi, C. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels / C. Rossi, L. A. Pini, M. L. Cupini // *European journal of clinical pharmacology*. – 2008. – Vol. 64. – P. 1-8.
210. Russo, E. B. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) / E. B. Russo // *Neuroendocrinology Letters*. – 2008. – Vol. 29. – №. 2.
211. Saper, J. R. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder / J. R. Saper, R. L. Hamel, A. E. Lake III // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – №. 7. – P. 545-546.
212. Saper, J. R. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies / J. R. Saper, A. N. Da Silva // *CNS drugs*. – 2013. – Vol. 27. – P. 867-877.
213. Saucier, C. Endogenous serotonin-2A and-2C receptors in Balb/c-3T3 cells revealed in serotonin-free medium: desensitization and down-regulation by serotonin /

- C. Saucier, S. Morris, P. Albert // *Biochemical pharmacology*. – 1998. – Vol. 56. – №. 10. – P. 1347-1357.
214. Schoenen, J. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial / J. Schoenen // *Neurology*. – 2015. – Vol. 86. – №. 2.
215. Schwartz, T.H. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache / T. H. Schwartz, V. V. Karpitskiy, R. S. Sohn // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2002. – Vol. 42. – №. 6. – P. 519-522.
216. Schwedt, T. J. Medication overuse headache: pathophysiological insights from structural and functional brain MRI research / T. J. Schwedt, C. D. Chong // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2017. – Vol. 57. – №. 7. – P. 1173-1178.
217. Should we educate about the risks of medication overuse headache? / J. T. F. Lai, J. D. Dereix, R. P. Ganepola [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2014. – Vol. 15. – P. 1-5.
218. Silberstein, S. D. Migraine: association with personality characteristics and psychopathology / S. D. Silberstein, R. B. Lipton, N. Breslau // *Cephalalgia*. – 1995. – Vol. 15. – №. 5. – P. 358-369.
219. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial / R. B. Lipton, D. W. Dodick, S. D. Silberstein [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – №. 4. – P. 373-380.
220. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial / P. Sarchielli, P. Messina, L. M. Cupini [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 24. – №. 8. – P. 1289-1297.
221. Steiner, T. J. The HALT and HART indices / T. J. Steiner // *The journal of headache and pain*. – 2007. – Vol. 8. – №. 1. – P. 22-25.
222. Temporomandibular disorders in migraine and tension-type headache patients: a systematic review with meta-analysis / P. Bizzarri, D. Manfredini, M. Koutris [et al.] // *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. – 2024. – Vol. 38. – №. 2. – P. 11-24.
223. Tepper, D. Medication Overuse Headache / D. Tepper // *Headache: The Journal of Head & Face Pain*. – 2017. – Vol. 57. – №. 5.

224. Tfelt-Hansen, P. C. Differential effects of placebos in migraine clinical trials / P. C. Tfelt-Hansen, A. Hougaard // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – №. 1. – P. 10-11.
225. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study / C. Tassorelli, R. Jensen, M. Allena [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – №. 12. – P. 1115-1125.
226. The beneficial effect of positive treatment expectations on pharmacological migraine prophylaxis / K. Schmidt, T. Berding, J. Kleine-Borgmann [et al.] // *Pain*. – 2022. – Vol. 163. – №. 2. – P. 319-327.
227. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis / C. Lampl, A. Maassen Van Den Brink, C. I. Deligianni [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2023. – Vol. 24. – №. 1. – P. 56.
228. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project / M. Linde, A. Gustavsson, L. J. Stovner [et al.] // *European journal of neurology*. – 2012. – Vol. 19. – №. 5. – P. 703-711.
229. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis / M.J. de Goffau, A.R. Klaver, M.G. Willemsen [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2017. – Vol. 18. – №. 6. – P. 615-627.
230. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study / S. D. Silberstein, J. M. Cohen, M. J. Seminerio [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-10.
231. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – №. 1. – P. 1-211.
232. The transition of medication overuse status by acute medication categories in episodic or chronic migraine patients to non-overuse status after receiving anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized control trial / C. Sirilertmekasakul, A. Panto, P. Lekhalawan [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2024. – P. 1-12.

233. Toerien, M. Initiating decision-making in neurology consultations: 'recommending' versus 'option-listing' and the implications for medical authority / M. Toerien, R. Shaw, M. Reuber // *Sociology of health & illness*. – 2013. – Vol. 35. – №. 6. – P. 873-890.
234. Topiramate is more effective than acetazolamide at lowering intracranial pressure / W. J. Scotton, H. F. Botfield, C. S. Westgate [et al.] // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39. – №. 2. – P. 209-218.
235. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H. C. Diener, G. Bussone, J. V. Oene [et al.] // *Cephalalgia*. – 2007. – Vol. 27. – №. 7. – P. 814-823.
236. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review / C. C. Chiang, T. J. Schwedt, S. J. Wang, D. W. Dodick // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – №. 4. – P. 371-386.
237. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study / S. Cevoli, G. Giannini, V. Favoni [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2017. – Vol. 18. – P. 1-9.
238. Triptan-induced latent sensitization: A possible basis for medication overuse headache / M.w De Felice, M. H. Ossipov, R. Wang [et al.] // *Annals of neurology*. – 2010. – Vol. 67. – №. 3. – P. 325-337.
239. Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study / P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – №. 5. – P. 2434-2443.
240. Up-regulation of calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglion following chronic exposure to paracetamol in a CSD migraine animal model / W. Yisarakun, C. Chantong, W. Supornsilpchai [et al.] // *Neuropeptides*. – 2015. – Vol. 51. – P. 9-16.
241. Uthman, O.A. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / O. A. Uthman // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – №. 10053. – P. 1545–602

242. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine / R. Rendas-Baum, M. Yang, S. F. Varon [et al.] // Health and quality of life outcomes. – 2014. – Vol. 12. – P. 1-10.
243. Validity and reliability of the Migraine-Treatment Optimization Questionnaire / R. B. Lipton, K. Kolodner, M. E. Bigal [et al.] // Cephalalgia. – 2009. – Vol. 29. – №. 7. – P. 751-759.
244. Waliszewska-Prosół, M. What to do with non-responders to CGRP (r) monoclonal antibodies: switch to another or move to gepants? / M. Waliszewska-Prosół, D. Vuralli, P. Martelletti // The Journal of Headache and Pain. – 2023. – Vol. 24. – №. 1. – P. 163.
245. Westergaard, M. L. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review / M.L. Westergaard, E. H. Hansen, C. Glümer // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34. – №. 6. – P. 409-425
246. 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 // PAIN. – 2014. – Vol. 155. – №. 10. – P. 2005-2013.
247. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019. // World Health Organization: сайт. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf. Дата публикации: 2020.
248. Williamson, A. Pain: a review of three commonly used pain rating scales / A. Williamson, B. Hoggart // Journal of clinical nursing. – 2005. – Vol. 14. – №. 7. – P. 798-804.
249. Work impact of migraine headaches / W. F. Stewart, G. C. Wood, H. Razzaghi [et al.] // Journal of occupational and environmental medicine. – 2008. – Vol. 50. – №. 7. – P. 736-745.
250. Xu, J. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies / J. Xu, F. Kong, D. C. Buse // Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40. – №. 5. – P. 503-516.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Индекс влияния головной боли НІТ-6

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 (таблица Б.1).

Таблица Б.1 – Индекс влияния головной боли НІТ-6

Вопрос	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?					
Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?					
Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?					
Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?					
Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?					
Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?					
Анализ результатов: 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 _____					

Чем выше балл, тем больше влияние головной боли на Вашу жизнь. В диапазоне 36 – 78 баллов влияние головной боли значительное.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник MIDAS – оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента

Ответьте на следующие вопросы о головных болях, которые Вы испытывали за последние 3 месяца. Запишите ответ после каждого вопроса. Если в течение последних 3-х месяцев Вы не занимались данным видом деятельности, пишите «0».

1. Сколько учебных или рабочих дней (полных или неполных) Вы пропустили по причине головной боли за последние 3 месяца? (количество дней)

2. В течение скольких дней за последние 3 месяца Ваша трудоспособность на работе или учёбе была снижена в два и более раза из-за головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в первом вопросе)? (количество дней)

3. Сколько дней за последние 3 месяца Вы не занимались домашними делами или не делали домашнее задание из-за головной боли? (количество дней)

4. Сколько дней за последние 3 месяца продуктивность Вашей домашней работы была снижена наполовину и более по причине головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в третьем вопросе)? (количество дней)

5. В течение скольких дней за последние 3 месяца головная боль препятствовала Вашему участию в семейных и общественных мероприятиях или активному отдыху? (количество дней)

По завершении указывается количество набранных баллов, которые учитываются при интерпретации результатов (таблица В.1).

Что еще должен знать ваш врач о вашей головной боли:

А – Сколько дней в течении последних 3х месяцев вы чувствовали головную боль? (если боль продолжалась больше одного дня – считаем это за 1 день) (количество дней)

В – По шкале от 1 до 10 насколько болезненны были эти эпизоды головной боли (где 0 – нет боли, а 10 – настолько сильно насколько это вообще возможно) (таблица В.1).

Таблица В.1 – Клиническая интерпретация итогового балла

Баллы	Степень	Характеристика
0-5	I	Малая интенсивность боли, отсутствие или минимальное снижение повседневной активности
6-10	II	Умеренная / выраженная боль, незначительное ограничение повседневной активности
11-20	III	Сильная боль. Выраженное ограничение повседневной активности
21 и более	IV	Сильная боль. Значительное снижение повседневной активности

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Индекс HALT - Время, потерянное из-за головной боли

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: _____

Анализ результатов:

Стадии I-IV показывают возрастающую степень необходимости для назначения медикаментозного лечения головной боли. III и IV- высокая необходимость:

0-5 – Минимальное или нечастое воздействие головной боли (Ст. I)

6-10 – Легкое или нечастое воздействие (Ст. II)

11-20 – Среднее воздействие (Ст. III)

20+ – Сильное воздействие (Ст. IV)

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Шкала катастрофизации боли PCS

Таблица Д.1 – Шкала катастрофизации боли PCS

№	Когда я испытываю боль...	0	1	2	3	4
1	Я всё время переживаю, пройдет ли боль					
2	Я чувствую, что так больше не может продолжаться					
3	Это ужасно, и я думаю, что лучше никогда не станет					
4	Это ужасно, и я чувствую, что она меня поработощает					
5	Я чувствую, что не могу больше это терпеть					
6	Мне становится страшно, что боль усиливается					
7	Я все время думаю о других эпизодах боли					
8	Я очень сильно хочу, чтобы боль прошла					
9	Мне кажется, что я никак не могу перестать думать о ней					
10	Я все время думаю о том, как же мне больно					
11	Я все время думаю о том, как сильно я хочу, чтобы боль ушла					
12	Я ничего не могу сделать, чтобы уменьшить боль					
13	Я задумываюсь о том, может ли это быть что-то серьезное					
<p>Примечания: 0 баллов – Совсем нет 1 баллов – Немного 2 баллов – Умеренно 3 баллов – Сильно 4 баллов – Всё время</p> <p>Интерпретация: Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов по всем 13 пунктам и варьируются от 0 до 52. Подшкалы PCS вычисляются путем суммирования ответов на следующие вопросы: Размышление (мысленная жвачка): сумма пунктов 8, 9, 10, 11 (от 0 до 16 баллов); Увеличение: сумма пунктов 6, 7, 13 (от 0 до 12 баллов); Беспомощность: сумма пунктов 1, 2, 3, 4, 5, 12 (от 0 до 24 баллов)</p>						

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Опросник по приверженности к терапии MMAS-8

1. Не забываете ли вы иногда принимать ваши лекарства для профилактики?
2. За прошедшие 2 недели был ли день, когда вы забывали принимать ваши лекарства?
3. Вы когда-нибудь прекращали принимать лекарства или уменьшали дозу без уведомления врача потому, что вы почувствовали себя хуже, чем было до этого?
4. Бывает ли, что вы забываете принимать ваши лекарства, находясь в пути или вне дома?
5. Принимали ли вы ваши лекарства вчера?
6. Прекращаете ли вы прием лекарств, когда чувствуете, что ваше состояние под контролем?
7. Не огорчала ли вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения вашего заболевания?
8. Как часто вы испытываете трудности в запоминании времени приема лекарства? Никогда/практически никогда/иногда/часто/всегда

Интерпретация:

По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ «да»). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ «никогда»:

- Высокая приверженность (8 баллов);
- Средняя приверженность (6–7 баллов);
- Низкая приверженность (<6 баллов).

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа mTOQ-5

На каждый вопрос испытуемый может ответить любым из предложенных вариантов, которому присваивается «вес» в баллах:

- 1 – никогда;
- 2 – редко;
- 3 – менее, чем в половине случаев;
- 4 – в половине случаев и более.

1. Способны ли вы быстро вернуться к своей обычной деятельности (т.е. к работе, семье, досугу, общественным мероприятиям) после приема лекарств для купирования мигрени?

2. Можете ли вы рассчитывать на то, что ваши симптоматические препараты облегчат вашу боль в течение 2 часов при большинстве приступов?

3. Помогает ли Вам обычно 1 доза лекарства для купирования приступа? Хватает ли Вам ее на 24 часа?

4. Хорошо ли переносятся ваши симптоматические препараты для купирования приступа мигрени?

5. Чувствуете ли вы себя достаточно комфортно при приеме лекарств от мигрени, чтобы иметь возможность планировать свои ежедневные действия?

Общий балл mTOQ-5 рассчитывается путем суммирования баллов по отдельным вопросам (диапазон баллов от 5 до 20).

Более высокие баллы указывают на лучшую оптимизацию купирования приступа. При наличии хотя бы одного ответа «никогда или редко» необходимо пересмотреть купирование приступов.

ПРИЛОЖЕНИЕ И. Опросник самодиагностики депрессии пациента PHQ-9

На каждый вопрос испытуемый может ответить любым из предложенных вариантов, которому присваивается «вес» в баллах:

- Ни разу – 0 баллов;
- Несколько дней – 1 балл;
- Более недели – 2 балла;
- Почти каждый день – 3 балла.

Для подсчета общего показателя депрессии необходимо сложить все оценки по указанной ниже шкале (таблица И.1).

Таблица И.1 – Опросник для самодиагностики депрессии пациента PHQ-9

№	Вопрос	0	1	2	3
1	У вас был снижен интерес или удовольствие от выполнения ежедневных дел?				
2	У вас было плохое настроение, вы были подавлены или испытывали чувство безысходности?				
3	Вам было трудно заснуть или у вас прерывистый сон, или вы слишком много спали?				
4	Вы были утомлены или у вас было мало сил?				
5	У вас плохой аппетит или вы переедали?				
6	Вы плохо о себе думали: считали себя неудачницей или были разочарованы, или считали, что подвели семью?				
7	Вам было трудно сосредоточиться на каждодневных делах, таких как чтение газет или просмотр передач?				
8	Вы двигались или говорили так медленно, что другие это отмечали, или наоборот, вы были настолько суетливы или беспокойны, что двигались гораздо больше обычного?				
9	Вас посещали мысли о том, что вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-либо вред?				
Интерпретация: 1-4 баллов – отсутствие или минимальный уровень депрессии; 5-9 баллов – легкая депрессия, рекомендована консультация психолога; 10-14 баллов – умеренная депрессия, рекомендована консультация психолога, психотерапевта; 15-19 баллов – тяжелая депрессия, необходима консультация психотерапевта, психиатра; 20-27 баллов – крайне тяжелая депрессия, необходима срочная консультация психиатра.					

ПРИЛОЖЕНИЕ К. Шкала тревоги Спилберга-Ханина

Текст шкалы ситуативной тревожности Спилберга-Ханина:

Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент (таблица К.1). Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

Таблица К.1 – Шкала тревоги Спилберга-Ханина. Текст шкалы ситуативной тревожности Спилберга-Ханина

УТВЕРЖДЕНИЯ		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 испытываю сожаление	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 чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	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, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Текст шкалы личностной тревожности Спилберга-Ханина:

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно (таблица К.2).

Таблица К.2 – Текст шкалы личностной тревожности Спилберга-Ханина

УТВЕРЖДЕНИЯ		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень легко устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Анализ результатов:

Результаты оцениваются отдельно для каждой шкалы путем сложения баллов, присвоенных соответственно ответам на вопросы. Таким образом, полученные значения по шкалам могут находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов.

При обсчете крайне важно учитывать, что баллы по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 30, 36, 39 присваиваются не так, как отражено в тексте, а в обратном порядке: 4 балла за 1-й вариант ответа, 3 – за 2-й и т.д.

Если показатели не превышают 30 баллов, то у обследуемого низкая тревожность. Если сумма находится в интервале 31–44 балла, то это означает умеренную тревожность. При 45 баллах и более – тревожность высокая.

ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Торонтская алекситимическая шкала TAS-26

На каждый вопрос (таблица Л.1) испытуемый может ответить любым из предложенных вариантов, которому присваивается «вес» в баллах:

- 1 – Совершенно не согласен;
- 2 – Скорее не согласен;
- 3 – Ни то, ни другое;
- 4 – Скорее согласен;
- 5 – Совершенно согласен.

Таблица Л.1 – Торонтская алекситимическая шкала TAS-26

№	Вопросы	1	2	3	4	5
1	Когда я плачу, всегда знаю почему					
2	Мечты — это потеря времени					
3	Я хотел бы быть не таким застенчивым					
4	Я часто затрудняюсь определить, какие чувства испытываю					
5	Я часто мечтаю о будущем					
6	Мне кажется, я так же способен легко заводить друзей, как и другие					
7	Знать, как решать проблемы, более важно, чем понимать причины этих решений					
8	Мне трудно находить правильные слова для моих чувств					
9	Мне нравится ставить людей в известность о своей позиции по тем или иным вопросам					
10	У меня бывают физические ощущения, которые непонятны даже докторам					
11	Мне недостаточно знать, что привело к такому результату, мне необходимо знать, почему и как это происходит					
12	Я способен с легкостью описать свои чувства					
13	Я предпочитаю анализировать проблемы, а не просто их описывать					
14	Когда я расстроен, не знаю, печален ли я, испуган или зол					
15	Я часто даю волю воображению					
16	Я провожу много времени в мечтах, когда незанят ничем другим					
17	Меня часто озадачивают ощущения, возникающие в моем теле					
18	Я редко мечтаю					

Продолжение таблицы Л.1

19	Я предпочитаю, чтобы все шло само собой, чем понимать, почему произошло именно так					
20	У меня бывают чувства, которым я не могу дать вполне точное определение					
21	Очень важно уметь разбираться в эмоциях					
22	Мне трудно описывать свои чувства по отношению к людям					
23	Люди мне говорят, чтобы я больше выражал свои чувства					
24	Следует искать более глубокие объяснения происходящему					
25	Я не знаю, что происходит у меня внутри					
26	Я часто не знаю, почему я сержусь					

Интерпретация:

Общий балл рассчитывается путем суммирования ответов по всем 26 пунктам и варьируются от 26 до 130:

26-62 баллов – отсутствие или легкая степень алекситимии;

63-74 баллов – средний уровень алекситимии;

75-130 баллов – высокий уровень алекситимии.

ПРИЛОЖЕНИЕ М. Шкала импульсивности Барратта

На каждый вопрос (таблица М.1) испытуемый может ответить любым из предложенных вариантов, которому присваивается «вес» в баллах:

- 1 – Редко или никогда;
- 2 – Иногда;
- 3 – Часто;
- 4 – Всегда или почти всегда.

Таблица М.1 - Шкала импульсивности Барратта BIS-11

№	Вопрос	1	2	3	4
1	Я «ерзаю» во время представлений и лекций				
2	Я неусидчив(а) в театре или на лекциях				
3	Я невнимательный человек				
4	Я легко сосредоточиваюсь				
5	Я мыслю последовательно				
6	Я импульсивный человек				
7	Я действую по обстоятельствам				
8	Я импульсивен (на) в покупках				
9	У меня быстрое мышление				
10	Я действую без обдумывания				
11	Я трачу или прошу больше, чем зарабатываю				
12	Я беззаботный (ая), ветреный (ая)				
13	Я аккуратен (на), осторожен (на) в мыслях				
14	Я тщательно планирую задачи				
15	Я контролирую себя				
16	Я планирую поездки задолго до их начала				
17	Я планирую безопасность работы				
18	Я говорю, не подумав				
19	Мне нравится обдумывать сложные проблемы				
20	Мне нравятся загадки (ребусы)				
21	Я коплю регулярно				
22	Я более заинтересован (а) в настоящем, нежели в будущем				
23	Я скучаю при решении задач, требующих обдумывания				
24	Я меняю места жительства				
25	Я меняю работу				
26	Я ориентирован (а) на будущее				

Продолжение таблицы М.1

27	Я могу думать лишь об одной проблеме одновременно				
28	Когда я думаю, у меня возникают посторонние мысли				
29	Я быстро определяюсь в своем мнении				
30	Я меняю свои хобби				

Интерпретация:

Общий балл импульсивности рассчитывается путем суммирования ответов по всем 30 пунктам и варьируются от 0 до 120.

30-51 баллов - низкий уровень импульсивности;

52-71 баллов – средний уровень импульсивности;

72-120 баллов – высокий уровень импульсивности.

Подшкалы вычисляются путем суммирования ответов на следующие вопросы:

Отсутствие самоконтроля – вопросы 2, 3, 4, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 30*;

Непоследовательность – вопросы 1*, 7*, 8*, 10*, 12*, 13*, 14, 15*, 18, 27, 29*;

Отвлечение внимания – вопросы 5, 6, 9*, 11, 20*, 24, 26, 28.

ПРИЛОЖЕНИЕ Н. Самостоятельный герокогнитивный экзамен SAGE

Тест SAGE (Self Administrated Gerocognitive Exam) направлен на выявление умеренных нарушений памяти и мышления, а также ранних симптомов деменции. При проверке тест продемонстрировал высокую чувствительность и низкую вероятность ошибочного диагноза. Важным преимуществом данного теста является возможность проводить его самим пациентом, без участия врача, что значительно упрощает выявление начальных проявлений деменции.

Порядок проведения теста SAGE:

Пациент должен самостоятельно выполнять ручкой предложенные задания. Врачу или родственнику необходимо только пояснить, что во время тестирования нельзя пользоваться календарем или часами. Если пациент затрудняется выполнять задания, просит помощи, следует ответить: «Постарайтесь выполнить максимальное количество упражнений». На выполнение отводится 10-15 минут, но можно и больше, в зависимости от состояния пациента (бланк теста – рисунок Н.1, Н.2)

Подсчет набранных баллов (заполнение личной информации не оценивается):

1. Ориентация (максимум 4 балла)

Дата: правильный ответ - 2, приблизительный ответ (+/-3 дня) -1, любой другой - 0.

Месяц: правильный ответ - 1, неправильный ответ - 0.

Год: правильный ответ - 1, неправильный ответ – 0.

2. Названия предметов (максимум 2 балла). Правильность написания не оценивается. За каждый рисунок:

- правильный ответ – 1;

- неправильный ответ – 0.

3. Поиск сходства (максимум 2 балла). Правильность написания не оценивается.

- абстрактный категориальный признак – 2;
- внешнее физическое сходство – 1;
- любое другое – 0.

4. Вычисления (максимум 1 балл).

- правильный ответ – 1;
- неправильный ответ – 0.

5. Вычисления (максимум 1 балл).

- правильный ответ – 1;
- неправильный ответ – 0.

6. Память. Баллы начисляются в пункте 12.

7. Рисование трехмерной фигуры (максимум 2 балла).

- Трехмерная фигура изображена верно, правильной формы, с параллельными линиями, отклоняющимися не более чем на 10 градусов - 2.
- Трехмерная фигура изображена, но неправильной формы, либо с непараллельными линиями, отклоняющимися более чем на 10 градусов - 1.
- Другое – 0.

8. Рисование часов (максимум 2 балла). У часов оцениваются 4 компонента: циферблат, цифры (все 12 в правильном порядке и с относительно точной позицией), позиция стрелок (указывают на правильные цифры и сходятся в центре), размер стрелок (большая и малая).

- 4 компонента из 4х - 2 балла;
- 3 компонента из 4х - 1 балл (правильное положение стрелок должно быть обязательно соблюдено);
- другое - 0 баллов.

9. Оценка словаря пациента (максимум 2 балла). Правильность написания не оценивается.

- 12 правильных ответов – 2;
- 10-11 правильных ответов - 1;

- меньше 10 правильных ответов – 0.

10. Построение последовательности (максимум 2 балла). Ошибка засчитывается всякий раз, когда соединяются два элемента, которые не должны быть соединены, или не соединяются два элемента, которые должны быть соединены.

- без ошибок (даже с самоисправлениями) - 2 балла;

- 1 или 2 ошибки - 1 балл;

- более 2х ошибок – 0.

11. Задание на трансформацию (максимум 2 балла):

- Перечеркнуты правильные линии и финальная фигура правильная - 2 балла,

- оценка - 1 балл, если:

- Перечеркнуты правильные линии, но финальная фигура не нарисована;

- Перечеркнуты правильные линии, но финальная фигура нарисована неверно;

- Линии не зачеркнуты, но финальная фигура нарисована верно;

- все остальные варианты - 0 баллов.

12. Память (максимум 2 балла):

- точно воспроизведены все слова и никаких лишних слов не добавлено - 2 балла;

- присутствует слово «закончил», но фраза воспроизведена неточно - 1 балл;

- другие варианты - 0 баллов.

Оценка результатов тестирования:

Максимальное количество баллов - 22

17-22 балла - Скорее всего, когнитивные функции (память и мышление) пациента в норме.

15-16 баллов - Скорее всего, у пациента умеренные когнитивные нарушения. Рекомендуется обратиться к врачу.

14 и ниже - Скорее всего, у пациента выраженные когнитивные расстройства. Рекомендована консультация врача.

Пожалуйста, выполните предложенные задания при помощи ручки, не прибегая к посторонней помощи.

Имя _____ Дата рождения ____ / ____ / ____
 Образование _____ Пол _____
 Есть ли у вас проблемы с памятью или мышлением? Да Иногда Нет
 Есть ли проблемы с памятью и мышлением у кого-то из ваших близких родственников? Да Нет
 Есть ли у вас проблемы с удержанием равновесия? Да Нет
 Если есть, известна ли вам их причина? _____
 Случался ли у Вас инсульт? Да Нет Микроинсульт? Да Нет
 Испытываете ли чувство тревоги, тоски, депрессии? Да Иногда Нет
 Наблюдаете ли вы изменения в вашей личности? Да (какие?) _____ Нет
 Стало ли вам сложнее заниматься повседневными делами из-за проблем с памятью или мышлением? Да Нет

1. Назовите сегодняшнюю дату (по памяти, никуда не заглядывая!)

День _____ Месяц _____ Год _____

2. Назовите объекты, изображенные на рисунках.

Запишите названия.





3. Что общего между розой и тюльпаном? И тот и другой ... _____

4. Сколько полтинников в 3 рублях? _____

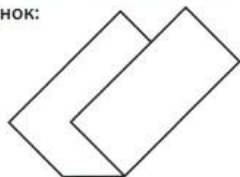
5. Вы оплачиваете в кассе 3 руб. 05 коп.

Сколько сдачи вы получите, если дадите кассиру 5 рублей? _____

6. Тест на память. Выполните это задание в самом конце, не раньше чем закончите работать с тестом.

В последней строке на последней странице теста напишите «Я закончил(а)».

7. Скопируйте рисунок:



8. Тест на рисование

Нарисуйте циферблат и разместите на нем цифры.

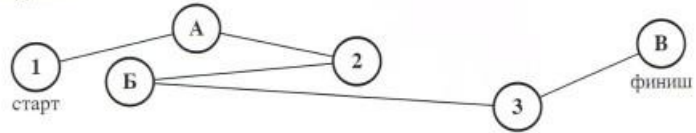
Расположите стрелки так, чтобы часы показывали без 10 минут 11 часов.

У длинной стрелки напишите букву «Д», а у короткой – «К».

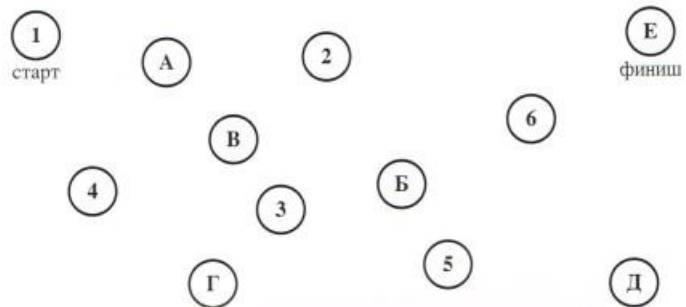
Рисунок Н.1 – Самостоятельный герокогнитивный экзамен SAGE (Self Adminestrated Gerocognitive Exam), вопросы 1-8

9. Запишите названия 12 разных стран:

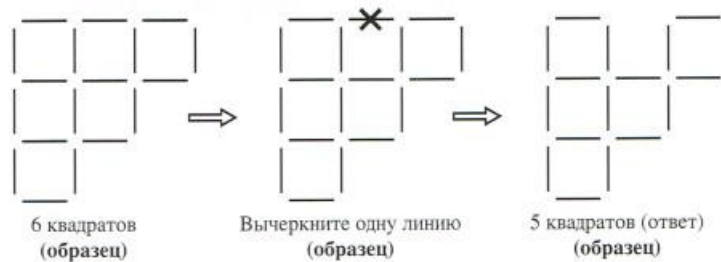
Посмотрите на образец и переходите к заданию 10.



10. Прочертите линию между кругами, начиная с цифры 1, чередуя затем цифры и буквы, и завершите на букве Е (1 – А – 2 – Б и т.д.).



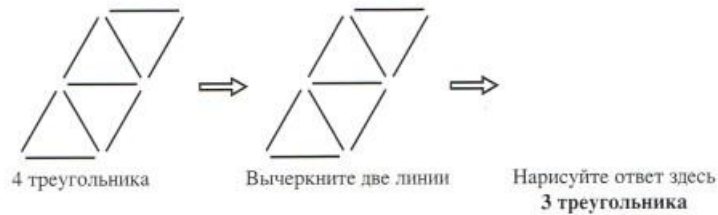
Посмотрите на образец и переходите к заданию 11.



11. Решите следующую задачу:

На первом рисунке четыре треугольника. Уберите 2 линии (зачеркните их на рисунке).

После удаления должно получиться 3 треугольника. (Лишних линий, не образующих фигуру, быть не должно.)



12. Вы всё сделали?

ПРИЛОЖЕНИЕ П. Лидский опросник зависимости LDQ

При ответе на вопросы опросника (таблица П.1) оценивается прием препаратов за последние две недели.

Таблица П.1 – Лидский опросник зависимости LDQ

№	Вопросы	Никогд а	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 все остальное, что Вы можете сделать 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 хотите 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 10 до 20 – умеренная зависимость; от 21 до 30 – выраженная зависимость.