

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**КНЯЗЕВА**

**Яна Алексеевна**

**ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ:  
АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ, ГЕНДЕРНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ И АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ  
У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ  
И ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ**

3.1.24. — Неврология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
д-р мед. наук, профессор  
Лебедева Елена Разумовна

Екатеринбург—2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Общие сведения.....	16
1.2. Лекарственно-индуцированная головная боль: факторы, ассоциированные с ее развитием, и коморбидная патология.....	17
1.3. Различия у мужчин и женщин.....	32
1.4. Различия между мигренью и головной болью напряжения...	39
1.5. Патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли.....	41
1.6. Профилактика лекарственно-индуцированной головной боли	48
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Общая характеристика собственного исследования.....	55
2.2. Материалы клинической части исследования.....	55
2.3. Используемые шкалы и опросники.....	60
2.4. Используемые диагностические критерии и определения.....	61
2.5. Методы статистической обработки данных.....	64
2.6. Этические вопросы.....	66
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли в сравнении с контрольной группой.....	67
3.1.1. Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью.....	67
3.1.2. Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью.....	69
3.1.3. Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью.....	75

3.1.4. Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой.....	80
3.2. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения.....	84
3.2.1. Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения.....	84
3.2.2. Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения.....	87
3.2.3. Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения.....	93
3.2.4. Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой при мигрени и головной боли напряжения.....	97
3.3. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин.....	101
3.3.1. Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью у мужчин и женщин.....	101
3.3.2. Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью у мужчин и женщин.....	103
3.3.3. Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью у мужчин и женщин.....	109
3.3.4. Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой у мужчин и женщин.....	112

3.4. Динамическое наблюдение пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и контрольной группы.....	117
3.4.1. Динамическое наблюдение пациентов с хронической инсомнией в группе с лекарственно-индуцированной головной болью и в контрольной группе.....	117
3.4.2. Динамическое наблюдение пациентов с субъективным когнитивным дефицитом в группе с лекарственно-индуцированной головной болью и в контрольной группе.....	124
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	128
4.1. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли в сравнении с группой без лекарственно-индуцированной головной боли.....	128
4.2. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения.....	133
4.3. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин.....	135
4.4. Профилактика лекарственно-индуцированной головной боли с учетом демографических, клинических, коморбидных факторов, гендерных особенностей при мигрени и головной боли напряжения.....	137
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	196

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Во всем мире лекарственно-индуцированными головными болями (ЛИГБ) страдают около 59 миллионов человек [188]. В большинстве стран их распространенность составляет 1-2% [358], однако в России их распространенность значительно выше — 7,6 % [226]. Данные о распространенности представлены на рисунке 1.

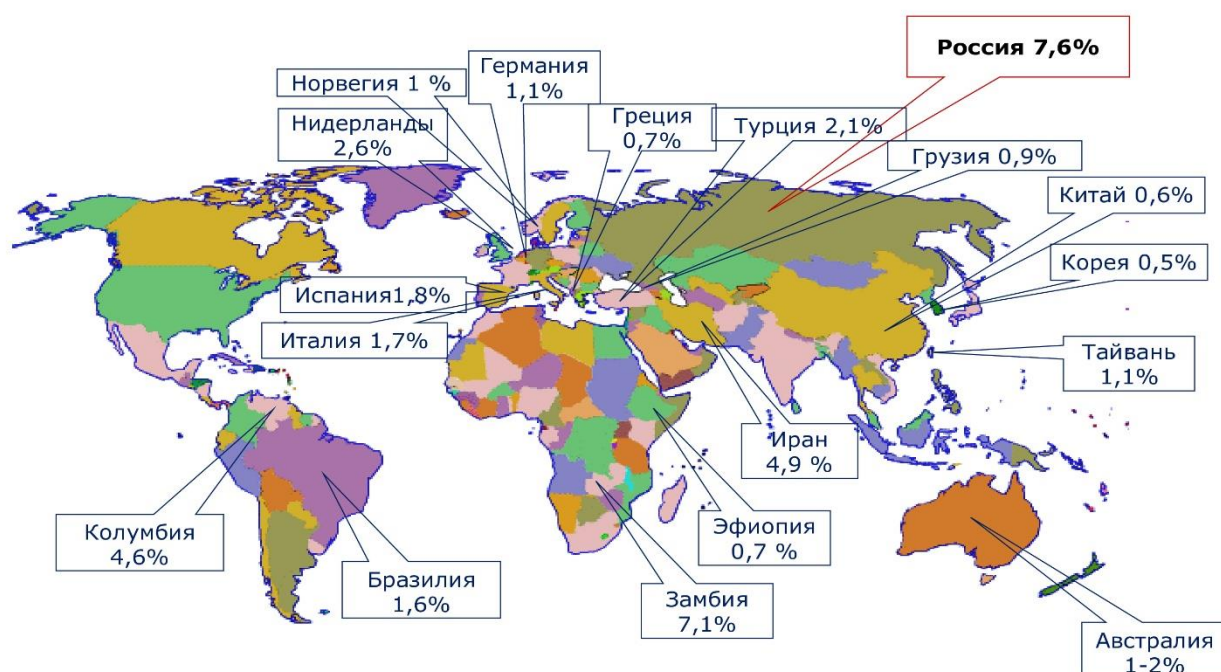


Рисунок 1 — Распространенность лекарственно-индуцированной головной боли в мире [140; 360; 112; 361; 362; 354; 113; 242; 363]

Несмотря на то, что ЛИГБ не так часто встречаются, как головная боль напряжения и мигрень, это один из самых изнурительных видов головных болей, оказывающих выраженную дезадаптацию, снижение трудоспособности, негативное влияние на обучение, карьеру, семью, общение и качество жизни, а высокая частота обращений за медицинской помощью приводит к значительному повышению финансовых затрат как для самих пациентов, так и здравоохранения в

целом [104; 154; 235; 353; 17]. Мигрень, включая ЛИГБ, занимает второе место среди основных причин временной нетрудоспособности во всемирном обзоре здравоохранения о бремени болезней [225] и стоит на первом месте среди причин временной нетрудоспособности у людей моложе 50 лет [259].

Среди лиц с хронической ежедневной головной болью ЛИГБ выявляется в 30-70 % случаев [86; 140]. Мигрень является лидирующим видом головной боли, который приводит к развитию ЛИГБ. Все исследования по изучению ЛИГБ проводились практически исключительно у пациентов с мигренью. ЛИГБ при головной боли напряжения (ГБН) не изучена, несмотря на то, что ГБН — самый распространенный вид первичных головных болей [349].

Женщины лидируют среди больных с ЛИГБ [334]. Распространенность мигрени в два-три раза выше среди женщин, чем среди мужчин [358; 319; 375]. Мигрень стоит на первом месте среди всех причин нетрудоспособности у молодых женщин по результатам исследования глобального бремени болезней (2019 год) [186]. Факторы, связанные с частой встречаемостью ЛИГБ у женщин, а также гендерные аспекты ЛИГБ остаются неизученными.

Развитие ЛИГБ можно предотвратить, и эти головные боли нужно своевременно диагностировать и лечить. ЛИГБ является потенциально обратимым видом головной боли, профилактика и адекватное лечение могут привести к значительному сокращению социально-экономических затрат. Выявление новых факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, будет способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на большое количество исследований, посвященных ЛИГБ, не проводилось сравнение факторов, ассоциированных с ЛИГБ, в группе пациентов с ЛИГБ и равной по полу и возрасту контрольной группе без ЛИГБ. В России не проводилось исследований по изучению демографических, клинических и коморбидных факторов при ЛИГБ. Не исследовалась ЛИГБ при ГБН, в результате

неизвестно, в чем различие в факторах, ассоциированных с мигренью и ГБН, и почему мигрень преобладает при ЛИГБ, несмотря на высокую распространенность ГБН среди всех видов головных болей. Кроме того, гендерные аспекты ЛИГБ остаются неизученными, неизвестно, почему женщины лидируют среди больных с ЛИГБ и какие факторы способствуют этому. Неизвестно, есть ли различия по уровню зависимости при мигрени и ГБН, а также у мужчин и женщин. Многие клинические особенности ЛИГБ, включая паттерн использования обезболивающих препаратов, остаются неизученными. Среди коморбидных факторов не изучено значение нарушений сна и когнитивных нарушений в развитии ЛИГБ. Не создан алгоритм профилактики ЛИГБ с учетом персонализированного подхода к коррекции факторов риска ЛИГБ у больных с мигренью, ГБН, у женщин и мужчин.

### **Цель исследования**

Определить факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения у мужчин и женщин, для профилактики её развития.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать демографические, клинические и коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью, у больных с ЛИГБ в сравнении с равной по полу и возрасту контрольной группой.
2. Определить факторы, ассоциированные с ЛИГБ, при мигрени и головной боли напряжения, а также уровень зависимости при этих видах головных болей.
3. Выявить гендерные особенности факторов, ассоциированных с лекарственно-индуцированной головной болью.
4. Разработать алгоритм профилактики ЛИГБ с учетом персонализированного подхода к коррекции факторов риска у больных с мигренью, ГБН, у женщин и мужчин.

## Научная новизна

Впервые выполнен комплексный анализ демографических, клинических, коморбидных факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, в группах пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ, равных по полу и возрасту, сопоставимых по виду «причинной» головной боли (мигрень, головная боль напряжения).

Выявлена связь ЛИГБ с семейным статусом (статус «в разводе»), субъективным когнитивным дефицитом, а также хронической инсомнией и синдромом беспокойных ног; ассоциация ЛИГБ с ночными головными болями, использованием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли, приемом любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью, применением любых обезболивающих препаратов при слабой головной боли, наличием выраженной центральной сенситизации, а также умеренным уровнем центральной сенситизации у женщин.

Проведен анализ всех вышеперечисленных факторов у пациентов с мигренью и головной болью напряжения при наличии ЛИГБ и в контрольной группе, выявлены отличия между этими головными болями. Выявлены факторы, ассоциированные с ГБН при ЛИГБ: семейный статус «вдовец»; стресс перед учащением головной боли; прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли; отсутствие эффекта от приема обезболивающих; хроническая инсомния; сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болью; гиподинамия; индекс массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$ ; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, остеоартрит.

Проанализирован уровень зависимости по Лидскому опроснику зависимости (ЛОЗ) при мигрени и ГБН, выявлено, что при обоих видах головных болей уровень умеренной и выраженной зависимости не различается.

Определены гендерные отличия в факторах, ассоциированных с ЛИГБ у мужчин и женщин. У мужчин выявлены следующие факторы, ассоциированные с ЛИГБ: семейный статус «вдовец», начальный уровень образования, использование

НПВС для купирования приступа головной боли, черепно-мозговая травма (ЧМТ) в анамнезе, курение, умеренное употребление алкоголя и наличие умеренной зависимости по Лидскому опроснику зависимости. У женщин развитие ЛИГБ было связано со следующими факторами: семейный статус «в разводе», наличие мигрени, прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью, тревожно-депрессивное расстройство, перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в анамнезе, умеренный уровень центральной сенситизации.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал личное участие во всех этапах исследования: анализ современной отечественной и зарубежной литературы; интервью и осмотр пациентов основной и контрольной группы; осуществление динамического наблюдения пациентов в период проведения исследования; выявление факторов, ассоциированных с ЛИГБ. Автором лично осуществлялась обработка медицинской документации и создание базы данных пациентов основной и контрольной группы. Автор участвовал в обработке и интерпретации результатов исследования, подготовке публикаций и выступлениях.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Субъективный когнитивный дефицит ассоциирован с развитием ЛИГБ, на его возникновение влияет избыточный прием обезболивающих препаратов для купирования приступа головной боли (прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли на протяжении не менее трех месяцев) и наличие хронической инсомнии.

Хроническая инсомния при ЛИГБ ассоциирована с ночными головными болями и приемом любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью.

Гендерные различия и превалирование лиц женского пола среди больных с ЛИГБ обусловлены преобладанием мигрени у женщин. Наличие у женщин таких факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, как прием обезболивающих препаратов ночью и тревожно-депрессивные расстройства, могут как самостоятельно ухудшать течение ЛИГБ, так и за счет развития хронической инсомнии. Наличие умеренной зависимости по Лидскому опроснику зависимости, а также курение представляют важные факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ у мужчин.

ЛИГБ оказывает выраженное влияние на больных не только при мигрени, но и при головных болях напряжения, это подтверждается отсутствием значимых различий при этих головных болях во влиянии головной боли на повседневную активность, а также по уровню центральной сенситизации и в уровне зависимости.

Головные боли напряжения при наличии ЛИГБ отличаются значимой связью с хронической инсомнией, приемом  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли, и сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися болью, такими как заболевания желудочно-кишечного тракта и остеоартрит.

Значимые различия в выраженности центральной сенситизации у пациентов с ЛИГБ по сравнению с контрольной группой свидетельствует о повышенной чувствительности к боли у данной группы пациентов и предрасполагает к развитию зависимости от обезболивающих препаратов.

Выявлены факторы, которые позволяют профилактировать ЛИГБ еще на этапе приема обезболивающих препаратов для купирования головной боли и лекарственного абзуса. Для этого разработан алгоритм персонализированной профилактики ЛИГБ с учетом демографических, клинических, коморбидных факторов, гендерных особенностей и вида исходной первичной головной боли (мигрень или головная боль напряжения).

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования сформирована с учетом данных исследований в этой области и обзора современной литературы. Объектом исследования были 344 пациента: 171 пациент с ЛИГБ и 173 пациента без ЛИГБ (контрольная группа). Участники основной и контрольной группы были включены в исследование проспективно с внесением данных в стандартные индивидуальные регистрационные опросники во время выполнения анкетирования пациента врачом-неврологом при первичном обращении, а также при телефонном интервью для уточнения дополнительной информации по исследованию до начала лечения, как в группе с ЛИГБ, так и без ЛИГБ. С целью контроля за динамикой снижения частоты головных болей и использования обезболивающих препаратов, а также нарушений сна и субъективного когнитивного дефицита проводилось динамическое наблюдение за пациентами, средний период которого составил 28,2 месяца (от 10 месяцев до 44 месяцев).

Диагностика головной боли проводилась в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3), нарушения сна — в соответствии с третьей версией Международной классификации расстройств сна 2014 года, остальные заболевания — на основе Международной классификации болезней 10 пересмотра. Для анкетирования были использованы следующие опросники и шкалы: индекс влияния головной боли на повседневную активность (НПТ-6), Лидский опросник зависимости (LDQ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала центральной сенситизации, шкала субъективной оценки когнитивного дефицита (PDQ-20), шкалы оценки тяжести нарушений сна (шкала тяжести инсомнии, Эпвортская шкала сонливости). Для градации определения употребления алкоголя использовалась классификация бытового пьянства по Е. Э. Бехтелю.

По результатам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Семейный статус оказывает значимое воздействие на развитие ЛИГБ: статус «в разводе» ассоциирован с развитием ЛИГБ в целом (11,7 %;  $p = 0,002$ ; ОШ 4,5; 95 % ДИ 1,6-12,2) и у женщин (14,3 %;  $p = 0,03$ ); семейный статус «вдовец/вдова» ассоциирован с ЛИГБ при ГБН (11,7 %;  $p = 0,001$ ; ОШ 0,07; 95 % ДИ 0,01-0,6), и у мужчин (25,8 %;  $p < 0,001$ ).

2. Хроническая инсомния ассоциирована с развитием ЛИГБ в целом (60,2 %;  $p = 0,02$ ; ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1-2,6) и при наличии ГБН (70,0 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,98). Ночные головные боли (69,0 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,8; 95 % ДИ 2,4-5,9), прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью (57,3 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,9-7,4) у всех пациентов с ЛИГБ, а также прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью у женщин при ЛИГБ (61,4 %;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9), наряду с тревожно-депрессивным расстройством у женщин (27,1 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-1,0) ассоциированы с развитием ЛИГБ и значительно влияют на развитие хронической инсомнии ( $p < 0,001$ ), что необходимо учитывать в лечении и профилактике ЛИГБ.

3. Субъективный когнитивный дефицит представляет значимый фактор, связанный с ЛИГБ (76,0 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,8-4,8). Он ассоциирован с приемом  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли (59,2 %,  $p = 0,003$ , ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,3 — 3,5) и хронической инсомнией (64,6 %;  $p < 0,001$ , ОШ 3,3, 95 % ДИ 2,0 — 5,5).

4. Наличие зависимости по Лидскому опроснику зависимости представляет важный фактор, ассоциированный с развитием ЛИГБ в целом (95,3 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 9,0; 95 % ДИ 4,1-19,6) и с развитием ЛИГБ у мужчин, у которых умеренный уровень зависимости по ЛОЗ (27,1 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 3,5; 95 % ДИ 1,0-12,1), а также курение (41,9 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,04-5,3) относятся к значимым факторам, ассоциированным с ЛИГБ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной диссертации 3.1.24. Неврология, пунктам 12 (Неврология нарушений сна и бодрствования. Дифференциальный диагноз (инсомнии, гиперсомнии, синдром сонных апноэ, синдром беспокойных ног), 15 (Неврология болевых синдромов. Этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов), 21 (Организация неврологической помощи. Организация лечебной, профилактической и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями центральной и периферической нервной системы) [42].

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В исследовании проведено сравнение основной группы пациентов с ЛИГБ и пациентов контрольной группы без ЛИГБ, равных по полу и возрасту, что исключает потенциальные различия, связанные с возрастом и полом, и повышает достоверность полученных результатов. Также, в группе пациентов с ЛИГБ и в контрольной группе не имелось статистически значимых различий в распределении мигрени и головной боли напряжения между основной и контрольной группами, что снижает вероятность влияния мигрени на наличие факторов, ассоциированных только с ней при ЛИГБ.

Размер группы больных с ЛИГБ ( $n = 171$ ) и контрольной группы без ЛИГБ ( $n = 173$ ) находится в соответствии с необходимым объемом выборки для получения достоверных результатов. Пациенты обеих групп включены в исследование проспективно согласно критериям включения и невключения. Диагнозы поставлены в соответствии с международными классификациями заболеваний, использовались валидизированные шкалы. Для анализа данных применены современные методы статистической обработки, включая множественный регрессионный анализ. Методы исследования, полученные результаты, выводы и

практические рекомендации отражают поставленную цель и задачи исследования, являются научно обоснованными.

Основные результаты исследования представлены на конференции «Неврологические чтения в Перми 2022» (г. Пермь, 27-29 октября 2022 г.); «Неврологические чтения в Перми 2023» (онлайн, 29 ноября – 1 декабря 2023 г.); Давиденковские чтения (онлайн, 22-23 сентября 2022 г.); VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. Диплом II степени); 9 конгрессе Европейской академии неврологии в Будапеште, Венгрия (онлайн, 1-4 июля 2023 г.); XXVI Всемирном конгрессе неврологов в Монреале (онлайн, 15-19 октября 2023 г.); 10 конгрессе Европейской академии неврологии в Хельсинки, Финляндия (29 июня – 2 июля 2024 г.); XXI междисциплинарном конгрессе с международным участием «Вейновские чтения 2025» (г. Москва, 10-12 февраля 2025 г.); X Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Медицинское образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 22-23 апреля 2025 г. Диплом II степени); 11 конгрессе Европейской академии неврологии в Хельсинки, Финляндия (21 июня – 24 июля 2025 г.); на конференции «Проблемы и перспективы лечения мигрени в Российской Федерации», Москва, МИА «Россия Сегодня» (29 июля 2025 г.); XXVII Всемирном конгрессе неврологов в Сеуле, Корея (онлайн, 12-15 октября 2025 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры неврологии и нейрохирургии при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5/25 от 08.09.2025).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме работы опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи — в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 5 тезисов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на 202 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2-х глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 379 источников, из них 64 — отечественных и 315 — зарубежных авторов. Работа содержит 23 рисунка и 21 таблицу.

## Глава 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Общие сведения

В соответствии с критериями последней редакции Международной классификации головной боли 3 пересмотра (МКГБ-3) [31; 195], лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — это головная боль с частотой более 15 дней в месяц, сохраняющаяся более 3 месяцев и сочетающаяся с чрезмерным использованием препаратов для купирования уже существующей головной боли. Критерии чрезмерного использования зависят от класса препарата:  $\geq 10$  дней для эрготамина, триптанов, опиоидов, комбинированных анальгетиков или комбинаций данных групп препаратов;  $\geq 15$  дней для ненаркотических анальгетиков, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, одного или нескольких НПВП и неопиоидных анальгетиков [31; 195].

До 90 % пациентов с ЛИГБ имеют в анамнезе эпизодическую мигрень и/или головную боль напряжения (ГБН) [166; 72; 365; 261; 312]. Однако ЛИГБ может возникать при других видах головной боли: при посттравматической головной боли [117; 94], идиопатической внутричерепной гипертензии [145], постинсультной головной боли [146; 20] и кластерной головной боли [282; 120]. Пациенты с хронической мигренью имеют максимально высокое снижение качества жизни (по тесту НТ-6) в сравнении с пациентами с эпизодической мигренью [60]. Период от начала головных болей до постановки диагноза при мигрени составляет от 4 до 20 лет [27]. Даже при проведении качественного консультирования данная группа пациентов склонна к самолечению — 25 % [27]. Специфические препараты для купирования головной боли принимают 58,7 % пациентов [27]. Среди участников интернет-опроса, соответствовавших диагнозу «Вероятная мигрень», лишь 57,7 % ответили, что имеют установленный диагноз. 59 % из них ответили, что подбирают терапию самостоятельно и только 35 %

использовали специфические антимигренозные препараты по рекомендации врача [27].

Многие случаи ЛИГБ являются результатом ошибочного самолечения, но некоторые, особенно связанные с триптанами, барбитуратами или опиоидами, вызваны неправильным назначением лекарств. Медицинские работники могут быть не осведомлены о существовании ЛИГБ и о рисках, связанных с избыточным использованием обезболивающих препаратов, не знать о стратегиях ее профилактики и лечения [237]. Они должны контролировать назначение обезболивающих препаратов и информировать пациентов о необходимости использования их не более 10 дней в месяц во избежание развития ЛИГБ, а в случае её появления необходимо своевременное лечение [19].

В развитии ЛИГБ основную роль играют высокая возбудимость корковых структур (нейрофизиологические особенности структур мозга), связанная с высокой личностной и реактивной тревожностью и низким качеством жизни (эмоционально-личностные расстройства) [50].

## **1.2 Лекарственно-индуцированная головная боль: факторы, ассоциированные с ее развитием, и коморбидная патология**

По данным обширного систематического анализа литературы (29 исследований), проведенного для оценки риска развития ЛИГБ в зависимости от класса препарата, принимаемого для купирования приступа мигрени, было выявлено, что из всех лекарственных средств комбинированные анальгетики и опиоиды имеют самый высокий риск развития ЛИГБ по сравнению с другими лекарственными средствами [314]. В России у большинства пациентов с ЛИГБ абзус вызван приемом комбинированных анальгетиков [33]. Прием триптанов так же ассоциирован с развитием ЛИГБ при мигрени [18]. При наличии у пациента приступов мигрени средней и тяжелой степени показан прием триптанов, как препаратов первой линии, что делает их самым назначаемым лекарственным средством для купирования приступа мигрени [34].

Во многих исследованиях показано, что ЛИГБ чаще развивается в возрасте от 18 лет и старше [297; 267; 218; 299; 10]. Однако в работе, проведенной Genizi et al. [246], показано, что распространенность ЛИГБ в детской популяции соответствует распространенности среди взрослых и составляет 2,6 % от всех детей с головными болями и 73 % среди детей с хронической головной болью (средний возраст пациентов составил 12,4 года). Некоторые исследователи опубликовали данные о распространенности ЛИГБ в диапазоне от 20 % до 50 % у педиатрических пациентов с хроническими головными болями [345]. В исследовании Soee et al. [343] распространенность ЛИГБ среди детей составляет от 4 % до 11,76 %. По данным Rapetti et al. [169] распространенность этого заболевания среди педиатрических пациентов составляет 10,8 %. Различия можно объяснить несколькими факторами, включая страну, в которой проводилось исследование, характеристики исследуемой выборки, использованные методы и конкретное определение, используемое для описания состояния. Вопрос требует дальнейшего исследования [246].

Систематический обзор эпидемиологических исследований показал, что ЛИГБ наиболее распространена среди взрослых среднего возраста от 30 до 50 лет [140; 219; 218; 248]. Это может быть связано с пиком распространенности эпизодической мигрени у людей в возрасте 30 — 39 лет, в то время как хроническая мигрень может сохраняться и в более позднем возрасте [258; 206]. Среди пожилых людей, около 35 % пациентов старше 64 лет могут злоупотреблять лекарствами [139].

В старшем возрасте (старше 50 лет) мигрень меняет клиническую картину: снижается тяжесть и типичность приступов; растет частота случаев ауры без головной боли; растет количество препаратов, принимаемых для купирования приступа головной боли; повышается число случаев зависимости от обезболивающих препаратов и случаев ЛИГБ; стабилизируется гормональный фон, что связано с менопаузой у женщин; для пациентов старшего возраста характерна полиморбидность и изменение перечня коморбидных нарушений [53]. Высокая частота встречаемости лекарственной зависимости у данной возрастной категории

является следствием чрезмерного приема обезболивающих для купирования не только приступа головной боли, но и болей другой локализации (боли в суставах, шее, спине). Таким образом, прием обезболивающих для купирования болей другой локализации может быть фактором риска лекарственного злоупотребления и развития ЛИГБ [53].

У пациентов старшего возраста, имеющих мигренозную ауру без головной боли не происходит нормализации характерных для мигрени нейрофизиологических параметров зрительных вызванных потенциалов на обращение зрительного шахматного паттерна (повышение амплитуд и феномен дисгабитуации, свидетельствующие о наличии гиперреактивности (гипервозбудимости) мозга), таким образом можно предполагать, что сохранение повышенной возбудимости мозга является патофизиологической основой развития мигренозной ауры у пациентов старше 55 лет [53].

В работе Viana [165], посвященном анализу факторов, ассоциированных с хронической мигренью при ЛИГБ, дебют мигрени в более молодом возрасте, повышал риск развития ЛИГБ (ОШ 0,94; 95 % ДИ 0,89–0,98;  $p = 0,016$ ). Средний возраст начала мигрени в исследуемых группах составил 13,5 в группе лекарственным злоупотреблением (ЛА) и 15,5 в контрольной группе. Лекарственный злоупотребление — прием препаратов для купирования острого приступа головной боли 2 и более дней в неделю [38]. Авторы отметили, что ранний дебют мигрени не был связан с наличием большего времени для развития хронической мигрени с ЛА, так как продолжительность анамнеза мигрени была одинаковой в исследуемой и контрольной группах. Они предположили, что этот факт может быть связан с тем, что данная группа пациентов, возможно, была более склонна к проявлению мигрени, которая из-за этого началась в более раннем возрасте, и имела более частые приступы. Пациенты были вынуждены чаще использовать симптоматические препараты и, следовательно, подверглись высокому риску развития ЛА.

В работе Westergaard [297] с помощью логистического регрессионного анализа было выявлено, что пациенты с низким уровнем образования чаще

страдали ЛИГБ ( $p < 0,0001$ ). В данном исследовании низким уровнем образования было обозначено отсутствие следующих ступеней обучения: начальные классы, средняя школа, среднее специальное образование и высшее образование. Обнаружено, что распространенность ЛИГБ была значительно выше у тех, кто посещал только начальную школу (2,3 %), в сравнении с теми, кто учился в университете (1,2 %) (ОШ  $\pm 2,0$ ; 95 % ДИ 1,6–2,4) [218]. По данным Hagen [308] отношение шансов при ЛИГБ было почти в 2 раза выше среди лиц с низким уровнем образования.

Распространенность ЛИГБ выше у лиц с низким уровнем дохода: в Швеции, пациенты с самым низким доходом ( $< 25,025$  \$ год) имели высокую распространенность ЛИГБ по сравнению с группой с самым высоким доходом ( $> 100,100$  \$ год) (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1.2–2.5) [218]. В исследовании проведенном в Дании, риск развития ЛИГБ так же повышался при снижении уровня семейного дохода ( $p < 0.0006$ ) [297].

Связь с низким уровнем образования и дохода объясняется тем, что наличие ЛИГБ, вероятно, ограничивает профессиональный/экономический рост данной группы пациентов. Уровень образования может быть показателем целого ряда психосоциальных факторов, которые предрасполагают к частым головным болям и чрезмерному употреблению лекарств.

Разведенные пациенты или не состоящие в браке имеют повышенный риск развития хронической головной боли ( $p = 0,0002$  и  $p = 0,0007$  соответственно) [297]. В группе ЛИГБ ни среди мужчин ( $p > ,05$ ), ни среди женщин ( $p > ,05$ ) влияние семейного положения на развитие ЛИГБ не выявлено [297]. Однако повышенный риск развития лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью описан у женатых в сравнении с неженатыми (ОШ 3,65; 95% ДИ 1,63-8,19;  $p = 0,002$ ) и проживающих отдельно/ разведенных/ овдовевших в сравнении с неженатыми (ОШ 4,19, 95% ДИ 1,13-15,47,  $p = 0,031$ ) [165]. Таким образом, влияние семейного статуса на вероятность развития ЛИГБ требует дальнейшего изучения.

Hagen с соавт. [312] выявлен пятикратный риск развития ЛИГБ среди лиц, у которых хронические заболевания опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта сочетались с показателями по госпитальной шкале тревоги и депрессии  $\geq 11$  баллов [ОШ 4,7 (2,4–9,0)]. Что может быть обусловлено клинической картиной тревоги и депрессии. Любая хроническая боль связана с риском злоупотребления обезболивающими препаратами [178]. Пациенты с хронической мигренью достоверно чаще, чем пациенты с эпизодической мигренью имеют хронические боли экстракраниальной локализации — 55 % пациентов [60].

В проспективных исследованиях показано, что отсутствие физической активности удваивает риск развития ЛИГБ через 11 лет [247; 312].

Тревога и депрессия являются факторами риска развития ЛИГБ [7]. В исследовании Mantonakis et al. [143], где проводилась оценка распространенности тревоги и депрессии среди пациентов с головными болями, было выявлено, что участники с жалобами на головную боль набрали больше баллов по шкалам Гамильтона для оценки тревоги (ОШ = 4,741; ДИ95 %: 3,855–5,831;  $p < 0,001$ ) и депрессии (ОШ = 2,319; ДИ95 % 1,892–2,842;  $p < 0,001$ ), чем те, у кого не было головной боли. Участники с хроническими головными болями ( $\geq 15$  дней с головной болью в течение  $\geq 3$  месяцев подряд) набрали больше баллов как при оценке тревоги (ОШ = 1,944; ДИ95 % 1,640–2,303;  $p < 0,001$ ), так и депрессии (ОШ = 1,625, ДИ95 %: 1,359–1,944,  $p < 0,001$ ).

По данным проекта Eurolight [197] ЛИГБ связана с наличием депрессии как у мужчин ( $p < 0,0001$ ; ОШ 5,5; 95 % ДИ 2,2–13,5), так и у женщин ( $p < 0,0001$ ; ОШ 5,5 95 % ДИ 2,9–10,5). ЛИГБ ассоциирована и с наличием тревоги у обоих полов ( $p < 0,0001$ ; ОШ 10,4; 95 % ДИ 4,9–21,8 для мужчин и  $p < 0,0001$ ; ОШ 7,1; 95 % ДИ 4,5–11,2 для женщин). В работе Hagen et al. [312], пациенты с показателями по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)  $\geq 11$  имеют повышенный риск развития ЛИГБ. У пациентов с ЛИГБ, участвующих в исследовании BИМОН [148] показано статистически значимое повышение уровня тревоги по HADS (ОШ 7,2; 95 % ДИ 6,1–8,2) чем в контрольной группе (ОШ 5,1; 95 % ДИ 3,7–6,4).

С переходом эпизодической мигрени в хроническую с развитием ЛИГБ связана и цефалгияфобия — это боязнь начала/возобновления приступа головной боли в безболезненный период или усиления боли в период легкой головной боли [109]. Она описана у пациентов с мигренью и, возможно, является вариантом тревожного расстройства [109]. Злоупотребление анальгетиками с целью предупреждения боли даже при осознании, что они принимаются в большем количестве, чем это необходимо («прием впрок»), приводит к развитию ЛА, а затем и ЛИГБ [109; 30].

Для пациентов с ЛИГБ характерны ритуализированный прием лекарств и психологическая привязанность к ним, это связано с плохим ответом на препараты для купирования головной боли, страхом пропустить важные профессиональные или личные мероприятия, усилением симптомов мигрени при прекращении приема анальгетиков [30].

В исследовании Sara Bottiroli было выявлено, что пациенты с хронической мигренью и ЛА имели нарушенный профиль социально-когнитивных способностей, черты алекситимии и аутизма, а также особый тип социальных взаимоотношений [290]. Также эта группа пациентов обладает более значимым уровнем внутренней стигматизации ( $p = 0,05$ ), в сравнении с пациентами без ЛИГБ, что может способствовать развитию заболевания [369].

В нашей стране проведено несколько исследований, посвященных личностным особенностям пациентов с ЛИГБ. Гузий Е. А. с соавт. установили, что у 100 % пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ отмечались различные психоэмоциональные нарушения [13]. При этом основные показатели до начала лечения по уровню личностной тревоги, шкалам катастрофизации боли, импульсивному поведению, алекситимии, а также параметрам Лидского опросника зависимости были значимо выше в группе пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ. Авторами были установлены значимые прямые ассоциации между уровнем зависимости по данным Лидского опросника зависимости со степенью катастрофизации боли и ситуативной тревожности, а также уровнем когнитивных функций (по данным опросника SAGE) в обратной зависимости [13]. Скворцова К.

Н. в своих исследованиях отмечает высокие уровни тревоги и депрессии у пациентов с ЛИГБ, их приверженность к пассивной копинг-стратегии «бегство-избегание» по сравнению с пациентами контрольной группы. Уровни личностной тревожности у пациентов с ЛИГБ коррелировали с показателями амплитуды моторного ответа при использовании транскраниальной магнитной стимуляции [48; 56; 52; 51; 50].

В многоцентровом клиническом исследовании, посвященном сопутствующим психопатологическим заболеваниям пациентов с ЛИГБ, проведенном в 2016 году [307], было выявлено, что клинически значимые обсессивно-компульсивные расстройства, значительно чаще встречались среди пациентов с ЛИГБ, чем среди пациентов с эпизодической мигренью и в контрольной группе (12,5 %, 0,8 % и 0 % соответственно). Сравнение групп показало, что пациенты с ЛИГБ и контрольная группа значительно отличались по общему баллу по шкале трудностей с регуляцией эмоций (DERS) (общий балл в группе ЛИГБ  $91.64 \pm 26.03$ ; в контрольной группе  $73.31 \pm 18.34$ ;  $p < 0.001$ ). В исследовании Wang et al. [90], у пациентов с хронической мигренью в сочетании с ЛИГБ чаще возможны суицидальные мысли (41,6 % против 29,4 %,  $p = 0,002$ ) и предшествующие попытки самоубийства (16,7 % против 10,1 %,  $p = 0,018$ ) по сравнению с пациентами без ЛИГБ. Наличие ЛИГБ увеличивало риск их развития (ОШ 1,75; 95 % ДИ 1,20–2,56;  $p = 0,004$  и ОШ 1,88; 95 % ДИ 1,09–3,24,  $p = 0,024$  соответственно) после учета демографических показателей, профиля головной боли, снижения трудоспособности, симптомов тревоги и депрессии, а также качества сна.

В заключение следует отметить, что пациенты с ЛИГБ имеют сложный профиль психологических и поведенческих особенностей, которые способствуют развитию заболевания [290; 53; 12; 54; 52]. Поскольку данной группе пациентов трудно управлять негативными эмоциями (нарушение способности регулировать эмоции) [307], эта психологическая особенность может представлять собой специфическое состояние, которое может привести к дисфункциональному поведению (психопатологические симптомы). Тревога и депрессия могут влиять на

способность справляться с болью и предрасполагать к частому приему анальгетиков. Кроме того, нарушенные выработки нейромедиаторов, описанное при тревоге и депрессии [127], может играть определенную роль в развитии ЛИГБ.

В исследовании Hena & Leung [91] была выявлена положительная связь между депрессией и приемом анальгетиков, но причинно-следственная связь между ними неясна. Например, в литературе обсуждается гипотеза, что депрессия может снижать болевой порог и уменьшать ответ на прием анальгетиков [216]. Кроме того, люди с депрессией могут использовать эти препараты для лечения эмоциональной боли [224].

Sarchielli et al. [307] предлагают несколько факторов, объясняющих сочетание головной боли и психопатологических симптомов: (а) однонаправленные или двунаправленные причинно-следственные связи; (б) общие генетические факторы; (в) факторы риска, связанные с окружающей средой. В целом, отсутствие четких прогностических связей между психопатологическими симптомами и головной болью повышает вероятность симметричной причинно-следственной связи (т. е. каждое расстройство может быть фактором риска для другого), общего генетического или экологического фактора риска [305]. Действительно, существует взаимосвязь между экологическими и генетическими факторами риска в развитии головных болей. [305]. Взаимосвязь между психопатологическими симптомами и мигренью является двунаправленной [128; 207].

Предполагается, что обсессивно-компульсивное расстройство, повышающее риск развития ЛИГБ среди пациентов с мигренью, может иметь общие нейробиологические пути со структурами, отвечающими за зависимое поведение [90]. До сих пор не была установлена прямая связь между компульсивным поведением и злоупотреблением лекарствами [277].

Согласно данным Всемирного исследования психического здоровья (World Mental Health Surveys), которое представляло собой серию национальных обследований психических расстройств Всемирной организацией здравоохранения, расстройства, связанные с употреблением алкоголя и

наркотиков, были связаны с повышенным риском суицидальных мыслей (алкоголь: ОШ = 2,0–2,5; наркотики: ОШ = 2,3–3,0) и суицидальных попыток (алкоголь: ОШ = 2,6–3,7; наркотик: ОШ = 2,0–4,0) [134; 101]. ЛИГБ имеет много общих клинических особенностей с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [150; 98], однако суицидальные риски при ЛИГБ не такие высокие, как при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [90]. Кроме того, обнаружено, что суицидальные риски связаны с нарушением качества жизни у пациентов с хронической ежедневной головной болью и ЛИГБ [253]. Механизмы, лежащие в основе связи между ЛИГБ и риском самоубийства, неизвестны. Предполагается, что определенную роль играют психические заболевания, в частности, депрессивные и тревожные расстройства, которые также характерны для пациентов с ЛИГБ [307].

Хроническая инсомния является фактором, влияющим на переход эпизодических головных болей в хронические. По данным Sancisi et al. 67,7 % пациентов с хронической головной болью страдают нарушениями сна [210]. В этом исследовании из 105 участников 80 (76,2 %) имели диагноз ЛИГБ. В анализе связи хронической мигрени и нарушений сна, проведенном Lucchesi et al. средний балл по PSQI (Питтсбургский индекс качества сна) был статистически значимо выше у пациентов с хронической мигренью по сравнению с теми, кто имел эпизодическую мигрень ( $p = 0,015$ ). Также была выявлена высокая положительная корреляция между ежемесячной частотой приступов мигрени и оценкой по PSQI ( $p = 0,006$ ) [168]. По данным Sharp [291] светобоязнь является фактором риска нарушений сна у людей, страдающих мигренью: показатели фотофобии были связаны с показателями качества сна ( $p < 0,001$ ), наличием нарушений сна ( $p < 0,001$ ) и трудностями инициации сна ( $p = 0,011$ ) после учета возраста, пола, депрессии и тревожности. Частота и тяжесть эпизодов мигрени нарастают при увеличении числа таких сопутствующих заболеваний, как фибромиалгия и депрессия [339].

Можно предположить наличие двунаправленной связи между наличием ЛИГБ и инсомнией. С одной стороны, нарушения сна способствуют трансформации эпизодической головной боли в хроническую, что важно для

развития ЛИГБ. С другой стороны, наличие частой головной боли нарушает качество сна, что способствует развитию хронической инсомнии и «синдрома беспокойных ног», которые чаще регистрируются среди пациентов с ЛИГБ. Дополнительно, нарушения сна и бодрствования, включая инсомнию и обструктивное апноэ сна, являются факторами риска развития таких заболеваний, как депрессия, деменция, инсульт, гипертоническая болезнь, ожирение, диабет и рак [340].

Среди психологических факторов, связанных с хронической мигренью и ЛИГБ, важной является концепция зависимости или поведения, подобного зависимости [119; 19; 98]. В четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) [373; 98] сообщалось о том, что около двух третей пациентов с ЛИГБ могут соответствовать критериям зависимости от психоактивных веществ. Пациенты могут злоупотреблять не только анальгетиками, но и психоактивными веществами (бензодиазепины, алкоголь и наркотики), что имеет и семейную предрасположенность [119]. Доступны два опросника для оценки данного фактора при ЛИГБ. Первым из них является Лидский опросник зависимости (LDQ — Leeds dependence Questionnaire) [65], второй инструмент - шкала тяжести зависимости (SDS — The Severity of Dependence Scale). Wang и соавторы [119] обнаружили, что показатель  $LDQ \geq 7$  был связан с повышением риска развития ЛИГБ у пациентов с мигренью в 10 раз. Было отмечено, что ЛИГБ и зависимость разделяют метаболические изменения в общих нейробиологических путях: эндоканнабиноидная система, которая играет роль в модуляции боли [142].

Пациенты с ЛИГБ могут также злоупотреблять другими лекарствами, такими как глазные капли, назальные капли и снотворные [221]. Расстройства, ассоциированные с употреблением психоактивных веществ, в первую очередь связаны с опиоидами и барбитуратами [72; 356]. Неадаптивные когнитивные паттерны, такие как катастрофизация боли, предвосхищающая тревога и навязчивое поведение, сопряженное с употреблением анальгетиков, также считаются важными аспектами ЛИГБ [83; 136; 236; 62]. Данные паттерны приводят

к нарушению контроля за потреблением психоактивных веществ, а также могут стать причиной компульсивного приема анальгетиков и, как следствие, развития ЛА [83; 136]. Кроме того, наличие сопутствующих психических заболеваний у лиц с мигренью, таких как пограничные или нарциссические расстройства личности, могут сместить фокус внимания пациента на боль и способствовать формированию и поддержанию хронического болевого синдрома [83; 136].

Курение ассоциируется с повышенным риском развития ЛИГБ у мужчин (ОШ 3,60; 95 % ДИ 1,73–7,50;  $p = 0,001$ ), но не у женщин (ОШ = 1,34; 95 % ДИ 0,88–2,04;  $p = 0,171$ ) [119]. В исследовании HUNT-3 [312; 254] был выявлен пятикратный риск развития ЛИГБ среди лиц, которые в начале исследования сообщали о регулярном употреблении транквилизаторов (ОШ 5,2; 95 % ДИ 3,0–9,0). Применение снотворных средств  $\geq 3$  дней в неделю являлось фактором риска развития ЛИГБ (ОШ 2,55; 95 % ДИ 2,00–3,24;  $p < 0,001$ ), независимо от пола [119]. Cevoli и соавт. [167] выявили более чем трехкратное увеличение риска развития ЛИГБ при наличии в семейном анамнезе ЛИГБ или злоупотребления другими психоактивными веществами, такими как наркотики или алкоголь, что подтвердилось и в исследовании Baumgartner с соавт. [228; 144].

В исследовании Zhang N. et al. [241] прием каннабиса был ассоциирован с развитием ЛИГБ при хронической мигрени. Также наблюдалась двунаправленная связь в использовании каннабиса и опиоидов — употребление одного было связано с использованием другого. В исследовании приняли участие 212 пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ и 156 пациентов с хронической мигренью и без. ЛИГБ была выявлена у 81 % (122 из 150) текущих потребителей каннабиса по сравнению с 41 % (90 из 218) у тех, кто не употреблял каннабис — ОШ 6,3; 95 % ДИ 3,56 — 11,1;  $p < 0,0001$ ). Прием каннабиса был статистически значимо связан с употреблением опиоидов ( $p < 0,0001$ ). Текущее использование каннабиса ( $p < 0,0001$ ), и опиоидов ( $p < 0,0001$ ) повышало риск развития ЛИГБ.

На основании имеющихся данных предлагается разделение пациентов с ЛИГБ на 2 группы [33]. 1 группа — пациенты не имеющие зависимости, абзуса вызванного комбинированными препаратами (имеющими кодеин и/или

барбитураты в составе) и выраженной коморбидной психиатрической патологии. Эту группу пациентов отличает высокая эффективность профилактического лечения и благоприятный прогноз [33]. 2 группа — пациенты со значимой коморбидной психиатрической патологией, абюзом вызванным комбинированными препаратами и зависимостью. Данная группа пациентов имеет высокий риск рецидива ЛИГБ и низкую эффективность профилактического лечения [33].

Исследование Xiang с соавт. [122] показало, что пациенты с ЛИГБ имеют низкие баллы по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. В контрольной группе здоровых пациентов медиана составила 27,00 (24,75–29,25), в то время как в группе ЛИГБ 26,00 (21,00–28,00),  $p < 0.05$ . Также в группе ЛИГБ были высокие баллы по шкале Гамильтона при оценке тревоги 6,00 (3,00–9,25) и 12,00 (7,00–15,75) соответственно ( $p < 0.05$ ), шкале Гамильтона для оценки депрессии 4,00 (2,00–9,00) и 11,50 (8,00–15,00) соответственно ( $p < 0.05$ ), Питсбургскому индексу качества сна 4,00 (1,75–8,25) и 12,00 (5,00–15,00) соответственно ( $p < 0.05$ ). В то время как показатели данных шкал у пациентов с ЛИГБ с когнитивными нарушениями и пациентов с ЛИГБ с нормальными когнитивными способностями не показали существенной разницы.

В подтверждение влияния когнитивных нарушений на развитие ЛИГБ Xiang с соавт. [122] провели и исследования МРТ головного мозга. При оценке МРТ головного мозга с применением шкалы Fazekas, пациенты с ЛИГБ имели большее количество гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга, по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы. Количество гиперинтенсивных очагов в перивентрикулярном белом веществе у пациентов с ЛИГБ с когнитивными нарушениями было выше, чем у пациентов с ЛИГБ с нормальными когнитивными способностями, в то время как эти же изменения в области глубокого белого вещества между ними не показали существенной разницы.

У пациентов с ЛИГБ показатели Монреальской шкалы оценки когнитивных функций имели отрицательную корреляцию с возрастом ( $r = -0,315$ ,  $p = 0,003$ ),

длительностью заболевания ( $r = -0,584$ ,  $p < 0,001$ ), количеством дней головной боли в месяц ( $r = -0,494$ ,  $p < 0,001$ ) и показателями по шкале Fazekas ( $r = -0,463$ ,  $p < 0,001$ ). Было обнаружено, что продолжительность заболевания и количество дней с головной болью в месяц являются значимыми предикторами когнитивных нарушений у пациентов с ЛИГБ (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,11–1,55;  $p = 0,002$  и ОШ 1,42; 95 % ДИ, 1,20–1,68;  $p < 0,001$  соответственно) [122].

У пациентов с ЛИГБ также наблюдалось изменение объема мозжечка и областей, связанных с эмоциями и когнитивной обработкой (правая латеральная орбитальная извилина), зрительным восприятием (левая шпорная борозда, средняя затылочная извилина с двух сторон, правая верхняя теменная доля, хиазма зрительного нерва) и слуховым восприятием (правая височная поперечная извилина), что может быть морфологической основой для когнитивных нарушений при ЛИГБ [122].

Кросс-секционные исследования показали, что когнитивные нарушения часто наблюдались у пациентов с хронической мигренью и пациентами с хронической головной болью напряжения [125; 124; 114], а мигрень и головная боль напряжения также были связаны с несосудистой деменцией [198; 260]. Есть исследования, подтверждающие, что риск снижения когнитивных способностей повышен у пациентов с ЛИГБ [121] и другими вторичными цефалгиями [97].

Предполагается, что когнитивные изменения во время приступа мигрени вызваны обратимой дисфункцией мозга [185; 124]. Подобные когнитивные изменения описаны при депрессии и даже указаны в качестве диагностических критериев большого депрессивного расстройства в DSM-5 [378]. Поскольку депрессия в значительной степени коморбидна с мигренью и другими типами хронической боли, предполагается, что когнитивные нарушения у данной группы пациентов частично вызваны наличием депрессии. Признается, что самостоятельный вклад в нарушение когнитивных функций вносят и изменения нервной системы, происходящие на фоне хронической боли [124].

Подтверждено значение дофаминергического комплекса в развитии приступа мигрени (продромальная и постдромальная фаза) и изменении работы

тригеминоваскулярной системы. Работа таких структур, как дофамин- $\beta$ -гидроксилаза, дофаминовые рецепторы и транспортер дофамина зависит от генетических факторов. Так, развитие хронической мигрени связано с наличием вариантом AA однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs2097629 гена DBH [43].

Крупных общегеномных ассоциативных исследований, сравнивающих пациентов с ЛИГБ и без нее не проводилось. Существуют небольшие нереплещированные ассоциативные исследования, оценивающие гены-кандидаты [107; 131; 152; 177; 69]. На данный момент предполагается, что определенную роль могут играть инсерционные или делеционные полиморфизмы в ACE (кодирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)), мутация Val66Met в BDNF (кодирующая нейротрофический фактор головного мозга) и полиморфизмы генов DBH, DRD2, SNP, COMPT (регулирующих работу дофаминергической системы) и SLC6A4 (кодирующие транспортер серотонина) [131; 152; 177; 69; 250; 43]. Эти генетические факторы риска связаны с нарушениями метаболических путей, серотонинергической и дофаминергической передачи и лекарственной зависимостью [184].

Вариант AA однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs2097629 гена DBH связан не только с риском развития хронической мигрени и ЛИГБ, но и с наличием тревоги, депрессии и импульсивным приемом анальгетиков у пациентов [43]. Наличие варианта CC SNP rs6275 гена DRD2 имеет корреляции с высокой амплитудой P100 и феноменом дисгабитуации, что позволяет предположить воздействие дофаминергического комплекса на корковую гипервозбудимость и таламокортикальную дизритмию [43].

Следует отметить, что у пациентов с ЛИГБ не всегда просто определить, является ли другое заболевание сопутствующей патологией или фактором риска развития ЛИГБ. В то же время важно учитывать побочные эффекты чрезмерного применения лекарств для купирования головной боли. На момент публикации продолжается поиск факторов, ассоциированных с мигренью при ЛИГБ, а факторы, ассоциированные с ГБН при ЛИГБ изучены недостаточно.

Исследований, оценивающих наличие и выраженность аллодинии у пациентов с ЛИГБ, нет. Есть данные о том, что наличие лекарственного злоупотребления у пациента повышает риск развития аллодинии ( $p < 0,001$ ) [166]. Часть работ подтверждает повышение риска ЛА у женщин с аллодинией [294], в то время как часть — у мужчин (но не женщин) [166], что требует дальнейшего уточнения.

Уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л (гипокалиемия) до принятия пищи описана у 21,6% пациентов с хронической мигренью с ЛИГБ [205], что может быть связано как с влиянием чрезмерного приема обезболивающих препаратов на функцию почек, так и с наличием мигрени [205]. Более интенсивное, чем в общей популяции, выделение калия с мочой описано у пациентов с мигренью [205]. Свою роль в патогенезе мигрени калий может играть за счет двух механизмов. Во-первых, через левкромалин — активатор АТФ (аденозинтрифосфат)-чувствительных калиевых каналов, открывающий канал KATP (the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel – чувствительный к АТФ калиевый канал. Его активация приводит к развитию ауры и мигреноподобной головной боли у пациентов с мигренью, что делает его потенциальной мишенью её лечения. Во-вторых, гипокалиемия нарушает процесс окислительного фосфорилирования митохондрий, снижению концентрации АТФ и повышению концентрации активных форм кислорода у пациентов с мигренью [205].

Повышение количества *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Dorea longicatena*, *Blautia luti* и относительный недостаток *Ruminococcus* (восполительный дисбиоз) в микробиоте кишечника был выявлен у пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ [255]. Нарушение проницаемости кишечного барьера и работы иммунитета приводит к развитию воспалительных реакций и оксидативному стрессу [255]. Изменения в составе микробиоты коррелируют с пищевыми триггерами мигрени, что связывают с ферментативной активностью бактерий [255]. Описанные изменения могут быть следствием чрезмерного приема НПВС, а также воспалительной активностью самих микроорганизмов. Так, например, снижение количества *Ruminococcus* выявлено у пациентов при депрессии, синдроме раздраженного кишечника и воспалительных заболеваниях кишечника [255].

### 1.3 Различия у мужчин и женщин

Во многих исследованиях описано, что женщины преобладают среди пациентов с ЛИГБ [23; 297; 267; 218; 299; 312; 57]. В исследовании, проведенном Westergaard et al. в 2014 году, из 1110 участников с ЛИГБ 70,4 % (781 человек) были женщины в возрасте от 45 до 79 лет [297]. В исследовании Westergaard et al. от 2020 года ЛИГБ почти в 2 раза чаще встречалась у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,0001$ ) [267]. Распространенность ЛИГБ была выше средней у мужчин и женщин в возрасте от 35 до 64 лет, самая высокая — у женщин в возрасте от 45 до 54 лет и у мужчин в возрасте от 55 до 64 лет. [267]. В исследовании, проведенном в г. Екатеринбурге на базе медицинского центра «Европа-Азия», женщины в 6 раз чаще, чем мужчины, страдали ЛИГБ [26]. При оценке распространенности ЛИГБ в педиатрической популяции Gelfand et al. выявили, что распространенность ЛИГБ была выше у девочек, чем у мальчиков (48 % против 28 %,  $p = 0,002$ ) [179]. Авторы проведенных исследований считают, что это может быть связано с тем, что распространенность мигрени в два-три раза выше среди женщин, чем среди мужчин [358; 319; 375]. Мигрень является первой причиной временной нетрудоспособности среди женщин в возрасте до 50 лет [225; 263]. По данным GBD-19 (the Global Burden of Disease Study 2019), проведенным в 204 странах распространенность мигрени выше у женщин и увеличивается с возрастом до 40-44 лет, а затем снижается [186].

Метаболический синдром может играть роль в развитии ЛИГБ у женщин. По данным He et al. [254] среди женщин с мигренью, метаболический синдром имели лишь 12 % пациенток, однако при сочетании хронической мигрени и ЛИГБ риск развития метаболического синдрома значительно увеличивался ( $ОШ = 12,68$ ;  $p = 0,007$ ). Кроме того, ЛИГБ дополнительно была ассоциирована с отдельными компонентами метаболического синдрома, такими как абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия ( $ОШ = 4,205$  и  $3,234$ ;  $p = 0,043$  и  $0,039$  соответственно). Есть данные о связи повышенного диастолического АД с более высокой распространенностью мигрени у женщин [338]. Авторы предполагают, что это

может быть связано с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с ЛИГБ. У пациентов с ЛИГБ наблюдается сниженный ответ на выработку гормона роста и тиреотропного гормона, а концентрация адренокортикотропного гормона и кортизола может быть повышена [160]. В спинномозговой жидкости пациентов с ЛИГБ были обнаружены повышенные концентрации орексина А и кортикотропин-рилизинг-фактора [307]. Описывается специфический для мужчин механизм сенсibilизации ноцицепторов узла тройничного нерва и проявления мигренеподобной головной боли, опосредованный сигналом орексина В/OX2R [67]. Эти биохимические данные свидетельствуют о том, что у пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, могут наблюдаться изменения в работе эндокринной системы и нарушение функции вегетативной нервной системы.

Однако в исследовании Liu Н. с соавт. [88], куда были включены 2251 человек с мигренью, из которых 8,7 % (195/2251) имели ЛИГБ, с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, описано наличие связи между ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 1,81; 95 % ДИ 1,04–3,17;  $p = 0,037$ ) и ЛИГБ. В анализе подгрупп ИМТ ассоциировался с ЛИГБ среди людей в возрасте старше 50 лет (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,03–1,24), младше школьного возраста (ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,01–1,15), без депрессии (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,01–1,12) и без тревоги (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,01–1,12).

В литературе описаны гендерные различия в диагностике зависимости среди пациентов с мигренью при ЛИГБ: пороговые баллы по LDQ и SDS на один балл ниже у мужчин, чем у женщин: LDQ  $\geq 7$  для женщин;  $\geq 6$  для мужчин. SDS  $\geq 5$  и 4 соответственно [334].

Wang с соавт. выявили, что среди пациентов с ЛИГБ мужской пол связан с более коротким периодом развития хронической мигрени, несмотря на меньшую среднюю интенсивность головной боли и частоту нарушений сна [334]. Авторы предположили, что это может указывать на то, что хронизация мигрени у мужчин может происходить быстрее, чем у женщин. Но поскольку среди пациентов с хронической мигренью и с ЛИГБ преобладают женщины [237; 328; 115], данные о

пациентах мужского пола могут быть недостаточно представлены в литературе, а клинические решения для мужчин с ЛИГБ, основанные на имеющихся доказательствах, могут быть предвзятыми.

Предполагается, что в развитии ЛИГБ принимают участие женские половые гормоны, так как одной из самых частых причин мигрени у женщин является менструация (78 %), что связано с циклическим снижением уровня эстрогенов [330; 372; 266]. Женщины чаще имеют семейный анамнез хронической мигрени [89]. Hsu et al. сообщали, что доля мужчин, отмечающих наличие эпизодической мигрени у родственников выше, чем среди пациентов с хронической мигренью (26 % против 49,5 %;  $p < 0,05$ ). Особенно этот процент выше среди мужчин, страдающих мигренью без ауры (21,9 % среди мужчин с хронической мигренью против 50,3 % среди мужчин с эпизодической мигренью;  $p = 0,003$ ). Напротив, доля женщин, страдающих мигренью с аурой и отмечающих наличие родственников с хронической мигренью, была выше в группе хронической мигрени, чем в группе эпизодической мигрени (73,7 % против 58,7 % соответственно;  $p = 0,048$ ) [89]. Гипотеза отмены эстрогена предполагает, что приступы менструальной мигрени вызываются снижением уровня эстрогена перед менструацией [231; 204]. Эстрогены влияют на выработку и поглощении серотонина [234], а также на чувствительность определенных 5-НТ рецепторов; поэтому снижение уровня эстрогена снижает серотонинергический тонус, что может спровоцировать приступ головной боли [234]. Эстроген также стимулирует выработку пролактина (вызывает сенсibilизацию ноцицепторов у женщин) и усиленное высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), что в свою очередь увеличивает риск развития приступа мигрени [153; 75; 252; 171].

Терапевтические эффекты окситоцина при мигрени сложны и широко распространены в нервной системе, в том числе на уровне первичного сенсорного нейрона, спинного мозга и в различных областях мозга, связанных с обработкой и модуляцией боли [204]. Окситоцин является нейропептидом, который оказывает свое обезболивающее действие как на уровне первичного афферентного волокна, так и в центральной нервной системе. Современная теория заключается в том, что

менструальная мигрень связана с падением уровня как эстрогена, так и окситоцина во время менструации. Являются ли более низкие концентрации окситоцина вторичными по отношению к эффекту менее доступного эстрогена в центральной нервной системе, пока неизвестно [204].

Менструальная мигрень имеет более выраженные симптомы: большая продолжительность и интенсивность, более выраженные фото- и фонофобия [129], снижение эффективности триптанов (повышается риск рецидива приступа мигрени) [332]. Эти факторы повышают риск развития ЛА и ЛИГБ среди женщин [129].

Перименопаузальный период также является фактором риска учащения приступов мигрени [257]. В этот период продолжительность менструального цикла сокращается, что приводит к повышению частоты приступов менструальной мигрени [237]. В то время как в период менопаузы, мигрень проходит примерно у двух третей женщин с мигренью без ауры [257].

Прогестерон оказывает модулирующее воздействие на эстроген при мигрени. Повышение уровня прогестерона может ослабить влияние периовуляторного снижения уровня эстрогена [336]. Тестостерон также участвует в развитии приступа мигрени. В исследовании Shields et al. анализировался общий уровень тестостерона в сыворотке крови у мужчин с хронической мигренью и сопоставимых по возрасту лиц контрольной группы, не страдающих мигренью. Общий уровень тестостерона был ниже в группе мужчин с хронической мигренью, что указывает на дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [350]. Li и соавт. исследовали гормоны, связанные гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, у пациентов с мигренью и наблюдали значительно более высокие уровни гонадотропного гормона, у мужчин, страдающих мигренью [110].

Толщина серого вещества задних отделов островка и преклинья значительно больше у женщин с мигренью, чем у мужчин с мигренью и здоровых женщин [375]. Кроме того, объем парагиппокампальной извилины (области, связанной с тревогой и стрессом) был меньше у мужчин, страдающих мигренью. Эти результаты могут объяснить различия в реакции на периодический стресс (приступы мигрени) и

влияние гормонов (эстрадиол или прогестерон в сравнении с тестостероном) на функцию гиппокампа. Последующее исследование, в котором изучались возрастные изменения толщины коры головного мозга с использованием высокопольной магнитно-резонансной томографии [170], выявило аномалии в структуре островка с нетипичной картиной: отсутствие двустороннего истончения островка у взрослых женщин, страдающих мигренью, в возрасте от 20 до 65 лет.

Исследования предоставили доказательства половых различий в увеличении количества гиперинтенсивных очагов в медиальных отделах белого вещества головного мозга и частоте прогрессирования мигрени у женщин, по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми женщинами контрольной группы, при этом у мужчин таких различий не наблюдалось [328]. На сегодняшний день количественный метаанализ предоставил убедительные доказательства аномалий серого вещества в нейронных сетях, обрабатывающих боль, у женщин, страдающих мигренью [192; 359].

По данным некоторых исследований, ГБН чаще распространена среди женщин, чем среди мужчин (соотношение женщин и мужчин 3:1) [135]. Имеются данные, подтверждающие, что гормоны могут влиять на ноцицептивную обработку боли посредством сложных взаимодействий, включающих периферическую и центральную нервную системы, а также как возбуждающие, так и тормозные пути при ГБН [283]. Очевидно, гормоны также могут влиять на эмоциональное состояние женщины, и это может быть еще одним механизмом модуляции болевой чувствительности. Например, гормональные изменения могут быть связаны с потенциальными депрессивными или тревожными состояниями у некоторых женщин. В таком сценарии депрессивное состояние способствует хронической боли через супраспинальные механизмы и эмоциональную модуляцию боли, создавая порочный круг [135].

Имеются убедительные доказательства, подтверждающие, что механические болевые пороги, т. е. чувствительность к давлению, у женщин ниже, чем у мужчин [295; 296]. Интересно, что гиперчувствительность к механической боли является одним из основных клинических признаков ГБН [348]. Сигаран-Мендес и соавт.

[71]. Было обнаружено, что у женщин, страдающих ГБН, количество мышечных триггерных точек выше [329], чем у мужчин, и что связь между наличием триггерных точек, тревогой и чувствительностью к боли при надавливании была более выраженной у женщин. Авторы предположили, что гендерные различия в мышечной архитектуре могут объяснить более высокую распространенность миофасциального болевого синдрома у женщин [71].

Существуют гендерные отличия в триггерных факторах развития ГБН. Сигаран-Мендес и соавт. [71] обнаружили, что депрессивные симптомы и эмоциональная нагрузка были связаны с качеством сна у мужчин, тогда как депрессия и интенсивность головной боли были связаны у женщин с хроническими ГБН. Эти данные подтвердил и Fuensalida-Novo и соавт. [180], они показали, что качество сна было связано с тяжестью головной боли у мужчин с ГБН, тогда как уровни депрессии и интенсивность головной боли в наибольшей степени были связаны с тяжестью головной боли у женщин с ГБН. Авторы предположили, что большее влияние на качество сна у мужчин с ГБН может быть связано с большими физическими нагрузками у мужчин, а худшее качество сна может привести к усталости или недостатку энергии у них в большей степени [135].

Пол играет роль в том, как воспринимается головная боль, как ее лечат и как с ней справляются. Мужчины чаще справляются с головной болью без медицинской помощи [317]. Мужчины, страдающие мигренью, как правило, реже используют медицинские ресурсы, чем женщины, в то время как мужчины и женщины, страдающие от болей в спине, демонстрируют сопоставимую частоту посещений врача [317]. В США мужской пол является распространенным препятствием для постановки правильного диагноза мигрени и, следовательно, для подбора оптимального лечения [289]. Мужчины, страдающие мигренью, значительно реже, чем женщины, принимают лекарства, отпускаемые по рецепту, и чаще, чем женщины, принимали только безрецептурные лекарства от головной боли [324; 317]. Свою роль играют и социокультурные факторы [130]. Например, жизненный опыт и культурные и социальные ожидания немного отличаются у мужчин и женщин [135]. Женщины чаще, чем мужчины, обращаются за

поддержкой к другим, включая семью и друзей [135]. Это социальное «давление» объясняет, почему женщины также чаще страдают от социальной тревожности [85]. Эмоциональный стресс, вызванный социальными событиями, может привести к повышению уровня тревожности, что может способствовать возникновению боли в порочном круге. Мужчины могут с меньшей готовностью выполнять роль «больного» (рассматривая это как признак слабости), и в некоторых культурах эта роль, действительно, менее приемлемая для мужчин позиция [317].

Гендерные различия также могут быть обусловлены когнитивными, эмоциональными и аффективными факторами [85]. Данные свидетельствуют о том, что женщины чаще, чем мужчины, подвержены расстройствам настроения, таким как депрессия и тревога [79; 357]. По данным обзора литературы, выполненным Fuensalida-Novo с соавт. женщины чаще подвержены нарушениям сна, чем мужчины [135]. Эти гендерные различия могут быть связаны с потенциальным гормональным эффектом [333]. Кроме того, есть свидетельства того, что мужчины и женщины по-разному справляются со стрессом [331]. Torn и др. [135] показали, что гендерные различия в реакции на болевые стимулы частично объясняются различиями в личностных качествах мужчин и женщин.

Потенциальные социально-экономические факторы, такие как более низкий доход, также могут оказывать влияние на восприятие боли. Chu и др. обнаружили, что социально-экономический статус женщин в большей степени влияет на развитие ГБН, чем у мужчин. Эти авторы обнаружили, что проживание в сельской местности и наличие высшего образования были связаны со снижением риска развития ГБН, особенно у женщин [181].

В литературе описаны гендерные различия в связи между отсутствием физической активности и количеством используемых обезболивающих препаратов. Была выявлена статистически значимая связь между отсутствием физической активности и чрезмерным использованием анальгетиков у женщин [292]. Данные результаты подтверждаются и другими исследованиями. Dale с соавт. [300] обнаружили, что пациенты с низким уровнем физической активности имели в 1,5–4 раза больший риск ежедневного использования безрецептурных

анальгетиков по сравнению с физически активными субъектами. Это согласуется с результатами немецкого исследования с участием взрослых в возрасте 18–79 лет [301]: участники, выполняющие физические упражнения более 4 часов в неделю, использовали анальгетики (безрецептурные и назначенные) значительно реже. Интервенционные исследования показали положительное влияние физических упражнений на использование анальгетиков у пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов [288] и неспецифической острой болью в пояснице [233]. Предполагается, что связь между физической активностью и использованием анальгетиков у женщин связана обезболивающим эффектом физической активности. Это подтверждается несколькими исследованиями, упомянутыми выше [288; 233]. В исследованиях головной боли были продемонстрированы обезболивающие эффекты физической активности у пациентов с мигренью и ГБН [157; 99; 352; 159].

#### **1.4 Различия между мигренью и головной болью напряжения**

В проспективном исследовании Мещериной М.И. [33], пациенты с хронической мигренью имели более раннее начало лекарственного злоупотребления и составляли большую долю пациентов в группе ЛИГБ, что позволяет предполагать общность патогенетических механизмов в развитии мигрени и ЛИГБ [33]. Из всех видов головной боли мигрень чаще всего осложняется ЛИГБ [232]. По данным исследования HUNT-3 [308], пациенты с ЛИГБ чаще всего имеют мигрень в качестве первичного вида головной боли. В данном исследовании мигрень была более значимым фактором риска развития ЛИГБ (ОШ = 8,1; 95 % ДИ 5,4–12,2), чем все другие виды головной боли (ОШ = 4,9; 95 % ДИ 3,3–7,2). Мигрень диагностируется у 78 % пациентов с ЛИГБ [118]. По данным Bigal et. al. [72], среди людей с эпизодической мигренью средняя годовая заболеваемость хронической мигренью в сочетании с злоупотреблением препаратами для купирования острого приступа головной боли составляет 2,5 %. Точные механизмы, участвующие в

прогрессировании эпизодической мигрени в хроническую, связанную с ЛИГБ, не ясны.

Constantinidis и соавт. [360] в своем исследовании сравнили пациентов с мигренью и ГБН и обнаружили сходную частоту головных болей, вызванных чрезмерным употреблением лекарств, в обеих группах: 50,5 % пациентов с мигренью и 45,9 % пациентов с ГБН. По данным Aaseth [214] из 368 человек с ГБН, принявших участие в исследовании (83 мужчины и 303 женщины) ЛА наблюдался у 170 (46,2 %) (40 мужчин и 130 женщин). Однако информация о головных болях при чрезмерном приеме лекарств в контексте данного заболевания скудна [246; 61]. А факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ, учитываются на основании исследований, проведенных среди пациентов с мигренью или с мигренью и ГБН без учета вида первичной головной боли (хроническая головная боль или ХЕГБ) [268].

По данным Park et al. [327], развитие ЛА при ГБН может быть связано с изменением серотонинергической активности нейронов, а полиморфизм генов 5-HTTLPR может быть одним из генетически способствующих факторов.

Gülcan Taşçatan с соавт. [162] было обнаружено, что средний балл подшкалы «факторы риска» по опроснику восприятия болезни (IPQ — Illness Perception Questionnaire) в группе больных мигренью при ЛИГБ был самым высоким (по сравнению с пациентами без ЛИГБ). В то время как средний балл по подшкале «психологические причины» был выше в группе ГБН с ЛИГБ по сравнению с группой мигрень с ЛИГБ (33,63 против 24,66,  $p = 0,041$ ).

ИМТ был выше в группе ГБН с ЛИГБ ( $24,78 \text{ кг/м}^2$ , по сравнению с контрольной группой —  $33,46 \text{ кг/м}^2$ ;  $p = 0,049$ ).

Средний балл по подшкале физического функционирования по SF-36 был достоверно выше в группе мигрени с ЛИГБ по сравнению с группой с ГБН с ЛИГБ (32,20 против 23,56;  $p = 0,036$ ).

По сравнению с пациентами с ЛИГБ в целом, пациенты с ГБН при ЛИГБ испытывали больше трудностей в повседневной жизни или на работе в связи со своим заболеванием. Чрезмерное употребление лекарств у пациентов с мигренью

было связано с хроническим течением боли, а пациенты с диагнозом ГБН при ЛИГБ чаще объясняли свое заболевание психологическими причинами, чем пациенты с диагнозом мигрень при ЛИГБ.

### **1.5 Патофизиология лекарственно-индуцированной головной боли**

Патогенез ЛИГБ еще не изучен до конца [72; 287; 355]. Предполагается, что ЛИГБ — это биоповеденческое расстройство с гетерогенными патогенетическими механизмами и генетической предрасположенностью [18; 83; 136; 56]. В настоящее время выделено четыре основных патогенетических механизма хронификации головной боли на фоне избыточного приема анальгетиков: снижение порога развития корковой распространяющейся депрессии, периферическая и центральная тригеминальная сенситизация и дисфункция антиноцицептивных систем [18; 62; 248].

У пациентов с ЛИГБ описывают изменения в структуре гиппокампа, периакведуктального серого вещества, задних отделов поясной коры, таламуса, мозжечка, орбитофронтальной коры и мезокортиколимбической системы вознаграждения [11; 324; 189; 194; 111; 244; 190]. Так, в областях, отвечающих за модуляцию и обработку боли (периакведуктальное серое вещество, таламус и вентральные отделы полосатого тела) выявлено увеличение объема серого вещества [194]. Метаболические изменения выявлены в схожих областях: таламус, ОФК, передние отделы поясной коры и вентральные отделы полосатого тела [279].

Изменение перфузии гипоталамуса во время головной боли при ЛИГБ впервые была описана в 2024 году [239]. В данном исследовании изменение перфузии субрегионов гипоталамуса у пациентов с ЛИГБ изучалось с помощью 3D PCASL (3D pseudo-continuous arterial spin labeling — трехмерная псевдонепрерывная маркировка артериального русла). В этом исследовании 29 здоровых пациента и 29 пациентам с ЛИГБ прошли 3D PCASL и структурную МРТ-томографию головного мозга. Гипоталамус был автоматически сегментирован на 10 субъединиц. У пациентов с ЛИГБ были выявлены субъединицы гипоталамуса со значительно сниженной перфузией, которые располагались в левой задней, левой верхней

канальцевой, правой передне-нижней, правой нижней тубулярной, правой верхней трубчатой, правой задней субъединицах и всех правых отделах гипоталамуса ( $p < 0,05$ ). С помощью ROC-анализа было выявлено, что изменения в левой задней субъединице имели самую высокую специфичность 93,10 %, в то время как изменения во всех правых отделах гипоталамуса имели самую высокую чувствительность 72,41 %. Дальнейший корреляционный анализ показал, что изменения мозгового кровотока в левом заднем, правом передне-нижнем, правом верхнем канальцевом и во всех субъединицах гипоталамуса справа имел значимую отрицательную корреляцию с оценкой по шкале депрессии Гамильтона ( $p < 0,05$ ). Оценка гипоперфузии субъединиц гипоталамуса может способствовать пониманию патогенеза ЛИГБ, и 3D PCASL может рассматриваться как потенциальный инструмент ее диагностики и оценки.

В медиальных отделах орбитофронтальной коры (исполнительная область, которая оценивает возможные результаты будущих действий, направляя поведение к контролируемому, рациональному и уместному выбору) у пациентов с ЛИГБ с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) было выявлено снижение количества переносчиков дофамина, что лишний раз указывает на вовлечение мезокортиколимбической дофаминовой системы в патогенез [239]. Часть описанных изменений регрессирует после отмены «виновного» препарата [279]. Но гипометаболизм глюкозы в орбитофронтальной коре при ПЭТ-исследовании остается стойким [279; 190]. Предполагается, что данная область может быть связана с лекарственной зависимостью, и описанные изменения могут быть фактором риска рецидива ЛА или рецидивирующей/стойкой ЛИГБ [237; 279; 280]. Кроме того, у пациентов при хронической мигрени с ЛА был уменьшен объем серого вещества в орбитофронтальной коре, что также было предиктором ответа на лечение [189]. Наличие стойкой дисфункции орбитофронтальной коры при мигрени как психобиологической особенности, на которую не влияют чрезмерное употребление лекарств, клиническая тяжесть заболевания или аффективный статус пациента также описано в литературе [280; 81].

Mäki-Marttunen с соавт. [176] провели исследование с целью описать характер функциональной взаимосвязи, выявляемой с помощью функциональной МРТ, и ее изменения у пациентов с хронической мигренью, до и после купирования ЛА. Пациентам с хронической мигренью ( $n = 99$ ) выполнили функциональную МРТ в состоянии покоя до и после трехмесячной отмены обезболивающих лекарств. Авторы включили четыре контрольные группы, которые прошли однократное сканирование: здоровые участники ( $n = 27$ ), пациенты с эпизодической мигренью ( $n = 25$ ), пациенты с хронической болью в спине ( $n = 22$ ) и пациенты с клинической депрессией ( $n = 17$ ). У испытуемых с хронической мигренью были выявлены различия в функциональных взаимосвязях в нейронных сетях, большинство из которых задействовало зрительную кору (при сравнении со здоровыми пациентами). Сравнение с пациентами с эпизодической мигренью, хронической болью и депрессией показало различия в одном и том же направлении, что позволяет предположить, что измененные модели функциональных связей у пациентов с хронической мигренью могут быть в некоторой степени объяснены общей симптоматикой с другими болевыми состояниями, депрессией или мигренью. Сравнение между пациентами с успешным лечением хронической мигрени (снижение частоты приступов на 50 %) и теми, кто не отвечал на лечение, показало, что эффективное купирование ЛА снижает функциональную связь со зрительной корой головного мозга. Участники, прошедшие успешное лечение, изначально отличались структурой функциональных связей зрительной коры головного мозга в начале исследования по сравнению с теми, кто не реагировал на лечение. Таким образом, авторы показали, что хроническая мигрень и успешное купирование ЛА связаны с изменениями в функциональных связях зрительной коры [176].

Установлено, что хроническое воздействие наркотических средств, вызывающих привыкание, тоже связано с нарушением работы орбитофронтальной коры [323]. Дополнительно, орбитофронтальная кора вовлечена в обработку боли и эмоций, и ее дисфункция наблюдается при нескольких психических состояниях, таких как депрессия, обсессивно–компульсивное расстройство и игромания [123; 76; 173]. В результате дисфункции орбитофронтальной коры нарушаются

тормозные функции, и относительное доминирование лимбических областей в поведении может привести к потере контроля, повышению импульсивности и нерациональному принятию решений [133]. Некоторые исследования функциональной нейровизуализации показали, что дефицит принятия решений, проявляемый различными выборками наркоманов, соответствовал орбитофронтальной и дорсолатеральной дисфункции [280].

Некоторые формы поведения, похожие на зависимость, наблюдаются у пациентов с мигренью: потеря контроля над приемом лекарств (даже когда они больше не приносят облегчения боли), высокие показатели рецидивов, выраженное снижение трудоспособности, а также фармакологическая толерантность. Они могут быть вызваны психобиологической восприимчивостью к злоупотреблению психоактивными веществами из-за дисфункции орбитофронтальной коры [280].

У пациентов с хронической мигренью с ЛИГБ описано накопление железа в хвостом ядре, скорлупе и бледном шаре [163]. Подобные изменения также описаны у пациентов с хронической мигренью, но у пациентов с ЛИГБ интенсивность изменений более выражена. Интенсивность отложений железа у пациентов с ЛИГБ коррелирует с частотой приема обезболивающих препаратов. Хвостатое ядро и скорлупа отвечают за обработку болевых стимулов, накопление железа может быть следствием нейровоспаления и метаболических изменений в головном мозге пациентов с мигренью. Бледный шар является частью системы вознаграждения. Накопление железа в данной области характерно для пациентов, употребляющих психоактивные вещества (кокаин и экстази), что дополнительно подтверждает общность нейротоксических процессов между пациентами с ЛИГБ и зависимостью от психоактивных веществ [163].

Клинические характеристики головной боли при хронической мигрени и хронической ГБН при ЛИГБ похожи. Хроническая мигрени при ЛИГБ теряет свои типичные черты, головные боли приобретают диффузный, распирающий характер, а проявления сопровождающих симптомов (фото-, фоно-, осмофобия) становятся менее выраженными [33]. Хроническая ГБН при ЛИГБ становится более

интенсивной, боль приобретает латерализацию и сопутствующие симптомы, может сопровождаться тошнотой [33].

Важнейшим фактором перехода эпизодической головной боли в хроническую является частота приступов, это дает возможность высказать предположение о том, что сами приступы могут приводить к повышению чувствительности рецепторов боли [379; 263; 105]. Приступы мигрени могут порождать первичный эффект — форму болевой памяти, уменьшающую порог инициации болевых рецепторов, повышая за этот счет вероятность следующего приступа [105]. Одновременно с сенситизацией периферических ноцицепторов происходят адаптивные изменения в центральных восходящих путях передачи боли, что приводит к суммарному усилению афферентного воздействия — процессу, называемому центральной сенситизацией [138; 222; 243]. Восприятие боли, в конечном счете, является результатом обработки восходящего болевого стимула через модулирующие цепи, которые подавляют или облегчают передачу данного типа сигнала [281]. Нарушение этих путей в пользу облегчения передачи, а не торможения, вероятно, также повышает чувствительность к боли от обычно безобидных раздражителей [237].

Препараты для купирования головной боли вызывают адаптивные изменения периферических болевых рецепторов, усиление сигнала в центральных отделах обработки боли и нарушение нисходящей модуляции, что увеличивает восприимчивость к болевому стимулу и, вероятно, повышает риск развития ЛИГБ [347; 286; 262]. У пациентов с ЛИГБ зарегистрировано снижение болевого порога и повышение болевой реакции на сверхпороговый болевой стимул, что дополнительно подтверждает участие центральной сенситизации в патогенезе ЛИГБ [265; 267; 95; 326; 73].

Есть исследования и о роли CGRP в патогенезе ЛИГБ. У животных длительное воздействие анальгетиков усиливает выработку CGRP в дорсальных спинальных ганглиях, на что указывает повышенная экспрессия мРНК и белка CGRP72 [164; 270; 370]. Хроническое воздействие опиоидов вызывает сверхэкспрессию CGRP в нейронах дорсального корешкового ганглия [168; 268;

357], а хроническое воздействие триптана увеличивает количество CGRP-положительных нейронов и nNOS (синтаза оксида азота)-положительных афферентных нейронов твердой мозговой оболочки в ганглии тройничного нерва с длительной кожной аллодинией, свидетельствующей о центральной сенсibilизации [286; 367]. Кроме того, у животных после 2-недельного воздействия триптана усиливается кожная аллодиния и повышается уровень CGRP в крови после введения донора оксида азота, нитропруссид натрия [367].

Активация путей болевой чувствительности тройничного нерва может распространяться на ядра ствола головного мозга (дорсальное ядро шва, голубое пятно и периаквадуктальное серое вещество), которые могут передавать норадренергические и серотонинергические сигналы в таламус и кору головного мозга для чувствительной и болевой интеграции [106]. Существует гипотеза, что центральная сенсibilизация при ЛИГБ может нарастать из-за дофаминергического воздействия вентральной области покрышки на корковые (префронтальные и лимбические области) и на подкорковые (вентральные отделы полосатого тела) отделы, а сохранение привычки злоупотреблять анальгетиками поддерживается за счет увеличения дофаминергического воздействия на дорсальные отделы стриатума из нейронов черной субстанции [106]. Более того, ГАМК-ергические сигналы из полосатого тела могут интегрироваться с другими сенсорными и ноцицептивными сигналами в таламусе и, возможно, способствовать центральной сенсibilизации при ЛИГБ [106].

Проявления дезадаптивной нейропластичности мозга были описаны у пациентов с хронической болью и хронической мигренью. Проявления дезадаптивной нейропластичности были выявлены в периаквадуктальном сером веществе, бледном шаре и стриатуме, они были представлены усилением связи этих областей с отделами мозга, ответственными за ноцицепцию и познание (префронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалевидное тело и островковая кора), увеличении их возбудимости и в конечном итоге формированием атрофии серого вещества [93; 230; 311].

Исследования на животных показали, что частый и регулярный прием анальгетиков и суматриптана приводит к длительному повышению восприимчивости к корковой распространяющейся депрессии (CSD — cortical spreading depression) [355; 346; 211; 368]. Повышенная возбудимость коры головного мозга при ЛИГБ подтверждается и клиническими данными. Амплитуда болевых корковых потенциалов, вызванных электрическими сенсорными стимулами у пациентов с ЛИГБ выше, чем у пациентов без ЛИГБ [108]. После отказа от анальгетиков данные изменения регрессируют [108]. Кроме того, у пациентов с ЛИГБ зафиксированы аномальные реакции коры головного мозга на соматосенсорную стимуляцию и отсутствие феномена привыкания [70].

Проведенное отечественное исследование позволило выявить увеличение значений амплитуды моторного ответа при проведении диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (дТМС) и снижение его латентности в группах сравнения и контроля [56]. Данные изменения коррелировали с показателями тревоги и интенсивностью боли, что позволяет предположить, что высокая возбудимость коры головного мозга является одним из звеньев патогенеза ЛИГБ [56]. Подобная зависимость была выявлена и другими исследователями [271].

У животных хроническое воздействие лекарств от острой головной боли может увеличить частоту CSD, экспрессию рецептора 5-HT<sub>2A</sub>, вызванную CSD, и иммунореактивность белка FOS в коре головного мозга и хвостовом ядре тройничного нерва [355; 346; 253].

Было высказано предположение, что хронический прием лекарств от острой головной боли изменяет функцию центральной серотонинзависимой модулирующей системы [355; 347]. Изменения в серотонинергической нейромодулирующей системе, усиление регуляции вазоактивных и провоспалительных медиаторов могут повышать восприимчивость к CSD, уровень центральной сенсibilизации и усиление ноцицептивной чувствительности [156]. Кроме того, в экспериментах на животных уровни половых гормонов увеличивают склонность к CSD [182].

Механизм развития когнитивных нарушений при ГБН связывают с гормональными изменениями в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и работе гонадотропин-рилизинг-гормона [125].

Таким образом, на основании анализа литературы можно сделать вывод о том, что гендерные аспекты ЛИГБ изучены недостаточно: не было проведено исследований, посвященных изучению ЛИГБ у мужчин, по распределению факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ и коморбидной патологии у мужчин и женщин, клиническим особенностям ЛИГБ у мужчин и женщин, а также вопросам зависимого поведения.

Помимо этого, ЛИГБ изучалась исключительно при мигрени, несмотря на то что ГБН — превалирующий тип головной боли. Не изучены факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ, коморбидная патология, зависимое поведение у пациентов с ГБН.

## **1.6 Профилактика лекарственно-индуцированной головной боли**

Рецидив ЛИГБ развивается у 40 % пациентов в течение 5 лет после успешного профилактического лечения [366]. Развитие ЛИГБ можно предотвратить [237; 376; 136; 132; 325]. Однако немногие исследования изучали профилактические стратегии среди пациентов из группы риска ЛИГБ [232; 302; 303; 32]. Профилактика ЛИГБ является ключевым аспектом ведения пациентов с частыми головными болями [62]. Своевременная и качественная первичная профилактика ЛИГБ позволит значительно сократить количество случаев ее развития, улучшить качество жизни пациентов с мигренью и ГБН, а также снизить финансовую нагрузку на здравоохранение.

Существует недостаток знаний о ЛИГБ среди населения, пациентов, студентов медицинских колледжей/высших учебных заведений, фармацевтов и клиницистов (в том числе неврологов) [278; 200; 202; 256; 220; 200; 87; 141; 193; 238]. С этим связаны заблуждения о причинах развития головной боли и способах

ее лечения. До 86,7 % пациентов с хронической ежедневной головной болью наблюдаются с неверными диагнозами и не получают должного лечения [9]. Антидепрессанты, антиконвульсанты, бетаблокаторы принимали лишь 24,4 % пациентов с хронической ежедневной головной болью [9]. Диагноз ЛИГБ имеют 81,1 % пациентов с хронической ежедневной головной болью, в то время как только 8,9 % получали рекомендацию о снижении/отказе приема обезболивающих препаратов [9]. Значительная часть пациентов принимает ноотропные и сосудистые препараты с недоказанной эффективностью с целью снижения приступов головной боли [8].

Повышение осведомленности среди населения и медицинских работников могло бы предотвратить развитие ЛИГБ через информирование о наличии связи между частым использованием препаратов для купирования острой головной боли и хронификацией головной боли [80]. Обучение может проводиться участковыми терапевтами/фельдшерами, врачами общей практики, неврологами, психотерапевтами, работающими с болью, фармацевтами и обученными медсестрами [102; 293; 322]. Они также могут выявлять пациентов с повышенным риском развития ЛИГБ, что позволит своевременно направлять их к специалисту по головной боли.

У части пациентов с высоким риском развития ЛИГБ, независимо от возраста, консультирования и обучения может быть достаточно для ее профилактики [17; 303; 78; 245; 318; 102; 149; 250]. Это относится к пациентам, принимающим триптаны или простые анальгетики в качестве монотерапии и не имеющим тяжелой психиатрической коморбидности.

Датская национальная кампания по повышению осведомленности (средства массовой информации, социальные сети, информационные листовки и научные обзоры), направленная на широкую общественность, врачей общей практики и фармацевтов, показала увеличение доли населения, информированного о ЛИГБ, с 31 % до 38 % [272]. Однако данных о том, была ли такая кампания действительно эффективна в снижении распространенности ЛИГБ, не существует.

В норвежском исследовании [102] авторы оценивали эффективность кратковременного вмешательства (однократного консультирования) у пациентов с ЛИГБ в рамках первичной медицинской помощи. Краткое вмешательство включало в себя информацию об индивидуальном риске развития ЛИГБ и о том, как уменьшить чрезмерное использование анальгетиков. Данное вмешательство позволило снизить количество дней приема анальгетика на 7,3 и 7,9 (95 % ДИ от 3,2 до 11,3 и от 3,2 до 12,5) дней в месяц в группе, прошедшей консультирование по сравнению с группой без него. Хроническая головная боль прошла у 50 % пациентов основной группы и у 6 % пациентов контрольной группы [102].

Многоцентровое исследование, проведенное в Германии, показало, что образовательная программа с минимальным контактом, включающая когнитивно-поведенческие методы, как в групповой обстановке, так и с письменными инструкциями, может снизить риск развития ЛИГБ у пациентов из группы риска. [303; 78]. Исследование показало, что помимо времени клинического контакта, пациентам необходимо понимание того, как управлять своей головной болью, а информирование позволяет решить данную задачу. Участники имели в среднем 11 дней с головной болью в месяц и 7 дней лекарственных средств в месяц на исходном уровне. Ни у одного из пациентов не развилась ЛИГБ, и подавляющее большинство смогли сократить дни приема лекарственных средств на протяжении периода исследования без каких-либо значительных различий между двумя группами. Это наблюдение, вместе с известной годовой частотой перехода от эпизодической к хронической мигрени в 3 % (или выше), подтверждает утверждение, что информационная брошюра может быть полезна в предотвращении лекарственного злоупотребления.

Hagen et al. сообщили, что простые рекомендации могут сократить использование анальгетиков на 7 дней в месяц [196].

Grande et al. провели исследование пациентов с хронической головной болью и чрезмерным употреблением лекарств. Пациенты были опрошены и проинформированы о потенциальной роли чрезмерного употребления лекарств в хронификации головной боли. После 18-месячного наблюдения, примерно 77 %

пациентов не злоупотребляли лекарствами, в то время как 44 % сообщили, об отсутствии хронической головной боли [310].

Kristoffersen et al. изучали влияние структурированных, простых советов на пациентов с ЛИГБ. После наблюдения в течение 16 месяцев у 37 % пациентов сохранялась ЛИГБ, 30 % не смогли выдержать отмену лекарств, а рецидив ЛИГБ был описан у 6,5 % пациентов [223].

В Бразилии было проведено исследование с использованием междисциплинарного подхода, который включал в себя предоставление информации о головной боли и необходимости резкой отмены лекарств, а также последующее наблюдение за пациентами и начало профилактической терапии. Через 2 и 12 месяцев наблюдения частота головных болей снизилась на 71 % и 59 % соответственно [249].

Инициация профилактического лечения первичного вида головной боли, на фоне которого развивается ЛИГБ — важный аспект первичной профилактики [18]. Профилактическое лечение проходили только 27,8 % пациентов с мигренью в общей популяции в России [27]. Лишь 17,9 % соблюдают рекомендации лечащего врача по проведению профилактического лечения [27]. В целом, комплаенс пациентов при профилактическом лечении мигрени составляет 34,2 % [27].

Факторами, повышающими комплаенс, являются тяжесть состояния, ЛИГБ или другая хроническая боль, низкое качество жизни, опыт профилактического лечения ранее, наблюдение пациента врачом в динамике [27].

Факторами, снижающими комплаенс, являются появление нежелательных явлений, высокий уровень тревоги, низкий уровень информированности о способах лечения и сроках ожидания положительного эффекта [27].

Изучалась эффективность когнитивной терапии на основе осознанности (Mindfulness-based cognitive therapy, МВСТ, mindfulness) для пациентов с ЛИГБ. Группа исследователей провела III фазу одноцентрового слепого рандомизированного контролируемого исследования и изучала эффективность когнитивной терапии на основе осознанности в качестве дополнительного лечения для пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ по сравнению с контрольной

группой (стандартное лечение). Первичной конечной точкой было достижение снижения частоты головной боли на  $\geq 50$  % через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем. Результаты показали, что добавление протокола на основе когнитивной терапии осознанности к существующему лечению хронической мигрени, связанной с ЛИГБ, показало превосходство в достижении результатов первичной конечной точки (78,4 %) по сравнению с контрольной группой (48,3 %). Кроме того, в группе когнитивной терапии на основе осознанности наблюдалось  $\geq 50$  % снижение частоты «головной боли», снижение интенсивности боли, улучшение качества жизни и снижение потребления НПВП по сравнению с контрольной группой [158].

Быстрое и полное купирование приступа мигрени является важнейшим вмешательством для предотвращения ее хронизации [213; 309]. Однако врач должен проинструктировать пациента о применении различных лекарственных средств, способах их приема (перорально или парентерально), в зависимости от вида и серьезности приступа, объяснив ему, какова максимальная суточная доза, какие препараты можно комбинировать, а какие нет. Пациент с эпизодической мигренью должен принять анальгетик в самом начале приступа мигрени, так как задержка приема препарата может снизить его эффективность [351]. Прием обезболивающих не должен превышать 8 дней в месяц [18]. Количество приемов обезболивающих препаратов в сутки и длительность злоупотребления является одним из ведущих факторов неблагоприятного течения и рецидива лекарственного абзуса/ЛИГБ [12].

Patrizia Ferroni с соавт. [229] применили машинное обучение для прогнозирования развития ЛИГБ у пациентов с мигренью. Набор предикторов был следующий: образ жизни, поведенческие и социально-демографические факторы (возраст, пол, семейное положение, род занятий, индекс массы тела, артериальное давление, уровень физической активности, употребление кофе, алкоголя, курение, нарушения сна, менопауза, использование контрацептивов), сопутствующие заболевания, сопутствующие лекарственные средства и клинические особенности мигрени (продолжительность заболевания, семейный анамнез мигрени, наличие,

частота, продолжительность приступов, локализация, сопутствующие симптомы, односторонние краниальные вегетативные симптомы, триггерные и облегчающие факторы, симптомы продромы и постдромы, аллодиния, наличие и продолжительность чрезмерного использования анальгетиков, принимаемые препараты для острого купирования приступа головной боли и для профилактического лечения мигрени, удовлетворенность пациента эффектом триптанов). Логистический регрессионный анализ подтвердил, что полученная система может эффективно прогнозировать лекарственный абзус с ОШ 5,7 и 21,0 для пациентов, классифицированных как вероятно или определенно подверженные риску ЛА соответственно [229].

Таким образом, повышение осведомленности среди населения и медицинских работников о связи между частым приемом медикаментов для лечения острых эпизодов головной боли и возможным увеличением количества дней с головной болью может способствовать предотвращению развития ЛИГБ. Информационные брошюры и информация о потенциальной связи между частым использованием обезболивающих и переходом от эпизодической к хронической головной боли, а также и когнитивно-поведенческая терапия могут быть эффективны в предотвращении ЛИГБ у пациентов из группы риска.

Обучение и тренинг обычно неэффективны у пациентов, злоупотребляющих опиоидами, или имеющих в анамнезе рецидив(ы) развития ЛИГБ после проведения терапии отмены. Этим пациентам следует получать мультимодальную помощь в центре лечения головной боли или в стационаре, с дополнительным психологическим консультированием [161; 374; 251; 307; 197].

Если злоупотребление не прекращается, необходимо предпринять дальнейшие шаги лечения, включая профилактическую терапию [161; 201; 318]. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ с курсом «детоксикационной» терапии показал высокую эффективность в виде уменьшения числа дней с головной болью в месяц, трансформации хронической мигрени в эпизодическую мигрень [55].

Модификация известных на момент публикации работы факторов риска трудноосуществима. Во-первых, выявленные факторы риска вызывают ЛИГБ лишь у меньшинства из тех, кто их имеет. Во-вторых, многие из предложенных факторов риска отражают сложные социально-экономические и медицинские условия, которые нелегко изменить. Основываясь на имеющиеся данные, невозможно сделать вывод, представляют ли эти факторы риска косвенную, а не прямую связь с ЛИГБ [161]. Что делает поиск новых факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ еще более актуальным.

Важно отметить, что оценка наличия у пациента зависимости также важна для ее профилактики. Исследование под руководством Sances и коллег показало, что у 22 % пациентов развивается рецидив ЛИГБ через год после отмены приема симптоматических средств [313]. Исследователи предположили, что данная группа пациентов была склонна к злоупотреблению психоактивными веществами (учитывался прием алкоголя и табакокурение). Учитывая наличие аддиктивных черты, такие пациенты могут быть более восприимчивы к рецидиву в целом. Чтобы предотвратить рецидив (и профилактировать развитие) ЛИГБ, важно выявлять популяцию пациентов, которые могут иметь в анамнезе или в настоящее время злоупотребляют алкоголем, принимают запрещенные наркотики или курят. Это дает клиницисту представление об общих привычках пациента и возможность оптимизировать лечение. Для работы с возможной существующей проблемой злоупотребления психоактивными веществами, пациентам рекомендуется отказ от пагубных привычек для повышения эффективности профилактики и лечения.

Пациенты из группы риска развития ЛИГБ должны иметь более короткий интервал наблюдения лечащим врачом (в идеале каждые 3-6 месяцев) [161].

Возможно использование нейрофизиологических методик обследования ноцицептивных систем головного мозга, позволяющих на ранних стадиях выявить недостаточность антиноцицептивных систем и признаки сохраняющейся центральной сенситизации у пациентов с эпизодической головной болью для своевременной профилактики развития ЛИГБ [22].

## **Глава 2.**

# **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика собственного исследования**

Клиническая часть исследования проведена на базе Международного центра лечения головной боли «Европа-Азия», г. Екатеринбург, под руководством доктора медицинских наук Лебедевой Елены Разумовны, профессора кафедры госпитальной терапии (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор Попов Артём Анатольевич) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — д.м.н., профессор, академик РАН Ковтун Ольга Петровна). Набор пациентов проводился с 2021 года по 2023 год.

### **2.2 Материалы клинической части исследования**

В исследование было включено 344 пациента. Группа исследования включала 171 пациента с ЛИГБ и 173 пациентов без ЛИГБ (группа контроля).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с мигренью или ГБН и ЛИГБ в возрасте от 18 до 80 лет с ведущей жалобой на головную боль, соответствующие диагностическим критериям ЛИГБ Международной классификации головной боли 3 пересмотра (МКГБ-3) (2018), не имеющие нарушений речи и памяти, способные отвечать на вопросы интервью, согласные на дополнительные исследования (магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) и др.) и консультации специалистов при наличии показаний, динамическое наблюдение, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: основная жалоба — не головная боль, а боль другой локализации; вторичные головные боли, связанные с другими

заболеваниями; тяжелые неврологические и психические расстройства в анамнезе, включающие инсульт, черепно-мозговые травмы, опухоли, хирургическое вмешательство на головном мозге, демиелинизирующие заболевания, эпилепсию, энцефалит, менингит, деменцию, а также наркотическую зависимость; отказ от участия в исследовании: пациент на любом этапе может прекратить свое участие по любой причине.

В качестве контрольной группы использовалась группа пациентов с первичными головными болями (мигрень, ГБН) без ЛИГБ, соответствующая по возрасту и полу основной группе, обследуемая параллельно группе с ЛИГБ в Международном центре лечения головной боли «Европа-Азия».

В проспективном исследовании по типу случай-контроль было обследовано 513 пациентов, из них 237 пациентов с ЛИГБ и 276 пациентов без ЛИГБ. В группе ЛИГБ было исключено 66 пациентов. В группе без ЛИГБ были исключены 103 пациента. Информация о формировании группы пациентов с ЛИГБ и контрольной группы, включенных в исследование и причины невключения, представлены на рисунках 2 и 3.



Рисунок 2 — Информация о формировании группы пациентов с ЛИГБ, включенных в исследование



Рисунок 3 — Информация о формировании контрольной группы пациентов, включенных в исследование

В исследовании использовался золотой стандарт — полуструктурированное интервью с применением разработанных опросников, которое проводилось в день обращения больного в центр лечения головных болей «Европа-Азия», а также телефонное интервью для уточнения дополнительной информации по исследованию до начала лечения, как в группе с ЛИГБ, так и без ЛИГБ.

Основной и контрольной группам проводился неврологический осмотр, обследование по шкалам, а также по показаниям дополнительные инструментальные исследования: МРТ головного мозга – в группе ЛИГБ 145 человек, в группе без ЛИГБ 136 человек; магнитно-резонансная ангиография артерий головного мозга – в группе ЛИГБ 98, в группе без ЛИГБ 81; компьютерная томография головного мозга – в группе ЛИГБ 12, без ЛИГБ 16; компьютерная томографическая ангиография – в группе ЛИГБ 35, в группе без ЛИГБ 29; МРТ шейного отдела позвоночника – в группе ЛИГБ 63, в группе без ЛИГБ 54; компьютерная томография шейного отдела позвоночника - в группе ЛИГБ 7, в группе без ЛИГБ 9; ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий – в группе ЛИГБ 143, в группе без ЛИГБ 142; рентгенография шейного отдела позвоночника – в группе ЛИГБ 43, в группе без ЛИГБ 34; электроэнцефалография

– в группе ЛИГБ 42, в группе без ЛИГБ 34; полисомнография – в группе ЛИГБ 41, в группе без ЛИГБ 32.

Оценивались следующие характеристики ЛИГБ в сравнении с пациентами без ЛИГБ, при мигрени и ГБН при ЛИГБ и без ЛИГБ, а также у мужчин и женщин с ЛИГБ и без ЛИГБ: 1) демографические характеристики пациентов (включая семейный статус, уровень образования, трудовой статус); 2) клинические характеристики больных: возраст начала головных болей, анализ используемых обезболивающих препаратов для купирования головной боли, среднее число дней в месяц и число доз обезболивающих в день за последние 3 месяца, в том числе прием двух и более доз обезболивающих в сутки, включающий прием всех препаратов, используемые для купирования приступа головной боли; эффект от обезболивающих препаратов, прием ночью, использование при слабой головной боли, длительность анамнеза лекарственного злоупотребления / ЛИГБ; применение обезболивающих препаратов для купирования других болевых синдромов за последние 3 месяца, степень зависимости по Лидскому опроснику, диагноз головной боли, вид первичной головной боли, вызвавший ЛИГБ, количество видов головной боли за последние 3 месяца, частота головной боли за последние 3 месяца, клинические характеристики головной боли (частота в месяц, интенсивность, длительность приступа, сопровождающие симптомы, локализация, характер, наличие ауры), ночные головные боли, длительность головной боли с момента возникновения, длительность головных болей с частотой более 15 дней в месяц, наличие учащения головной боли за последние 3-6 месяцев, кроме того, оценивался уровень центральной сенситизации; 3) коморбидные заболевания: стресс перед учащением головной боли; тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна, использование транквилизаторов, антидепрессантов, снотворных (частота и длительность), субъективный когнитивный дефицит (оценка по опроснику субъективного когнитивного дефицита PDQ-20 — Perceived Deficits Questionnaire, Опросник субъективного когнитивного дефицита), другие болевые синдромы (включая боли при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), другие сопутствующие соматические заболевания (включая артериальную гипертензию,

другие сердечно-сосудистые заболевания), а также черепно-мозговые травмы в анамнезе. Кроме того, пациенты были опрошены о наличии головных болей у родственников (1 и 2 степени родства), употреблении алкоголя (вид, количество, частота, длительность), курении (вид, количество, частота, длительность), употреблении кофе/чая (вид, количество чашек в день), оценивался уровень физической активности (число минут/ часов занятий в неделю), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле  $ИМТ = m / h^2$  (кг/м<sup>2</sup>, где  $m$  — масса в килограммах;  $h$  — рост в метрах).

Дизайн исследования представлен на рисунке 4, группы сравнения — на рисунке 5.



Рисунок 4 — Дизайн исследования

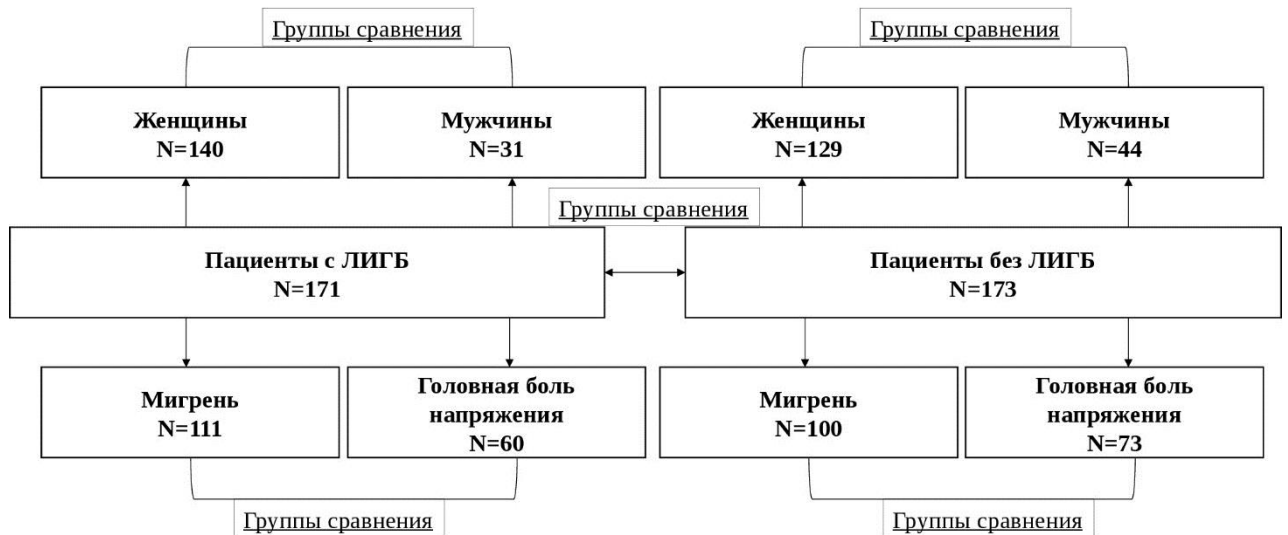


Рисунок 5 — Группы сравнения

### 2.3 Используемые шкалы и опросники

Все диагнозы были поставлены на основе Международной классификации болезней 10 пересмотра, Международной классификации головных болей -3, 2018 и Международной классификации нарушений сна -3, 2014.

Использовались следующие валидизированные шкалы и опросники с последующей оценкой параметров по критериям. Бланки опросников и критерии оценки представлены в приложении 1.

1) оценка влияния головной боли на повседневную активность (НІТ-6 — Headache Impact Test — индекс влияния головной боли на повседневную активность):  $\leq 49$  незначительное влияние или отсутствие влияния; 50-59 — существенное воздействие;  $\geq 60$  серьезное воздействие;

2) анкета зависимости от обезболивающих препаратов (Лидский опросник зависимости, LDQ — Leeds Dependence Questionnaire): легкая зависимость (1-10 баллов); умеренная зависимость (10-20 баллов); выраженная зависимость (21-30 баллов);

3) оценка депрессии и тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (шкала HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale): отсутствие

тревоги/депрессии (0-7 баллов); субклинически выраженная тревога/депрессия (8-10 баллов); клинически выраженная тревога/депрессия (11 баллов и выше);

4) шкала центральной сенситизации: субклиническая (0-29); легкая (30-39); умеренная (40-49); выраженная (50-59); критическая (60-100);

5) опросник субъективного когнитивного дефицита (PDQ-20 — Perceived Deficits Questionnaire); субъективный когнитивный дефицит диагностировался при наборе 40 баллов и более;

6) Эпвортская шкала сонливости: 0-7 — норма; 8-9 — умеренный уровень дневной сонливости; 10-15 — выраженный уровень дневной сонливости; 16-24 — чрезмерная дневная сонливость.

## **2.4 Используемые диагностические критерии и определения**

Все диагнозы были поставлены на основе Международной классификации болезней, Международной классификации головных болей 3 пересмотра [31; 195] и Международной классификации нарушений сна 3 пересмотра [321].

Правила выбора основного диагноза в случае комбинации мигрени (М) и головной боли напряжения (ГБН):

1. При сочетании хронической мигрени (ХМ) и эпизодической ГБН или при сочетании хронической ГБН и мигрени, основным ставился диагноз хронической формы головной боли, так как он вызывает избыточное использование анальгетиков и большую дезадаптацию. Например, при сочетании ХМ + ЭГБН, основным диагнозом была ХМ. В начале лечения назначается лечение основной формы головной боли (кандесартан или амитриптилин), при повторной консультации оценивается число дней с М и ГБН и при этом делается коррекция лечения (например, может быть назначен дополнительно кандесартан или амитриптилин) в зависимости от частоты М и ГБН как второго вида головной боли.

2. При сочетании эпизодической ГБН и мигрени, ведущим ставился диагноз М, т.к. мигрень имеет выраженную интенсивность, вызывает большую потребность в обезболивающих и в последующем избыточное употребление

анальгетиков/триптанов. Мигрень относится к головным болям, вызывающим большую дезадаптацию, приносящим больший ущерб качеству жизни. Кроме того, при сочетании мигрени с эпизодической ГБН, приступ ГБН может представлять на самом деле, легкий приступ мигрени, как показали некоторые исследования (данные Jes Olesen).

3. При сочетании мигрени без ауры и мигрени с аурой основным ставился тот диагноз, который имел наибольшую частоту. Но оба диагноза в базе данных указываются в отдельный столбец «Сочетание мигрени без ауры и мигрени с аурой». Мигрень с аурой из этого столбца учитывалась отдельно.

4. При подсчете основной формы головной боли, которая привела к развитию ЛИГБ и основной формы головной боли в группе контроля использовался один из следующих диагнозов: ХМ, Хроническая ГБН, Мигрень без ауры, Мигрень с аурой (указывался вид мигрени с аурой в отдельном столбце), эпизодическая ГБН.

Диагностические критерии синдрома инсомнии.

Требуется наличие всех критериев:

А. Пациент или его родители, или наблюдатель отмечают одно или более из следующего:

1. Трудности инициации сна.
2. Трудности поддержания сна.
3. Пробуждение раньше желаемого времени.
4. Сопротивление укладыванию спать в установленное время.
5. Пациент с трудом засыпает без участия родителя или другого человека.

В. Пациент или его родители, или наблюдатель отмечают одну или более из следующих проблем, обусловленных нарушением ночного сна:

1. Усталость/недомогание.
2. Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.
3. Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.
4. Расстройство настроения/раздражительность.

5. Дневная сонливость.

6. Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия).

7. Снижение мотивации/энергичности/инициативности.

8. Подверженность ошибкам и несчастным случаям.

9. Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.

С. Эти жалобы на сон/бодрствование не объясняются недостаточными возможностями (т. е. имеется достаточное для сна время) или условиями (т. е. окружающая обстановка достаточно безопасная, затемненная, тихая и комфортная) для сна.

Д. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы случаются не менее 3 раз в неделю.

Е. Проблемы сна/бодрствования лучшим образом не объясняются наличием другого расстройства сна.

Для диагностики жалоб на нарушения сна использовались следующие определения:

1) Трудности засыпания — продолжительность засыпания, превышающая 30 мин, не менее трех раз в неделю.

2) Частые пробуждения — наличие периодов бодрствования во время ночного сна продолжительностью от момента засыпания до окончательного утреннего пробуждения более 30 мин, возникающих не менее трех ночей в неделю.

3) Храп — хриплый звук, возникающий в носоглотке во время сна, который слышит сам пациент или человек, который спит рядом с ним, не менее трех ночей в неделю.

4) Раннее пробуждение — пробуждение раньше обычного времени с невозможностью последующего засыпания, возникающее не менее трех раз в неделю.

5) Избыточный сон — ночной сон больше 9 часов, наблюдающийся не менее трех раз в неделю.

6) Дневная сонливость — появление сонливости днем, не менее чем 3 дня в неделю.

7) Невыспанность по утрам — отсутствие освежающего эффекта после сна и сохранение сонливости, не менее трех раз в неделю.

Синдром беспокойных ног — сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое, как правило, в вечернее и ночное время и вынуждают больного совершать движения ногами, приносящие облегчение [321].

Для градации определения употребления алкоголя использовалась классификация бытового пьянства по Е. Э. Бехтелю: абстиненты — почти не употребляющие спиртные напитки, или употребляющие в незначительном количестве (до 100 мл вина 2-3 раза в год); случайно пьющие — употребляющие обычно 50-150 мл водки (максимум 250 мл) от нескольких раз в году до нескольких раз в месяц; умеренно пьющие — употребляющие по 100-150 мл (максимум 300-400 мл) спиртных напитков 1-4 раза в месяц; систематически пьющие — употребляющие 200-300 мл водки (максимум 500 мл) 1-2 раза в неделю; привычно пьющие — употребляющие 300-500 мл водки (максимум 500 мл и более) 2-3 раза в неделю [6].

Астенический синдром диагностировался на основании жалоб на усталость длительностью более месяца [41].

Гиподинамия диагностировалась при наличии у пациента  $\leq 3$  часов интенсивной физической активности в неделю [377].

## 2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ Stata (версия 14.0). Сравнительный анализ проводили между пациентами с ЛИГБ и без ЛИГБ, мужчинами и женщинами с ЛИГБ и без ЛИГБ, пациентами с мигренью и ГБН с ЛИГБ и без ЛИГБ. Для описания количественных переменных использовались средние значения, а для качественных — проценты (долевое

отношение). Для выявления статистических различий между группой пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ использовался однофакторный анализ с применением соответствующих статистических критериев. Рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Критерий хи-квадрат Пирсона применялся для сравнения качественных переменных между группами пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ. Для оценки количественных параметров использовался тест Шапиро-Вилка (когда количество исследуемых было меньше 50) или тест Колмагорова-Смирнова (когда количество исследуемых было больше 50). При вычислении критерия хи-квадрата, если ожидаемое число, по крайней мере в одной ячейке, было меньше 10, применялась поправка Йейтса, что уменьшало вероятность ошибки первого типа (выявление различий при их отсутствии). Дополнительно, если ожидаемое число в одной ячейке и более было меньше 5, то использовался точный критерий Фишера.

Непарный t-критерий и критерий хи-квадрат использовался для выявления достоверной разницы между частотой триггерных и вероятных факторов риска между пациентами с ЛИГБ и без нее. Различия считались достоверными, если наблюдаемое значение двухстороннего критерия, было меньше уровня значимости, равного 0,05.

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ в совокупности (при прочих равных условиях), применялся множественный регрессионный анализ (логит-регрессия). Данные факторы оценивались у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ. Переменные, имеющие статистическую значимость ( $p < 0,05$ ;  $ОШ > 1$ ) были включены в многофакторные модели для оценки их независимой значимости после коррекции на наличие всех других переменных.

Тест Хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера проводился для сравнения качественных переменных в зависимости от размеров группы. Т-тест Стьюдента и критерий суммы рангов Вилкоксона применялись для непрерывных переменных.

## **2.6 Этические вопросы**

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено медицинским этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 21 мая 2021 года). Всем участникам исследования была разъяснена цель исследования, ими было подписано письменное информированное согласие.

### Глава 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли в сравнении с контрольной группой

#### 3.1.1 Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью

Демографические характеристики пациентов в группе ЛИГБ и без ЛИГБ представлены в таблице 1. Средний возраст в обеих группах статистически значимо не отличался ( $p = 0,9$ ), как и возрастной диапазон, и соотношение мужчин и женщин ( $p = 0,1$ ).

Пациенты с ЛИГБ чаще обращались из других регионов 19 человек (11,1 %) в группе ЛИГБ и 9 человек (5,2 %) в группе без ЛИГБ ( $p = 0,045$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,0-5,2). Пациенты без ЛИГБ чаще, чем пациенты с ЛИГБ, проживали в г. Екатеринбурге (117 человек (67,6 %) и 88 (51,5 %) соответственно ( $p = 0,002$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,8). Пациенты с ЛИГБ чаще, чем в контрольной группе имели семейное положение «разведен»: 20 (11,7 %) и 5 (2,9 %) соответственно ( $p = 0,002$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,6-12,2). Уровень образования и трудовой статус у пациентов обеих групп достоверно не отличался.

Характеристика клинических диагнозов согласно МКГБ-3 у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ представлена на рисунке 6.

Хроническая мигрень являлась лидирующим диагнозом в группе пациентов с ЛИГБ и составила 53,2 % ( $p < 0,001$ ; ОШ 5,9; 95 % ДИ 3,6-9,8). При этом эпизодическая мигрень превалировала в группе без ЛИГБ (52,6 %,  $p < 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,2-0,4). Эпизодическую головная боль напряжения преобладала в группе без ЛИГБ (11 %,  $p < 0,001$ ; ОШ 0,05; 95 % ДИ 0,01-0,4). Комбинация мигрени и головной боли напряжения была выявлена у 14,8 % пациентов; статистически значимых различий в группе ЛИГБ и без ЛИГБ не выявлено.

Таблица 1 — Демографические характеристики пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n=171), 100%	Без ЛИГБ (n=173), 100%	P, ОШ, 95 %ДИ
Женщины	140 (81,9 %)	129 (74,6 %)	0,1
Средний возраст	43,3	41,4	0,9
Возрастной интервал	18-84	18-83	
Город проживания			
Екатеринбург	88 (51,5 %)	117 (67,6 %)	0,002, 0,5; 0,3-0,8
Другие города Уральского региона	62 (36,3 %)	47 (27,2 %)	0,07
Города других регионов	19 (11,1 %)	9 (5,2 %)	0,04, 2,3; 1,0-5,2
Семейный статус			
В браке	108 (63,2 %)	124 (71,7 %)	0,09
Не в браке	63 (36,8 %)	48 (27,7 %)	0,07
Холост / не замужем (никогда не состоял в браке)	35 (20,5 %)	38 (22,0 %)	0,7
Разведен(а)	20 (11,7 %)	5 (2,9 %)	0,002, 4,5; 1,6-12,2
Вдовец (вдова)	8 (4,7 %)	6 (3,5 %)	0,6
Уровень образования			
Начальное (основное общее)	8 (4,7 %)	7 (4,0 %)	0,8
Среднее + среднее профессиональное	51 (29,8 %)	39 (22,5 %)	0,1
Высшее + неоконченное высшее	112 (65,5 %)	128 (74,0 %)	0,09
Трудовой статус			
Студент в настоящее время	6 (3,5 %)	4 (2,3 %)	0,5
Работает в настоящее время	130 (76,0 %)	131 (75,7 %)	0,9
Не работает	41 (24,0 %)	42 (24,3 %)	0,9
Пенсионер	18 (10,5 %)	21 (12,1 %)	0,6



Рисунок 6 — Клинические диагнозы головной боли у больных с ЛИГБ в сравнении с пациентами без ЛИГБ (\*  $p < 0,001$ )

### 3.1.2 Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью

Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ при сравнительном анализе клинических характеристик головной боли представлены в таблице 2. Значимые клинические характеристики головных болей, ассоциированные с ЛИГБ, у пациентов основной группы представлены на рисунке 7. Средний возраст начала головной боли не отличался в обеих группах и составил 19,5 года в основной группе и 23,3 года в контрольной ( $p = 0,9$ ). Средняя продолжительность головной боли с момента ее возникновения в группе ЛИГБ соответствовала 25,4 года, без ЛИГБ 19,6 года ( $p = 0,8$ ).

Пациенты с ЛИГБ чаще, чем в контрольной группе, имели длительность существования головной боли с частотой более 15 дней в месяц на протяжении от 3-6 месяцев (21,6 % и 6,4 %,  $p < 0,001$ , ОШ 4,1; 95 % ДИ 2,0-8,3) и более 3 лет (17,0 % и 4,6 %,  $p < 0,001$ , ОШ 4,2; 95 % ДИ 1,9-9,5). Пациенты с ЛИГБ чаще, чем

пациенты без ЛИГБ отмечали учащение головных болей за 3-6 месяцев до обращения на консультацию (85,4 % пациенты с ЛИГБ, 73,4 % пациенты без ЛИГБ,  $p = 0,006$ ; ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,2-3,6).

При оценке частоты головных болей за последние 3 месяца были выявлены следующие особенности. Пациенты без ЛИГБ чаще, чем пациенты с ЛИГБ имели головные боли с частотой 1-2 дня в месяц (11,0 % и 0 %,  $p < 0,001$ ), 1 день в неделю (11,6 % и 0 %,  $p < 0,001$ ) и 2 дня в неделю (17,9 % и 5,8 %,  $p = 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,6). Пациенты с ЛИГБ чаще, чем пациенты без ЛИГБ отмечали частоту головных болей 4 дня в неделю (24,0 % и 9,2 %,  $p < 0,001$ , ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,7-5,8) и 5-6 дней в неделю (28,1 % и 16,2 %,  $p = 0,008$ ; ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,7-5,8). Среди пациентов с ЛИГБ чаще, чем среди пациентов без ЛИГБ длительность головных болей больше 15 дней в месяц сохранялась более 3 месяцев (21,6 % и 6,4 % соответственно,  $p < 0,001$ , ОШ 4,1; 95 % ДИ 2,0-8,3) и более 3 лет (17,0 % и 4,6 % соответственно,  $p < 0,01$ ; ОШ 4,2; 95 % ДИ 1,9-9,5). За 3 месяца до обращения за консультацией у пациентов с ЛИГБ чаще, чем у пациентов без ЛИГБ встречалось 2 типа головной боли (59,1 % и 44,5 %,  $p = 0,007$ ; ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,2-2,8). Ночные головные боли чаще встречались у пациентов с ЛИГБ, чем в контрольной группе (69,0 % и 37 % соответственно;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,8; 95 % ДИ 2,4-5,9).

При оценке влияния головной боли на повседневную активность с применением НГТ-6, пациенты основной группы чаще, чем пациенты контрольной группы, набирали баллы, соответствующие серьезному воздействию головной боли на повседневную активность: 76,6 % в основной группе и 53,2 % в контрольной группе ( $p < 0,001$ ; ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,8-4,6).

Тяжелая (выраженная) аллодиния значительно чаще выявлялась в группе пациентов с ЛИГБ, чем в контрольной группе: 4,1 % пациентов в группе ЛИГБ ( $p = 0,007$ ).

Таблица 2 — Клинические характеристики головной боли у пациентов  
с ЛИГБ и без ЛИГБ

Клинические характеристики	ЛИГБ (n=171), 100%	Без ЛИГБ (n=173), 100%	P, ОШ, 95 %ДИ
Средний возраст начала головной боли	19,5	23,3	0,9
Средняя продолжительность головной боли с момента ее возникновения (годы)	25,4	19,6	0,8
Длительность существования головных болей с частотой более 15 дней в месяц			
менее 3 месяцев	15 (8,8 %)	20 (11,6 %)	0,4
3-6 месяцев	37 (21,6 %)	11 (6,4 %)	< 0,001, 4,1; 2,0-8,3
6-12 месяцев	19 (11,1 %)	18 (10,4 %)	0,8
12-24 месяца	10 (5,8 %)	12 (6,9 %)	0,7
24-36 месяцев	12 (7,0 %)	8 (4,6 %)	0,3
больше 36 месяцев (более 3 лет)	29 (17,0 %)	8 (4,6 %)	< 0,001, 4,2; 1,9-9,5
Частота головной боли			
Учащение головной боли за 3-6 месяцев перед консультацией	146 (85,4 %)	127 (73,4 %)	0,006, 2,1; 1,2-3,6
Частота головной боли за 3 месяца перед консультацией			
1-2 дня в месяц	0 (0 %)	19 (11,0 %)	< 0,001
1 день в неделю	0 (0 %)	20 (11,6 %)	< 0,001
2 дня в неделю	10 (5,8 %)	31 (17,9 %)	0,001, 0,3; 0,1-0,6
3 дня в неделю	34 (19,9 %)	32 (18,5 %)	0,7
4 дня в неделю	41 (24,0 %)	16 (9,2 %)	< 0,001, 3,1; 1,7-5,8
5-6 дней в неделю	48 (28,1 %)	28 (16,2 %)	0,008, 2,0; 1,2-3,4
Ежедневно	38 (22,2 %)	27 (15,6 %)	0,1
Количество типов головной боли за 3 месяца			
1 тип	68 (39,8 %)	95 (54,9 %)	0,005, 0,5; 0,4-0,8
2 типа *	101 (59,1 %)	77 (44,5 %)	0,007, 1,8; 1,2-2,8
Ночные головные боли	118 (69,0 %)	64 (37,0 %)	< 0,001, 3,8; 2,4-5,9

Индекс влияние головной боли на повседневную активность (НПТ-6)			
≤ 49 (незначительное влияние или отсутствие влияния)	9 (5,3 %)	23 (13,3 %)	0,01; 0,4; 0,2-0,8
50-59 (существенное воздействие)	31 (18,1 %)	58 (33,5 %)	0,001; 0,4; 0,3-0,7
≥ 60 (серьезное воздействие)	131 (76,6 %)	92 (53,2 %)	< 0,001; 2,9; 1,8-4,6
Шкала аллодинии			
Нет (0-2)	139 (81,3 %)	158 (91,3 %)	0,007; 0,4; 0,2-0,8
Легкая (3-5)	20 (11,7 %)	10 (5,8 %)	0,052
Умеренная/средняя (6-8)	5 (2,9 %)	5 (2,9 %)	0,9
Тяжелая/ выраженная (9 и более)	7 (4,1 %)	0 (0 %)	0,007
Средний балл по шкале аллодинии	1,4	0,6	0,7
Средний балл по шкале аллодинии при хронических болях	1,3	0,6	0,7

Примечание: \* — комбинация мигрени и ГБН.

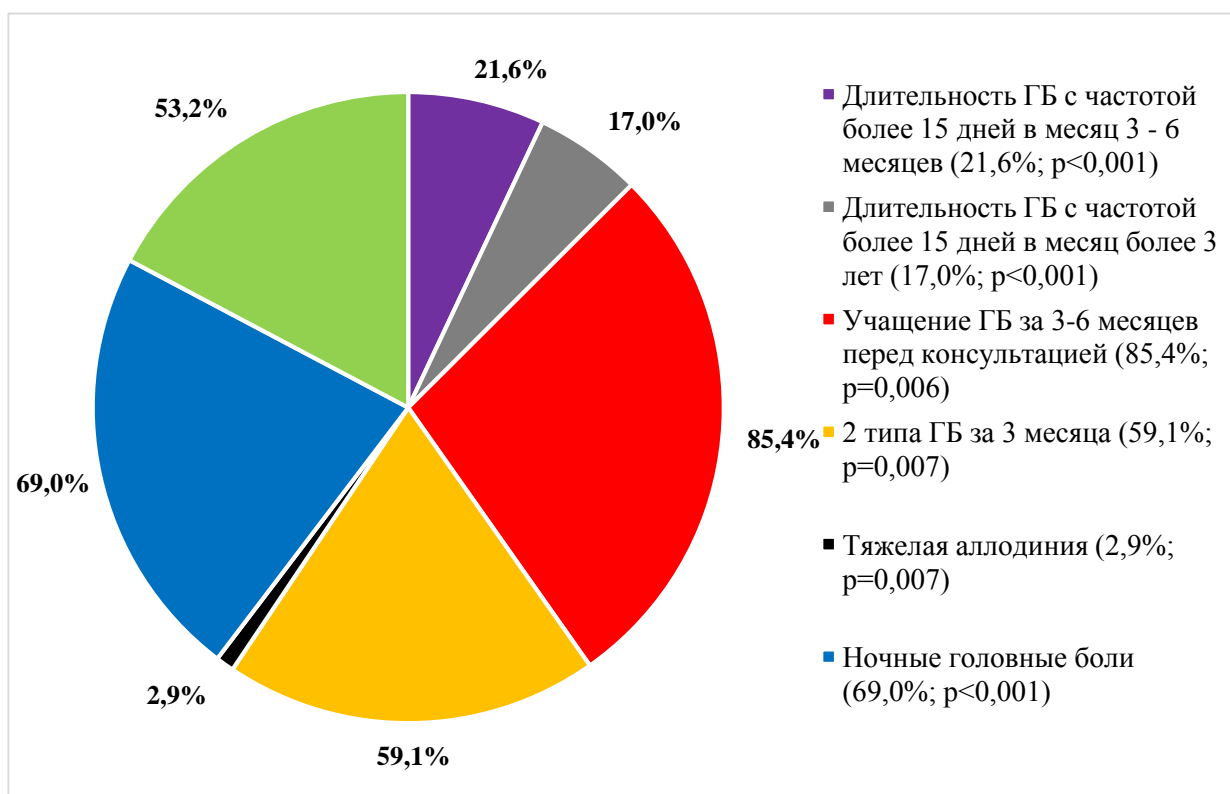


Рисунок 7 — Значимые клинические характеристики головных болей, ассоциированные с ЛИГБ

Лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в центре головной боли «Европа-Азия» представлены в таблице 3. Пациенты в группе ЛИГБ чаще использовали триптаны для купирования острого приступа головной боли (36,8 % в группе ЛИГБ, 26,6 % в контрольной группе;  $p = 0,04$ ; ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,02-2,6). Пациенты в группе ЛИГБ чаще имели частоту приема любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли 3 дня в неделю и более ( $p < 0,001$ ) и имели продолжительность приема обезболивающих  $\geq 15$  дней в месяц на протяжении от 3-4 месяцев ( $p < 0,001$ ; ОШ 24,4; 95 % ДИ 5,8-103,0) и более. Число доз обезболивающих препаратов день равное 2 и более чаще встречалось среди пациентов с ЛИГБ, чем в контрольной группе: 57,9 % и 29,5 % соответственно ( $p = 0,001$ ; ОШ 3,3; 95 % ДИ 2,1-5,1). 57,3 % пациентов основной группы принимали любые обезболивающие препараты для купирования головной боли ночью, в отличие от контрольной группы — 22,5 % ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,9-7,4). Пациенты с ЛИГБ чаще, чем пациенты без ЛИГБ принимали любые обезболивающие препараты при слабой головной боли (43,3 % и 19,1 % соответственно;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,2; 95 % ДИ 2,0-5,3).

Таблица 3 — Используемые лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в специализированном центре лечения головных болей

Характеристики	ЛИГБ (n = 171), 100 %	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %	P, ОШ, 95 % ДИ
Обезболивающие			
НПВС	147 (86,0 %)	140 (80,9 %)	0,2
Триптаны	63 (36,8 %)	46 (26,6 %)	0,04, 1,6; 1,02-2,6
НПВС и триптаны	39 (22,8 %)	31 (17,9 %)	0,3
Частота приема обезболивающих			
меньше трех дней в месяц	0 (0 %)	63 (36,4 %)	$< 0.001$
1 раз в неделю	0 (0 %)	32 (18,5 %)	$< 0.001$

Продолжение таблицы 3

2 раза в неделю	12 (7,0 %)	39 (22,5 %)	< 0.001 0,3; 0,1-0,5
3 раза в неделю	61 (35,7 %)	13 (7,5 %)	< 0.001, 6,9; 3,6-13,0
более 15 дней в месяц	66 (38,6 %)	9 (5,2 %)	< 0.001, 11,5; 5,5-24,0
ежедневно	32 (18,7 %)	0 (0 %)	< 0.001
не принимает	0 (0 %)	17 (9,8 %)	< 0.001
Продолжительность приема обезболивающих $\geq 15$ дней в месяц			
1-2 месяца	19 (11,1 %)	10 (5,8 %)	0,08
3-4 месяца	38 (22,2 %)	2 (1,2 %)	< 0.001, 24,4; 5,8-103,1
6 месяцев	22 (12,9 %)	4 (2,3 %)	< 0.001, 6,2; 2,1-18,5
1 год	16 (9,4 %)	4 (2,3 %)	0,005, 4,4; 1,4-13,3
1-2 года	8 (4,7 %)	1 (0,6 %)	0,02, 5,4; 1,0-68,2
> 2 лет	21 (12,3 %)	0 (0 %)	< 0.001
3 года	10 (5,8 %)	0 (0 %)	0.001
> 3 лет	28 (16,4 %)	1 (0,6 %)	< 0.001, 33,7; 4,5-250,6
Число доз обезболивающих препаратов в день			
1 доза в день	72 (42,1 %)	105 (60,7 %)	0.001, 0.5; 0.3-0.7
$\geq 2$ дозы в день	99 (57,9 %)	51 (29,5 %)	0,001, 3,3; 2,1-5,1
Эффект от обезболивающих			
Низкий	42 (24,6 %)	27 (15,6 %)	0,4
Нет эффекта	28 (16,4 %)	19 (11,0 %)	0,1
Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	98 (57,3 %)	39 (22,5 %)	< 0.001, 4,6; 2,9-7,4
Прием любых обезболивающих препаратов при слабой головной боли	74 (43,3 %)	33 (19,1 %)	< 0,001 3,2; 2,0-5,3

### **3.1.3 Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью**

Коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ представлены в таблице 4. Проведена оценка сопутствующих болевых синдромов, нарушений сна, психиатрических расстройств и других заболеваний, представленных в таблице. Значимые факторы, ассоциированные с ЛИГБ, представлены на рисунке 8. Пациенты с ЛИГБ значительно чаще, чем пациенты контрольной группы, имели такие сопутствующие заболевания, как тазовая боль (4,7 % и 0 % соответственно;  $p = 0,004$ ), хроническая инсомния (60,2 % и 47,4 % соответственно;  $p = 0,02$ ; ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1-2,6); синдром беспокойных ног (37,4 % и 22,0 % соответственно;  $p = 0,002$ ; ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,3-3,4) и субъективный когнитивный дефицит (76,0 % и 53,2 % соответственно;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,8-4,8). По данным логистического регрессионного анализа была дополнительно подтверждена значимости таких факторов, как наличие остеохондроза позвоночника ( $p < 0,01$ ; 0,79; 95 % ДИ 0,232-2,69; 0,563; 95 % ДИ 0,324-0,979) и субъективного когнитивного дефицита ( $p < 0,01$ ; 2,96; 95 % ДИ 1,63-5,37; 2,85; 1,65-4,92).

Таблица 4 — Коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ

Коморбидные заболевания	ЛИГБ (n=171), 100%	Без ЛИГБ (n=173), 100%	Р, ОШ, 95 %ДИ	Логистический регрессионный анализ (экспоненциальные коэф-ты; 95% ДИ) all	Логистический регрессионный анализ (экспоненциальные коэф-ты; 95% ДИ) step
Боли другой локализации					
Множественные болевые синдромы (сочетание боли в двух и более локализациях)	52 (30,4 %)	120 (69,4 %)	< 0.001, 0,2; 0,1-0,3		
Остеохондроз позвоночника	99 (57,9 %)	112 (64,7 %)	0,2	0,79 [0,232 – 2,69]	0,563*** [0,324–0,979]
Дорсалгия	70 (40,9 %)	79 (47,7 %)	0,4	0,856 [0,357–2,05]	
Цервикалгия	65 (38,0 %)	75 (43,4 %)	0,3	0,872 [0,367–2,07]	
Суставы	36 (21,1 %)	40 (23,1 %)	0,6	0,992 [0,449–2,19]	
Ревматоидный артрит	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)	0,6	1,13 [0,0519–24,5]	
Остеоартрит	12 (7,0 %)	13 (7,5 %)	0,9	0,287* [0,0793–1,04]	0,323** [0,105–0,996]
Тазовая боль	8 (4,7 %)	0 (0 %)	0,004		
ЧМТ в анамнезе	55 (32,2 %)	48 (27,7 %)	0,4	1,22 [0,654–2,28]	
Синдром раздраженного кишечника	82 (48,0 %)	82 (47,4 %)	0,9	0,642 [0,256–1,61]	
Боль, связанная с заболеванием желудочно-кишечного тракта	82 (48,0 %)	82 (47,4 %)	0,9	0,844 [0,528–1,35]	

Нарушения сна					
Хроническая инсомния	103 (60,2 %)	82 (47,4 %)	0,02, 1,7; 1,1-2,6	0,949 [0,46–1,96]	
Синдром беспокойных ног	64 (37,4 %)	38 (22,0 %)	0,002, 2,1; 1,3-3,4	1,93* [0,921–4,05]	1,66* [0,926–2,96]
Синдром обструктивного апноэ сна	23 (13,4)	24 (13,9)	0,9	0,769 [0,322–1,84]	
Дневная сонливость (Эпвортская шкала сонливости)					
Умеренная дневная сонливость	20 (11,7 %)	15 (8,6 %)	0,6		
Сильная дневная сонливость	35 (20,5 %)	37 (21,4 %)	0,9		
Выраженная дневная сонливость	18 (10,5 %)	7 (4,0 %)	0,2		
Психиатрические заболевания					
Стресс перед учащением головной боли	95 (55,6 %)	94 (54,3 %)	0,8		
Генерализованное тревожное расстройство	70 (40,9 %)	71 (41,0 %)	0,9	0,746 [0,374–1,49]	
Тревожно-депрессивное расстройство	41 (24,0 %)	38 (22,0 %)	0,7	0,736 [0,316–1,71]	
Депрессивное расстройство	11 (6,4 %)	11 (6,4 %)	0,9	0,918 [0,263–3,21]	
Паническое расстройство	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	0,9	2,7 [0,253–28,8]	

Биполярное расстройство	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0.3		
Другие заболевания					
Субъективный когнитивный дефицит	130 (76,0 %)	92 (53,2 %)	< 0,001 2,8 1,8-4,8	2,96*** [1,63–5,37]	2,85*** [1,65–4,92]
Астенический синдром	156 (91,2 %)	152 (87,9 %)	0,3	1,07 [0,441–2,59]	
Гиподинамия	62 (36,3 %)	62 (35,8 %)	0.9	1 [0,548–1,83]	
Ишемическая болезнь сердца	6 (3,5 %)	2 (1,2 %)	0,2		
Инфаркт миокарда	6 (3,5 %)	0 (0 %)	0,01		
Артериальная гипертензия	52 (30,4 %)	55 (31,8 %)	0,8	0,695 [0,344–1,41]	
Индекс массы тела < 25 кг/м <sup>2</sup>	108 (63,2 %)	115 (66,5 %)	0,5		
Индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup>	63 (36,8 %)	58 (33,5 %)	0,5		
Индекс массы тела 25 — 30 кг/м <sup>2</sup>	43 (25,1 %)	43 (24,9 %)	0,9		
Индекс массы тела > 30 кг/м <sup>2</sup>	20 (11,7 %)	15 (8,7 %)	0,4		
Перенесенный COVID-19	69 (40,4 %)	88 (50,9 %)	0,05, 0,7; 0,4-1,0		

Примечание: \* —  $p < 0.1$ , \*\* —  $p < 0.05$ , \*\*\* —  $p < 0.01$ .

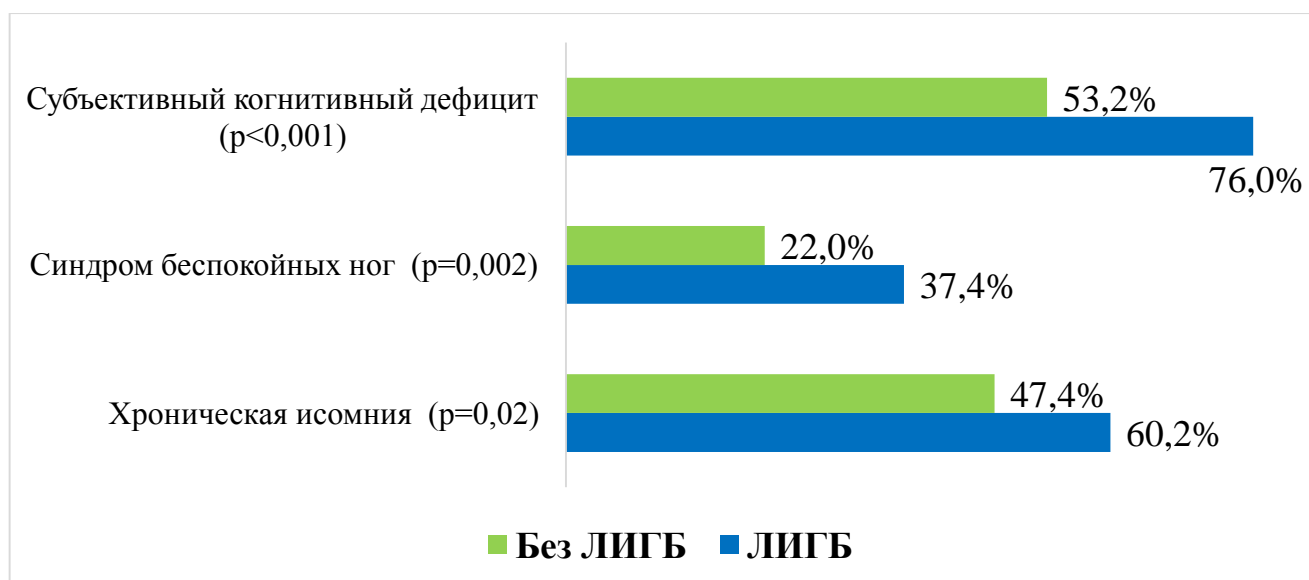


Рисунок 8 — Значимые факторы, ассоциированные с ЛИГБ ( $p < 0,05$ )

Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью ( $n = 98$ ) был ассоциирован с хронической инсомнией (77 (65,3 %) имели инсомнию, 41 пациент (34,7 %) не имели инсомнию) и с ночными головными болями ( $n = 118$ ) (96 пациентов (98,0 %) принимающих обезболивающие ночью имели ночные головные боли, в то время как 2 пациента (2,0 %) принимающих обезболивающие ночью и не имеющие ночные головные боли,  $p < 0,001$ , ОШ 3,5, 95 % 2,1-6,0).

Субъективный когнитивный дефицит у пациентов с ЛИГБ ( $n = 130$ ) был ассоциирован с хронической инсомнией (инсомния выявлена у 84 пациентов (64,6 %), у 46 (35,4 %) инсомния отсутствовала ( $p < 0,001$ , ОШ 3,3, 95 % ДИ 2,0-5,5) и с приемом  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли (фактор выявлен у 77 пациентов (59,2 %), менее двух доз обезболивающих в сутки принимали 53 пациента (40,8 %) ( $p = 0,003$ , ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,3-3,5).

### **3.1.4 Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой**

Анализ зависимости по Лидскому опроснику зависимости (ЛОЗ) у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ представлен в таблице 5. Среднее количество баллов по ЛОЗ у пациентов с ЛИГБ было значительно выше, чем в контрольной группе (8,2 и 2,9 соответственно,  $p = 0,004$ , ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,1-11,5). Наличие зависимости при опросе значительно чаще выявлялось у пациентов с ЛИГБ (95,3 %), чем без ЛИГБ (69,4 %) ( $p < 0,001$ ; ОШ 9,0; 95 % ДИ 4,1-19,6). Отсутствие зависимости при опросе в группе ЛИГБ (4,7 %) встречалось значительно реже, чем в группе без ЛИГБ (30,6 %) ( $p < 0,001$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,05-0,2). Процент пациентов с умеренной и выраженной зависимостью был выше в группе ЛИГБ, чем в контрольной группе. В группе ЛИГБ доля пациентов с умеренной зависимостью составила 24 %, без ЛИГБ 4,6 % ( $p < 0,001$ ; ОШ 6,5; 95 % ДИ 3,0-14,3), а с выраженной зависимостью в группе ЛИГБ 4,7 %, без ЛИГБ 0 % ( $p = 0,004$ ).

Анализ других зависимостей (курение, алкоголизм, прием транквилизаторов и кофеина) у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли, а также оценки уровня центральной сенситизации представлены в таблице 6. Пациенты в группе ЛИГБ чаще, чем в контрольной группе принимали транквилизаторы (17,0 % и 6,9 % соответственно;  $p = 0,004$ ; ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,4-5,6), курили (26,9 % и 17,9 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,0-2,8) и имели была по шкале центральной сенситизации соответствующие выраженной центральной сенситизации (11,7 % и 5,2 % соответственно;  $p < 0,03$ ; ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1-5,5).

Таблица 5 — Анализ зависимости с использованием Лидского опросника зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли

Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ	ЛИГБ (n = 171), %	Без ЛИГБ (n = 173), %	P, ОШ, 95 % ДИ
Среднее количество баллов	8,2	2,9	0,004 2,9; 1,1-11,5
Диапазон баллов	0-27	0-19	
Нет зависимости	8 (4,7 %)	53 (30,6 %)	< 0.001 0,1; 0,05-0,2
Есть зависимость	163 (95,3 %)	120 (69,4 %)	< 0.001 9,0; 4,1-19,6
Легкая зависимость (1-10 баллов)	114 (66,7 %)	112 (64,7 %)	0,7
Умеренная зависимость (10-20 баллов)	41 (24,0 %)	8 (4,6 %)	< 0.001 6,5; 3,0-14,3
Выраженная зависимость (21-30 баллов)	8 (4,7 %)	0 (0 %)	0,004

Таблица 6 — Анализ других зависимостей у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли

Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ	ЛИГБ (n=171), %	Без ЛИГБ (n=173), %	P, ОШ, 95 % ДИ
Прием транквилизаторов	29 (17,0 %)	12 (6,9 %)	0,004 2,7; 1,4-5,6
Курение	46 (26,9 %)	31 (17,9 %)	0,04 1,7; 1,0-2,8
Избыточное употребление кофе	4 (2,3 %)	8 (4,6 %)	0,2
Среднее количество чашек кофе в день	0,8	0,9	0,9
Избыточное употребление чая	27 (15,8 %)	29 (16,8 %)	0,8
Среднее количество чашек чая в день	2,4	2,4	0,9

Оценка уровня употребления алкоголя			
Абстиненты — почти не употребляющие спиртные напитки, или употребляющие в незначительном количестве (до 100 мл вина 2-3 раза в год)	105 (61,4 %)	108 (62,4 %)	0,8
Случайно пьющие — употребляющие обычно 50-150 мл водки (максимум 250 мл) от нескольких раз в году до нескольких раз в месяц	57 (33,3 %)	55 (31,8 %)	0,8
Умеренно пьющие — употребляющие по 100-150 мл (максимум 300-400 мл) спиртных напитков 1-4 раза в месяц	9 (5,3 %)	10 (5,8 %)	0,8
Систематически пьющие — употребляющие 200-300 мл водки (максимум 500 мл) 1-2 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Привычно пьющие — употребляющие 300-500 мл водки (максимум 500 мл и более) 2-3 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Шкала центральной сенситизации			
Умеренная (40-49)	36 (21,1 %)	33 (19,1 %)	0,6
Выраженная (50-59)	20 (11,7 %)	9 (5,2 %)	0,03 2,4; 1,1-5,5

Факторы, ассоциированные с ЛИГБ, выявленные при анализе демографических, клинических и коморбидных факторов в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении с равной по полу и возрасту группой контроля без ЛИГБ представлены на рисунке 9.

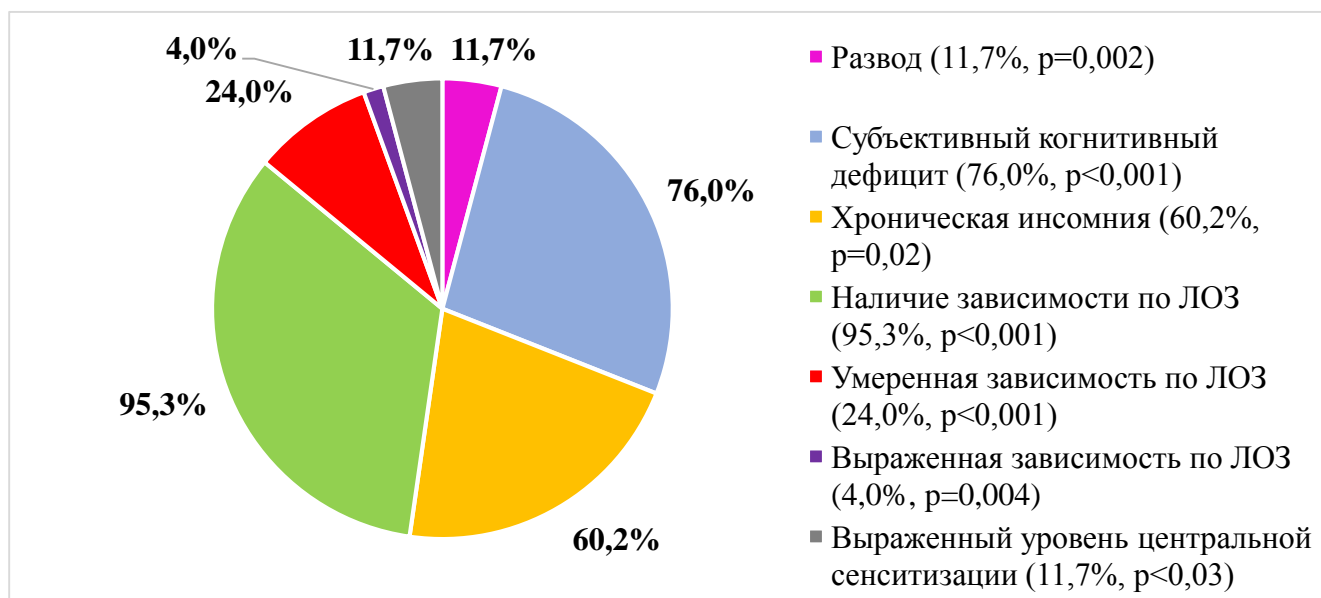


Рисунок 9 — Новые факторы, ассоциированные с ЛИГБ, выявленные при анализе демографических, клинических и коморбидных факторов в группе пациентов с ЛИГБ в сравнении с равной по полу и возрасту группой контроля без ЛИГБ

Таким образом, при анализе демографических, клинических и коморбидных факторов впервые выявлены новые факторы, ассоциированные с ЛИГБ: хроническая инсомния, синдром беспокойных ног, субъективный когнитивный дефицит, семейное положение «в разводе», наличие ночных головных болей, прием  $\geq 2$  доз обезболивающих в день, использование обезболивающих средств ночью, прием обезболивающих при слабой боли, наличие выраженной центральной сенситизации и тяжелой аллодинии.

### **3.2 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения**

#### **3.2.1 Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения**

Анализ демографических факторов, ассоциированных с ЛИГБ при мигрени и ГБН представлен в таблице 7. Пациенты с ГБН при ЛИГБ чаще, чем пациенты с мигренью при ЛИГБ проживали в других городах Уральского региона (46,7 % и 30,6 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9), имели семейный статус «вдовец/вдова» (11,7 % и 0,9 % соответственно;  $p = 0,001$ ; ОШ 0,07; 95 % ДИ 0,01-0,6) и трудовой статус «пенсионер» (21,7 % и 19,8 % соответственно;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,06-0,5).

Таблица 7 — Демографические характеристики

при сравнении мигрени и головной боли напряжения у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ
	Мигрень (n = 111), %	ГБН (n = 60), %		Мигрень (n = 100), %	ГБН (n = 73), %	
Женщины	95 (85,6 %)	45 (75,0 %)	0,09	80 (80 %)	49 (67,1 %)	0,06
Средний возраст	39,2	50,9	0,5	39,4	44,3	0,7
Возрастной интервал	10-71	18-84		17-71	17-83	
Город проживания						
Екатеринбург	61 (55,0 %)	27 (45,0 %)	0,2	69 (69 %)	48 (65,8 %)	0,7
Другие города Уральского региона	34 (30,6 %)	28 (46,7 %)	0,04 0,5; 0,3-0,9	27 (27 %)	20 (27,4 %)	0,9
Города других регионов	15 (13,5 %)	4 (6,7 %)	0,2	4 (4 %)	5 (6,8 %)	0,4
Семейный статус						
В браке	73 (65,8 %)	35 (58,3 %)	0,3	74 (74 %)	50 (68,5 %)	0,4
Не в браке	38 (34,2 %)	25 (41,7 %)	0,3	25 (25 %)	23 (31,5 %)	0,3
Холост/не замужем (никогда не состоял в браке)	25 (22,5 %)	10 (16,7 %)	0,4	21 (21 %)	17 (23,3 %)	0,7
Разведен(а)	12 (10,8 %)	8 (13,3 %)	0,6	3 (3,0 %)	2 (2,7 %)	0,9

Вдовец (вдова)	1 (0,9 %)	7 (11,7 %)	0,001 0,07; 0,01-0,6	2 (2,0 %)	4 (5,5 %)	0,2
Уровень образования						
Начальное (основное общее)	5 (4,5 %)	3 (5,0 %)	0,8	5 (5 %)	2 (2,7 %)	0,5
Среднее + среднее профессиональное	32 (28,8 %)	19 (31,7 %)	0,7	18 (18,0 %)	21 (28,8 %)	0,09
Высшее + неоконченное высшее	74 (66,7 %)	38 (63,3 %)	0,7	77 (77,0 %)	51 (69,9 %)	0,3
Трудовой статус						
Студент в настоящее время	4 (3,6 %)	2 (3,3 %)	0,9	2 (2 %)	2 (2,7 %)	0,7
Работает в настоящее время	89 (80,2 %)	41 (68,3 %)	0,08	77 (77 %)	54 (74,0 %)	0,6
Не работает	22 (19,8 %)	19 (31,7 %)	0,08	23 (23 %)	19 (26,0 %)	0,6
Пенсионер	22 (19,8 %)	13 (21,7 %)	< 0,001 0,2; 0,06-0,5	9 (9 %)	12 (16,4 %)	0,1

### **3.2.2 Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения**

Клинические характеристики головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и головной боли напряжения представлены в таблице 8. Средний возраст начала головной боли и средняя продолжительность головной боли с момента ее возникновения у пациентов с мигренью и ГБН как в основной, так и в контрольной группе значительно не отличалась. При оценке длительности существования головной боли с частотой более 15 дней в месяц, пациенты с ГБН и ЛИГБ (28,3 %) значительно чаще, чем пациенты с мигренью и ЛИГБ (10,8 %) имели ее продолжительность более 3 лет. В контрольной группе пациенты с мигренью чаще, чем пациенты с ГБН, имели следующую продолжительность головной боли: 3-6 месяцев (12,3 % и 2,0 % соответственно;  $p = 0,006$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,03-0,7) и 24-36 месяцев (9,6 % и 1,0 % соответственно;  $p = 0,008$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,01-0,8).

Частота головной боли за 3 месяца перед первичной консультацией у пациентов с мигренью и ЛИГБ достоверно не отличалась. В контрольной группе пациенты с мигренью чаще, чем пациенты с ГБН имели частоту головных болей 1 день в неделю (16,0 % и 5,5 % соответственно;  $p = 0,03$ ; ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,1-10,3) и 2 дня в неделю (23,0 % и 11,0 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1-5,8). Пациенты с ГБН без ЛИГБ чаще, чем с мигренью без ЛИГБ имели частоту головных болей 4 дня в неделю (15,1 % и 5,0 % соответственно;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,9) и ежедневно (26,0 % и 8,0 % соответственно;  $p = 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,6).

Количество типов головной боли за 3 месяца перед первичной консультацией при мигрени и ГБН с ЛИГБ не имели достоверных различий. В контрольной группе пациенты с ГБН (64,4 %) чаще, чем пациенты с мигренью (48,0 %) имели 1 тип головной боли ( $p = 0,03$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,3-0,95), пациенты с мигренью (52,0 %)

чаще, чем пациенты с ГБН (34,2 %) имели 2 типа головной боли ( $p = 0,02$ ; ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,1-3,9).

Таблица 8 — Клинические характеристики головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и головной боли напряжения

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ
	Мигрень (n=111), %	ГБН (n=60), %		Мигрень (n=100), %	ГБН (n=73), %	
Средний возраст начала головной боли	15,8	26,5	0,2	19,9	25,9	0,3
Средняя продолжительность головной боли с момента ее возникновения (годы)	24,6	27,1	0,8	18,5	21,3	0,7
Длительность существования головных болей с частотой более 15 дней в месяц						
менее 3 месяцев	12 (10,8%)	3 (5,0%)	0,2	9 (9,0%)	11 (15,1%)	0,2
3 — 6 месяцев	27 (24,3%)	10 (16,7%)	0,2	2 (2,0%)	9 (12,3%)	0,006 0,2 0,03- 0,7
6 — 12 месяцев	12 (10,8 %)	7 (11,7 %)	0,9	9 (9,0 %)	9 (12,3%)	0,5
12-24 месяца	12 (10,8 %)	8 (13,3 %)	0,6	7 (7,0 %)	5 (6,8%)	0,9
24-36 месяцев	9 (8,1 %)	3 (5,0 %)	0,5	1 (1,0%)	7 (9,6%)	0,008 0,1; 0,01- 0,8
больше 36 месяцев (более 3 лет)	12 (10,8%)	17 (28,3%)	0,004 0,3; 0,1-0,7	3 (3,0 %)	5 (6,8%)	0,2
Частота головной боли						
Учащение головной боли за 3-6 месяцев перед консультацией	99 (89,2%)	47 (78,3%)	0,06	78 (78,0%)	49 (67,1%)	0,1

Частота головной боли за 3 месяца перед консультацией						
1-2 дня в месяц	0 (0 %)	0 (0 %)	-	14 (14,0%)	5 (6,8%)	0,1
1 день в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	16 (16,0%)	4 (5,5%)	0,03 3,3; 1,1- 10,3
2 дня в неделю	6 (5,4 %)	4 (6,7%)	0,7	23 (23,0%)	8 (11,0%)	0,04 2,4; 1,1-5,8
3 дня в неделю	24 (21,6%)	10 (16,7%)	0,4	21 (21,0%)	11 (15,1%)	0,3
4 дня в неделю	30 (27,0%)	11 (18,3%)	0,2	5 (5,0%)	11 (15,1%)	0,02 0,3; 0,1-0,9
5-6 дней в неделю	29 (26,1%)	19 (31,7%)	0,4	13 (13,0%)	15 (20,5%)	0,2
Ежедневно	22 (19,8 %)	16 (26,7 %)	0,3	8 (8,0%)	19 (26,0%)	0,001 0,3; 0,1-0,6
Количество типов головной боли за 3 месяца						
1 тип	48 (43,2%)	20 (33,3%)	0,2	48 (48,0%)	47 (64,4%)	0,03 0,5; 0,3- 0,95
2 типа *	63 (56,8%)	38 (20,5%)	0,4	52 (52,0%)	25 (34,2%)	0,02 2,1; 1,1-3,9
Ночные головные боли	79 (71,2%)	39 (65,0%)	0,4	41 (41,0%)	23 (31,5%)	0,2
Индекс влияние головной боли на повседневную активность (НІТ-6)						
≤ 49 (незначительное влияние или отсутствие влияния)	6 (5,4%)	3 (5,0%)	0,9	11 (11%)	12 (16,4%)	0,3
50-59 (существенное воздействие)	16 (14,4%)	15 (25,0%)	0,09	33 (33%)	25 (34,2%)	0,9
≥ 60 (серьезное воздействие)	89 (80,2%)	42 (70,0%)	0,1	56 (56%)	36 (49,3%)	0,4

Шкала аллодинии						
Нет (0-2)	85 (76,6%)	54 (90,0%)	0,03 0,4; 0,1-0,9	86 (86,0 %)	72 (98,6%)	0,004 0,09; 0,01- 0,7
Легкая (3-5)	17 (15,3%)	3 (5,0%)	0,045 3,4; 0,96- 12,2	9 (9,0 %)	1 (1,4%)	0,07
Умеренная/средняя (6-8)	3 (2,7%)	2 (3,3%)	0,8	5 (5,0 %)	0 (0%)	0,1
Тяжелая/ выраженная (9 и более)	6 (5,4%)	1 (1,7%)	0,2	0 (0%)	0 (0%)	-
Средний балл по шкале аллодинии	1,7	0,8	0,1	1,0	0,2	0,1
Средний балл по шкале аллодинии при хронических болях	1,6	0,8	0,1	1,0	0,2	0,1

Примечание: \* — комбинация мигрени и ГБН.

Лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в центре головной боли «Европа-Азия» при мигрени и головной боли напряжения представлены в таблице 9. Значимые факторы, ассоциированные с ЛИГБ, выявленные при оценке профиля обезболивания представлены на рисунке 10. Среди пациентов основной группы пациенты с ГБН чаще, чем пациенты с мигренью принимали НПВС (80,0 % и 45,0 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,4), пациенты с мигренью чаще, чем пациенты с ГБН использовали триптаны (34,2 % и 1,7 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 30,7; 95 % ДИ 4,1-230,4). В группе ЛИГБ пациенты с мигренью (49,5 %) чаще, чем с ГБН (28,3 %) использовали препараты для купирования приступа головной боли 1 раз в день ( $p = 0,007$ ; ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,3-4,9). В то время, как в контрольной группе пациенты с ГБН (69,9 %) чаще, чем пациенты с мигренью (54,0 %) использовали препараты для купирования приступа головной боли с той же частотой. Пациенты с ГБН при ЛИГБ чаще, чем с мигренью при ЛИГБ отмечали отсутствие эффекта от

обезболивающих (25,0 % и 11,7 % соответственно;  $p = 0,03$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9). В контрольной группе пациенты с мигренью чаще, чем пациенты с ГБН принимали любые обезболивающие препараты при слабой боли (56,0 % и 38,4 % соответственно;  $p = 0,02$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3-4,3).

Таблица 9 — Лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в центре головной боли «Европа-Азия» при мигрени и головной боли напряжения

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ
	Мигрень (n=111), %	ГБН (n=60), %		Мигрень (n=100), %	ГБН (n=73), %	
Обезболивающие						
НПВС	50 (45,0%)	48 (80,0%)	< 0,001 0,2; 0,1-0,4	75 (75%)	65 (93,2%)	0,02 0,4; 0,7-0,7
Триптаны	38 (34,2%)	1 (1,7%)	< 0,001 30,7; 4,1- 230,4	37 (37%)	9 (12,3%)	< 0,001 4,9 1,9 -9,4
НПВС и триптаны	17 (15,3%)	8 (13,3%)	0,7	37 (37%)	9 (12,3%)	< 0,001 4,9 1,9 -9,4
Частота приема обезболивающих						
меньше трех дней в месяц	0 (0%)	0 (0%)	-	32 (32,0%)	31 (42,5 %)	0,2
1 раз в неделю	0 (0%)	0 (0%)	-	20 (20,0%)	12 (16,4%)	0,6
2 раза в неделю	7 (6,3%)	5 (8,3%)	0,6	24 (24,0%)	15 (20,5%)	0,6
3 раза в неделю	38 (34,2%)	23 (38,3%)	0,6	8 (8,0%)	5 (6,8%)	0,8
более 15 дней в месяц	47 (42,3%)	19 (31,7%)	0,2	6 (6,0%)	3 (4,1%)	0,6
ежедневно	19 (17,1%)	13 (21,7%)	0,5	0 (0%)	0 (0%)	-

Продолжение таблицы 9

не принимает	0 (0%)	0 (0%)	-	10 (10,0%)	7 (9,6%)	0,9
Продолжительность приема обезболивающих $\geq 15$ дней в месяц						
1-2 месяца	13 (11,7%)	6 (10,0%)	0,7	6 (6,0%)	4 (5,5%)	0,9
3-4 месяца	27 (24,3%)	11 (18,3%)	0,4	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0,8
6 месяцев	16 (14,4%)	6 (10,0%)	0,4	2 (2,0%)	2 (2,7%)	0,7
1 год	7 (6,3%)	9 (15,0%)	0,06	3 (3,0%)	1 (1,4%)	0,5
1-2 года	5 (4,5%)	3 (5,0%)	0,8	1 (1,0%)	0 (0%)	0,4
> 2 лет	16 (14,4%)	5 (8,3%)	0,2	0 (0%)	0 (0%)	-
3 года	4 (3,6%)	6 (10,0%)	0,09	0 (0%)	0 (0%)	-
> 3 лет	16 (14,4%)	12 (20,0%)	0,3	1 (1%)	0 (0%)	0,4
Число доз обезболивающих препаратов в день						
1 доза в день	55 (49,5%)	17 (28,3%)	0,007 2,5; 1,3-4,9	54 (54,0%)	51 (69,9%)	0,04 0,5; 0,3-0,9
$\geq 2$ дозы в день	53 (47,7%)	46 (76,7%)	< 0,001 0,3; 0,1-0,6	36 (36,0%)	15 (20,5%)	0,03 2,2; 1,1-4,4
Эффект от обезболивающих						
Низкий	25 (22,5%)	17 (28,3%)	0,4	13 (13,0%)	14 (19,2%)	0,3
Нет эффекта	13 (11,7%)	15 (25,0%)	0,03 0,4; 0,2-0,9	8 (8,0%)	11 (15,1%)	0,1
Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	69 (62,2%)	29 (48,3%)	0,08	23 (23,0%)	16 (21,9%)	0,9
Прием любых обезболивающих препаратов при слабой головной боли	69 (62,2%)	34 (56,7%)	0,5	56 (56,0%)	28 (38,4%)	0,02 2,3; 1,3-4,3

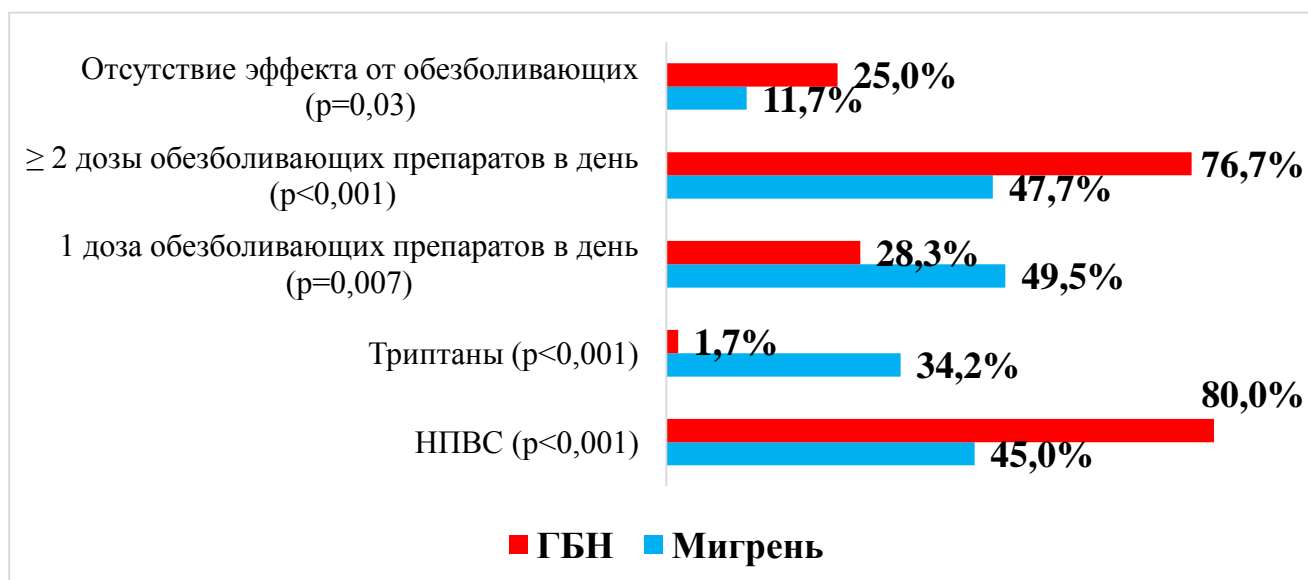


Рисунок 10 — Значимые факторы, ассоциированные с ЛИГБ, выявленные при оценке профиля обезболивания ( $p < 0,05$ )

### 3.2.3 Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью при мигрени и головной боли напряжения

Коморбидные факторы, ассоциированные с ЛИГБ при мигрени и ГБН представлены в таблице 10. Значимые заболевания представлены на рисунке 11. Деформирующий артроз чаще встречался среди пациентов с ГБН при ЛИГБ, чем с мигренью при ЛИГБ: 13,3 % и 3,6 % соответственно;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,8. В этой же группе пациентов преобладали боли, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ): 60,0 % пациентов с ГБН при ЛИГБ и 41,1 % пациентов с мигренью при ЛИГБ;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9. Пациенты с ГБН при ЛИГБ чаще, чем пациенты с мигренью при ЛИГБ имели хроническую инсомнию: 70,0 % и 54,1 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,98. Пациенты с ГБН при ЛИГБ чаще, чем пациенты с мигренью при ЛИГБ испытывали стресс перед учащением головной боли: 66,7 % и 49,5 % соответственно;  $p = 0,03$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,2-0,9. Также, пациенты с ГБН при ЛИГБ чаще, чем пациенты с мигренью при ЛИГБ имели гиподинамию (51,7 % и 27,9 % соответственно;  $p = 0,002$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,7), церебральный атеросклероз (13,3 % и 0,9 % соответственно;  $p = 0,001$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,01-0,5), ишемическую болезнь сердца (10,0 % и 0 %;  $p =$

0,001), инфаркт миокарда (10,0 % и 0 %;  $p = 0,001$ ), метаболический синдром (23,3 % и 8,1 %;  $p = 0,005$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,7), сахарный диабет (8,3 % и 0,9 %;  $p = 0,01$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,01-0,9), ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> (48,3 % и 30,6 %;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9) и  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (21,7 % и 6,3 %;  $p = 0,003$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,7). Пациенты с ГБН чаще, чем пациенты с мигренью имели артериальную гипертензию как в основной группе (53,3 % и 18,0 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,4), так и в контрольной (42,5 % и 24,0 %;  $p = 0,01$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,8).

Таблица 10 — Коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и головной боли напряжения

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n=171), 100%		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n=173), 100%		Р, ОШ, 95 % ДИ
	Мигрень (n=111), %	ГБН (n=60), %		Мигрень (n=100), %	ГБН (n=73), %	
Боли другой локализации						
Множественные болевые синдромы (сочетание боли в двух и более локализациях)	32 (28,8%)	20 (33,3%)	0,5	23 (23,0%)	17 (23,3%)	0,9
Остеохондроз позвоночника	60 (54,1%)	39 (65,0%)	0,2	60 (60,0%)	52 (71,2%)	0,1
Дорсалгия	43 (38,7%)	27 (45,0%)	0,4	40 (40,0%)	39 (53,4%)	0,08
Цервикалгия	37 (33,3%)	28 (46,7%)	0,09	43 (43,0%)	32 (43,8%)	0,9
Суставы	20 (18,0%)	16 (26,7%)	0,2	23 (23,0%)	17 (23,3%)	0,9
Ревматоидный артрит	0 (0%)	2 (3,3%)	0,053	0 (0%)	1 (1,4%)	0,2
Остеоартрит	4 (3,6%)	8 (13,3%)	0,02 0,2; 0,1-0,8	6 (6,0%)	7 (9,6%)	0,4
Тазовая боль	5 (4,5%)	3 (5,0%)	0,9	0(0%)	0(0%)	-
ЧМТ в анамнезе	32 (28,8%)	23 (38,3%)	0,2	25 (25,0%)	23 (31,5%)	0,3

Продолжение таблицы 10

Синдром раздраженного кишечника	10 (9,0%)	8 (13,3%)	0,4	10 (10,0%)	11(%)	0,6
Боль, связанная с заболеванием желудочно-кишечного тракта	46 (41,4%)	36 (60,0%)	0,02 0,5; 0,3-0,9	44(44,0%)	38 (52,1%)	0,3
Нарушения сна						
Хроническая инсомния	60 (54,1%)	42 (70,0%)	0,04 0,5; 0,3-0,98	47 (47,0%)	35 (47,9%)	0,9
Синдром беспокойных ног	5 (4,5%)	5 (8,3%)	0,3	3 (3,0%)	0 (0%)	0,1
Синдром обструктивного апноэ сна	1 (0,9%)	2 (3,3%)	0,2	2 (2,0%)	0(0%)	0,2
Дневная сонливость (Эпвортская шкала сонливости)						
Умеренная дневная сонливость	5 (12,5%)	3 (10,7%)	0,8	3 (12,5%)	1 (4,5%)	0,3
Сильная дневная сонливость	7 (17,5%)	7 (25,0%)	0,5	5 (20,8%)	5 (22,7%)	0,9
Выраженная дневная сонливость	4 (10,0%)	3 (10,7%)	0,9	2 (8,3%)	0 (0%)	0,2
Психиатрические заболевания						
Стресс перед учащением головной боли	55 (49,5%)	40 (66,7%)	0,03 0,5; 0,2-0,9	54 (54,0%)	40 (54,8%)	0,9
Генерализованное тревожное расстройство	45 (40,5%)	25 (41,7%)	0,9	47 (47,0%)	24 (32,9%)	0,06
Тревожно-депрессивное расстройство	25 (22,5%)	16 (26,7%)	0,5	18 (18,0%)	20 (27,4%)	0,1
Депрессивное расстройство	6 (5,4%)	5 (8,3%)	0,5	5 (5,0%)	6 (8,2%)	0,4
Паническое расстройство	0 (0%)	2 (3,3%)	0,053	0 (0%)	2 (2,7%)	0,1
Биполярное расстройство	0 (0%)	1 (1,7%)	0,2	0 (0%)	0 (0%)	-

Другие заболевания						
Субъективный когнитивный дефицит	81 (73,0%)	49 (81,7%)	0,2	74 (74,0%)	44 (60,3%)	0,06
Астенический синдром	100 (90,1%)	56 (93,3%)	0,5	90 (90,0%)	62 (84,9%)	0,3
Гиподинамия	31 (27,9%)	31 (51,7%)	0,002 0,4; 0,2-0,7	37 (37%)	25 (34,2%)	0,7
Ишемическая болезнь сердца	0(0%)	6 (10,0%)	0,001	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0,8
Инфаркт миокарда	0(0%)	6(10,0%)	0,001	0(0%)	0 (0%)	-
Артериальная гипертензия	20 (18,0%)	32 (53,3%)	<0,001 0,2; 0,1-0,4	24 (24,0%)	31 (42,5%)	0,01 0,4; 0,2-0,8
Индекс массы тела < 25 кг/м <sup>2</sup>	77 (69,4%)	31 (51,7%)	0,02 2,1; 1,1-4,1	68 (68,0%)	47 (64,4%)	0,6
Индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup>	34 (30,6%)	29 (48,3%)	0,02 0,5; 0,3-0,9	32 (32,0%)	26 (35,6%)	0,6
Индекс массы тела 25 — 30 кг/м <sup>2</sup>	27 (24,3%)	16 (26,7%)	0,7	22 (22,0%)	21 (28,8%)	0,3
Индекс массы тела > 30 кг/м <sup>2</sup>	7 (6,3%)	13 (21,7%)	0,003 0,2; 0,1-0,7	10 (10,0%)	5 (22,7%)	0,5
Перенесенный COVID-19	41 (36,9%)	28 (46,7%)	0,2	50 (50,0%)	38 (52,1%)	0,8

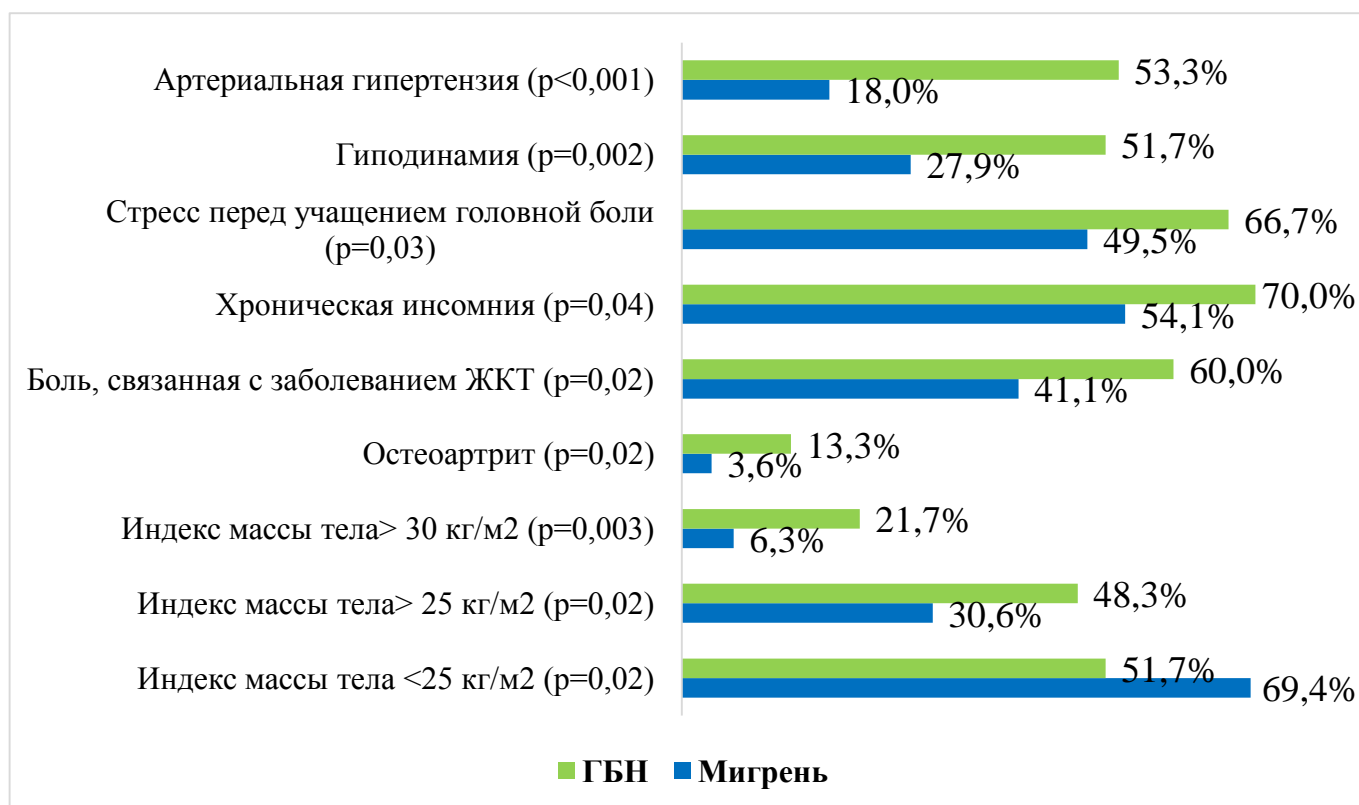


Рисунок 11 — Значимые коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и головной боли напряжения ( $p < 0,05$ )

### 3.2.4 Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой при мигрени и головной боли напряжения

Анализ зависимости с использованием Лидского опросника зависимости у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и ГБН представлен в таблице 11. Достоверных различий среди пациентов описанных групп выявлено не было.

Анализ других зависимостей у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ при мигрени и ГБН представлен в таблице 12. Пациенты с ГБН несколько чаще, чем пациенты с мигренью принимали транквилизаторы как в основной, так и в контрольной группах: в группе ЛИГБ 18,3 % и 16,2 % соответственно; в группе без ЛИГБ 9,6 % и 5,0 % соответственно. При оценке наличия курения, количества употребляемого алкоголя, избыточного употребления кофе или чая достоверных отличий выявлено не было. При оценке баллов по шкале центральной сенситизации пациентов с мигренью и ГБН в основной и контрольной группах значимых отличий обнаружено не было.

Таблица 11 — Анализ зависимости с использованием Лидского опросника зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ
	Мигрень (n = 111), %	ГБН (n = 60), %		Мигрень (n = 100), %	ГБН (n = 73), %	
Среднее количество баллов	8,9	6,9	0,3	3,4	2,3	0,7
Диапазон баллов	0-27	0-19		0-19	0-13	
Нет зависимости	4 (3,6 %)	4 (6,7 %)	0,4	29 (29,0 %)	24 (32,9 %)	0,6
Есть зависимость	107 (96,4 %)	56 (93,3 %)	0,4	71 (71,0 %)	49 (67,1 %)	0,6
Легкая зависимость (1-10 баллов)	70 (63,1 %)	44 (73,3 %)	0,2	64 (64,0 %)	48 (65,8 %)	0,8
Умеренная зависимость (10-20 баллов)	31 (27,9 %)	10 (16,7 %)	0,1	7 (7,0 %)	1 (1,4 %)	0,08
Выраженная зависимость (21-30 баллов)	6 (5,4 %)	2 (3,3 %)	0,5	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Таблица 12 — Анализ других зависимостей у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения

[illegible]

Абстиненты — почти не употребляющие спиртные напитки, или употребляющие в незначительном количестве (до 100 мл вина 2-3 раза в год)	68 (61,3 %)	37 (61,7 %)	0,9	64 (64,0 %)	44 (60,3 %)	0,6
Случайно пьющие — употребляющие обычно 50-150 мл водки (максимум 250 мл) от нескольких раз в году до нескольких раз в месяц	36 (32,4 %)	21 (35,0 %)	0,7	33 (33,0 %)	22 (30,1 %)	0,7
Умеренно пьющие — употребляющие по 100-150 мл (максимум 300-400 мл) спиртных напитков 1-4 раза в месяц	7 (6,3 %)	2 (3,3 %)	0,4	3 (3,0 %)	7 (9,6 %)	0,07
Систематически пьющие — употребляющие 200-300 мл водки (максимум 500 мл) 1-2 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Привычно пьющие — употребляющие 300-500 мл водки (максимум 500 мл и более) 2-3 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Шкала центральной сенситизации						
Умеренная (40-49)	25 (22,5 %)	11 (18,3 %)	0,5	22 (22,0 %)	11 (15,1 %)	0,3
Выраженная (50-59)	11 (9,9 %)	9 (15,0 %)	0,3	7 (7,0 %)	2 (2,7 %)	0,2

Значимые факторы, ассоциированные с мигренью у пациентов с ЛИГБ, представлены на рисунке 12, ассоциированные с ГБН у пациентов с ЛИГБ — рисунке 13.

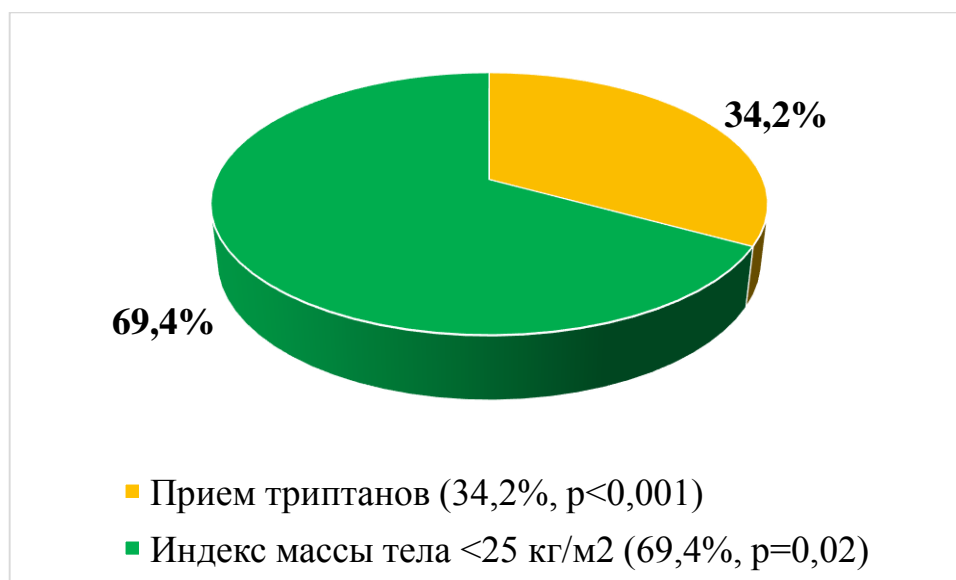


Рисунок 12 — Значимые факторы, ассоциированные с мигренью у пациентов с ЛИГБ ( $p < 0,05$ )

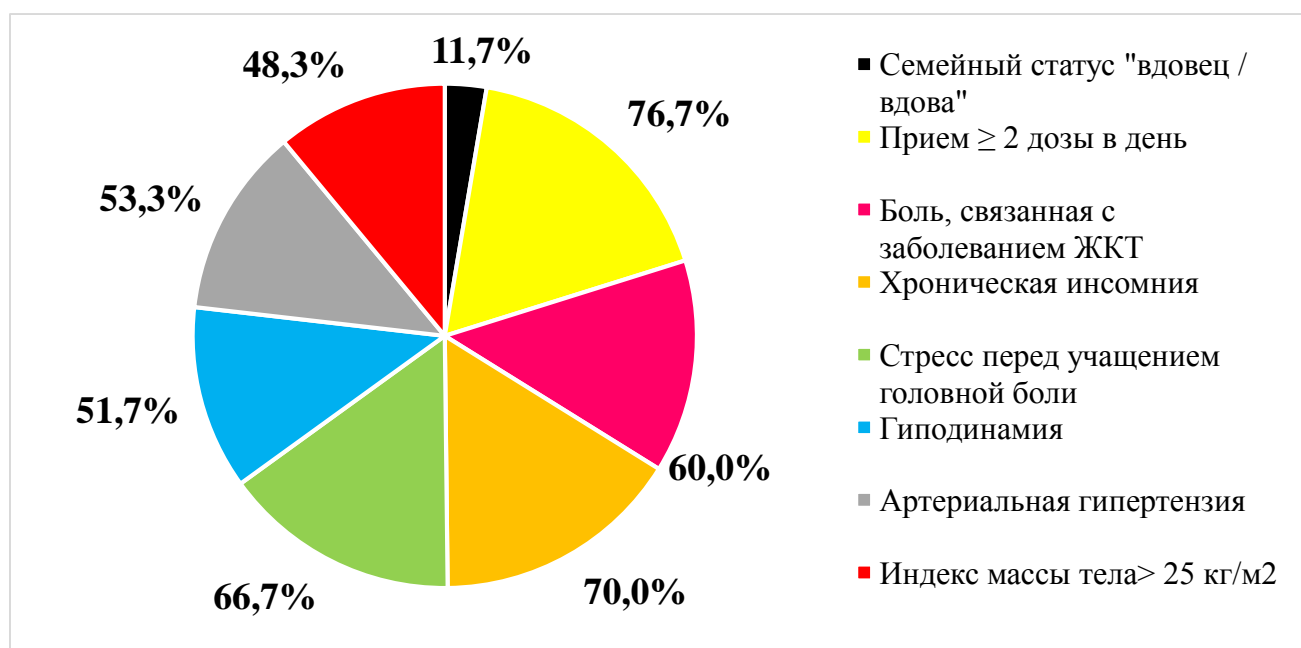


Рисунок 13 — Значимые факторы, ассоциированные с ГБН у пациентов с ЛИГБ ( $p < 0,05$ )

Таким образом, на основании сравнения демографических, клинических и коморбидных факторов при мигрени и ГБН при наличии ЛИГБ, выявлены новые факторы, ассоциированные с ЛИГБ при ГБН: семейный статус «вдовец»; стресс

перед учащением головной боли; прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли; отсутствие эффекта от приема обезболивающих; хроническая инсомния; сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болью; наличие остеоартрита; гиподинамия; индекс массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$ ; артериальная гипертензия.

### **3.3 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин**

#### **3.3.1 Демографические факторы, ассоциированные с лекарственно- индуцированной головной болью у мужчин и женщин**

Демографические характеристики пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ представлены в таблице 13. Средний возраст мужчин 39,1 года, возрастной диапазон 17-68, средний возраст женщин 43,3 года, возрастной диапазон 10-84 года. В группе ЛИГБ женщины чаще, чем мужчины были в разводе (14,3 % и 0 % соответственно;  $p = 0,03$ ), в то время как мужчины, достоверно чаще имели семейный статус «вдовец» (25,8 % и 0 %;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ЛИГБ мужчины чаще, чем женщины имели основное общее образование (16,1 % и 2,1 % соответственно,  $p = 0,001$ ; ОШ 8,8; 95 % ДИ 2,2-39,0), аналогично и в группе без ЛИГБ (11,4 % и 1,6 % соответственно,  $p = 0,004$ ; ОШ 8,1; 95 % ДИ 1,5-43,6). Женщины в группе ЛИГБ чаще, чем мужчины имели высшее или неоконченное высшее образование (70,0 % и 45,2 % соответственно,  $p = 0,008$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,8), как и женщины в группе без ЛИГБ (78,3 % и 61,4 % соответственно,  $p = 0,03$ ; ОШ 0,04; 95 % ДИ 0,2-0,9). Неоконченное высшее образование в группе ЛИГБ значительно чаще имели мужчины, чем женщины 9,7 % и 2,1 % соответственно,  $p = 0,04$ ; ОШ 4,8; 95 % ДИ 0,1-25,1), в то время как высшее образование в группе ЛИГБ чаще имели женщины, чем мужчины (67,9 % и 35,5 % соответственно,  $p = 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,6). При оценке трудового статуса достоверных отличий выявлено не было.

Таблица 13 — Демографические характеристики пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		P, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		P, ОШ, 95 %ДИ
	Мужчины (n = 31), %	Женщины (n = 140), %		Мужчины (n = 44), %	Женщины (n = 129), %	
Средний возраст	39,1	44,2	0,8	38,8	42,2	0,8
Возрастной интервал	17-68	10-84		17-73	17-83	
Город проживания						
Екатеринбург	17 (54,8 %)	71 (50,7 %)	0,7	31 (70,5 %)	86 (66,7 %)	0,6
Другие города Уральского региона	12 (38,7 %)	50 (35,7 %)	0,8	12 (27,3 %)	35 (27,1 %)	0,9
Города других регионов	2 (6,5 %)	17 (12,1 %)	0,4	1 (2,3 %)	8 (6,2 %)	0,3
Семейный статус						
В браке	22 (71,0 %)	86 (61,4 %)	0,3	31 (70,5 %)	93 (72,1 %)	0,8
Не в браке	9 (29,0 %)	54 (38,6 %)	0,3	13 (29,5 %)	35 (27,1 %)	0,8
Холост / не замужем (никогда не состоял в браке)	9 (29,0 %)	26 (18,6 %)	0,2	13 (29,5 %)	25 (19,4 %)	0,2
Разведен(а)	0 (0 %)	20 (14,3 %)	0,03	0 (0 %)	5 (3,9 %)	0,4
Вдовец (вдова)	8 (25,8 %)	0 (0 %)	< 0,001	0 (0 %)	6 (4,7 %)	0,2
Уровень образования						
Начальное (основное общее)	5 (16,1 %)	3 (2,1 %)	0,001 8,8; 2,2-39,0	5 (11,4 %)	2 (1,6 %)	0,004 8,1; 1,5-43,6
Среднее + среднее профессиональное	13 (41,9 %)	38 (27,1 %)	0,1	13 (29,5 %)	26 (20,2 %)	0,2
Высшее + неоконченное высшее	14 (45,2 %)	98 (70,0 %)	0,008 0,4; 0,2-0,8	27 (61,4 %)	101 (78,3 %)	0,03 0,4; 0,2-0,9
Трудовой статус						
Студент в настоящее время	3 (9,7 %)	3 (2,1 %)	0,06	2 (4,5 %)	2 (1,6 %)	0,3
Работает в настоящее время	24 (77,4 %)	106 (75,7 %)	0,8	33 (75,0 %)	98 (76,0 %)	0,9
Не работает	7 (22,6 %)	34 (24,3 %)	0,8	11 (25,0 %)	31 (24,0 %)	0,9
Пенсионер	1 (3,2 %)	17 (12,1 %)	0,2	3 (6,8 %)	18 (14,0 %)	0,2

### **3.3.2 Клинические характеристики головной боли, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью у мужчин и женщин**

Характеристика клинических диагнозов согласно МКГБ-3 у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин представлена в таблице 14. В группе ЛИГБ эпизодическая мигрень (25,7 % у женщин и 3,2 % у мужчин;  $p = 0,006$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,01-0,7) и мигрень без ауры (14,3 % у женщин и 0 % у мужчин;  $p = 0,03$ ) значительно чаще встречались среди женщин, чем среди мужчин.

Клинические характеристики головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин представлены в таблице 15. Средний возраст начала головной боли у мужчин и женщин в группе ЛИГБ и без ЛИГБ не отличался. При сравнении длительности существования головных болей с частотой более 15 дней в месяц и количество типов головной боли за 3 месяца до консультации достоверных отличий выявлено не было. В контрольной группе мужчины значительно чаще, чем женщины имели ежедневные головные боли за 3 месяца перед консультацией (27,3 % и 11,6 % соответственно;  $p = 0,01$ ; ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,2-5,7).

Лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в центре головной боли «Европа-Азия» у мужчин и женщин представлены в таблице 16. В группе ЛИГБ мужчины значительно чаще, чем женщины использовали НПВС для купирования приступа головной боли (77,5; и 52,9 % соответственно;  $p = 0,01$ ; ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,2-7,6). При сравнении частоты приема обезболивающих препаратов в контрольной группе, женщины чаще, чем мужчины принимали обезболивающие 1 раз в неделю (23,3 % и 4,5 % соответственно,  $p = 0,006$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,04-0,7).

Отсутствие эффекта от приема обезболивающих было зафиксировано у 22,6 % мужчин и 16,4 % женщин основной группы ( $p = 0,3$ ). В контрольной группе мужчины чаще, чем женщины отмечали низкий эффект (36,4 % и 16,3 %,  $p = 0,005$ ; ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,4-6,1). Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью в группе ЛИГБ достоверно чаще встречался среди у женщин, чем у мужчин (61,4 % и 38,7 % соответственно,  $p = 0,02$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9).

Таблица 14 — Характеристика клинических диагнозов согласно МКГБ-3 у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ

у мужчин и женщин

Виды первичных головных болей	ЛИГБ (n = 171), 100 %				Без ЛИГБ (n = 173), 100 %			
	Мужчины (n=31), %	Женщины (n=140), %	Всего (n=171), %	P, ОШ, 95 % ДИ	Мужчины (n=44), %	Женщины (n=129), %	Всего (n=173), %	P, ОШ, 95 % ДИ
Мигрень (все диагнозы)	17 (54,8 %)	111 (79,3 %)	128 (74,9 %)	0,005; 0,3; 0,1-0,7	24 (54,5 %)	92 (71,3 %)	116 (67,1 %)	0,04; 0,5; 0,2-0,9
Хроническая мигрень	16 (51,6 %)	75 (53,6 %)	91 (53,2 %)	0,6	5 (11,4 %)	23 (17,8 %)	28 (16,2 %)	0,3
Эпизодическая мигрень	1 (3,2 %)	36 (25,7 %)	39 (22,8 %)	0,006; 0,1; 0,01-0,7	19 (43,2 %)	69 (53,5 %)	88 (50,9 %)	0,2
Мигрень без ауры	0 (0 %)	20 (14,3 %)	20 (11,7 %)	0,03	13 (29,5 %)	52 (40,3 %)	65 (37,6 %)	0,2
Мигрень с аурой	1 (3,2 %)	16 (11,4 %)	17 (9,9 %)	0,2	3 (6,8 %)	13 (10,1 %)	16 (9,2 %)	0,5
Аура без головной боли	0 (0 %)	2 (1,4 %)	2 (1,2 %)	0,5	1 (2,3 %)	2 (1,6 %)	3 (1,7 %)	0,8
Головные боли напряжения (все диагнозы)	15 (48,4 %)	45 (32,1 %)	60 (35,1 %)	0,09	24 (54,5 %)	49 (38,0 %)	73 (42,2 %)	0,055
Хронические головные боли напряжения	15 (48,4 %)	44 (31,4 %)	59 (34,5 %)	0,07	16 (36,4 %)	38 (29,5 %)	54 (31,2 %)	0,4
Эпизодические головные боли напряжения	0 (0 %)	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	0,6	8 (18,2 %)	11 (8,5 %)	19 (11,0 %)	0,08

Таблица 15 — Клинические характеристики головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ
	Мужчины (n = 31), %	Женщины (n = 140), %		Мужчины (n = 44), %	Женщины (n = 129), %	
Средний возраст начала головной боли	19,9	18,9	0,7	22,9	24,2	0,7
Средняя продолжительность головной боли с момента ее возникновения (годы)	25,9	25,0	0,8	19,5	19,8	0,8
Длительность существования головных болей с частотой более 15 дней в месяц						
менее 3 месяцев	2 (6,5 %)	13 (9,3 %)	0,6	5 (11,4 %)	15 (11,6 %)	0,9
3 — 6 месяцев	7 (22,6 %)	30 (21,4 %)	0,9	3 (6,8 %)	8 (6,2 %)	0,9
6 — 12 месяцев	4 (12,9 %)	15 (10,7 %)	0,7	5 (11,4 %)	13 (10,1 %)	0,8
12-24 месяца	5 (16,1 %)	15 (10,7 %)	0,4	5 (11,4 %)	7 (5,4 %)	0,2
24-36 месяцев	0 (0 %)	12 (8,6 %)	0,09	3 (6,8 %)	5 (3,9 %)	0,4
больше 36 месяцев (более 3 лет)	7 (22,6 %)	22 (15,7 %)	0,5	4 (9,1 %)	4 (3,1 %)	0,1
Частота головной боли						
Учащение головной боли за 3-6 месяцев перед консультацией	24 (77,4 %)	122 (87,1)	0,2	30 (68,2)	97 (75,2 %)	0,4
Частота головной боли за 3 месяца перед консультацией						
1-2 дня в месяц	0 (0 %)	0 (0 %)	-	7 (15,9 %)	12 (9,3 %)	0,2
1 день в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	2 (4,5 %)	18 (14,0 %)	0,1
2 дня в неделю	1 (3,2 %)	9 (6,4 %)	0,5	4 (9,1 %)	27 (20,9 %)	0,08
3 дня в неделю	6 (19,4 %)	28 (20,0 %)	0,9	7 (15,9 %)	25 (19,4 %)	0,6
4 дня в неделю	6 (19,4 %)	35 (25,0 %)	0,5	5 (11,4 %)	11 (8,5 %)	0,6
5-6 дней в неделю	12 (38,7 %)	36 (25,7 %)	0,1	7 (15,9 %)	21 (16,3 %)	0,9

Ежедневно	6 (19,4 %)	32 (22,9 %)	0,7	12 (27,3 %)	15 (11,6 %)	0,01 2,9; 1,2-5,7
Количество типов головной боли за 3 месяца						
1 тип	13 (41,9 %)	55 (39,3 %)	0,8	27 (61,4 %)	68 (52,7 %)	0,3
2 типа *	18 (58,1 %)	83 (59,3 %)	0,9	17 (38,6 %)	60 (46,5 %)	0,4
Ночные головные боли	17 (54,8 %)	101 (72,1 %)	0,06	14 (31,8 %)	50 (38,8 %)	0,4
Индекс влияние головной боли на повседневную активность (НIT-6)						
≤ 49 (незначительное влияние или отсутствие влияния)	1 (3,2 %)	8 (5,7 %)	0,6	9 (20,5 %)	14 (10,9 %)	0,1
50-59 (существенное воздействие)	8 (25,8 %)	23 (16,4 %)	0,2	13 (29,6 %)	45 (34,9 %)	0,5
≥ 60 (серьезное воздействие)	22 (71,0 %)	109 (77,9 %)	0,4	22 (50 %)	70 (54,3 %)	0,6
Шкала аллодинии						
Нет (0-2)	29 (93,5%)	110 (78,6%)	0,07	42 (95,5%)	116 (89,9%)	0,3
Легкая (3-5)	1 (3,2%)	19 (13,6%)	0,1	1 (2,3%)	9 (7,0%)	0,3
Умеренная/средняя (6-8)	0 (0%)	5 (3,6%)	0,3	1 (2,3%)	4 (3,1%)	0,8
Тяжелая/ выраженная (9 и более)	1 (3,2%)	6 (4,3%)	0,8	0 (0%)	0 (0%)	-
Средний балл по шкале аллодинии	0,8	1,5	0,1	0,3	0,7	0,4
Средний балл по шкале аллодинии при хронических болях	0,8	1,4	0,1	0,3	0,8	0,4

Примечание: \* — комбинация мигрени и ГБН.

Таблица 16 — Лекарственные препараты для купирования острого приступа головной боли у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ перед первой консультацией в центре головной боли «Европа-Азия» у мужчин и женщин

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ
	Мужчины (n = 31), %	Женщины (n = 140), %		Мужчины (n = 44), %	Женщины (n = 129), %	
Обезболивающие						
НПВС	24 (77,5 %)	74 (52,9 %)	0,01 3,1; 1,2-7,6	37 (84,1 %)	103 (79,8 %)	0,5
Триптаны	4 (12,9 %)	35 (25,0 %)	0,2	7 (15,9 %)	37 (28,7 %)	0,09
НПВС и триптаны	3 (9,7 %)	22 (15,7 %)	0,4	7 (15,9 %)	37(28,7 %)	0,09
Частота приема обезболивающих						
меньше трех дней в месяц	0 (0 %)	0 (0 %)	-	21 (47,7 %)	42 (32,6 %)	0,07
1 раз в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	2 (4,5 %)	30 (23,3 %)	0,006 0,2; 0,04-0,7
2 раза в неделю	2 (6,5 %)	10 (7,1 %)	0,9	9 (20,5 %)	30 (23,3 %)	0,7
3 раза в неделю	9 (29,0 %)	52 (37,1 %)	0,4	5 (11,4 %)	8 (6,2 %)	0,3
более 15 дней в месяц	15 (48,4 %)	51 (36,4 %)	0,2	2 (4,5 %)	7 (5,4 %)	0,8
ежедневно	5 (16,1 %)	27 (19,3 %)	0,7	0 (0 %)	0 (0 %)	-
не принимает	0 (0 %)	0 (0 %)	-	5 (11,4 %)	12 (9,3 %)	0,7
Продолжительность приема обезболивающих ≥ 15 дней в месяц						
1-2 месяца	3 (9,7 %)	16 (11,4 %)	0,8	3 (6,8 %)	7 (5,4 %)	0,7
3-4 месяца	7 (22,6 %)	31 (22,1 %)	0,9	0 (0 %)	2 (1,6 %)	0,4
6 месяцев	3 (9,7 %)	19 (13,6 %)	0,6	2 (4,5 %)	2 (1,6 %)	0,3

1 год	4 (12,9 %)	12 (8,6 %)	0,6	0 (0 %)	4 (3,1 %)	0,2
1-2 года	0 (0 %)	8 (5,7 %)	0,5	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0,6
> 2 лет	4 (12,9 %)	17 (12,1 %)	0,2	0 (0 %)	0 (0 %)	-
3 года	3 (9,7 %)	7 (5,0 %)	0,9	0 (0 %)	0 (0 %)	-
> 3 лет	5 (16,1 %)	23 (16,4 %)	0,3	1 (2,3 %)	0 (0 %)	0,09
Число доз обезболивающих препаратов в день						
1 доза в день	9 (29,0 %)	63 (45,0 %)	0,1	31 (70,5 %)	74 (57,4 %)	0,1
≥ 2 дозы в день	22	77	0,1	13	45	0,5
Эффект от обезболивающих						
Низкий	9 (29,0 %)	33 (23,6 %)	0,5	16 (36,4 %)	21 (16,3 %)	0,005 2,9; 1,4-6,4
Нет эффекта	7 (22,6 %)	21 (15,0 %)	0,3	5 (11,4 %)	14 (10,9 %)	0,9
любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	12 (38,7 %)	86 (61,4 %)	0,02 0,4; 0,2-0,9	8 (18,2 %)	31 (24,0 %)	0,4
Прием любых обезболивающих препаратов при слабой головной боли	13 (41,9 %)	61 (43,6 %)	0,9	9 (20,5 %)	24 (18,6 %)	0,8

### 3.3.3 Коморбидные факторы, ассоциированные с лекарственно-индуцированной головной болью у мужчин и женщин

Коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин представлены в таблице 17. Среди пациентов с ЛИГБ у мужчин чаще, чем у женщин в анамнезе были черепно-мозговые травмы (58,1 % и 26,4 % соответственно;  $p = 0,001$ ; ОШ 3,9; 95 % ДИ 1,7-8,6), синдром обструктивного апноэ сна (6,5 % и 0,7 % соответственно;  $p = 0,03$ ; ОШ 7,8; 95 % ДИ 1,0-62,0). В то время, как в группе ЛИГБ, женщины чаще, чем мужчины страдали тревожно-депрессивным расстройством (27,1 % и 9,7 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-1,0) и имели перенесенный COVID-19 в анамнезе (45,0 % и 19,4 % соответственно;  $p = 0,008$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,8).

Таблица 17 — Коморбидные заболевания у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ у мужчин и женщин

Характеристик и пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 % ДИ
	Мужчины (n=31), %	Женщины (n=140), %		Мужчины (n=44), %	Женщины (n=129), %	
Боли другой локализации						
Множественны е болевые синдромы (сочетание боли в двух и более локализациях)	11 (35,5%)	41 (29,3%)	0,5	12 (27,3%)	28 (21,7%)	0,5
Остеохондроз позвоночника	16 (51,6%)	83 (59,3%)	0,4	27 (61,4%)	85 (65,9%)	0,6
Дорсалгия	11 (35,5%)	59 (42,1%)	0,5	22 (50,0%)	57 (44,2%)	0,5
Цервикалгия	13 (41,9%)	52 (37,1%)	0,6	16 (36,4%)	59 (45,7%)	0,3
Суставы	3 (9,7%)	33 (23,6%)	0,09	4 (9,1%)	36 (27,9%)	0,01

Продолжение таблицы 17

Ревматоидный артрит	0 (0%)	2 (1,4%)	0,5	0 (0%)	1 (0,8%)	0,6
Остеоартрит	2 (6,5%)	10 (7,1%)	0,6	0 (0%)	13 (10,1%)	0,03
Тазовая боль	1(3,2%)	7(5,0%)	0,7	0(0%)	0(0%)	-
ЧМТ в анамнезе	18 (58,1%)	37 (26,4%)	0,001 3,9; 1,7-8,6	16 (36,4%)	32 (24,8%)	0,1
Синдром раздраженного кишечника	1 (3,2%)	17 (12,1%)	0,1	3 (6,8%)	18 (14,0%)	0,2
Боль, связанная с заболеванием желудочно-кишечного тракта	13 (41,9%)	69 (49,3%)	0,5	16 (3,4%)	66 (51,2%)	0,09
Нарушения сна						
Хроническая инсомния	18 (58,1%)	84 (60,0%)	0,8	12 (27,3%)	70 (54,3%)	0,002 0,3; 0,1-0,7
Синдром беспокойных ног	0 (0%)	10 (7,1%)	0,1	1 (2,3%)	2 (1,6%)	0,8
Синдром обструктивного апноэ сна	2 (6,5%)	1 (0,7%)	0,03 7,8; 1,0-62,0	2 (4,5%)	1 (0,8%)	0,1
Дневная сонливость (Эпвортская шкала сонливости)						
Умеренная дневная сонливость	1 (3,2%)	7 (5,0%)	0,8	4 (9,1%)	0 (0%)	0,001
Сильная дневная сонливость	4 (12,9%)	10 (7,1%)	0,2	3 (6,8%)	7 (1,6%)	0,7
Выраженная дневная сонливость	0 (0%)	7 (5,0%)	0,2	0 (0%)	2 (1,6%)	0,4
Психиатрические заболевания						
Стресс перед учащением головной боли	16 (51,6%)	79 (56,4%)	0,6	19 (43,2%)	75 (58,1%)	0,09

Генерализованное тревожное расстройство	12 (38,7%)	58 (41,4%)	0,8	11 (25,0%)	60 (46,5%)	0,01 0,4; 0,2-0,8
Тревожно-депрессивное расстройство	3 (9,7%)	38 (27,1%)	0,04 0,3; 0,1-1,0	11 (25,0%)	27 (20,9%)	0,6
Депрессивное расстройство	3 (9,7%)	8 (5,7%)	0,4	5 (11,4%)	6 (4,7%)	0,1
Паническое расстройство	1 (3,2%)	1 (0,7%)	0,2	0 (0%)	2 (1,6%)	0,4
Биполярное расстройство	0 (0%)	1 (0,7%)	0,6	0 (0%)	0 (0%)	-
Другие заболевания						
Субъективный когнитивный дефицит	23 (74,2%)	107 (76,4%)	0,8	26 (59,1%)	92 (71,3%)	0,1
Астенический синдром	26 (83,9%)	130 (92,9%)	0,1	37 (84,1%)	115 (89,1%)	0,4
Гиподинамия	9 (29,0%)	53 (37,9%)	0,4	13 (29,5%)	49 (38,0%)	0,3
Ишемическая болезнь сердца	1 (3,2%)	5 (3,6%)	0,9	2 (4,5%)	0 (0%)	0,02
Инфаркт миокарда	1(3,2%)	5(3,6%)	0,9	0(0%)	0(0%)	-
Артериальная гипертензия	6 (19,4%)	46 (32,9%)	0,1	20 (45,5%)	35 (27,1%)	0,02 2,2; 1,1-4,6
Индекс массы тела < 25 кг/м <sup>2</sup>	16 (51,6%)	92 (65,7%)	0,1	26 (59,1%)	89 (69,0%)	0,2
Индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup>	15(48,4%)	48(34,3%)	0,1	18(40,9%)	40(31,0%)	0,2
Индекс массы тела 25-30 кг/м <sup>2</sup>	13 (41,9%)	31 (22,1%)	0,06	14 (31,8%)	29 (22,5%)	0,2
Индекс массы тела > 30 кг/м <sup>2</sup>	3 (9,7%)	17 (12,1%)	0,7	4 (9,1%)	11 (8,5%)	0,9
Перенесенный COVID-19	6 (19,4%)	63 (45,0%)	0,008 0,3; 0,1-0,8	16 (36,4%)	72 (55,8%)	0,03 0,5; 0,2-0,9

### **3.3.4 Анализ зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью по сравнению с контрольной группой у мужчин и женщин**

Анализ зависимости с использованием Лидского опросника зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин представлен в таблице 18. Значимых отличий в уровне средних баллов и наличия/отсутствия зависимости между мужчинами и женщинами как в основной, так и в контрольной группах выявлено не было. В группе ЛИГБ мужчины (27,1 %) значительно чаще, чем женщины (9,7 %) набирали баллы, соответствующие умеренному уровню зависимости ( $p = 0,04$ ; ОШ 3,5; 95 % ДИ 1,0-12,1).

Анализ других зависимостей у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин представлен в таблице 19. В группе ЛИГБ мужчины достоверно чаще, чем женщины курили (41,9 % и 23,6 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,04-5,3) и являлись умеренно пьющими (12,9 % и 3,6 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,01-15,9). Женщины основной группы чаще, чем мужчины набирали баллы по шкале центральной сенситизации, соответствующие умеренной центральной сенситизации (25,0 % и 3,2 % соответственно;  $p = 0,007$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,01-0,8).

Структура значимых факторов, ассоциированных с ЛИГБ у мужчин и женщин, представлена на рисунках 14 и 15 соответственно.

Таблица 18 — Анализ зависимости с использованием Лидского опросника зависимости у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ
	Мужчины (n = 31), %	Женщины (n = 140), %		Мужчины (n = 44), %	Женщины (n = 129), %	
Среднее количество баллов	8,4	7,3	0,6	3,0	2,7	0,6
Диапазон баллов	0-27	0-23		0-19	0-15	
Нет зависимости	5 (3,6 %)	3 (9,7 %)	0,1	36 (27,9 %)	17 (38,6 %)	0,2
Есть зависимость	135 (96,4 %)	28 (90,3 %)	0,1	93 (72,1 %)	27 (61,4 %)	0,2
Легкая зависимость (1-10 баллов)	92 (65,7 %)	22 (71,0 %)	0,6	87 (67,4 %)	25 (56,8 %)	0,2
Умеренная зависимость (10-20 баллов)	38 (27,1 %)	3 (9,7 %)	0,04 3,5; 1,0-12,1	6 (4,7 %)	2 (4,5 %)	0,9
Выраженная зависимость (21-30 баллов)	5 (3,6 %)	3 (9,7 %)	0,1	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Таблица 19 — Анализ других зависимостей у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и без лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин

Характеристики пациентов	ЛИГБ (n = 171), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ	Без ЛИГБ (n = 173), 100 %		Р, ОШ, 95 %ДИ
	Мужчины (n = 31), %	Женщины (n = 140), %		Мужчины (n = 44), %	Женщины (n = 129), %	
Прием транквилизаторов	4 (12,9 %)	25 (17,9 %)	0,5	6 (13,6 %)	6 (4,7 %)	0,04 3,2; 1,0-10,6
Курение	13 (41,9 %)	33 (23,6 %)	0,04 2,3; 1,04-5,3	10 (22,7 %)	21 (16,3 %)	0,3
Избыточное употребление кофе	1 (3,2 %)	3 (2,1 %)	0,7	2 (4,5 %)	6 (4,7 %)	0,9
Среднее количество чашек кофе в день	0,7	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9
Избыточное употребление чая	6 (19,4 %)	21 (15,0 %)	0,5	11 (25,0 %)	18 (14,0 %)	0,09
Среднее количество чашек чая в день	2,4	2,4	0,9	2,4	2,4	0,9
Оценка уровня употребления алкоголя						
Абстиненты — почти не употребляющие спиртные напитки, или употребляющие в незначительном количестве (до 100 мл вина 2-3 раза в год)	19 (61,3 %)	86 (61,4 %)	0,9	26 (59,1 %)	82 (63,6 %)	0,6

Случайно пьющие — употребляющие обычно 50-150 мл водки (максимум 250 мл) от нескольких раз в году до нескольких раз в месяц	8 (25,8 %)	49 (35,0 %)	0,3	13 (29,5 %)	42 (32,6 %)	0,7
Умеренно пьющие — употребляющие по 100-150 мл (максимум 300-400 мл) спиртных напитков 1-4 раза в месяц	4 (12,9 %)	5 (3,6 %)	0,04 4,0; 1,01-15,9	5 (11,4 %)	5 (3,9 %)	0,07
Систематически пьющие — употребляющие 200-300 мл водки (максимум 500 мл) 1-2 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Привычно пьющие — употребляющие 300-500 мл водки (максимум 500 мл и более) 2-3 раза в неделю	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Шкала центральной сенситизации						
Умеренная (40-49)	1 (3,2 %)	35 (25,0 %)	0,007 0,1; 0,01-0,8	5 (11,4 %)	28 (21,7 %)	0,1
Выраженная (50-59)	3 (9,7 %)	17 (12,1 %)	0,7	2 (4,5 %)	7 (5,4 %)	0,8

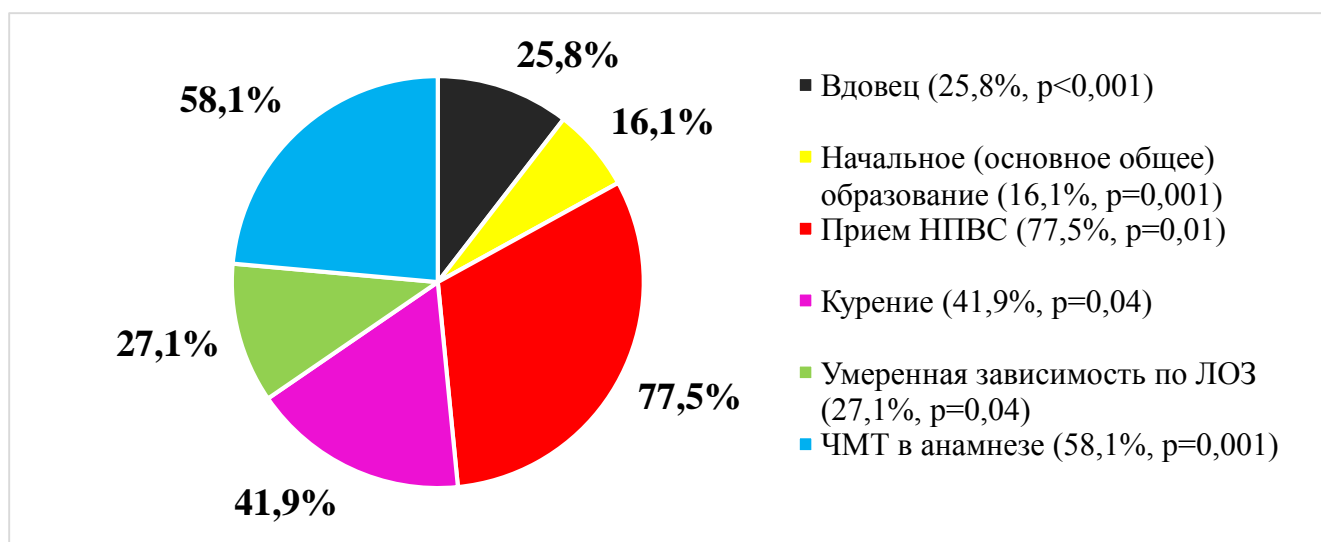


Рисунок 14 — Структура значимых факторов, ассоциированных с ЛИГБ у мужчин

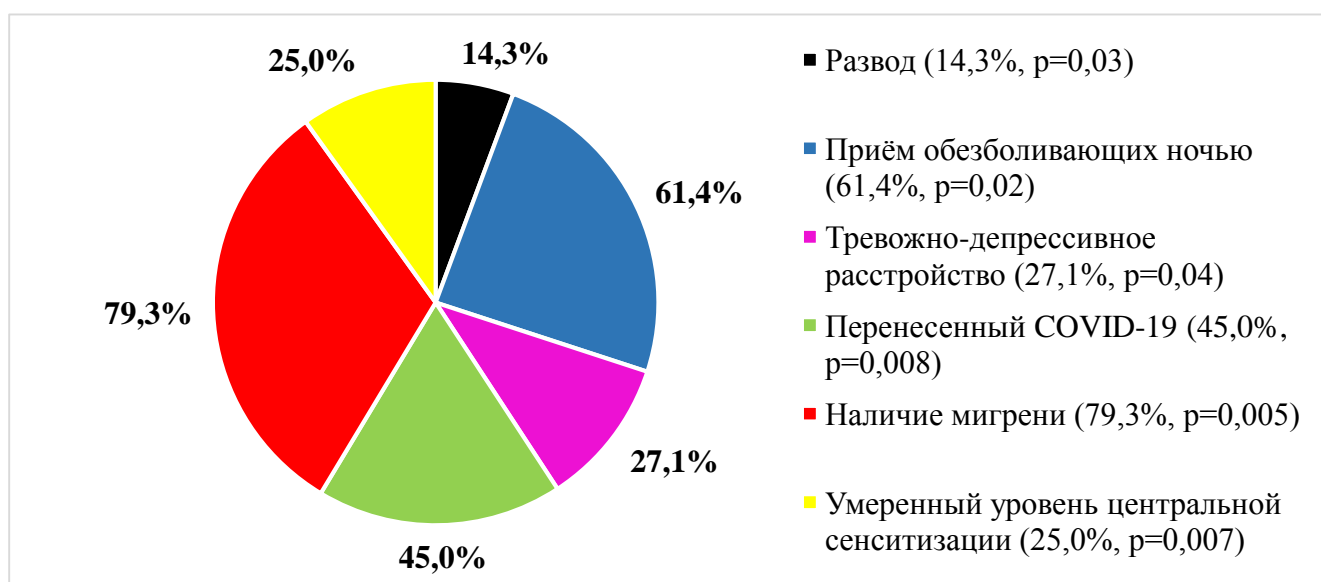


Рисунок 15 — Структура значимых факторов, ассоциированных с ЛИГБ у женщин

У женщин, с хронической инсомнией были ассоциированы ночные головные боли ( $n = 101$ ) — хроническая инсомния выявлена у 64 пациенток (63,4 %), в то время как 37 пациенток (36,6 %) не имели инсомнии ( $p < 0,001$ ; ОШ 3,0; 95 % 1,7-5,3); приемом любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью ( $n = 86$ ) — хроническая инсомния была выявлена у 58 (67,4 %), у 28 (32,6 %) инсомнии не было ( $p < 0,001$ , ОШ 4,3, 95 % 2,3-8,1) и с тревожно-депрессивным

расстройством ( $n = 38$ ) — хроническая инсомния была выявлена у 28 пациенток (73,7 %), инсомния отсутствовала у 10 (26,3 %) ( $p < 0,001$ , ОШ 7,8, 95 % ДИ 2,8-21,8).

Таким образом, при сравнения демографических, клинических и коморбидных факторов при наличии ЛИГБ у мужчин и женщин, впервые выявлены гендерные отличия при ЛИГБ. Факторы, ассоциированные с ЛИГБ у мужчин включали: семейный статус «вдовец», наличие начального образования, использование НПВС для купирования приступа головной боли, ЧМТ в анамнезе, курение, умеренное употребление алкоголя и наличие умеренной зависимости по Лидскому опроснику зависимости. Факторы, ассоциированные с ЛИГБ у женщин включали: семейный статус «в разводе», наличие высшего или неоконченного высшего образования, наличие мигрени, прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью, наличие тревожно-депрессивного расстройства и перенесенного COVID -19 в анамнезе.

### **3.4 Динамическое наблюдение пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и в контрольной группе**

#### **3.4.1 Динамическое наблюдение пациентов с хронической инсомнией в группе с лекарственно-индуцированной головной болью и в контрольной группе**

Результаты динамического наблюдения пациентов с хронической инсомнией в группе ЛИГБ и без нее представлены в таблице 20. Из 110 пациентов с нарушениями сна на момент начала исследования, в группе ЛИГБ при динамическом наблюдении было опрошено 87 человек. Нарушения сна отсутствовали у 58 из 87 (66,7 %), у 29 из 87 (33,3 %) головные боли уменьшились до 1-2 раз в месяц, у 62 из 87 (71,3 %) пациентов частота головной боли составила меньше 15 дней в месяц за последние 3 месяца перед интервью, 75 из 87 (86,2 %) пациентов использовали обезболивающие менее 10 дней в месяц за 3 месяца до

интервью. Среди 62 пациентов с частотой головной боли менее 15 дней в месяц за 3 месяца, 62 из 87 (71,3 %) использовали обезболивающие менее 10 дней в месяц за последние 3 месяца. Из этих 62 пациентов без ЛИГБ у 45 нарушения сна отсутствовали (72,6 %). Из 87 пациентов с нарушениями сна на момент начала исследования у 16 (18,4 %) были ночные головные боли, 13 человек (14,9 %) принимали любые обезболивающие препараты для купирования головной боли ночью, у 13 (14,9 %) сохранялись неприятные ощущения в ногах перед засыпанием. У 29 из 87 (33,3 %) сохранялась хроническая инсомния. Таким образом, встречаемость хронической инсомнии снизилась с 60,2 % до 33,3 % после адекватного лечения головных болей.

Из 90 пациентов с нарушениями сна на момент начала исследования, в контрольной группе при динамическом наблюдении было опрошено 70 человек. Нарушения сна отсутствовали у 51 из 70 (72,9 %). По сравнению с группой ЛИГБ разница не значима ( $p = 0,4$ ). У 38 из 70 (54,9 %) головные боли уменьшились до 1-2 раз в месяц, у 55 из 70 (78,6 %) пациентов частота головной боли составила меньше 15 дней в месяц за последние 3 месяца перед интервью (в сравнении с ЛИГБ  $p = 0,3$ ), 67 из 70 (95,7 %) пациентов использовали обезболивающие менее 10 дней в месяц за 3 месяца до интервью ( $p < 0,001$ ; ОШ 0,1; 95 % ДИ 0,03-0,4). Среди 67 пациентов, использовавших обезболивающие менее 10 дней в месяц за 3 месяца до интервью у 51 нарушения сна отсутствовали (76,1 %),  $p = 0,6$ . Из 70 пациентов с нарушениями сна на момент начала исследования у 8 (11,4 %) были ночные головные боли, 4 человек (5,7 %) принимали любые обезболивающие препараты для купирования головной боли ночью, у 8 (11,7 %) сохранялись неприятные ощущения в ногах перед засыпанием. У 19 из 70 (20,2 %) сохранялась хроническая инсомния. Таким образом, встречаемость хронической инсомнии снизилась с 47,4 % до 20,0 % после адекватного лечения головных болей.

Таблица 20 — Динамическое наблюдение пациентов с нарушениями сна (до лечения и после лечения)  
при ЛИГБ и без ЛИГБ

Нарушения сна	Пациенты с ЛИГБ до и после лечения			Пациенты без ЛИГБ до и после лечения			Пациенты с ЛИГБ по сравнению без ЛИГБ до лечения	Пациенты с ЛИГБ по сравнению без ЛИГБ после лечения
Характеристики	До лечения (n=171), 100%	После лечения (n=87), 100%	P, ОШ, 95%ДИ	До лечения (n=173), 100 %	После лечения (n=70), 100%	P, ОШ, 95%ДИ	P, ОШ, 95%ДИ	P, ОШ, 95%ДИ
Пациенты, имеющие любые нарушения сна	103 (60,2%)	29 (33,3%)	<0,001 3,0 1,8-5,2	82 (47,4%)	19 (27,1%)	0,003 2,4 1,3-4,4	0,03 1,7 1,1-2,7	0,4
Приём любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	98 (57,3%)	13 (14,9%)	<0,001 7,6 3,9-14,8	39 (22,5%)	4 (5,7%)	0,002 4,8 1,7-14,0	<0,001 4,6 2,9-7,4	0,08
Ночные головные боли	118 (69,0%)	16 (18,4%)	<0,001 9,9 5,3-18,6	64 (37,0%)	8 (11,4%)	<0,001 4,6 2,1-10,1	<0,001 3,8 2,4-5,9	0,2

Неприятные ощущения в ногах перед засыпанием или в покое, уменьшающиеся при движениях	64 (37,4%)	13 (14,9%)	<0,001 3,4 1,8-6,6	38 (22,0%)	8 (11,4%)	0,07	0,003 2,1 1,3-3,4	0,5
Головная боль менее 15 дней в месяц за 3 месяца перед консультацией	44 (25,7%)	62 (71,3%)	<0,001 0,1 0,08-0,3	102 (59%)	55 (78,6%)	0,005 0,4 0,2-0,8	<0,001 0,2 0,1-0,4	0,3
Частота головной боли за 3 месяца перед консультацией								
1-2 дня в месяц	0 (0%)	29 (33,3%)	<0,001	19 (11,0%)	38 (54,3%)	<0,001 0,1	<0,001	0,008 0,4 0,2-0,8
1 день в неделю	0 (0%)	15 (17,2%)	<0,001	20 (11,6%)	11 (15,7%)	0,05-0,2	<0,001	0,8
2 дня в неделю	10 (5,8%)	18 (20,7%)	<0,001 0,2 0,1-0,5	31 (17,9%)	6 (8,6%)	0,4	<0,001 0,3 0,1-0,6	0,06
3 дня в неделю	34 (19,9%)	5 (5,7%)	0,003 4,1 1,5-10,8	32 (18,5%)	4 (5,7%)	0,06	0,8	0,7

4 дня в неделю	41 (24,0%)	4 (4,6%)	<0,001 6,5 2,3-18,9	16 (9,2%)	3 (4,3%)	0,01 3,7 1,3-11,0	<0,001 3,1 1,7-5,8	0,8
5-6 дней в неделю	48 (28,1%)	6 (6,9%)	<0,001 5,3 2,2-12,9	28 (16,2%)	3 (4,3%)	0,2	0,01 2,0 1,2-3,4	0,7
Ежедневно	38 (22,2%)	10 (11,5%)	0,04 2,2 1,0-4,7	27 (15,6%)	5 (7,1%)	0,01 4,3 1,3-14,7	0,1	0,5
Частота приёма обезболивающих за 3 месяца перед консультацией								
<3 дней в неделю	0 (0%)	31 (35,6%)	<0,001	63 (36,4%)	35 (50%)	0,06	<0,001	0,07
1 день в неделю	0 (0%)	22 (25,3%)	<0,001	32 (18,5%)	14 (20%)	0,8	<0,001	0,4
2 дня в неделю	12 (7,0%)	14 (16,1%)	0,02 0,4 0,2-0,9	39 (22,5%)	4 (5,7%)	0,002 4,9 1,7-14,2	<0,001 0,3 0,1-0,5	0,08
3 дня в неделю	61 (35,7%)	3 (3,4%)	<0,001 15,3 4,7-51,2	13 (7,5%)	2 (2,9%)	0,2	<0,001 6,8 3,6-13,0	0,8
> 15 дней в неделю	66 (38,6%)	4 (4,6%)	<0,001 13,0 4,6-37,2	9 (5,2%)	1 (1,4%)	0,2	<0,001 11,5 5,5-24,0	0,5
Ежедневно	32 (18,7%)	5 (5,7%)	0,005 3,8 1,4-10,1	0 (0%)	0 (0%)	-	<0,001	0,1

Не принимает	0 (0%)	8 (9,2%)	<0,001	17 (9,8%)	14 (20%)	0,03 0,4 0,2-0,9	<0,001	0,09
Пациенты, у которых нет ЛИГБ за 3 месяца перед консультацией	0 (%)	62 (71,3%)	<0,001	173 (100%)	67 (95,7%)	0,006	<0,001	<0,001 0,1 0,03-0,4
Частота приёма обезболивающих менее 10 раз в месяц	12 (7,0%)	75 (86,2%)	<0,001 0,01 0,01-0,03	134 (77,5%)	67 (95,7%)	0,001 0,2 0,05-0,6	<0,001 0,02 0,01-0,04	0,08
Нарушение сна								
Хроническая инсомния	103 (60,2%)	29 (33,3%)	<0,001 3,0 1,8-5,2	82 (47,4%)	19 (27,1%)	0,003 2,5 1,4-4,5	0,03 1,7 1,1-2,6	0,5
Вид нарушения сна								
Трудности засыпания	75 (43,9%)	20 (23%)	0,001 2,6 1,5-4,7	64 (37,0%)	13 (18,6%)	0,004 2,6 1,3-5,2	0,3	0,6
Частые пробуждения	74 (43,3%)	13 (14,9%)	<0,001 4,3 2,2-8,4	52 (30,1%)	14 (20%)	0,1	0,02 1,8 1,1-2,8	0,5
Раннее пробуждение	64 (37,4%)	15 (17,2%)	0,001 2,8 1,5-5,4	57 (32,9%)	8 (11,4%)	0,001 3,9 1,7-8,6	0,5	0,4

Храп	23 (13,5%)	6 (6,9%)	0,1	24 (13,9%)	7 (10%)	0,4	0,8	0,7
Апноэ	23 (13,4)	0 (0%)	<0,001	24 (13,9)	0 (0%)	0,001	0,8	-
Синдром беспокойных ног	64 (37,4%)	13 (14,9%)	<0,001 3,4 1,8-6,6	38 (22,0%)	8 (11,4%)	0,07	0,03 2,1 1,3-3,4	0,7
Невыспанность по утрам	88 (51,5%)	18 (20,7%)	<0,001 4,0 2,2-7,4	64 (37,0%)	13 (18,6%)	0,004 2,6 1,3-5,2	0,01 1,8 1,2-2,8	0,9
Избыточный сон	1 (0,6%)	3 (3,4%)	0,08	0 (0%)	1 (1,4%)	0,1	0,3	0,8
Дневная сонливость	69 (40,4%)	12 (13,8%)	<0,001 4,2 2,1-8,2	63 (36,4%)	12 (17,1%)	0,003 2,8 1,4-5,7	0,6	0,7
Эпвортская шкала сонливости								
Умеренная дневная сонливость	20 (11,7%)	2 (2,3%)	0,01 5,6 1,3-24,4	15 (8,6%)	0 (0%)	0,01	0,4	0,6
Сильная дневная сонливость	35 (20,5%)	1 (1,1%)	<0,001 21,8 2,9-162,1	37 (21,4%)	3 (4,3%)	0,001 6,2 1,8-20,7	0,7	0,5
Выраженная дневная сонливость	18 (10,5%)	0 (0%)	0,002	7 (4,0%)	1 (1,4%)	0,3	0,02 2,8 1,1-6,9	0,9

### **3.4.2 Динамическое наблюдение пациентов с субъективным когнитивным дефицитом в группе с лекарственно-индуцированной головной болью и в контрольной группе**

Результаты динамического наблюдения пациентов с субъективным когнитивным дефицитом в группе ЛИГБ и без нее представлены в таблице 21. Из 130 человек с жалобами на когнитивные нарушения на момент начала исследования в группе ЛИГБ было опрошено 105 человек. Жалобы на когнитивные нарушения отсутствовали у 84 из 105 (80 %), у 40 из 105 (38,1 %) частота головной боли снизилась до 1-2 раз в месяц, у 76 из 105 (72,4 %) пациентов частота головной боли составляла менее 15 дней в месяц за 3 месяца перед интервью, 92 из 105 (87,6 %) принимали обезболивающие менее 10 дней (совсем не принимали 8 из 105 (7,6 %)). 76 (72,4 %) пациентов не имели ЛИГБ в течение последних трех месяцев перед интервью. У 64 из 76 (84,2 %) пациентов без ЛИГБ отсутствовали жалобы на когнитивные нарушения.

Из 92 человек с жалобами на когнитивные нарушения на момент начала исследования, в контрольной группе было опрошено 86 человек. Жалобы на когнитивные нарушения отсутствовали у 69 из 86 (80,2 %),  $p = 0,97$ . У 56 из 86 (65,1 %) частота головной боли снизилась до 1-2 раз в месяц ( $p < 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,2-0,6), у 72 из 86 (83,7 %) пациентов частота головной боли составляла менее 15 дней в месяц за 3 месяца перед интервью ( $p = 0,06$ ), 84 из 86 (97,7 %) принимали обезболивающие менее 10 дней ( $p = 0,04$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,5-0,99), совсем не принимали 19 из 86 (22,1 %),  $p = 0,004$ ; ОШ 0,3; 95 % 0,1-0,7. У 60 из 76 (83,3 %) пациентов отсутствовали жалобы на когнитивные нарушения ( $p = 0,09$ ).

Таким образом, результаты динамического наблюдения за больными с ЛИГБ и контрольной группы показали, что на фоне лечения ЛИГБ и коррекции факторов, ассоциированных с ЛИГБ, наряду со снижением частоты использования обезболивающих препаратов и снижения частоты головных болей встречаемость хронической инсомнии снизилась с 60,2 % до 33,3 %, а встречаемость субъективного когнитивного дефицита снизилась с 76 % до 20 %.

Таблица 21 — Динамическое наблюдение пациентов с субъективным когнитивным (до лечения и после лечения)  
при ЛИГБ и без ЛИГБ

Когнитивный дефицит	Пациенты с ЛИГБ до и после лечения			Пациенты без ЛИГБ до и после лечения			Пациенты с ЛИГБ по сравнению без ЛИГБ до лечения	Пациенты с ЛИГБ по сравнению без ЛИГБ после лечения
Характеристики	До лечения (n=171), 100%	После лечения (n=105), 100%	P, ОШ, 95%ДИ	До лечения (n=173), 100%	После лечения (n= 86), 100%	P, ОШ, 95% ДИ	P, ОШ, 95%ДИ	P, ОШ, 95%ДИ
Пациенты, имеющие субъективный когнитивный дефицит	130 (76,0%)	21 (20%)	<0,001 12,7 7,0-22,9	92 (53,2%)	17 (19,8)	<0,001 4,7 2,6-8,7	<0,001 2,8 1,8-4,4	0,9
Приём любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	98 (57,3%)	9 (8,6%)	<0,001 14,3 6,8-30,2	39 (22,5%)	8 (9,3%)	0,008 2,9 1,3-6,5	<0,001 4,6 2,9-7,3	0,9
Ночные головные боли	118 (69,0%)	10 (9,5%)	<0,001 21,2 10,2-43,8	64 (37,0%)	10 (11,6%)	<0,001 4,6 2,2-9,4	<0,001 3,8 2,4-5,9	0,8
Головная боль менее 15 дней в месяц за 3 месяца перед консультацией	44 (25,7%)	76 (72,4%)	<0,001 0,1 0,08-0,2	102 (59%)	72 (83,7%)	<0,001 0,3 0,1-0,6	<0,001 0,2 0,1-0,4	0,09

Частота головной боли за 3 месяца перед консультацией								
1-2 дня в месяц	0 (0%)	40 (38,1%)	<0,001	19 (11,0%)	56 (65,1%)	<0,001 0,07 0,03-0,1	<0,001	<0,001 0,2 0,1-0,4
1 день в неделю	0 (0%)	21 (20%)	<0,001	20 (11,6%)	12 (14%)	0,6	<0,001	0,4
2 дня в неделю	10 (5,8%)	15 (14,3%)	0,02 0,4 0,2-0,9	31 (17,9%)	4 (4,7%)	0,003 4,5 1,6-13,3	<0,001 0,3 0,1-0,6	0,03 3,4 1,1-10,7
3 дня в неделю	34 (19,9%)	9 (8,6%)	0,01 2,7 1,2-5,8	32 (18,5%)	3 (3,5%)	0,001 6,4 1,9-21,5	0,8	0,2
4 дня в неделю	41 (24,0%)	5 (4,8%)	<0,001 6,3 2,4-16,6	16 (9,2%)	3 (3,5%)	0,09	<0,001 3,1 1,7-5,8	0,7
5-6 дней в неделю	48 (28,1%)	5 (4,8%)	0,001 7,8 3,0-20,3	28 (16,2%)	1 (1,2%)	<0,001 16,6 2,2- 124,5	0,01 2,0 1,2-3,4	0,2
Ежедневно	38 (22,2%)	10 (9,5%)	0,008 2,7 1,3-5,7	27 (15,6%)	7 (8,1%)	0,09	0,1	0,7
Частота приёма обезболивающих за 3 месяца перед консультацией								
<3 дней в неделю	0 (0%)	43 (41%)	<0,001	63 (36,4%)	48 (55,8%)	0,004 0,5 0,3-0,8	<0,001	0,04 0,6 0,3-0,9
1 день в неделю	0 (0%)	24 (22,9%)	<0,001	32 (18,5%)	16 (18,6%)	0,9	<0,001	0,5

2 дня в неделю	12 (7,0%)	17 (16,2%)	0,01 0,4 0,2-0,9	39 (22,5%)	1 (1,2%)	<0,001 25,1 3,4- 186,2	<0,001 0,3 0,1-0,5	<0,001 16,4 2,1-126,1
3 дня в неделю	61 (35,7%)	5 (4,8%)	<0,001 11,1 4,3-28,7	13 (7,5%)	1 (1,2%)	0,06	<0,001 6,8 3,6-13,0	0,2
> 15 дней в неделю	66 (38,6%)	4 (3,8%)	<0,001 15,9 5,6-45,2	9 (5,2%)	1 (1,2%)	0,1	<0,001 11,5 5,5-24,0	0,3
Ежедневно	32 (18,7%)	4 (3,8%)	<0,001 5,8 2,0-17,0	0 (0%)	0 (0%)	-	<0,001	0,08
Не принимает	0 (0%)	8 (7,6%)	<0,001	17 (9,8%)	19 (22,1%)	0,008 0,4 0,2-0,8	<0,001	0,004 0,3 0,1-0,7
Частота приёма меньше 10 дней в месяц	12 (7,0%)	92 (87,6%)	<0,001 0,01 0,00- 0,02	134 (77,5%)	84 (97,7%)	<0,001 0,1 0,02-0,4	<0,001 0,02 0,01-0,04	0,01 0,2 0,04-0,8
Субъективный когнитивный дефицит								
Субъективный когнитивный дефицит	130 (76,0%)	21 (20%)	<0,001 12,7 7,0-23,0	92 (53,2%)	17 (19,8)	<0,001 4,7 2,6-8,7	<0,001 2,8 1,8-4,4	0,9

## **Глава 4.**

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **4.1 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли в сравнении с группой без лекарственно-индуцированной головной боли**

В проведенном нами исследовании впервые обнаружена связь ЛИГБ с семейным статусом, нарушениями сна и когнитивными нарушениями. Семейное положение «в разводе», как фактор, ассоциированный с ЛИГБ, скорее всего является не причиной её развития, а следствием длительных головных болей. Поскольку высокая частота и интенсивность головной боли, снижение трудоспособности, уровня дохода и качества жизни могут привести к отсутствию сил и времени на заботу о близких. Что подтверждается полученным баллом по индексу влияния головной боли на повседневную активность (НИТ-6), который соответствовал серьезному воздействию  $\geq 60$  у пациентов с ЛИГБ. Следует отметить, что женщины с ЛИГБ чаще, чем мужчины были в разводе, в то время как мужчины чаще были вдовцами. Доля пациентов «в разводе» в большей степени обусловлена преобладанием в выборке женщин, которые имеют дополнительный фактор, ассоциированный с ЛИГБ, представленный тревожно-депрессивным расстройством. Его наличие дополнительно увеличивает степень тяжести ЛИГБ, за счет усугубления клинической картины поведенческими и эмоциональными нарушениями, что повышает социальную изоляцию пациента. Кроме того, среди женщин превалировала хроническая мигрень, а пациенты, не состоящие в браке (в том числе имеющие семейный статус «разведен/разведена») имеют высокий риск развития хронической головной боли [297]. Однако, по данным Татариновой К.В. [60], большинство пациентов с хронической мигренью состоят в браке (83 %). В проведенном в 2021 году семантическом анализе голоса российских пациентов, посвященном оценке, в том числе, качества жизни пациентов с мигренью, группа

факторов «Вопросы планирования семьи» составил одну из четырех основных частей проблем, связанных с мигренью [34].

Наличие у пациентов с ЛИГБ хронической инсомнии и синдрома беспокойных ног может быть связано с отрицательным влиянием обезболивающих препаратов на качество сна [276]. Известно, что использование НПВС для купирования боли оказывает влияние на развитие инсомнии [96; 264; 276]. Прием аспирина, ибупрофена и индометацина повышает количество пробуждений ночью и длительность бодрствования, снижая при этом эффективность сна [276]. Доказано, что ибупрофен приводит к более позднему наступлению глубоких стадий сна [276]. Данные эффекты связывают с прямым и косвенным ингибированием синтеза простагландина (включая простагландин D2), снижением ночного уровня мелатонина и изменением температуры тела [276]. Злоупотребление НПВС часто встречается среди пациентов с ЛИГБ. В нашей работе выявлено, что прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ассоциируется с ЛИГБ. Осипова В. В. с соавт. [61] обсуждает необходимость использования термина «степень тяжести ЛИГБ», а также целесообразность использования клинического параметра «число доз обезболивающих в месяц», что ранее в литературе не обсуждалось. Однако Rizzoli P. в своем обзоре пишет, что именно частота использования абузусного препарата, а не доза, имеет решающее значение для развития ЛИГБ [316].

Преобладание синдрома беспокойных ног дополнительно может объясняться наличием высокого уровня центральной сенситизации у пациентов с ЛИГБ. В данной группе пациентов, выраженный уровень центральной сенситизации был выявлен у 11,7 % пациентов. Данная связь была описана у пациентов с хронической мигренью: при оценке по анкете центральной сенситизации частота встречаемости неболевых коморбидных расстройств (в том числе синдром беспокойных ног) коррелировала с умеренным и высоким уровнем центральной сенситизации [28].

Наличие множественных болевых синдромов у пациентов с ЛИГБ (30,4 %) в нашем исследовании подтверждает роль центральной сенситизации и дисфункции

антиноцицептивных систем. По данным Латышевой Н. В. [28], 30 % пациентов с хронической мигренью имеют хотя бы один дополнительный болевой синдром.

Кроме того, в нашем исследовании показано, что ночные головные боли и прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью могут быть причиной или фактором, способствующим прогрессированию хронической инсомнии. По данным Сергеева А. В. [45], абзусным препаратом у пациентов с ЛИГБ чаще являются комбинированные анальгетики (88 %). В то время как в нашем исследовании пациенты с ЛИГБ чаще принимали НПВС (86 %). Взаимосвязь между головной болью и нарушениями сна описана в литературе: учащение головной боли может приводить к нарушениям сна, в то время как нарушения сна могут быть причиной учащения головной боли [304]. Средняя продолжительность ЛИГБ по итогам нашего исследования составила 1,2 года, в то время как средняя продолжительность инсомнии 4,5 месяцев, соответственно мы предполагаем, что ЛИГБ является причиной развития инсомнии у данной группы пациентов. Нами показана роль пробуждения из-за ночных головных болей и приема любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью в развитии, которая может способствовать повышению степени тяжести ЛИГБ за счет повышения болевой чувствительности ночью и, следовательно, росту распространенности ночных головных болей и ночного приема обезболивающих. Хроническая инсомния может менять циркадный паттерн головных болей вызывая их развитие ночью, что затрудняет засыпание и/или поддержания сна. Alstadhaug K. et al. выявили связь эпизодических приступов мигрени с инсомнией у 29 % пациентов [78]. Данные приступы имели двухфазный временной паттерн с пиком в предутренние часы и после полудня [78].

Наличие субъективного когнитивного дефицита является важным фактором, связанным с ЛИГБ. В нашем исследовании показано, что на развитие субъективного когнитивного дефицита оказывает влияние прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли и хроническая инсомния у пациентов с ЛИГБ. В одной из работ Xiang Y et al. (2021) отметили низкий балл при оценке пациентов с ЛИГБ по Монреальской шкале,

продемонстрировав роль продолжительности и частоты головной боли в развитии когнитивного дефицита и наличия перивентрикулярных поражений белого вещества головного мозга у пациентов с ЛИГБ. В нашем исследовании пациенты с ЛИГБ, в отличие от группы без ЛИГБ, значительно чаще имели продолжительность головных болей 3 года и более, а также высокую частоту дней с головной болью в месяц. Мы впервые оценили субъективный когнитивный дефицит и показали, что он может быть обратимым при адекватном лечении головных болей и избавления от лекарственной зависимости.

В проведенных ранее исследованиях у больных с хронической мигренью выявлены жалобы на нарушение памяти и внимания, скорости обработки информации, затруднения при планировании и субъективный когнитивный дефицит [29; 125; 124; 114]. Они являются следствием нейрохимических, электрических и атрофических изменений в зонах мозга, отвечающих за контроль боли и обеспечение когнитивных функций, аналогично процессам, происходящим в головном мозге при длительно существующей депрессии [29]. Поскольку депрессия в значительной степени коморбидна с мигренью и другими типами хронической боли, предполагается, что когнитивные нарушения у данной группы пациентов частично вызваны ей. Самостоятельный вклад в расстройство когнитивных функций вносят и изменения нервной системы, происходящие на фоне хронической боли [124]. Предполагается, что когнитивные изменения во время приступа мигрени вызваны обратимой дисфункцией мозга [185; 124] на фоне центральной сенситизации, что приводит к нейропалстическим изменениям в областях мозга, отвечающих за анализ болевых и неболевых сигналов за счет снижения объема серого вещества дорзолатеральной префронтальной коры [269; 82]. По мере формирования хронической центральной сенситизации (хроническая мигрень) когнитивные нарушения становятся постоянными и сохраняются в межприступный период [29]. Таким образом, нарушения в ноци- и антиноцицептивных системах у пациентов с мигренью являются субстратом не только для хронизации головной боли, но и для формирования когнитивной дисфункции. У 86 % пациентов с мигренью выявляются очаговые поражения

белого вещества головного мозга на МРТ (1 степень по шкале Fazekas) [39]. Их наличие часто интерпретируется ошибочно, как сосудистое поражение головного мозга, что приводит к неэффективному лечению и неверному пониманию причин головной боли и вариантах ее коррекции у пациентов [39]. Снижение частоты головной боли при мигрени приводит к регрессу когнитивных нарушений, что дополнительно подтверждает роль хронической боли в их патогенезе [39].

Наличие зависимости по данным Лидского опросника зависимости, а также баллы, соответствующие умеренной и выраженной зависимости среди пациентов с ЛИГБ в нашем исследовании соответствует литературным данным [119, 334; 19; 306].

Основой психологической зависимости от лекарств являются аффективные расстройства (чаще всего депрессия). Среди пациентов с депрессией 48 % пациентов имеют злоупотребление лекарственными средствами [44]. Черты толерантности — повышение дозы препарата для достижения клинического эффекта, ранее наступавшего при менее высоких дозах — описывается у части пациентов с ЛИГБ [44]. По данным Westergaard с соавт., среди пациентов с ЛИГБ курение выявлено у 34,2 %, 48,4 % пациентов имеют низкий уровень физической активности, 57,7 % имеют ожирение, а один и более из перечисленных факторов наблюдается у 72,0 % пациентов. Из всех критериев зависимости, перечисленных в DSM-IV (Четвертое издание диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам) признак «неудачные попытки сократить избыточное количество лекарств» имеет самые высокие предпосылки для развития синдрома зависимости. Безрезультатные попытки сокращения приема абзусного препарата характерно для пациентов с длительным течением ЛИГБ. Что в свою очередь способствует большой частоте рецидивов у пациентов с ЛИГБ даже после успешной детоксикации [175].

Значимые различия в выраженности центральной сенситизации у пациентов с ЛИГБ по сравнению с контрольной группой (в том числе у женщин) свидетельствует о повышенной чувствительности к боли у данной категории пациентов и предрасполагает к развитию зависимости от обезболивающих

препаратов. По данным Ma Z. et al. (2025), центральная сенситизация усиливает кожную аллодинию и повышает уровень тревоги [212].

По данным Мещериной М. И. [33], злоупотребление комбинированными обезболивающими приводит к пролонгированию центральной сенситизации и изменению корковой возбудимости. Эти изменения проявляются снижением индекса габитуации и увеличением общей амплитуды N75/P 100 по данным зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн с исследованием габитуации у пациентов с ЛИГБ при сравнении их с пациентами с хронической ежедневной головной болью [33].

Количество пациентов с тревожным, депрессивным и тревожно-депрессивным расстройства не отличалось как в основной, так и в контрольной группе. Эти данные соответствуют результатам, полученным Скворцовой К. Н. [56], где пациенты с ЛИГБ имели более высокие уровни тревоги и депрессии, в сравнении со здоровыми пациентами контрольной группы, в то время как уровень тревоги у пациентов с ЛИГБ был представлен более низкими значениями, чем в группе пациентов с первичными цефалгиями без ЛИГБ.

В этом же исследовании проводилась оценка зависимости по Лидскому опроснику зависимости, где пациенты с ЛИГБ имели более высокие показатели зависимости в сравнении с пациентами с первичными цефалгиями без ЛИГБ [56].

#### **4.2 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли при мигрени и головной боли напряжения**

В проведенной нами работе впервые определены факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ при ГБН. Интересно отметить, что хроническая бессонница значительно чаще встречалась среди пациентов с ГБН при ЛИГБ, именно в этой группе пациентов чаще принимались НПВС для купирования приступа головной боли, в то время как пациенты с мигренью и ЛИГБ преимущественно использовали триптаны. Нарушения сна, как фактор риска неблагоприятного прогноза ГБН, были описаны в датском эпидемиологическом исследовании [209]. Некачественный сон

также является одним из факторов учащения ГБН [217]. В исследовании проведенном J. Kim с соавт. частота развития инсомнии была в два раза выше среди пациентов с ГБН, чем среди людей в общей популяции без головных болей (13,2 % и 5,8 % соответственно,  $p < 0,001$ ) [215]. Нарушения сна так же описаны и у пациентов с хронической мигренью: 85 % ( $< 19$  баллов по шкале Левина) [60].

Нами обнаружено, что пациенты с ЛИГБ при ГБН имели кардиоваскулярные заболевания, гиподинамию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>. При анализе литературы информации о наличии данных факторов у пациентов с ЛИГБ при ГБН выявлено не было, что определяет новые возможности в изучении этого направления. Однако есть публикации, подтверждающие связь кардиоваскулярных заболеваний с наличием стресса [173; 371]. В нашем исследовании стресс перед учащением головной боли испытывали 66,7 % пациентов с ГБН в группе ЛИГБ. Выявленный статус «вдовец» также может быть ассоциирован с повышенным уровнем стресса при потере близкого человека.

Есть данные о том, что пациенты с хронической мигренью чаще, чем с эпизодической мигренью имеют уже развившиеся сердечно-сосудистые нарушения (9 % пациентов) [60].

Прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли, отсутствие эффекта от их приема, а также наличие сопутствующих болевых синдромов за счет наличия остеоартрита, заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с ГБН при ЛИГБ могут быть связаны с дисфункцией антиноцицептивной системы, что способствует развитию ЛИГБ [18; 62; 248]. Однако уровни зависимости по Лидскому опроснику зависимости не различались в нашем исследовании у пациентов с мигренью и ГБН при наличии ЛИГБ, также как и уровень центральной сенситизации.

### **4.3 Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли у мужчин и женщин**

Мы впервые проанализировали и выявили гендерные различия при ЛИГБ. Превалирование женщин среди больных определено, в первую очередь, преобладанием мигрени. Следующим, значимым фактором, ассоциированным с развитием ЛИГБ у женщин, было тревожно-депрессивное расстройство, которое встречалось в 3 раза чаще, чем у мужчин. При этом в контрольной группе у женщин также часто выявлялось генерализованное тревожное расстройство, в отличие от мужчин. Данные о том, что женщины чаще, чем мужчины подвержены психическим расстройствам, таким как тревога и депрессия, уже описаны в литературе [79]. В подавляющем большинстве эпидемиологических исследований среди взрослого населения, женщины имеют более высокие показатели депрессии по сравнению с мужчинами, в среднем, соотношение составляет 2:1. [337; 364; 320]. Основные причины, вызывающие эти различия связывают с гормональными изменениями [333] в организме женщин, а также с фундаментальными отличиями нервной системы [337]. Определенный вклад вносят социальные факторы, а также гендерное неравенство и этническая принадлежность [337].

Для пациентов с хронической мигренью характерна коморбидность с тревожно-депрессивным расстройством и нарушениями сна [28]. Выраженность данных состояний коррелирует с уровнем центральной сенситизации [28]. Снижение частоты головной боли до 10 дней в месяц и менее у пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ позволяет исключить развитие центральной сенситизации в межприступном периоде [28]. Важно отметить, что частота приема препаратов для купирования приступа головной боли в сутки у пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ коррелирует с уровнем катастрофизации боли, депрессии и тревоги [13].

Хроническая инсомния является фактором, влияющим на переход эпизодических головных болей в хронические [79; 357; 210; 304; 215; 261; 168], а женщины чаще, чем мужчины подвержены нарушениям сна [178], что может

повышать риск развития ЛИГБ у данной группы пациентов. В нашем исследовании прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью был выявлен у 61,4 % женщин и лишь у 38,7 % мужчин, что обуславливает частую встречаемость хронической инсомнии у женщин с ЛИГБ.

Имеются убедительные доказательства, подтверждающие, низкий механический болевой порог у женщин в отличие от мужчин [295; 296]. В одном из метаанализов предоставлены убедительные доказательства аномалий серого вещества в нейронных сетях, обрабатывающих боль, у женщин с мигренью [192]. Высказывается гипотеза, что различия в системе восприятия и обработки боли у женщин повышает риск её хронизации и дисфункции антиноцицептивных систем [135, 178; 295; 296; 192]. Тревожно-депрессивные расстройства тоже способствуют развитию хронической боли через супраспинальные механизмы и эмоциональную модуляцию, создавая порочный круг [135, 178].

Также мы показали, что у женщин развитие ЛИГБ было связано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вероятно в результате нейротропного эффекта данного возбудителя. Как известно, коронавирус SARS-CoV-2 может приводить к усилению интенсивности и повышению частоты головной боли в связи с проникновением в клетки хозяина с помощью рецептора ACE2 с последующей активацией тригеминоваскулярной системы; прямой вирусной инвазии и за счет высвобождения цитокинов [100]. Преобладание данного фактора именно у женщин дополнительно подтверждает гипотезу о том, что различия в системах восприятия и обработки боли повышает риск хронизации боли и дисфункции антиноцицептивных систем [135, 178; 295; 296; 192].

Превалирование среди мужчин с ЛИГБ пациентов с ЧМТ мы определяем с преобладанием этого признака среди мужчин в общей популяции [315].

Выявление у мужчин с ЛИГБ таких факторов, как курение и баллы по Лидскому опроснику зависимости, соответствующие умеренной зависимости, свидетельствуют о большей склонности мужчин к зависимому поведению. Курение больше распространено среди мужчин и в общей популяции [66]. Также

мужчины и женщины имеют различные особенности в склонности к употреблению наркотиков в отношении конкретных используемых веществ и мотивации потребления. Мужчины демонстрируют высокие показатели злоупотребления кокаином и алкоголем, а женщины чаще злоупотребляют отпускаемыми по рецепту препаратами (снотворные, транквилизаторы) и опиоидами [84; 147].

#### **4.4 Профилактика лекарственно-индуцированной головной боли с учетом демографических, клинических, коморбидных факторов, гендерных особенностей, уровня зависимости при мигрени и головной боли напряжения**

Несмотря на то, что в клинике проводятся исследования по предотвращению головной боли при чрезмерном приеме лекарств, научных данных о том, как следует начинать первичную профилактику, недостаточно [287].

Имеющиеся на момент публикации рекомендации по профилактике ЛИГБ и динамическому наблюдению данной группы пациентов имеют следующие общие моменты.

**Консультирование и обучение пациентов** [63; 303; 78; 245; 318; 102; 149; 250, 237]. В исследовании Шагбазян А. Э. с соавт. [63] в подгруппах пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ, где медикаментозное лечение совмещалось с проведением обучающих программ по коррекции головной боли, индексы воздействия на качество жизни и трудоспособность статистически значимо снизились через 12 месяцев от начала лечения, в отличие от подгрупп без образовательных программ.

**Комбинированная терапия и междисциплинарный подход.** Комбинированная терапия у пациентов с хронической мигренью (образовательная программа, оптимизация лекарственной терапии, лечебная гимнастика) при длительном (6 месяцев) проведении и наблюдении так же положительно влияла на частоту и интенсивность головных болей, уменьшала проявления эмоциональных и когнитивных нарушений [39]. Положительный эффект комбинированной (в том числе с добавлением когнитивно-поведенческой терапии) терапии был показан и в исследовании Головачевой В. А. [9]. Положительный эффект от лечения через 3

месяца наблюдался у 62,2 %, через 6 месяцев — у 70 %, через 12 месяцев — у 72,2 % пациентов с хронической ежедневной головной болью [9]. Важно, что автор пишет об отсутствии различий в эффективности лечения у пациентов с хронической мигренью, хронической ГБН и их комбинации [9].

Подтверждены положительное влияние комбинации очной и заочной форм обучающих программ у пациентов с мигренью, а также необходимость повторных обучающих сессий [15].

Использованием междисциплинарного подхода [249], в том числе психотерапии [158] доказало свою эффективность у пациентов с ЛИГБ. Особенно у пациентов, злоупотребляющих опиоидами, или имеющих в анамнезе рецидив(ы) развития ЛИГБ после проведения терапии отмены [161; 374; 251; 307; 197].

Предикторы рецидива ЛИГБ: невозможность одномоментной отмены абзусного препарата, длительное течение заболевания, ранний дебют, наличие депрессии и тревоги, прием комбинированных анальгетиков, содержащих барбитураты [33].

**Отказ от приема препаратов для купирования головной боли или их прием не более 8 дней в месяц [18].** Количество приемов обезболивающих препаратов в сутки и длительность злоупотребления является одним из ведущих факторов неблагоприятного течения и рецидива лекарственного абзуса/ЛИГБ [12]. Одномоментная отмена лекарственного средства имеет более легкое течение в период дезинтоксикационной терапии — меньшая частота и интенсивность головной боли и сопутствующих симптомов, чем постепенная отмена [33].

**Профилактическое лечение основного типа головной боли [161; 201; 318; 237].** Выбор лекарственных средств для профилактического лечения осуществляется на основании рекомендаций Российских экспертов [18] и клинических рекомендаций [24; 25], коморбидной патологии, возможных противопоказаний, переносимости и доступности препарата, экономических факторов [13]. Комбинированная терапия хронической мигрени с и без ЛИГБ может быть эффективна даже при незначительном ответе на монотерапию [13]. Успешное профилактическое лечение (хронической мигрени при ЛИГБ) приводит

к снижению уровня тревоги и/или депрессии, катастрофизации боли и уменьшению количества принимаемых обезболивающих препаратов [13], что дополнительно подчеркивает важность комплексного подхода в лечении.

**Коррекция модифицируемых факторов риска и лечение коморбидных заболеваний** [18]. Модификация известных на момент публикации работы факторов риска трудноосуществима. Во-первых, выявленные факторы риска вызывают ЛИГБ лишь у меньшинства из тех, кто их имеет. Во-вторых, многие из предложенных факторов риска отражают сложные социально-экономические и медицинские условия, которые нелегко изменить. Основываясь на имеющихся данных, невозможно сделать вывод, представляют ли эти факторы риска косвенную, а не прямую связь с ЛИГБ [161].

**Длительное динамическое наблюдение пациентов.** Рекомендуемая длительность динамического наблюдения пациентов с ЛИГБ составляет до 12 месяцев, каждые 3-6 месяцев [249, 161].

На основе полученных в результате нашего исследования данных был сформулирован персонифицированный алгоритм профилактики ЛИГБ, учитывающий пол пациента и вид первичной головной боли, на фоне которого развилась ЛИГБ, а также демографические, клинические и коморбидные факторы, ассоциированные с ЛИГБ. Данный алгоритм представлен на рисунке 16. Алгоритм был составлен с учетом выявленных значимых факторов, ассоциированных с ЛИГБ в нашем исследовании у мужчин и женщин при мигрени и ГБН с ЛИГБ и без ЛИГБ, а также проведением динамического наблюдения за больными не менее 12 месяцев в процессе лечения и коррекции имеющихся факторов.

**Оценка семейного статуса** необходима всем пациентам с ЛИГБ вне зависимости от пола. Семейное положение является трудно модифицируемым фактором, ассоциированным с развитием ЛИГБ. Мы можем предложить несколько путей воздействия. Во-первых, правильное лечение основного вида головной боли позволить снизить влияние головной боли на повседневную активность пациента, что даст возможность ему выделить время и найти силы на заботу о своей семье. Во-вторых, лечение коморбидной патологии, обуславливающей поведенческие и

эмоциональные особенности данной группы пациентов (тревожно-депрессивное расстройство, хроническая инсомния, субъективный когнитивный дефицит, зависимость (курение, злоупотребление алкоголем и транквилизаторами) позволят уменьшить их влияние на повседневную жизнь пациента. Работа с психологом (в частности, когнитивно-поведенческая терапия, семейное консультирование, семейная психотерапия, работа с супругами, родственниками) позволит сформировать необходимые установки, что поможет снизить уровень стресса в жизни пациента и обеспечит ему надежную поддержку в процессе лечения.

**Точное определение вида первичной головной боли**, на фоне которой может развиваться ЛИГБ важно, для ее профилактики, так как это помогает подобрать правильное профилактическое лечение и оптимальное обезболивание. Профилактика ЛИГБ важна не только при мигрени, но и при ГБН. У пациентов с мигренью, фактором ассоциированным с развитием ЛИГБ является применение триптанов для купирования приступа головной боли (при частоте головной боли 2 раза в неделю и более). В то время как у пациентов с ГБН это прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли и отсутствие эффекта от обезболивающих. Наличие данных факторов у пациента с частой головной болью говорит о необходимости отказа от злоупотребления обезболивающими с началом профилактического лечения основного вида головной боли. У пациентов с ГБН необходимо осуществлять активное выявление и лечение (профилактировать декомпенсацию) таких заболеваний как болезни опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта (что дополнительно позволит снизить количество употребляемых обезболивающих), хроническая инсомния (может способствовать снижению частоты головной боли), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, оценивать индекс массы тела ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ) и предлагать методики по коррекции образа жизни (гигиена сна, стратегии борьбы со стрессом, дозированные физические нагрузки) и консультации узких специалистов (коррекция лечения соматических заболеваний при наличии показаний).

**Своевременное назначение профилактической терапии** основного вида головной боли — ключевой момент в профилактике ЛИГБ, так как снижение частоты, интенсивности и продолжительности приступа уменьшит потребность в обезболивающих. При наличии следующих факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, должно быть назначено профилактическое лечение и рекомендован отказ от чрезмерного использования препаратов для купирования приступа головной боли: учащение головной боли за последние 3-6 месяцев; частота головной боли 2 дня в неделю и более; наличие двух типов головной боли за последние 3 месяца; ночные головные боли; частота приема обезболивающих 2 раза в неделю и более; прием любых обезболивающих препаратов при слабой головной боли (при частоте головной боли 2 раза в неделю и более); наличие серьезного воздействия головной боли на повседневную активность — для оценки рекомендуется использовать индекс влияние головной боли на повседневную активность (НПТ-6), высокий риск наличия ЛИГБ наблюдается при наборе  $\geq 50$  баллов; определение наличия центральной сенситизации, особенно выраженной.

**Оценка уровня зависимости.** Лидский опросник зависимости является удобным инструментом для диагностики зависимости среди пациентов с ЛА и ЛИГБ. Набор 8 и более баллов при оценке по Лидскому опроснику зависимости может быть предиктором тяжелого течения ЛИГБ. Для профилактики ЛИГБ необходимо дать рекомендации об отказе от курения, ограничении приема алкоголя и транквилизаторов. Консультация психиатра/нарколога рекомендована при отсутствии эффекта от обучения и модификации факторов риска.

Нам удалось выявить новые факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ, воздействие на которые позволяет профилировать развитие ЛИГБ: инсомния и субъективный когнитивный дефицит. Данные о наличии у пациентов с ЛИГБ инсомнии и субъективного когнитивного дефицита в литературе ранее не описаны, также как и данные о роли модификации данных факторов в профилактике развития ЛИГБ.

**Анализ жалоб на нарушения сна,** оценка продолжительности сна, режима сна, приема снотворных препаратов, оценка эффективности сна, частоты и

продолжительности нарушений сна имеют ключевое значение. Использование скрининговых опросников по качеству сна и его нарушениям, позволит вовремя диагностировать имеющиеся нарушения. Выявление и лечение инсомнии, синдрома беспокойных ног и других нарушений сна позволит профилактировать прогрессирование как этих заболеваний, так и головной боли.

**Наличие жалоб на нарушения памяти,** концентрации внимания, затруднение подбора слов, забывание слов, имен, «мозговой туман», замедленность мыслительных процессов требуют тщательной оценки нарушений памяти. Учитывая то, что пациенты с ЛИГБ имеют субъективный когнитивный дефицит, необходима оценка его наличия при проведении консультирования с использованием опросника PDQ-20 (набор 40 баллов и более интерпретируется как субъективный когнитивный дефицит). Субъективный когнитивный дефицит может быть причиной трудностей в понимании и запоминании рекомендаций врача. Для этого рекомендуется использование наглядного материала, в том числе демонстрация клинических рекомендаций по лечению, брошюр, повторение необходимой информации. Кроме того, необходимо дать рекомендации по нефармакологическим способам коррекции субъективного когнитивного дефицита, а также назначать комплексное лечение нарушений памяти с учетом сопутствующей патологии.

**Гендерные особенности.** Поскольку женщины преобладают среди пациентов с ЛИГБ, пол имеет важное значение в ее профилактике. В частности, мигрень создает высокий риск развития ЛИГБ у женщин, что делает необходимым ее лечение даже при небольшой частоте болей. Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью у женщин является фактором, ассоциированным с развитием ЛИГБ. При появлении данного симптома необходимо рекомендовать пациентке отказ от приема анальгетиков по ночам. При выраженной интенсивности боли и ее значительном влиянии на активность пациентки рекомендуется пересмотреть профилактическое лечение. Среди пациентов женского пола требуется активное выявление и лечение тревожно-депрессивного расстройства, а также оценка наличия в анамнезе COVID-19.

Пациенткам с эпизодической формой головной боли, имеющей данные факторы риска, рекомендуется раннее начало профилактического лечения.

Мужчинам необходимо рекомендовать отказ от курения, ограничение количества употребляемого алкоголя и НПВС (не более 2 таблеток в неделю). А также своевременно лечить черепно-мозговые травмы.

**Ограничениями нашего исследования:** 1) Медицинский центр «Европа-Азия» — частный центр, пациенты из частного медицинского центра имеют более высокий социально-экономический статус. 2) Малое количество мужчин в выборке. 3) Преобладание мигрени ( $n = 211$ ), а не ГБН ( $n = 133$ ) у всех участников исследования в целом. 4) Преобладание хронической мигрени у пациентов с ЛИГБ, а не хронической ГБН, что оказывает влияние на распределение факторов, ассоциированных преимущественно с мигренью. 5) Не все пациенты прошли полное наблюдение в процессе лечения (29,2 % пациентов в группе ЛИГБ и 40,5 % пациентов контрольной группы не были осмотрены в динамике. 6) Некоторые пациенты отказались от исследования (9,3 % в группе ЛИГБ и 9,1 % в контрольной группе). 7) Исследование не может быть экстраполировано на всю популяцию в целом, поскольку в центре лечения головных болей лечатся самые сложные пациенты с ЛИГБ и превалируют больные с хронической мигренью.

Разработка профилактики ЛИГБ требует учитывать все вышеперечисленные факторы, уделяя особое внимание факторам повышающим/снижающим приверженность пациентов к лечению и обучению пациентов. Динамическое наблюдение должно составлять не менее 12 месяцев. Выявленные демографические, клинические, коморбидные факторы, ассоциированные с ЛИГБ в целом, при мигрени и ГБН, а также гендерные различия, имеют общие патофизиологические механизмы, обуславливающие комплексное воздействие этих факторов на развитие ЛИГБ, что необходимо учитывать в профилактике ЛИГБ.

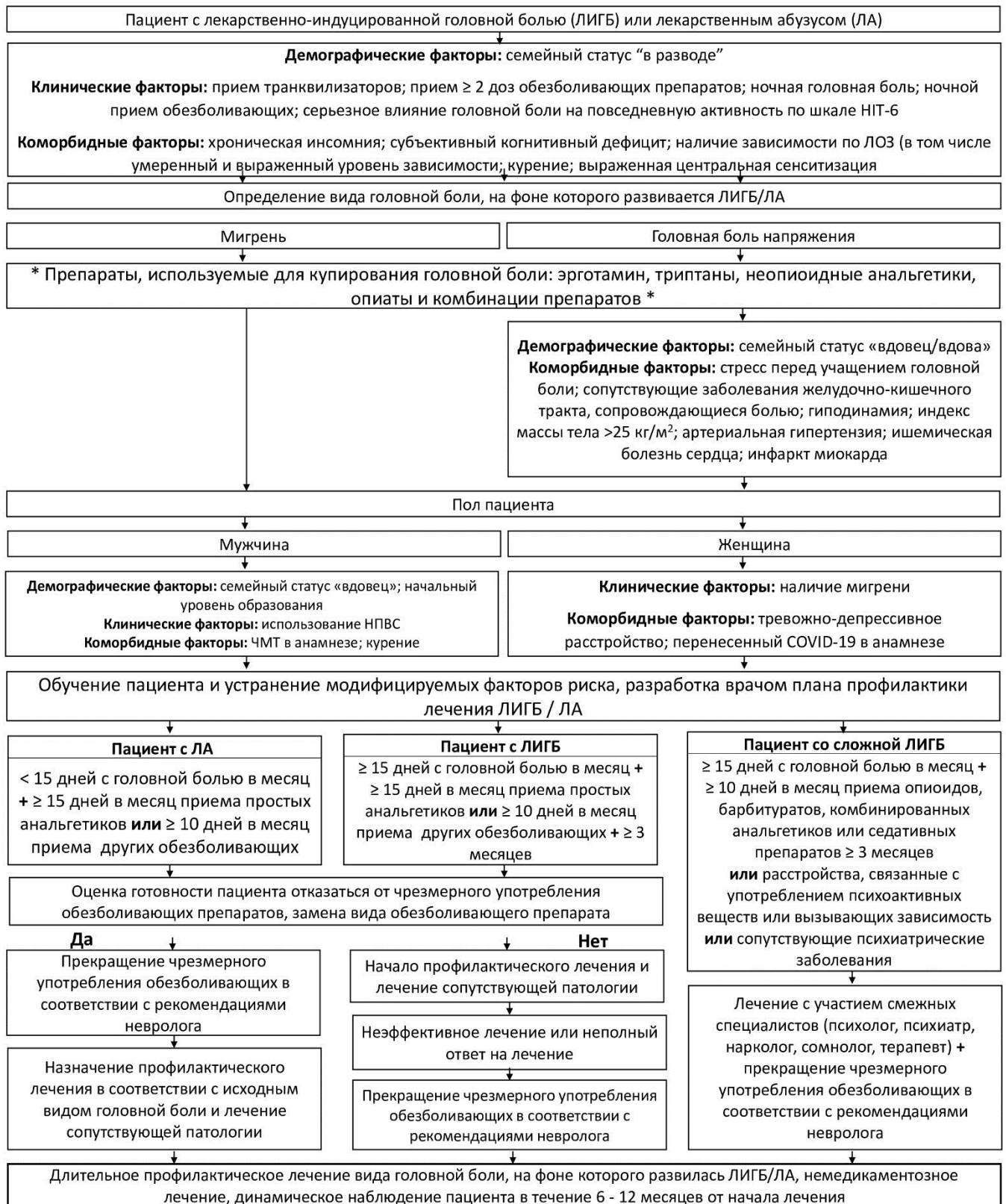


Рисунок 16 — Алгоритм профилактики развития ЛИГБ с учетом персонализированного подхода к коррекции факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ у мужчин и женщин с мигренью и ГБН (ЛЗ [38] — лекарственный злоупотребление; ЛИГБ [31; 195] — лекарственно-индуцированная головная боль; сложная ЛИГБ [232, 302])

## ВЫВОДЫ

1. Выявлены три новых фактора, ассоциированных с развитием ЛИГБ, в сравнении с контрольной группой без ЛИГБ: 1) семейный статус «в разводе» (11,7 % и 2,9 % соответственно,  $p = 0,002$ ; ОШ 4,5; 95 % ДИ 1,6-12,2); 2) хроническая инсомния (60,2 % и 47,4 % соответственно,  $p = 0,02$ ; ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1-2,6); 3) субъективный когнитивный дефицит (76 % и 53,2 % соответственно,  $p < 0,001$ , ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,8-4,8). Наличие зависимости по Лидскому опроснику зависимости является главным фактором, ассоциированным с ЛИГБ (95,3 % в группе ЛИГБ и 69,4 % в группе без ЛИГБ;  $p < 0,001$ ; ОШ 9,0; 95 % ДИ 4,1-19,6), при этом уровень умеренной (24,0 % и 4,6 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 6,5; 95 % ДИ 3,0-14,3) и выраженной зависимости (4,7 % в группе ЛИГБ и отсутствие в группе без ЛИГБ;  $p = 0,004$ ), а также прием транквилизаторов (17,0 % и 6,9 % соответственно;  $p = 0,004$ ; ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,4-5,6) и курение (26,9 % и 17,9 % соответственно;  $p = 0,04$ ; ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,0-2,8) значимо связаны с развитием ЛИГБ, наряду с наличием выраженной центральной сенситизации у пациентов с ЛИГБ (11,7 % по сравнению с 5,2 % без ЛИГБ;  $p < 0,03$ ; ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1-5,5).

2. На основании сравнения демографических, клинических и коморбидных факторов при мигрени и головной боли напряжения (ГБН) у пациентов с ЛИГБ определены различия при этих видах головных болей и впервые выявлены факторы, ассоциированные с ГБН при ЛИГБ: семейный статус «вдовец» (11,7 % у пациентов с ГБН и 0,9 % у пациентов с мигренью;  $p = 0,001$ ; ОШ 0,07; 95 % ДИ 0,01-0,6); стресс перед учащением головной боли (66,7 % и 49,5 % соответственно;  $p = 0,03$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,2-0,9); прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли (76,7 % и 47,7;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,6); отсутствие эффекта от приема обезболивающих (25,0 % и 11,7 %,  $p = 0,03$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9); хроническая инсомния (70,0 % и 54,1 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,98); сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болью (60,0 % и 41,4 %;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9); остеоартрита (13,3 % и 3,6 %,  $p = 0,02$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,8); гиподинамия

(51,7 % и 27,9 %;  $p = 0,002$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,7); индекс массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$  (48,3 % и 30,6 %;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3-0,9); артериальная гипертензия (53,3 % и 18 %;  $p < 0,001$ ; ОШ 0,2; 95 % ДИ 0,1-0,4). Уровни зависимости (легкая 63,1 % в группе мигрени с ЛИГБ и 73,3 % в группе ГБН с ЛИГБ, умеренная (27,9 % и 16,7 % соответственно, выраженная 5,4 % и 3,3 %) по Лидскому опроснику зависимости не различались у пациентов с мигренью и ГБН при наличии ЛИГБ, также как и уровень центральной сенситизации при мигрени и ГБН (умеренный уровень 22,5 % и 18,3 % соответственно,  $p = 0,5$  и выраженный уровень 9,9 % и 15,0 %,  $p = 0,3$ ).

3. Впервые обнаружены гендерные отличия при ЛИГБ. У мужчин выявлены следующие факторы, ассоциированные с ЛИГБ: семейный статус «вдовец» (25,8 % мужчин с ЛИГБ и отсутствие данного фактора среди женщин с ЛИГБ;  $p < 0,001$ ), начальный уровень образования (16,1 % мужчин с ЛИГБ и 2,1 % женщин с ЛИГБ;  $p = 0,001$ ; ОШ 8,8; 95 % ДИ 2,2 -39,0), использование НПВС для купирования приступа головной боли (77,5 % и 52,9 % соответственно,  $p = 0,01$ ; ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,2-7,6), ЧМТ в анамнезе (58,1 % и 26,4 %;  $p = 0,001$ ; ОШ 3,9; 95 % ДИ 1,7-8,6), курение (41,9 % и 23,6 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,04-5,3); умеренное употребление алкоголя (12,9 % и 3,6 %,  $p = 0,04$ ; ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,01-15,9) и наличие умеренной зависимости по Лидскому опроснику зависимости (27,1 % и 9,7 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 3,5; 95 % ДИ 1,0-12,1). У женщин развитие ЛИГБ было связано со следующими факторами: семейный статус «в разводе» (14,3 % и отсутствие мужчин в разводе в группе ЛИГБ;  $p = 0,03$ ), наличие мигрени (79,3 % у женщин и 54,8 % у мужчин,  $p = 0,005$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,7), прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью (61,4 % и 38,7 % соответственно;  $p = 0,02$ ; ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2-0,9), тревожно-депрессивное расстройство (27,1 % и 9,7 %;  $p = 0,04$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,95), перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в анамнезе (45,0 % и 19,4 %;  $p = 0,008$ ; ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,1-0,8).

4. Учитывая выраженное влияние ЛИГБ на повседневную активность (76,6 % пациентов в группе ЛИГБ и 53,2 % в контрольной группе,  $p < 0,001$ ; ОШ 2,9; 95 %

ДИ 1,8-4,6, оценка по тесту влияния головной боли НІТ-6 — Headache Impact Test), необходима ранняя профилактика ЛИГБ с учетом демографических, клинических и коморбидных факторов, вида головной боли (мигрень или ГБН), а также гендерных особенностей факторов, ассоциированных с ЛИГБ, с целью разработки персонализированного подхода у каждого пациента для коррекции и устранения потенциальных факторов риска с использованием разработанного алгоритма, а также лечение коморбидной патологии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Первичную профилактику лекарственно-индуцированных головных болей необходимо начинать с момента выявления использования любых препаратов для купирования боли. Необходимо информировать пациентов о том, что избыточное использование обезболивающих препаратов (10 дней в месяц и более), даже при отсутствии хронических головных болей, приводит к развитию лекарственного абзуса. Применение персонифицированного алгоритма профилактики ЛИГБ, учитывающего пол пациента и вид первичной головной боли, а также демографические, клинические и коморбидные факторы, ассоциированные с ЛИГБ, позволит профилактировать ее развитие.

2. В случае выявления лекарственного абзуса необходимо разъяснить пациенту, что продолжение избыточного использования лекарственных средств приведет к учащению головных болей и развитию лекарственно-индуцированной головной боли. Необходимо рекомендовать пациенту прекращение чрезмерного употребления обезболивающих препаратов, изменить схему приема и их вид, назначить профилактическое лечение головной боли, выявить модифицируемые факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ, и произвести их коррекцию.

3. Оценка семейного статуса необходима всем пациентам. Учитывая роль семейного статуса на развитие ЛИГБ и влияние головных болей на повседневную активность, в том числе на семью, необходимо рекомендовать пациентам помимо лечения головных болей и сопутствующих заболеваний консультации с психологом, в частности, когнитивно-поведенческую терапию, семейное консультирование, семейную психотерапию, работу с супругами, родственниками, что позволит сформировать необходимые установки, поможет снизить уровень стресса в жизни пациента и обеспечит ему надежную поддержку в процессе лечения.

4. При наличии следующих факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, должно быть назначено профилактическое лечение и рекомендован отказ от чрезмерного использования препаратов для купирования приступа головной боли:

учащение головной боли за последние 3-6 месяцев; частота головной боли 2 дня в неделю и более; наличие двух типов головной боли за последние 3 месяца; ночные головные боли; частота приема обезболивающих препаратов 2 раза в неделю и более; прием любых обезболивающих средств при слабой головной боли (при частоте головной боли 2 раза в неделю и более); наличие центральной сенситизации и влияние головной боли на повседневную активность.

5. Оценку зависимости с применением Лидского опросника зависимости необходимо проводить всем пациентам с головными болями. Набор 8 и более баллов может быть предиктором тяжелого течения ЛИГБ. Для профилактики ЛИГБ следует дать рекомендации по использованию обезболивающих препаратов, о целесообразности отказа от курения и транквилизаторов.

6. Всем пациентам необходим детальный анализ жалоб на нарушения сна. Использование опросников позволит вовремя диагностировать имеющиеся заболевания. Выявление и лечение инсомнии, синдрома беспокойных ног и других нарушений сна позволит профилактировать прогрессирование как этих заболеваний, так и головной боли.

7. Оценку наличия субъективного когнитивного дефицита с использованием опросника субъективного когнитивного дефицита (PDQ-20 — Perceived Deficits Questionnaire) нужно проводить всем пациентам с ЛИГБ. При наборе  $\geq 40$  баллов диагностируется субъективный когнитивный дефицит, его коррекцию нужно проводить всем пациентам с головными болями, так как он может быть причиной трудностей в понимании и запоминании рекомендаций врача и является одним из факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ.

8. Точное определение вида первичной головной боли, на фоне которой может развиваться ЛИГБ, важно для ее профилактики. У пациентов с мигренью, фактором ассоциированным с развитием ЛИГБ является применение триптанов для купирования приступа головной боли (при частоте головной боли 2 раза в неделю и более). В то время как у пациентов с ГБН это прием  $\geq 2$  доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли и отсутствие эффекта от их приема. Наличие данных факторов у пациента с частой головной болью

свидетельствует о необходимости отказа от злоупотребления обезболивающими препаратами и начале профилактического лечения основного вида головной боли.

9. У пациентов с ГБН необходимо осуществлять активное выявление и лечение таких заболеваний как болезни опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, что дополнительно позволит снизить количество употребляемых обезболивающих препаратов, а также хроническая инсомния, артериальная гипертензия, кроме того, следует оценивать индекс массы тела ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ), уровень физической активности, предлагать методики коррекции образа жизни и немедикаментозные способы лечения (гигиена сна, стратегии борьбы со стрессом, когнитивно-поведенческая терапия, физические нагрузки) и рекомендовать консультации профильных специалистов.

10. Мигрень создает высокий риск развития ЛИГБ у женщин, что делает необходимым ее лечение даже при невысокой частоте болей. Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью у женщин является фактором, ассоциированным с развитием ЛИГБ. При появлении данного симптома необходимо рекомендовать отказ от приема анальгетиков по ночам и лечить сопутствующие нарушения сна и тревожно-депрессивные расстройства. При выраженной интенсивности боли и наличии серьезного воздействия головной боли на повседневную активность рекомендуется пересмотреть назначенное лечение, а также использовать нефармакологические способы лечения головных болей.

11. Среди пациентов женского пола требуется активное выявление и лечение тревожно-депрессивного расстройства с использованием валидизированных шкал, а также оценка наличия в анамнезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

12. Мужчинам необходимо рекомендовать отказ от курения, ограничение количества употребляемых НПВС, а также своевременно лечить черепно-мозговые травмы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

МКГБ-3	– Международная классификация головной боли 3 пересмотра
ГБ	– головная боль
ЛИГБ	– лекарственно-индуцированная головная боль
НПВП	– нестероидный противовоспалительный препарат
ГБН	– головная боль напряжения
ЛА	– лекарственный абюзус
ОШ	– отношение шансов
95 % ДИ	– 95 % доверительный интервал
DERS	– Difficulties in Emotion Regulation Scale (Шкала трудностей с регуляцией эмоций)
LDQ	– Leeds Dependence Questionnaire (Лидский опросник зависимости)
SDS	– The Severity of Dependence Scale (Шкала тяжести зависимости)
GBD-19	– the Global Burden of Disease Study 2019 (Исследование глобального бремени болезней)
MPT	– магнитно-резонансная томография
УЗДГ БЦА	– ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
ИМТ	– индекс массы тела
НIT-6	– Headache Impact Test (Индекс влияния головной боли)
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)
PDQ-20	– Perceived Deficits Questionnaire (Опросник субъективного когнитивного дефицита)
CGRP	– calcitonin gene-related peptide (кальцитонин-ген-родственный пептид)
nNOS	– синтаза оксида азота
CSD	– cortical spreading depression (корковая распространяющаяся депрессия)
COVID-19	– новая коронавирусная инфекция
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю. Э. Мигрень: особенности патогенеза как основа персонифицированной терапии : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.03.03 / Азимова Юлия Эдвардовна ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». – Москва, 2020. – 50 с.
2. Айзенберг, И. В. Хроническая абוזусная головная боль / И. В. Айзенберг, З. Кацарава // Российский журнал боли. – 2005. – № 1 (6). – С. 57-65.
3. 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.
4. Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе / Д. А. Климентова, О. В. Косивцова, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 38-44. – Doi: 10.14412/2074-2711-2024 1S-38-44.
5. Бердникова, А. В. Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью : дис. ... кандидата медицинских наук : 3.1.24 198 / Бердникова Анна Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 165 с.
6. Бехтель, Э. Е. Донозологические формы злоупотребления алкоголем. – М. : Медицина, 1986. – 272 с.
7. Ваганова, Ю. С. Распространенность и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Ваганова Юлиана Сергеевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — Санкт-Петербург, 2020. – 177 с.
8. Ващенко, Н. В. Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.24 / Ващенко

Нина Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 104 с.

9. Головачева, В. А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Головачева Вероника Александровна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2016. – 25 с.

10. Головачева, В. А. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное рандомизированное исследование / В. А. Головачева, А. А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 6. – С. 21–27. – Doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-21-27.

11. Дубенко, О. Е. Головная боль при медикаментозной передозировке: клинические и диагностические аспекты // Междунар. неврол. журн. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 45-51. – DOI: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200962.

12. Гузий, Е. А. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клиничко-психологическое исследование / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 44–51. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-44-51>.

13. Гузий, Е. А. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 1S. – С. 52-58. – Doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58.

14. Гузий, Е. А. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования / Е. А. Гузий, А. В. Сергеев, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 1S. – С. 515. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.

15. Данилов, А. Б. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением / А. Б. Данилов, Е. В. Шевченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 29-33.
16. Данилов, А. Б. Роль пола и гендера при мигрени и головной боли напряжения (клинико-психонейрофизиологическое исследование) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.13 / Данилов Алексей Борисович ; Государственное образовательное учреждение «Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова». – Москва, 2007. – 345 с.
17. Данилов, А. Б. Фармакоэкономические аспекты мигрени / А. Б. Данилов, Г. Т. Глембоцкая, О. В. Козуб // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 4. – С. 79-81.
18. 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. – Doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13.
19. 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. – Doi 10.31550/1727-2378-2022-21-8-18-24.
20. Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта / Е. Р. Лебедева, А. В. Ушенин, Я. А. Князева, Е. Олесен // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 33. – С. 8-12. – Doi 10.33978/2307-3586-2022-18-33-8-12.
21. Избыточное потребление лекарственных средств для купирования головной боли при мигрени: результаты интернет-опроса / Н. А. Ковальчук, А. Э. Шагбазян, Г. Р. Табеева [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 11. – С. 845-849. – Doi:10.26442/20751753.2021.11,201146.

22. Истомина, О. И. Лекарственно-индуцированная головная боль (клинико-психо-нейрофизиологический анализ) : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Истомина Ольга Игоревна. – Москва, 2011. – 25 с.
23. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Ю. С. Ваганова, А. В. Амелин, А. А. Готовчиков [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 22–28.
24. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2-3. – С. 4-28.
25. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2022. – Т. 122. – № 1-3. – С. 4-36. – Doi: 10.17116/jnevro20221220234.
26. Князева, Я. А. 10-летний опыт лечения лекарственно-индуцированных головных болей в центре лечения головных болей «Европа-Азия» / Я. А. Князева, А. А. Смирнова, Е. Р. Лебедева // Неврологические чтения в Перми : Материалы конференции / Под ред. Ю. В. Каракуловой, Н. В. Селяниной. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн.ун-та, 2022. – С. 81-84.
27. Ковальчук, Н. А. Определяющие приверженность к лечению факторы и стратегии их контроля при мигрени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.24 / Ковальчук Надежда Александровна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 160 с.
28. Латышева, Н. В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью : диссертация .... доктора медицинских наук : 14.01.11 / Латышева Нина Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 260 с.
29. Латышева, Н. В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью / Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова, Д. В. Осипова // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 6-10.

30. Наумова, Г. И. Лекарственно индуцированная головная боль: тактика ведения пациента / Г. И. Наумова, В. В. Осипова // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 3 (11). – С. 22-34.
31. Международная классификация головной боли / перевод с англ. А. Ю. Тархов, Е. Л. Колегаева, Е. Р. Лебедева [и др.]. – 3-е издание. – 2018. – 206 с. – URL: <https://painrussia.ru/upload/pdf/МКГБ-3.pdf> (дата обращения: 12.03.2025).
32. 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. – Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31.
33. Мещерина, М. И. Клинико-патофизиологические характеристики головных болей, вызванных избыточным приемом лекарственных препаратов : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Мещерина Мария Игоревна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2013. – 23 с.
34. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов — пользователей Web 2.0. / Г. Р. Табеева, З. Кацарава, А. В. Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 73-84.
35. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов — пользователей Web 2.0. / Г. Р. Табеева, З. Кацарава, А. В., Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 73-84.
36. 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. – Doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133.
37. Осипова, В. В. Неврология. Национальное руководство : Глава 11. Первичные головные боли / В. В. Осипова, А. В. Сергеев ; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 688. – ISBN 978-5-9704-4405-4.

38. Осипова, В. В. Проблема лекарственного злоупотребления у пациентов с хроническими формами головной боли / В. В. Осипова, В. В. Голубева // Медицинский совет. – 2013. – № 1-2. – С. 74-81.
39. Пожидаев, К. А. Когнитивные и эмоциональные расстройства при хронической мигрени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Пожидаев Кирилл Андреевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 160 с.
40. Проблемы менеджмента лекарственно-индуцированной головной боли / А. В. Кондратьев, И. П. Артюхов, А. В. Шульмин [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 149-154.
41. Путилина, М. В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 125-30. – Doi: 10.17116/jnevro2021121081125.
42. Рабочая программа по дисциплине специальности Неврология / сост. В. В. Голдобин, Е. Г. Ключева ; Мин-во здравоохранения РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. – Санкт Петербург, 2022. – 47 с.
43. 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. – <https://doi.org/10.17116/pain20242204124>.
44. 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.
45. Сергеев, А. В. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены / А. В. Сергеев, М. И. Мещерина, Г. Р. Табеева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 21-28.

46. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predispositions и развития, генетические и клинико-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.24 / Сергеев Алексей Владимирович ; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России. – Москва, 2025. – 231 с.

47. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А. В. Сергеев, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 26-32. – Doi: 10.21518/2079-701x-2018-1-26-32.

48. Скворцова, К. Н. Личностные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – № 4. – С. 62-64.

49. Скворцова, К. Н. Особенности клиники и личностного реагирования у пациентов с абוזусной головной болью / К. Н. Скворцова, Н. Л. Старикова // Российский журнал боли. – 2018. – № 3 (57). – С. 22-25. – Doi: 10.25731/RASP.2018.03.014.

50. Скворцова, К. Н. Показатели возбудимости коры головного мозга при формировании лекарственно-индуцированной головной боли : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Скворцова Карина Николаевна. – Пермь, 2022. – 141 с.

51. Скворцова, К. Н. Показатели диагностической транскраниальной магнитной стимуляции во взаимосвязи с личностными характеристиками пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / К. Н. Скворцова, Н. Л. Старикова // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 10-14. – Doi 10.17116/pain20201801110.

52. Скворцова, К. Н. Эмоционально-личностные особенности пациентов с лекарственно индуцированной головной болью / К. Н. Скворцова, Н. Л. Старикова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 1 (338). – С. 73-74.

53. Снопкова, Е. В. Мигрень у пациентов старшей возрастной группы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Снопкова Елена

Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2012. – 159 с.

54. Сорокин, А. А. Проблема абзусных головных болей у подростков: взгляд психотерапевта // Вестник КБ. – 2014, № 51 (2). – 2014. – № 4 (2). – С. 43-46.

55. 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, № 1S. – С. 45-51. – Doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51.

56. Старикова, Н. Л. Высокая возбудимость коры головного мозга у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Н. Л. Старикова, К. Н. Скворцова // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 22-27. – Doi: 10.17116/pain20232102122.

57. Старикова, Н. Л. Лекарственно-индуцированная головная боль (обзор литературы и рекомендации для практики) // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 3 (71). – С. 175-180. – Doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180.

58. Старикова, Н. Л. Роль личностных факторов в развитии лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с первичными цефалгиями / Н. Л. Старикова, К. Н. Скворцова // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 25-30. – Doi 10.17116/pain20211904125.

59. Табеева, Г. Р. Головная боль : Руководство для врачей / Г. Р. Табеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 296 с. – ISBN: 978-5-9704-4484-9.

60. Татарина, К. В. Качество жизни больных хронической мигренью и способы его повышения : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Татарина Карина Валерьевна ; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 114 с.

61. Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения / В. В. Осипова, К. В. Скоробогатых, А. Р. Артеменко [и др.] // Неврология,

нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 73-78. – Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78.

62. Чечет, Е. А. Лекарственно-индуцированная головная боль: эпидемиология, диагностика и лечение / Е. А. Чечет, Г. Р. Табеева // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 62-67.

63. 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.

64. Шагбазян, А. Э. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью / А. Э. Шагбазян, Н. А. Ковальчук, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 27-33. – Doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33.

65. A comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) / A. Ferrari, A. F. Cicero, A. Bertolini [et al.] // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26. – P. 187–193. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01020.x.

66. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004-2014 / S. T. Higgins, A. N. Kurti, R. Redner [et al.] // Prev Med. – 2015. – Vol. 80. – P. 89-100. – Doi: 10.1016/j.ypmed.2015.06.009.

67. A male-specific mechanism of meningeal nociceptor sensitization promoting migraine headache / C. M. Kopruszinski, G. Lee, L. K. Martin [et al.] // Cephalalgia. – 2024. – Vol. 44 (9). – Doi: 10.1177/03331024241281493.

68. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception-Part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? / M. Racine, Y. Tousignant-Laflamme, L. A. Kloda [et al.] // Pain. – 2012. – Vol. 153 (3). – P. 619-635. – Doi: 10.1016/j.pain.2011.11.026.

69. 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. – Doi: 10.1177/0333102417728244.

70. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache / G. Coppola, A. Currà, C. Di Lorenzo [et al.] // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 30 (10). – P. 126. – Doi: 10.1186/1471-2377-10-126.

71. Active trigger points are associated with anxiety and widespread pressure pain sensitivity in women, but not men, with tension type headache / M Cigarán-Méndez, C Jiménez-Antona, P Parás-Bravo [et al.] // *Pain Pract.* – 2019. – Vol. 19 (5). – P. 522-529. – Doi: 10.1111/papr.12775.

72. 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.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1157–1168. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.

73. Acute reduction of anandamide-hydrolase (FAAH) activity is coupled with a reduction of nociceptive pathways facilitation in medication-overuse headache subjects after withdrawal treatment / A. Perrotta, N. Arce-Leal, C. Tassorelli [et al.] // *Headache.* – 2012. – Vol. 52 (9). – P. 1350-61. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02170.x.

74. Advocacy for patients with headache disorders / R. Gouider, D. H. Lorenz, A. Craven [et al.] // *eNeurologicalSci.* – 2023. – Vol. 31. – Doi: 10.1016/j.ensci.2023.100466.

75. An emerging role for prolactin in female-selective pain / Y. Chen, E. Navratilova, D. W. Dodick [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2020. – Vol. 43 (8). – P. 635-648. – doi: 10.1016/j.tins.2020.06.003.

76. Abbruzzese, M. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex / M. Abbruzzese, S. Ferri, S. Scarone // *Psychiatry Res.* – 1995. – Vol. 58 (1). – P. 37-43. – Doi: 10.1016/0165-1781(95)02670-r.

77. Alstadhaug, K. Insomnia and circadian variation of attacks in episodic migraine / K. Alstadhaug, R. Salvesen, S. Bekkelund // *Headache.* – 2007. – Vol. 47 (8). – P. 1184–1188. – Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00858.x>.

78. Alstadhaug, K. Preventing and treating medication overuse headache / K. B. Alstadhaug, H. K. Ofte, E. S. Kristoffersen // *Pain Rep.* – 2017. – Vol. 2 (4). – P. e612. – Doi: 10.1097/PR9.0000000000000612.
79. Altemus, M. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives / M. Altemus, N. Sarvaiya, C. Neill // *Front Neuroendocrinol.* – 2014. – Vol. 35 (3). – P. 320-30. – Doi: 10.1016/j.yfrne.2014.05.004.
80. AlQuliti, K. W. Medication-overuse headache: clinical profile and management strategies / K. W. AlQuliti, R. M. Alhujeily // *Neurosciences (Riyadh).* – 2023. – Vol. 28 (1). – P. 13-18. – Doi: 10.17712/nsj.2023.1.20220115.
81. An altered reward system characterizes chronic migraine with medication overuse headache / D. M. Niddam, S. W. Wu, K. L. Lai [et al.] // *Cephalalgia.* – 2023. – Vol. 43 (4). – Doi: 10.1177/03331024231158088.
82. Apkarian, A. V. Predicting transition to chronic pain / A. V. Apkarian, M. N. Baliki, M. A. Farmer // *Curr. Opin Neurol.* – 2013. – Vol. 26. – P. 360–367. – Doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836336ad>.
83. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications / C. Rosignoli, R. Ornello, A. Onofri [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2022. – Vol. 23 – P. 100. – Doi: 10.1186/s10194-022-01471-3.
84. Arnold, M. E. Aversion-associated drug and alcohol seeking in females / M. E. Arnold, J. R. Schank // *Front Neuroendocrinol.* – 2023. – Vol. 71. – P. 101095. – Doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101095.
85. Asher, M. Gender differences in social anxiety disorder: a review / M. Asher, A. Asnaani, I. M. Aderka // *Clin Psychol Rev.* – 2017. – Vol. 56. – P. 1-12. – Doi: 10.1016/j.cpr.2017.05.004.
86. Assessing and managing medication overuse headache in Australian clinical practice / T. Wijeratne, B. Jenkins, R. J. Stark [et al.] // *BMJ Neurol Open.* – 2023. – Vol. 5 (1). – Doi: 10.1136/bmjno-2023-000418.
87. Assessment of the Prevalence and Level of Awareness of Medication Overuse Headache Among the General Population in Makkah City, Saudi Arabia / A. S.

Alharbi, O. F. Alharbi, F. L. Qutub [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (4). – P. e37985. – Doi: 10.7759/cureus.37985.

88. Association between Body Mass Index and Medication-Overuse Headache among Individuals with Migraine: A Cross-Sectional Study / H. Liu, H. Zhao, K. Liu [et al.] // *Obes Facts*. – 2024. – Vol. 17 (3). P. 286-295. – Doi: 10.1159/000538528.

89. Associations between migraine occurrence and the effect of aura, age at onset, family history, and sex: A cross-sectional study / Y. W. Hsu, C. S. Liang, J. T. Lee [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (2). – Doi: 10.1371/journal.pone.0228284.

90. Association between suicidal risks and medication-overuse headache in chronic migraine: a cross-sectional study / Y.-F. Wang, C.-C. Yu, A. S. Kuan [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2021. – Vol. 22. – P. 36. – Doi: 10.1186/s10194-021-01248-0.

91. Association of depressive symptoms with consumption of analgesics among adolescents / M. Hena, C. Leung, E. K. Clausson [et al.] // *J Pediatr Nurs*. – 2019. – Vol. 45. – P. 19–23. – Doi: 10.1016/j.pedn.2018.12.008.

92. Attention Deficits in Migraine: Mismatch Negativity and P3a in an Event-Related Potential Study / P. Nie, T. Wang, Q. Wu [et al.] // *J Pain Res*. – 2025. – Vol. 18. – P. 1161-1171. – Doi: 10.2147/JPR.S506708.

93. Aurora, S. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies / S. Aurora, M. Brin // *Headache*. – 2017. – Vol. 57 (1). – P. 109-25. – Doi: 10.1111/head.12999.

94. Baandrup, L. Chronic post-traumatic headache—a clinical analysis in relation to the International Headache Classification, 2nd edition / L. Baandrup, R. Jensen // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – P. 132-138. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00818.x.

95. Basal cutaneous pain threshold in headache patients / M. Zappaterra, S. Guerzoni, M. M. Cainazzo [et al.] // *J Headache Pain*. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 303-10. – Doi: 10.1007/s10194-011-0313-9.

96. Bassetti, C. L. Sleep medicine textbook / C. L. Bassetti, W. T. McNicholas, T. Paunio ; Eds P. Peigneux ; European Sleep Research Society. – 2nd edn. – 2021. – ISBN 9781119789017.

97. Begasse de Dhaem, O. Cognitive Impairment in Primary and Secondary Headache Disorders / O. Begasse de Dhaem, M. S. Robbins // *Curr Pain Headache Rep.* – 2022. – Vol. 26 (5). – P. 391-404. – Doi: 10.1007/s11916-022-01039-5.
98. 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 [et al.] // *Headache.* – 2008. – Vol. 48 (7). – P. 1026–1036. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x.
99. Bigal, M. E. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine / M. E. Bigal, R. B. Lipton // *Neurol Clin.* – 2009. – Vol. 27 (2). – P. 321–334. – Doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
100. Bobker, S. M. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees / S. M. Bobker, M. S. Robbins // *Headache.* – 2020. – Vol. 60 (8). – P. 1806-1811. – Doi: 10.1111/head.13884.
101. Borges, G. Alcohol and drug use in suicidal behaviour / G. Borges, C. R. Loera // *Curr Opin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 195–204. – Doi: 10.1097/YCO.0b013e3283386322.
102. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial / E. S. Kristoffersen, J. Straand, K. G. Vetvik [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2015. – Vol. 86 (5). – P. 505-12. – Doi: 10.1136/jnnp-2014-308548.
103. Burden of Episodic Migraine, Chronic Migraine, and Medication Overuse Headache in Alberta / S. McMullen, E. Graves, P. Ekwaru [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 2024. – Vol. 51 (4). – P. 535-545. – Doi: 10.1017/cjn.2023.289.
104. Burden of Medication Overuse in Migraine: A Cross-sectional, Population-Based Study in Five European Countries Using the 2020 National Health and Wellness Survey (NHWS) / A. S. Dissing, X. Y. Lee, O. Østerberg [et al.] // *Neurol Ther.* – 2023. – Vol. 12 (6). – P. 2053-2065. – Doi: 10.1007/s40120-023-00545-x.
105. Burstein, R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization / // *Pain.* – 2001. – Vol. 89 (2-3). – P. 107-10. – Doi: 10.1016/s0304-3959(00)00478-4.

106. Calabresi, P. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction / P. Calabresi, L. M. Cupini // *Trends Pharmacol Sci.* – 2005. – Vol. 26 (2). – P. 62-8. – Doi: 10.1016/j.tips.2004.12.008.
107. Candidate Genes and Proteomic Biomarkers of Serum and Urine in Medication-Overuse Headache / N. A. Shnayder, V. B. Sharavii, M. M. Petrova [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (16). – P. 9024. – Doi: 10.3390/ijms22169024.
108. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures / I. Ayzenberg, M. Obermann, P. Nyhuis [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 1106-14. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01183.x.
109. Cephalalgiaphobia: a possible specific phobia of illness / M. F. Peres, J. P. Mercante, V. Z. Guendler [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2007. – Vol. 8. – P. 56–59. – Doi: 10.1007/s10194-007-0361-3.
110. Changes in hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in migraine patients / W. Li, X. Diao, C. Chen [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 50. – P. 165–71. – Doi: 10.1016/j.jocn. 2017. 11. 011.
111. Chong, C. D. Brain structural and functional imaging findings in medication-overuse headache // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1336–1336. – Doi: 10.3389/fneur.2019.01336.
112. Chronic daily headache in Korea: prevalence, clinical characteristics, medical consultation and management / J.-W. Park, H.-S. Moon, J.-M. Kim [et al.] // *J Clin Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 236. – Doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.236.
113. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study / A. Da Silva, E. C. Costa, J. B. Gomes [et al.] // *Headache.* – Vol. 50. – P. 1306–1312. – Doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01620.x.
114. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment / K. S. Ferreira, C. T. Teixeira, C. Cáfaró [et al.] // *Arq Neuro Psiquiat.* – 2018. – Vol. 76 (9). – P. 582–587. – Doi: 10.1590/0004-282x20180085.
115. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study / D. C. Buse, A. N.

Manack, K. M. Fanning [et al.] // Headache. – 2012. – Vol. 52 (10). – P. 1456–1470. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.

116. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations / L. Grazzi, L. Chiapparini, S. Ferraro [et al.] // Headache. – 2010. – Vol. 50 (6). – P. 998-1004. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01695.x.

117. Chronic post-traumatic headache after mild head injury: a descriptive study / D. Kjeldgaard, H. Forchhammer, T. Teasdale [et al.] // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34. – P. 191-200. – Doi: 10.1177/0333102413505236.

118. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project / B. Shand, M. T. Goicochea, R. Valenzuela [et al.] // J Headache Pain. – 2015. – Vol. 16. – P. 83. – Doi: 10.1186/s10194-015-0561-1.

119. Clinical Utility of Leeds Dependence Questionnaire in Medication-Overuse Headache / Y. F. Wang, Y. S. Tzeng, C. C. Yu [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 3 (3). – P. 472. – Doi: 10.3390/diagnostics13030472.

120. Cluster headache pathophysiology – insights from current and emerging treatments / D. Y. Wei, P. J. Goadsby // Nat Rev Neurol. – 2021. – Vol. 17 (5). – P. 308-324. – Doi: 10.1038/s41582-021-00477-w.

121. Cognitive decline in chronic migraine with nonsteroid anti-inflammation drug overuse: a cross-sectional study / X. Cai, X. Xu, A. Zhang [et al.] // Pain Res Manag. – 2019. – Doi: 10.1155/2019/7307198.

122. Cognitive Function and White Matter Lesions in Medication-Overuse Headache / Y. Xiang, S. Chen, H. Lin [et al.] // J Pain Res. – 2021. – Vol. 14. – P. 1845-1853. – Doi: 10.2147/JPR.S310064.

123. Cognitive function in major depression / M. P. Austin, M. Ross, C. Murray [et al.] // J Affect Disord. – 1992. – Vol. 25 (1). – P. 21-9. – Doi: 10.1016/0165-0327(92)90089-o.

124. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample / N. Latysheva, E. Filatova, D. Osipova [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2020. – Vol. 78 (3). – P. 133–138. – Doi: 10.1590/0004-282x20190159.
125. Cognitive performance and the alteration of neuroendocrine hormones in chronic tension-type headache / P. Qu, J. X. Yu, L. Xia [et al.] // *Pain Pract.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 8–17. – Doi: 10.1111/papr.12574.
126. Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache / S. Cargnin, M. Viana, G. Sances [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (10). – P. 1195-1202. – Doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1726-6>.
127. Comorbid pain, depression, and anxiety: multifaceted pathology allows for multifaceted treatment / S. E. Nicolson, J. P. Caplan, D. E. Williams [et al.] // *Harv Rev Psychiatry.* – 2009. – Vol. 17. – P. 407–20. – Doi: 10.3109/10673220903463226.
128. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis / N. Breslau, R. B. Lipton, W. F. Stewart [et al.] // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60. – P. 1308–1312. – Doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54.
129. Comparing perimenstrual and nonperimenstrual migraine attacks using an e-Diary / D. S. van Casteren, I. E. Verhagen, B. W. H. van der Arend [et al.] // *Neurology.* – 2021. – Vol. 97 (17). – P. e1661–e1671 – Doi: 10.1212/WNL.00000000000012723.
130. Courtenay, W. H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health // *Soc Sci Med.* – 2000. – Vol. 50 (10). – P. 1385-401. – Doi: 10.1016/s0277-9536(99)00390-1.
131. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism / C. Di Lorenzo, G. Coppola, A. Currà [et al.] // *Cephalalgia.* – 2012. – Vol. 32 (16). – P. 1189-97. – Doi: 10.1177/0333102412461890.
132. Crain, A. Breaking the cycle of medication overuse headache // *J Fam Pract.* – 2021. – Vol. 70 (1). – P. 20-28. – Doi: 10.12788/jfp.0127.
133. Crews, F. T. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction / F. T. Crews, C. A. Boettiger // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2009. – Vol. 93. – P. 237-247.

134. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts / M. K. Nock, G. Borges, E. J. Bromet [et al.] // *Br J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192 (2). – P. 98–105. – Doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113.
135. Current perspectives on sex differences in tension-type headache / S. Fuensalida-Novo, C. Jiménez-Antona, E. Benito-González [et al.] // *Expert Rev Neurother*. – 2020. – Vol. 20 (7). – P. 659-666. – Doi: 10.1080/14737175.2020.1780121.
136. Da Silva, A. N. Clinical aspects of medication overuse headaches / A. N. Da Silva, A. E. Lake III // *Headache*. – 2014. – Vol. 54. – P. 211–217. – Doi: 10.1111/head.12223.
137. D'Amico, D. Management of medication overuse headache / D. D'Amico, L. Grazzi, S. J. Tepper // *Handb Clin Neurol*. – 2024. – Vol. 199. – P. 277-299. – Doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00026-4.
138. De Felice, M. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache / M. De Felice, M. H. Ossipov, F. Porreca // *Curr Opin Neurol*. – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 193-6. – Doi: 10.1097/WCO.0b013e328346af25.
139. De Rijk, P. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients / P. de Rijk, N. Resseguier, A. Donnet // *Headache J Head Face Pain*. – 2017. – Vol. 58 (4). – P. 525–533. – Doi: 10.1111/head.13247.
140. 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. Glemer [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34. – P. 409-425. – Doi: 10.1177/0333102413512033.
141. Delayed opportunities for patient-provider communication about medication overuse headache: Mixed methods perspectives from patients and neurologists / A. Pack, R. O'Connor, Y. Curran [et al.] // *Prev Med Rep*. – 2024. – Vol. 40. – P. 102659. – Doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102659.
142. Dependence-like behaviour in patients treated for medication overuse headache: A prospective open-label randomized controlled trial / C. Rouw, S. B.

Munksgaard, I. M. S. Engelstoft [et al.] // *Eur J Pain*. – 2021. – Vol. 25 (4). – P. 852-861. – Doi: 10.1002/ejp.1715.

143. Depression and Anxiety Symptoms in Headache Disorders: An Observational, Cross-Sectional Study / L. Mantonakis, I. Belesioti, C. I. Deligianni [et al.] // *Neurol. Int.* – 2024. – Vol. 16. – P. 356–369. – Doi: 10.3390/neurolint16020026.

144. Descriptive Review of Medication-Overuse Headache: From Pathophysiology to the Comorbidities / S. Ljubisavljevic, M. Ljubisavljevic, R. Damjanovic [et al.] // *Brain Sci.* – 2023. – Vol. 13 (10). – P. 1408. – Doi: 10.3390/brainsci13101408.

145. DeSouza, R. M. Medication overuse headache – An under-diagnosed problem in shunted idiopathic intracranial hypertension patients / R. M. deSouza, A. Toma, L. Watkins // *Br J Neurosurg.* – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 30-34. – Doi: 10.3109/02688697.2014.950633.

146. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up / A. P. Hansen, N. S. Marcussen, H. Klit [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35 (5). – P. 399-409. – Doi: 10.1177/0333102414545894.

147. Differences between men and women in substance use: the role of educational level and employment status / E. Teixidó-Compañó, A. Espelt, L. Sordo [et al.] // *Gac Sanit.* – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 41-47. – Doi: 10.1016/j.gaceta.2016.12.017.

148. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care – the BIMOH study / E. S. Kristoffersen, J. Straand, M. B. Russell [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 28–35. – Doi: 10.1111/ene.12850.

149. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH) / C. González-Oria, R. Belvís, M. L. Cuadrado [et al.] // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 36 (3). – P. 229-240. – Doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.029.

150. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? / J. L. Fuh, S. J. Wang, S. R. Lu [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 119 (1–3). P. 49–55. – Doi: 10.1016/j.pain.2005.09.034.

151. Dopamine-beta hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication over use in patients with chronic migraine / P. Barbanti, F. Guadagni,

M. L. De Marchis [et al.] // *Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 40 (8). – P. 1717-1724. – Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03865-9>.

152. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism / C. Di Lorenzo, G. Di Lorenzo, G. Sances [et al.] // *J Headache Pain.* – 2009. – Vol. 10 (5). – P. 349-55. – Doi: [10.1007/s10194-009-0136-0](https://doi.org/10.1007/s10194-009-0136-0).

153. Dussor, G. Pituitary hormones and orofacial pain / G. Dussor, J. T. Boyd, A. N. Akopian // *Front. Integr. Neurosci.* – 2018. – Vol. 2 (12). – P. 42. – Doi: [10.3389/fnint.2018.00042](https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00042).

154. Economic burden of medication-overuse headache in Iran: direct and indirect costs / M. Togha, F. Nadjafi-Semnani, F. Martami [et al.] // *Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 42 (5). – P. 1869-1877. – Doi: [10.1007/s10072-020-04716-8](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04716-8).

155. EHMTI-0145. Health risk behaviours in medication-overuse headache: results of a population-based study / M. Westergaard, C. Glümer, E. H. Hansen, R. J. Jensen // *J Headache Pain.* – 2014. – Vol. 15 (Suppl 1). – P. B38. – Doi: [10.1186/1129-2377-15-S1-B38](https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-S1-B38).

156. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache / A. Srikiatkachorn, N. Tarasub, P. Govitrapong // *Headache.* – 2000. – Vol. 40 (5). – P. 343-50. – Doi: [10.1046/j.1526-4610.2000.00052.x](https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00052.x).

157. Effects of different exercise intensities on headache: a systematic review / L. Machado-Oliveira, Y. O. S da Gauto, F. J. S. de Neto [et al.] // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2020. – Vol. 99 (5). – P. 390–396. – Doi: [10.1097/PHM.0000000000001349](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001349).

158. Efficacy of mindfulness added to treatment as usual in patients with chronic migraine and medication overuse headache: a phase-III single-blind randomized-controlled trial (the MIND-CM study) / L. Grazzi, D. D'Amico, E. Guastafierro [et al.] // *J Headache Pain.* – 2023. – Vol. 24 (1). – P. 86. – Doi: [10.1186/s10194-023-01630-0](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01630-0).

159. Efficacy of strength training on tension-type headache: a randomised controlled study / B. K. Madsen, K. Sogaard, L. L. Andersen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38 (6). – P. 1071–1080. – Doi: [10.1177/0333102417722521](https://doi.org/10.1177/0333102417722521).

160. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse / I. Rainero, M. Ferrero, E. Rubino [et al.] // *Headache*. – 2006. – Vol. 46 (4). – P. 597–603. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00409.x.
161. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache / H. C. Diener, F. Antonaci, M. Braschinsky [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2020. – Vol. 27 (7). – P. 1102-1116. – Doi: 10.1111/ene.14268.
162. Evaluation of risk factors in patients with chronic daily headache and medication-overuse headache / G. Taşçatan, H. T. Atasoy, E. A. Demirel [et al.] // *Brain Behav*. – 2025. – Vol. 15 (3). – P. e70407. – Doi: 10.1002/brb3.70407.
163. Excessive iron accumulation in the striatum associated with addictive behaviors of medication-overuse headache: a prospective study / X. Pei, X. Bai, X. Zhang [et al.] // *BMC Med*. – 2025. – Vol. 23 (1). – P. 300. – Doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04125-8>.
164. 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 [et al.] // *Neuroscience*. – 2002. – Vol. 115 (2). – P. 441-53. – Doi: 10.1016/s0306-4522(02)00452-9.
165. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study / M. Viana, S. Bottiroli, G. Sances [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38 (14). – P. 2045-2057. – Doi: 10.1177/0333102418761047.
166. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study / T. J. Schwedt, A. Alam, M. L. Reed [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19. – P. 38. – Doi: 10.1186/s10194-018-0865-z.
167. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification / S. Cevoli, E. Sancisi, D. Grimaldi [et al.] // *Headache*. – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 412-8. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x.
168. Fatigue, sleep-wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients / C. Lucchesi,

F. Baldacci, M. Cafalli [et al.] // *Neurol Sci.* – 2016. – Vol. 37 (6). – P. 987-9. – Doi: 10.1007/s10072-016-2505-1.

169. Features of Primary Chronic Headache in Children and Adolescents and Validity of Ichd 3 Criteria / L. Papetti, I. Salfa, B. Battan [et al.] // *Front. Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 92. – Doi: 10.3389/fneur.2019.00092.

170. Female migraineurs show lack of insular thinning with age / N. Maleki, G. Barmettler, E. A. Moulton [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol. 156. – P. 1232–9. – Doi: 10.1097/j. pain. 00000 00000 000159.

171. Female-selective mechanisms promoting migraine / S. Singh, C. M. Kopruszinski, M. Watanabe [et al.] // *J Headache Pain.* – 2024. – Vol. 25 (1). – P. 63. – Doi: 10.1186/s10194-024-01771-w.

172. Filatova, E. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study / E. Filatova, N. Latysheva, A. Kurenkov // *J Headache Pain.* – 2008. – Vol. 9 (5). – P. 295-300. – Doi: 10.1007/s10194-008-0061-7.

173. Foguet-Boreu, Q. [Psychosocial stress, high blood pressure and cardiovascular risk] / Q. Foguet-Boreu, L. Ayerbe García-Morzon // *Hipertens Riesgo Vasc.* – 2021. – Vol. 38 (2). – P. 83-90. – Doi: 10.1016/j.hipert.2020.09.001.

174. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients / P. Cavedini, G. Riboldi, R. Keller [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51 (4). – P. 334-41. – Doi: 10.1016/s0006-3223(01)01227-6.

175. Fuh, J. L. Dependent behavior in patients with medication-overuse headache / J. L. Fuh, S. J. Wang // *Curr Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16 (1). – P. 73-9. – Doi: 10.1007/s11916-011-0240-0.

176. Functional connectivity of the visual cortex in chronic migraine before and after medication withdrawal therapy / V. Mäki-Marttunen, D. A. Kies, J. A. Pijpers [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2023. – Vol. 40. – Doi: 10.1016/j.nicl.2023.103543.

177. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy / S. Cargnin, M. Viana, N. Ghiotto [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2014. – Vol. 21 (7). – P. 989-95. – Doi: 10.1111/ene.12424.

178. Galli, F. Understanding Nociceptive Pain: Building a Bridge between Clinical Psychology and Medicine // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13 (2). – P. 310. – Doi: 10.3390/jpm13020310.
179. Gelfand, A. A. Medication overuse in children and adolescents / A. A. Gelfand, P. J. Goadsby // *Curr Pain Headache Rep.* – 2014. – Vol. – 18. – P. 428. – Doi: 10.1007/s11916-014-0428-1.
180. Gender differences in clinical and psychological variables associated with the burden of headache in tension-type headache / S. Fuensalida-Novo, P. Parás-Bravo, C. Jiménez-Antona [et al.] // *Women Health.* – 2020. – Vol. 60 (6). – P. 652-663. – Doi: 10.1080/03630242.2019.1696440.
181. Gender-specific influence of socioeconomic status on the prevalence of migraine and tension-type headache: the results from the Korean Headache Survey / M. K. Chu, D. W. Kim, B. K. Kim [et al.] // *J Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 82. – Doi: 10.1186/1129-2377-14-82.
182. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1 / K. Eikermann-Haerter, E. Dileköz, C. Kudo [et al.] // *J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 119 (1). – P. 99-109. – Doi: 10.1172/JCI36059.
183. Genetic characterization of the endocannabinoid system and psychiatric features in patients with migraine and medication overuse headache / M. Romozzi, L. Scipioni, S. Di Tella [et al.] // *Cephalalgia.* – 2025. – Vol. 45 (7). – P. 3331024251314460. – Doi: <https://doi.org/10.1177/03331024251314460>.
184. 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.] // *Nat Genet.* – 2022. – Vol. 54 (2). – P. 152-160. – Doi: 10.1038/s41588-021-00990-0.
185. Gil-Gouveia, R. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review / R. Gil-Gouveia, I. Martins // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 1335-50. – Doi: 10.1177/0333102417728250.
186. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive

demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Demographics Collaborators // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 1160–203. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.

187. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators // *Lancet Neurol*. – 2024. – Vol. 23(4). – P. 344-381. – Doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.

188. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 743–800. – Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.

189. 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 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 1545–1602. – Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

190. Gosalia, H. Medication-overuse headache: a narrative review / H. Gosalia, D. Moreno-Ajona, P. J. Goadsby // *J Headache Pain*. – 2024. – Vol. 25 (1). – P. 89. – Doi: 10.1186/s10194-024-01755-w.

191. 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. – P. 1324–1333. – Doi: 10.1177/0333102416630593.

192. Gray matter correlates of migraine and gender effect: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies / Z. Dai, J. Zhong, P. Xiao [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 299. – P. 88–96. – Doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.066.

193. Green, M. W. Medication overuse headache // *Curr Opin Neurol*. – 2021. – Vol. 34 (3). – P. 378-383. – Doi: 10.1097/WCO.0000000000000925.

194. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety / F. Riederer, M. Marti, R.

Luechinger [et al.] // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13 (7). – P. 517-25. – Doi: 10.3109/15622975.2012.665175.

195. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 1-211. – Doi: 10.1177/0333102417738202.

196. Hagen, K. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years / K. Hagen, L. J. Stovner // Acta Neurol Scand Suppl. – 2011. – Vol. 191. – P. 38–43. – Doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01542.x.

197. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project / C. Lampl, H. Thomas, C. Tassorelli [et al.] // J. Headache Pain. – 2016. – Vol. 17. – P. 59. – Doi: 10.1186/s10194-016-0649-2.

198. Headaches and risk of dementia / N. S. Tzeng, C. H. Chung, F. H. Lin [et al.] // Am J Med Sci. – 2017. – Vol. 353 (3). – P. 197–206. – Doi: 10.1016/j.amjms.2016.12.014.

199. Health care resource utilization and costs associated with diagnosed medication overuse headache and potential acute medication overuse in individuals with migraine / A. R. Shewale, J. A. Brandenburg, K. Burslem [et al.] // Cephalalgia. – 2024. – Vol. 44 (2). – Doi: 10.1177/03331024241235139.

200. Hedenrud, T. Medication overuse headache: self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff / T. Hedenrud, N. Babic, P. Jonsson // Headache. – 2014. – Vol. 54 (6). – P. 1019-25. – Doi: 10.1111/head.12350.

201. Hird, M. A. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management / M. A. Hird, C. H. Sandoe // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2023. – Vol. 23 (7). – P. 389-398. – Doi: 10.1007/s11910-023-01278-y.

202. Holding on to the indispensable medication – a grounded theory on medication use from the perspective of persons with medication overuse headache / P. Jonsson, A. Jakobsson, G. Hensing [et al.] // J Headache Pain. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 43. – Doi: 10.1186/1129-2377-14-43.

203. Holland, P. R. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid

/ P. R. Holland, T. Bartsch // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28 (7). – P. 681-2. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01585.x.

204. How Sex Hormones Affect Migraine: An Interdisciplinary Preclinical Research Panel Review / F. Godley 3rd, J. Meitzen, H. Nahman-Averbuch [et al.] // J Pers Med. – 2024. – Vol. 14 (2). – P. 184. – Doi: 10.3390/jpm14020184.

205. Hypokalemia in chronic migraine with medication overuse headache: a retrospective cross-sectional study / Yu Z., Xu J., Wang R. [et al.]. // BMC Neurol. 2025;25(1):265. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04282-6>.

206. Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study / A. MaassenVanDenBrink, G. M. Terwindt, J. M. Cohen [et al.] // J Headache Pain. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 152. – Doi: 10.1186/s10194-021-01336-1.

207. Impact of Migraine on Daily Life: Results of the Observational survey of the Epidemiology, Treatment, and Care of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study / E. Awaki, T. Takeshima, Y. Matsumori [et al.] // Neurol Ther. – 2024. – Vol. 13 (1). – P. 165-182. – Doi: 10.1007/s40120-023-00569-3.

208. Impulsiveness levels among patients with medication-overuse headache accompanying chronic migraine or tension-type headache / Simsekoglu R., Keskin N., Cankay T. [et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2025. – Vol. 83 (4). – p, 1-8. – Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0045-1807716>.

209. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study / A. C. Lyngberg, B. K. Rasmussen, T. Jørgensen, R. Jensen // Am J Epidemiol. – 2005. – Vol. 161 (11). – P. 1066-73. – Doi: 10.1093/aje/kwi139.

210. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study / E. Sancisi, S. Cevoli, L. Vignatelli [et al.] // Headache. – 2010. – Vol. 50 (9). – P. 1464-72. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x.

211. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache / A. L. Green, P. Gu, M. De Felice [et al.] // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34 (8). – P. 594-604. – Doi: 10.1177/0333102413515344.

212. Induction of more severe central sensitization in a medication overuse headache model mice through active ingestion of rizatriptan / Z. Ma, C. Li, W. Bai [et al.] // *J Headache Pain*. – 2025. – Vol. 26 (1). – P. 123. – Doi: 10.1186/s10194-025-02066-4.

213. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine / R. B. Lipton, K. M. Fanning, D. Serrano [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84 (7). – P. 688-95. – Doi: 10.1212/WNL.0000000000001256.

214. Interrelation of chronic tension-type headache with and without medication overuse and migraine in the general population: the Akershus study of chronic headache / K. Aaseth, R. B. Grande, C. Lundqvist [et al.] // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29 (3). – P. 331-7. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01729.x.

215. Insomnia in tension-type headache: a population-based study / J. Kim, S. J. Cho, W. J. Kim [et al.] // *J Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 95. – Doi: 10.1186/s10194-017-0805-3.

216. Is pain perception altered in people with depression? A systematic review and meta-analysis of experimental pain research / T. Thompson, C. U. Correll, K. Gallop [et al.] // *J Pain*. – 2016. – Vol. 17 (12). – P. 1257–1272. – Doi: 10.1016/j.jpain.2016.08.007.

217. Is There a Relation between Tension-Type Headache, Temporomandibular Disorders and Sleep? / N. Caspersen, J. R. Hirsvang, L. Kroell [et al.] // *Pain Res Treat*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 845684. – Doi: 10.1155/2013/845684.

218. Jonsson, P. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population / P. Jonsson, T. Hedenrud, M. Linde // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31 (9). – P. 1015-22. – Doi: 10.1177/0333102411410082.

219. Kristoffersen, E. S. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment / E. S. Kristoffersen, C. Lundqvist // *Ther Adv Drug Saf*. – 2014. – Vol. 5. – P. 87–99. – Doi.org/10.1177/2042098614522683.

220. Kristoffersen, E. S. Neurology residents' knowledge of the management of headache / E. S. Kristoffersen, K. W. Faiz, B. S. Winsvold // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39 (11). – P. 1396-1406. – Doi: 10.1177/0333102419847973.

221. Lake III, A. E. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – P. 88–97. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00560.x.
222. Latremoliere, A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *J Pain*. – 2009. – Vol. 10 (9). – P. 895-926. – Doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
223. 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 [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2017. – 24. – P. 883–91. – Doi: 10.1111/ene.13318.
224. Lehrer, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce suicidal ideation and depression // *Discov Med*. – 2019. – Vol. 28 (154). P. 205–212.
225. Lifting The Burden: The Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 / T. J. Steiner, L. J. Stovner, R. Jensen [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 137. – Doi: 10.1186/s10194-020-01208-0.
226. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32 (5). – P. 373-81. – Doi: 10.1177/0333102412438977.
227. Liu, M. Hypoperfusion of hypothalamic subunits in medication-overuse headache using a 3D PCASL MRI / M. Liu, M. Liu, Z. Chen // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 8106. – Doi: 10.1038/s41598-024-69349-9.
228. Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches / C. Baumgartner, P. Wessely, C. Bingol [et al.] // *Headache*. – 1989. – Vol. 29. – P. 510–514. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2908510.x.
229. Machine learning approach to predict medication overuse in migraine patients / P. Ferroni, F. M. Zanzotto, N. Scarpato [et al.] // *Biotechnol J*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1487-1496. – Doi: 10.1016/j.csbj.2020.06.006.
230. Mainero, C. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine / C. Mainero, J. Boshyan, N. Hadjikhani // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 70 (5). – P. 838-45. – Doi: 10.1002/ana.22537.

231. Male and female sex hormones in primary headaches / Z. Delaruelle, T. A. Ivanova, S. Khan [et al.] // *J Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19. – P. 117. – Doi: 10.1186/s10194-018-0922-7.
232. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline / H. C. Diener, P. Kropp, T. Dresler [et al.] // *Neurol Res Pract*. – 2022. – Vol. 4 (1). – P. 37. – Doi: 10.1186/s42466-022-00200-0.
233. Manual therapy applied by general practitioners for nonspecific low back pain: results of the ManRück pilot-study / H. Lingner, L. Blase, A. Großhennig [et al.] // *Chiropract Manual Ther*. – 2018. – Vol. 26 (1). – P. 1–14. – Doi: 10.1186/s12998-017-0172-9.
234. Martin, V. T. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis–part I / V. T. Martin, M. Behbehani // *Headache*. – 2006. – Vol. 46 (1). – P. 3-23. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x.
235. Medication Overuse and Headache Burden: Results From the CaMEO Study / T. J. Schwedt, D. C. Buse, C. E. Argoff [et al.] // *Neurol Clin Pract*. – 2021. – Vol. 11 (3). – P. 216-226. – Doi: 10.1212/CPJ.0000000000001037.
236. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder / J. R. Saper, R. L. Hamel, A. E. Lake III // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – P. 545–546. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00879.x.
237. Medication overuse headache / S. Ashina, G. M. Terwindt, T. J. Steiner [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2023. – Vol. 9 (1). – P. 5. – Doi: 10.1038/s41572-022-00415-0.
238. Medication overuse headache and awareness / Z. T. Issi, H. Duran, M. E. Kuş [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2021. – Vol. 79 (12). – P. 1095-1100. – Doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0547.
239. Medication overuse headache associated with decreased dopamine transporter availability in the medial but not in the lateral orbitofrontal cortex: a <sup>11</sup>CFT PET/MR study / H. Liu, J. Liu, S. Sun [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2024. – Vol. 134 (6). – P. 543-550. – Doi: 10.1080/00207454.2022.2126773.

240. 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.] // *J Headache Pain*. – 2015. – Vol. 17. – P. 20. – Doi: 10.1186/s10194-016-0612-2.

241. Medication overuse headache in patients with chronic migraine using cannabis: A case-referent study / N. Zhang, Y. W. Woldeamanuel // *Headache*. – 2021. – Vol. 61 (8). – P. 1234-1244. – Doi: 10.1111/head.14195.

242. Medication overuse headache: a perspective review / M. L. Westergaard, S. B. Munksgaard, L. Bendtsen [et al.] // *Ther Adv Drug Saf*. – 2016. – Vol. 7. – P. 147-158. – Doi.org/10.1177/2042098616653390.

243. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies / Y. T. Kebede, B. D. Mohammed, B. A. Tamene [et al.] // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 8 (4). – P. 1194134. – Doi: 10.3389/fpain.2023.1194134.

244. Medication overuse headache: an overview of clinical aspects, mechanisms, and treatments / A. V. Krymchantowski, C. C. Jevoux, A. G. Krymchantowski [et al.] // *Expert Rev Neurother*. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 591-600. – Doi: 10.1080/14737175.2020.1770084.

245. Medication overuse headache: Updating of the French recommendations regarding the treatment strategies / V. Corand, X. Moisset, F. Radat [et al.] // *Rev Neurol (Paris)*. – 2021. – Vol. 177 (7). – P. 760-764. – Doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.003.

246. Medication Overuse Headaches among Children–The Contribution of Migraine and TTH / J. Genizi, M. Shnaider, L. Yaniv [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1902. – Doi: 10.3390/life13091902.

247. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey / M. L. Westergaard, C. Glümer, E. H. Hansen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36 (1). – P. 15-28. – Doi: 10.1177/0333102415578430.

248. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate / N. Vandebussche, D. Laterza, M. Lisicki [et al.] // *J Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 50. – Doi: 10.1186/s10194-018-0875-x.

249. Medication-overuse headache: protocols and outcomes in 149 consecutive patients in a tertiary Brazilian headache center / A. V. Krymchantowski, S. J. Tepper, C. Jevoux [et al.] // *Headache*. – 2017. – Vol. 57. – P. 87–96. – Doi: 10.1111/head.12970.

250. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management / H. C. Diener, D. Holle, K. Solbach [et al.] // *Nat Rev Neurol*. – 2016. – Vol. 12 (10). – P. 575-83. – Doi: 10.1038/nrneurol.2016.124.

251. Medication-overuse headache-a review of different treatment strategies / A. Krymchantowski, C. Jevoux, A. G. Krymchantowski [et al.] // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 4. – P. 1103497. – Doi: 10.3389/fpain.2023.1103497.

252. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women / G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia [et al.] // *Expert Opin Pharmacother*. – 2018. – Vol. 19. – P. 123–36. – Doi: 10.1080/14656566.2017.1414182.

253. Mental turmoil, suicide risk, illness perception, and temperament, and their impact on quality of life in chronic daily headache / S. De Filippis, D. Erbuto, F. Gentili [et al.] // *J Headache Pain*. – 2008. – Vol. 9 (6). P. 349–357. – Doi: 10.1007/s10194-008-0072-4.

254. 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.] // *Eur J Neurol*. – 2015. – Vol. 22 (8). – P. 1228–4. – Doi: 10.1111/ene.12732.

255. Microbiota alterations are related to migraine food triggers and inflammatory markers in chronic migraine patients with medication overuse headache / D. Vuralli, M. Ceren Akgor, H. G. Dagidir [et al.] // *J Headache Pain*. – 2024. – Vol. 25 (1). – P. 192. – Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01891-3>.

256. Migraine diagnosis and treatment: A knowledge and needs assessment among primary care providers / M. T. Minen, E. Loder, L. Tishler [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 358-70. – Doi: 10.1177/0333102415593086.

257. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women / E. A. MacGregor // *Curr Pain Headache Rep.* – 2009. – Vol. 13 (5). – P. 399-403. – Doi: 10.1007/s11916-009-0065-2.

258. Migraine in older adults / S. S. Hugger, T.P. Do, H. Ashina [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2023. – Vol. 22 (10). – P. 934-945. – Doi: 10.1016/S1474-4422(23)00206-5.

259. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? / T. J. Steiner, L. J. Stovner, T. Vos [et al.] // *J Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19(1). – P. 17. – Doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.

260. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits / M. Russo, M. A. De Rosa, D. Calisi [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (19). – P. 11418. – Doi: 10.3390/ijms231911418.

261. Migraine progression: a systematic review / D. C. Buse, J. D. Greisman, K. Baigi [et al.] // *Headache.* – 2019. – Vol. 59. – P. 306–338. – Doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27.

262. Migraine susceptibility is modulated by food triggers and analgesic overuse via sulfotransferase inhibition / D Vuralli, B Arslan, E Topa [et al.] // *J Headache Pain.* – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 36. – Doi: 10.1186/s10194-022-01405-z.

263. Migraine: epidemiology and systems of care / M. Ashina, Z. Katsarava, T. P. Do [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397 (10283). – P. 1485-1495. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7.

264. Mlíchová, J. Pain and Analgesic Related Insomnia / J. Mlíchová, Z. Paluch, O. Šimandl // *Pain Manag Nurs.* – 2023. – Vol. 24 (3). – P. 254-264. – Doi: 10.1016/j.pmn.2022.11.002.

265. Modulation of central sensitization by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study / S. B. Munksgaard, L. Bendtsen, R. H. Jensen // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33 (7). – P. 444-53. – Doi: 10.1177/0333102412475235.

266. Molecular mechanisms of hormones implicated in migraine and the translational implication for transgender patients / C. I. Martinez, E. Liktör-Busa, T. M. Largent-Milnes // *Front Pain Res (Lausanne).* – 2023. – Vol. 19. – P. 4. – Doi: 10.3389/fpain.2023.1117842.

267. Monitoring chronic headache and medication-overuse headache prevalence in Denmark / M. L. Westergaard, C. J. Lau, K. Allesøe [et al.] // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40. – P. 6–18. – Doi: 10.1177/0333102419876909.
268. Monteith, T. S. Tension-type headache with medication overuse: pathophysiology and clinical implications / T. S. Monteith, M. L. Oshinsky // *Curr Pain Headache Rep*. – 2009. – Vol. 13 (6). – P. 463-9. – Doi: 10.1007/s11916-009-0075-0.
269. Moriarty, O. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research / O. Moriarty, B. E. McGuire, D. P. Finn // *Prog Neurobiol*. – 2011. – Vol. 93 (3). – P. 385–404. – Doi: 10.1016/j.pneuro-bio.2011.01.002.
270. Morphine treatment induced calcitonin gene-related peptide and substance P increases in cultured dorsal root ganglion neurons / W. Ma, W. H. Zheng, S. Kar [et al.] // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 99 (3). – P. 529-39. – Doi: 10.1016/S0306-4522(00)00226-8.
271. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait / E. M. Wassermann, B. D. Greenberg, M. B. Nguyen [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50 (5). – P. 377-82. – Doi: 10.1016/S0006-3223(01)01210-0.
272. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark / L. N. Carlsen, M. L. Westergaard, M. Bisgaard [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 1316-1325. – Doi: 10.1177/0333102417736898.
273. Neurobehavioral features in medication-overuse headache / F. Riederer, R. Pirrotta, C. M. Soelch [et al.] // *eNeurologicalSci*. – 2024. – Vol. 37. – P. 100538. – Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2024.100538>.
274. Neuroimaging differences between chronic migraine with and without medication overuse headache: a 7 Tesla multimodal MRI study / Y. Sun, L. Ma, S. Wang [et al.] // *J Headache Pain*. – 2025. – Vol. 26 (1). – P. 54. – Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01988-3>.
275. Neurotransmitter-related functional connectivity changes in serotonin and dopamine systems after mindfulness in medication overuse headache / D. Fedeli, G. Ciullo, G. Demichelis [et al.] // *Cephalalgia*. – 2025. – Vol. 45 (6). – P. 3331024251332561. – Doi: <https://doi.org/10.1177/03331024251332561>.

276. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans / P. J. Murphy, P. Badia, B. L. Myers [et al.] // *Physiol Behav.* – 1994. – Vol. 55 (6). – P. 1063-6. – Doi: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90388-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90388-3).

277. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication overuse headache / L. M. Cupini, M. De Murtas, C. Costa [et al.] // *Headache.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1005–1013. – Doi: [10.1111/j.1526-4610.2009.01457.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01457.x).

278. Ong, J. J. Y. Medical undergraduate survey on headache education in Singapore: knowledge, perceptions, and assessment of unmet needs / J. J. Y. Ong, Y. C. Chan // *Headache.* – 2017. – Vol. 57 (6). – P. 967-978. – Doi: [10.1111/head.13110](https://doi.org/10.1111/head.13110).

279. 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. 543-50. – Doi: [10.1093/brain/awh691](https://doi.org/10.1093/brain/awh691).

280. Orbitofrontal dysfunction and medication overuse in patients with migraine / B. Biagianni, L. Grazzi, O. Gambini [et al.] // *Headache.* – 2012. – Vol. 52 (10). – P. 1511-9. – Doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02277.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02277.x).

281. Ossipov, M. H. Central modulation of pain / M. H. Ossipov, G. O. Dussor, F. Porreca // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120 (11). – P. 3779-87. – Doi: [10.1172/JCI43766](https://doi.org/10.1172/JCI43766).

282. Paemeleire, K. Medication-overuse headache in patients with cluster headache / K. Paemeleire, S. Evers, P. J. Goadsby // *Curr Pain Headache Rep.* – 2008. – Vol. 12 (2). – P. 122-7. – Doi: [10.1007/s11916-008-0023-4](https://doi.org/10.1007/s11916-008-0023-4).

283. Pain and sex hormones: a review of current understanding / A. J. Maurer, A. Lissounov, I. Knezevic [et al.] // *Pain Manag.* – 2016. – Vol. 6 (3). – P. 285-96. – Doi: [10.2217/pmt-2015-0002](https://doi.org/10.2217/pmt-2015-0002).

284. Pain Coping in Patients With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache / T. C. van den Hoek, J. A. Pijpers, E. W. van Zwet [et al.] // *Brain and Behavior.* – 2025. – Vol. 15. – P. e70739. – Doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.70739>.

285. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study / S. Ferraro, L. Grazzi, M. L. Mandelli [et al.] // *Pain Med.* – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 255-62. – Doi: [10.1111/j.1526-4637.2011.01183.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01183.x).

286. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies / I. D. Meng, D. Dodick, M. H. Ossipov [et al.] // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31 (7). – P. 851-60. – Doi: 10.1177/0333102411402367.

287. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache / H. C. Diener, D. Dodick, S. Evers [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2019. – Vol. 18 (9). – P. 891-902. – Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.

288. Patients use fewer analgesics following supervised exercise therapy and patient education: an observational study of 16,499 patients with knee or hip osteoarthritis / J. B. Thorlund, E. M. Roos, P. Goro [et al.] // *Br J Sports Med*. – 2021. – Vol. 55 (12). – P. 670–675. – Doi: 10.1136/bjsports-2019-101265.

289. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States / R. B. Lipton, A. I. Scher, T. J. Steiner [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60 (3). – P. 441-8. – Doi: 10.1212/wnl.60.3.441.

290. Personality in Chronic Headache: A Systematic Review with Meta-Analysis / S. Bottiroli, A. Renzi, E. Ballante [et al.] // *Pain Res Manag*. – 2023. – Doi: 10.1155/2023/6685372.

291. Photophobia is associated with lower sleep quality in individuals with migraine: results from the American Registry for Migraine Research (ARMR) / N. Sharp, M. J. Burish, K. B. Digre [et al.] // *J Headache Pain*. – 2024. – Vol. 25 (1). – Doi: 10.1186/s10194-024-01756-9.

292. Physical Activity is Associated with Less Analgesic Use in Women Reporting Headache-A Cross-Sectional Study of the German Migraine and Headache Society (DMKG) / B. Müller, C. Gaul, Ä. Glass [et al.] // *Pain Ther*. – 2022. – Vol. 11 (2). – P. 545-560. – Doi: 10.1007/s40122-022-00362-4.

293. Pini, L. A. The Nursing Role in the Management of Medication Overuse Headache: Realities and Prospects / L. A. Pini, K. Cottafavi, P. Ferri // *Brain Sci*. – 2024. – Vol. 14 (6). – P. 600. – Doi: 10.3390/brainsci14060600.

294. Predicting Inadequate Response to Acute Migraine Medication: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study / Lipton R. B.,

Munjal S., Buse D. C. [et al.] // Headache. – 2016. – Vol. 56 (10). – P. 1635-1648. – Doi: <https://doi.org/10.1111/head.12941>.

295. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine: a systematic review / S. Andersen, M. W. Petersen, A. S. Svendsen [et al.] // Pain. – 2015. – Vol. 156 (8). – P. 1409-1423. – Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000219.

296. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis / R. F. Castien, J. C. van der Wouden, W. De Hertogh // J Headache Pain. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 9. – Doi: 10.1186/s10194-018-0833-7.

297. 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 [et al.] // Pain. – 2014. – Vol. 155. – P. 2005–2013. – Doi: 10.1016/j.pain.2014.07.002.

298. 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. 207-13. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x.

299. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30–44-yearold persons. The Akershus study of chronic headache / K. Aaseth, R. B. Grande, K. J. Kvaerner [et al.] // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28 (7). – P. 705-13. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x.

300. Prevalence of use of non-prescription analgesics in the Norwegian HUNT3 population: impact of gender, age, exercise and prescription of opioids / O. Dale, P. C. Borchgrevink, O. M. S. Fredheim [et al.] // BMC Public Health. – 2015. – Vol. 15 (1). – P. 1–9. – Doi: 10.1186/1471-2458-15-1.

301. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany / G. Sarganas, A. K. Buttery, W. Zhuang [et al.] // BMC Pharmacol Toxicol. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 1–13. – Doi: 10.1186/s40360-015-0028-7.

302. Prevention of medication overuse and medication overuse headache in patients with migraine: a randomized, controlled, parallel, allocation-blinded, multicenter, prospective trial using a mobile software application / H. C. Diener, S. Donoghue, C. Gaul [et al.] // *Trials*. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 382. – Doi: 10.1186/s13063-022-06329-2.

303. Prevention of medication overuse in patients with migraine / G. Fritsche, J. Frettlöh, M. Hüppe [et al.] // *Pain*. – 2010. – Vol. 151 (2). – P. 404-413. – Doi: 10.1016/j.pain.2010.07.032.

304. Primary headaches and sleep disturbances: a cause or a consequence? / D. Andrijauskis, J. Ciauskaite, A. Vaitkus, E. Pajediene // *J. Oral Facial Pain Headache*. – 2020. – Vol. 34 (1). – P. 61–66. – Doi: <https://doi.org/10.11607/ofph.2405>.

305. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache / F. Radat, C. Creac'h, J. D. Swendsen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2005. – Vol. 25. – P. 519–522. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x.

306. Psychological and neuropsychological correlates of dependence-related behaviour in medication overuse headaches: a one year follow-up study / F. Radat, S. Chanraud, G. Di Scala [et al.] // *J Headache Pain*. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 59. – Doi: 10.1186/1129-2377-14-59.

307. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study / P. Sarchielli, I. Corbelli, P. Messina [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2016. – Vol. 23(1). – P. 85-91. – Doi: 10.1111/ene.12794.

308. Questionnaire-based survey on the prevalence of medication-overuse headache in Japanese one city-Itoigawa study / M. Katsuki, C. Yamagishi, Y. Matsumori [et al.] // *Neurol Sci*. – 2022. – Vol. 43 (6). – P. 3811-3822. – Doi: 10.1007/s10072-021-05831-w.

309. Rattanawong, W. Medication «underuse» headache / W. Rattanawong, A. Rapoport, A. Srikiatkachorn // *Cephalalgia*. – 2024. – Vol. 44 (4). – P. 3331024241245658. – Doi: 10.1177/03331024241245658.

310. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache / R. B. Grande, K. Aaseth, J. Š. Benth [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2011. – Vol. 18. – P. 129–37. – Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03094.x.

311. Regional grey matter changes in patients with migraine: A voxel-based morphometry study / J. Kim, S. Suh, H. Seol [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28 (6). – P. 598-604. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01550.x].

312. 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. 156. – P. 56–61. – Doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018.

313. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol) / G. Sances, N. Ghiotto, F. Galli [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 329–336. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x.

314. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine / K. Thorlund, C. Sun-Edelstein, E. Druyts [et al.] // *J Headache Pain*. – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 107. – Doi: 10.1186/s10194-016-0696-8.

315. Ritter, M. Evidence-Based Pearls: Traumatic Brain Injury. *Crit Care Nurs Clin North Am*. – 2023. – Vol. 35 (2). – P. 171-178. – Doi: 10.1016/j.cnc.2023.02.009.

316. Rizzoli, P. Medication-Overuse Headache // *Continuum (Minneap Minn)*. – 2024. – Vol. 30(2). – P. 379-390. – Doi: 10.1212/CON.0000000000001403.

317. Rossi, P. Migraine in men: fact sheet. A publication to mark European Migraine Day of Action 2014 / P. Rossi, G. Nappi // *Functional Neurology*. – 2014. – Vol. 29 (3). – P. 149-15171. – Doi: 10.11138/FNeur/2014.29.3.149.

318. Russell, M. B. Prevention and management of medication overuse headache / M. B. Russell, C. Lundqvist // *Curr Opin Neurol*. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 290-5. – Doi: 10.1097/WCO.0b013e328352c431.

319. Sacco, S. Breaking barriers in migraine care: Advancing gender medicine to bridge the gap for men / S. Sacco, F. Porreca // *Cephalalgia*. – 2024. – Vol. 44 (3). – Doi: 10.1177/03331024241238157.

320. Sassarini, D. J. Depression in midlife women // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 94. – P. 149-154. – Doi: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004.

321. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // *Chest*. – 2014. – Vol. 146 (5). – P. 1387-1394. – Doi: 10.1378/chest.14-0970.
322. Scher, A. I. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: More Is Not Always Better / A. I. Scher, L. Bendtsen // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98 (14). – P. 563-564. – Doi: 10.1212/WNL.000000000000200252.
323. Schoenbaum, G. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: A review of preclinical studies / G. Schoenbaum, Y. Shaham // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63 (3) – P. 256-262. – Doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.003.
324. Schwedt, T. J. Medication overuse headache: pathophysiological insights from structural and functional brain MRI research / T. J. Schwedt, C. D. Chong // *Headache*. – 2017. – Vol. 57 (7). – P. 1173–1178. – Doi: 10.1111/head.13037.
325. Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance / K. Toom, M. Braschinsky, M. Obermann [et al.] // *Cephalalgia*. – 2021. – Vol. 41 (4). – P. 443-452. – Doi: 10.1177/0333102420942238.
326. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control / A. Perrotta, M. Serrao, G. Sandrini [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 272-84. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01914.x.
327. Serotonergic activity contributes to analgesic overuse in chronic tension-type headache / J. W. Park, J. S. Kim, Y. I. Kim [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol. 45 (9). – P. 1229-35. – Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00247.x.
328. Sex differences in chronic migraine: focusing on clinical features, pathophysiology, and treatments / C. K. Tsai, C. L. Tsai, G. Y. Lin [et al.] // *Curr Pain Headache Rep*. – 2022. – Vol. 26 (5). – P. 347–355. – Doi: 10.1007/s11916-022-01034-w.
329. Sex differences in neurology: a scoping review / G. Moores, P. E. Steadman, A. Momen [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – P. e071200. – Doi:10.1136/bmjopen-2022-071200.

330. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: a cross-sectional study / D. S. van Casteren, I. E. Verhagen, G. L. Onderwater [et al.] // *Cephalalgia*. – 2021. – Vol. 41 (6). – P. 643–648. – Doi: 10.1177/0333102420974362.

331. Sex differences in resilience: Experiential factors and their mechanisms / I. P. Fallon, M. K. Tanner, B. N. Greenwood [et al.] // *Eur J Neurosci*. – 2020. – Vol. 52 (1). – P. 2530-2547. – Doi: 10.1111/ejn.14639.

332. Sex differences in response to triptans: a systematic review and meta-analysis / D. S. van Casteren, T. Kurth, A. H. J. Danser [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96 (4). – P. 162-170. – Doi: 10.1212/WNL.00000000000011216.

333. Sex differences in sleep and sleep loss-induced cognitive deficits: the influence of gonadal hormones / V. Hajali, M. L. Andersen, S. S. Negah [et al.] // *Horm Behav*. – 2019. – Vol. 108. – P. 50-61. – Doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.12.013.

334. Sex differences in the clinical manifestations related to dependence behaviors in medication-overuse headache / Y. F. Wang, Y. S. Tzeng, C. C. Yu [et al.] // *J Headache Pain*. – 2023. – Vol. 24 (1). – P.145. – Doi: 10.1186/s10194-023-01685-z.

335. Sex differences in the prevalence, symptoms and associated features of migraine, probable migraine and other severe headaches: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study / D. C. Buse, E. W. Loder, J. A. Gorman [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53 (8). – P. 1278-99. – Doi: 10.1111/head.12150.

336. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles / J. M. Pavlovic, A. A. Allshouse, N. F. Santoro [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – P. 49–56. – Doi: 10.1212/ WNL. 00000 00000 002798.

337. Sex matters: acute functional connectivity changes as markers of remission in late-life depression differ by sex / J. D. Wilson, A. R. Gerlach, H. T. Karim [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (12). – P. 5228-5236. – Doi: 10.1038/s41380-023-02158-0.

338. Sex-Specific Association of Cardiovascular Risk Factors With Migraine: The Population-Based Rotterdam Study / L. Al-Hassany, C. Acarsoy, M. K. Ikram [et al.] // *Neurology*. – 2024. – Vol. 103 (4). – Doi: 10.1212/WNL.0000000000209700.

339. Shared comorbidity of depression, migraine, insomnia, and fibromyalgia in a population-based sample / W. Lee, H. J. Shin, I. K. Min [et al.] // *J Affect Disord.* – 2024. – Vol. 354. – P. 619-626. – Doi: 10.1016/j.jad.2024.03.077.
340. Sleep Health / A. P. A. Vorster, E. J. W. van Someren, A. I. Pack [et al.] // *Clin. Transl. Neurosci.* – 2024. – Vol. 8. – P. 8. – <https://doi.org/10.3390/ctn8010008>.
341. Soares, C. N. Taking a fresh look at mood, hormones, and menopause // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27 (3). – P. 371-373. – Doi: 10.1097/GME.0000000000001506.
342. Social cognition in chronic migraine with medication overuse: a cross-sectional study on different aspects of mentalization and social relationships / S. Bottiroli, A. Rosi, G. Sances [et al.] // *J Headache Pain.* – 2023. – Vol. 24 (1). – P. 47. – Doi: 10.1186/s10194-023-01578-1.
343. Soee, A.-B.L. Headache in Children: Effectiveness of Multidisciplinary Treatment in a Tertiary Paediatric Headache Clinic / A.-B.L. Soee, L. Skov, L.T. Skovgaard // *Cephalalgia Int. J. Headache.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1218–1228. – Doi: 10.1177/0333102413490349.
344. Somatic amplification and addiction profile as risk factors for medication overuse headache with chronic migraine / E. Cesur, B. G. Yavuz, E. Acar [et al.] // *Neurol Sci.* – 2024. – Vol. 45 (11). – P. 5375-5383. – Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07639-w>.
345. Stevens, J. A randomized trial of telephone-based motivational interviewing for adolescent chronic headache with medication overuse / J. Stevens, J. Hayes, A. Pakalnis // *Cephalalgia.* – 2014. – Vol. 34 (6). – P. 446-54. – Doi: 10.1177/0333102413515336.
346. Supornsilpchai, W. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache / W. Supornsilpchai, S. M. le Grand, A. Srikiatkachorn // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30 (9). – P. 1101-9. – Doi: 10.1177/0333102409355600.
347. Sustained exposure to acute migraine medications combined with repeated noxious stimulation dysregulates descending pain modulatory circuits: relevance to

medication overuse headache / K. M. Nation, D. W. Dodick, E. Navratilova [et al.] // Cephalalgia. – 2019. – Vol. 39 (5). – P. 617–625. – Doi: 10.1177/0333102418804157.

348. Tension Type Headache / M. de Tommaso, C. Fernández-de-Las-Penas // Curr Rheumatol Rev. – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 127-39. – Doi: 10.2174/1573397112666151231113625.

349. Tension-type headache / S. Ashina, D. D. Mitsikostas, M. J. Lee [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 24. – Doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.

350. Testosterone levels in men with chronic migraine / L. B. E. Shields, T. Seifert, B. J. Shelton [et al.] // Neurol Int. – 2019. – Vol. 11. – P. 8079. – Doi: 10.4081/ni.2019.8079.

351. Tfelt-Hansen, P. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy / P. Tfelt-Hansen, P. De Vries, P. R. Saxena // Drugs. – 2000. – Vol. 60 (6). – P. 1259-87. – Doi: 10.2165/00003495-200060060-00003.

352. The association between migraine and physical exercise / F. M. Amin, S. Aristeidou, C. Baraldi [et al.] // J Headache Pain. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 1–9. – Doi: 10.1186/s10194-017-0831-1.

353. The burden of medication overuse headache and patterns of switching and discontinuation among triptan users: a systematic literature review / A. M. Deighton, L. A. Harris, K. Johnston [et al.] // BMC Neurol. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 425. – Doi: 10.1186/s12883-021-02451-x.

354. The epidemiology of primary headache disorders in Zambia: a population-based door-to-door survey / E. Mbewe, P. Zairenthiama, H.-H. Yeh [et al.] // J Headache Pain. – 2015. – Vol. 16. P. 515. – Doi.org/10.1186/s10194-015-0515-7/.

355. The evolution of medication overuse headache: history, pathophysiology and clinical update / C. Sun-Edelstein, A. M. Rapoport, W. Rattanawong [et al.] // CNS Drugs. – 2021. – Vol. 35 (5). – P. 545–565. – Doi: 10.1007/s40263-021-00818-9.

356. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study / GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 5. – P. 987–1012. – Doi: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.

357. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013 / Z. Steel, C. Marnane, C. Iranpour [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2014. – Vol. 43 (2). – P. 476-93. – Doi: 10.1093/ije/dyu038.

358. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates / L. J. Stovner, K. Hagen, M. Linde [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23. – P. 34. – Doi: 10.1186/s10194-022-01402-2.

359. The posterior insula shows disrupted brain functional connectivity in female migraineurs without aura based on Brainnetome Atlas / J. Zhang, J. Su, M. Wang [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 16868. – Doi: 10. 1038/s41598– 017– 17069-8.

360. The prevalence and burden of medication overuse headache in Greece / T. S. Constantinidis, C. Arvaniti, N. Fakas [et al.] // *Cephalalgia*. – 2023. – Vol. 43 (6). – Doi: 10.1177/03331024231184909.

361. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey / S. Yu, R. Liu, G. Zhao [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52. – P. 582–591. – Doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02061.x.

362. The prevalence of primary headache disorders in Ethiopia / M. Zebeñigus, R. Tekle-Haimanot, D. K. Worku [et al.] // *J Headache Pain*. – 2016. – Vol. 17. – P. 110. – Doi: 10.1186/s10194-022-01477-x.

363. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32 (5). – P. 373-381. – Doi: 10.1177/0333102412438977.

364. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression / B. Silverstein, T. Edwards, A. Gamma [et al.] // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2013. – Vol. 48 (2). – P. 257-63. – Doi: 10.1007/s00127-012-0540-7.

365. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes / M. E. Bigal, A. M. Rapoport, F. D.

Sheftel [et al.] // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24. – P. 483–490. – Doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x.

366. 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. 371-86. – Doi: 10.1177/0333102415593088.

367. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache / M. De Felice, M. H. Ossipov, R. Wang [et al.] // Ann Neurol. – 2010. – Vol. 67 (3). – P. 325-37. – Doi: 10.1002/ana.21897.

368. Triptans disrupt brain networks and promote stress-induced CSD-like responses in cortical and subcortical areas / L. Becerra, J. Bishop, G. Barmettler [et al.] // J Neurophysiol. – 2016. – Vol. 115 (1). – P. 208-17. – Doi: 10.1152/jn.00632.2015.

369. Uçan Tokuç, F. E. Internal stigmatization in patients with chronic migraine and medication overuse headache / F. E. Uçan Tokuç, E. Ö. Göksu, Ş. D. Katı // BMC Neurol. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 100. – Doi: 10.1186/s12883-024-03586-3.

370. 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. – Doi: 10.1016/j.npep.2015.03.008.

371. Vaccarino, V. Stress and cardiovascular disease: an update / V. Vaccarino, J. D. Bremner // Nat Rev Cardiol. – 2024. – Vol. 21 (9). – P. 603-616. – Doi: 10.1038/s41569-024-01024-y.

372. Validation of diagnostic ICHD-3 criteria for menstrual migraine / I. E. Verhagen, H. A. Spaink, B. W. van der Arend [et al.] // Cephalalgia. – 2022. – Vol. 42 (11-12). – P. 1184-1193. – Doi: 10.1177/03331024221099031.

373. Validity of the Severity of Dependence Scale for detecting dependence behaviours in chronic migraine with medication overuse / S. Bottiroli, F. Galli, E. Ballante [et al.] // Cephalalgia. – 2022. – Vol. 42. – P. 209–217. – Doi: 10.1177/03331024211039817.

374. Vandenbussche, N. The Many Faces of Medication-Overuse Headache in Clinical Practice / N. Vandenbussche, K. Paemeleire, Z. Katsarava // Headache. – 2020. – Vol. 60 (5). – P. 1021-1036. – Doi: 10.1111/head.13785.
375. Vetvik, K. G. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine / K. G. Vetvik, E. A. MacGregor // Lancet Neurol. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 76-87. – Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
376. Wakerley, B. R. Medication-overuse headache // Pract Neurol. – 2019. – Vol. 19 (5). – P. 399-403. – Doi: 10.1136/practneurol-2018-002048.
377. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour / World Health Organization. – Geneva, 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
378. Widiger, T. A. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition alternative model of personality disorder / T. A. Widiger, A. Hines // Personal Disord. – 2022. – Vol. 13 (4). – P. 347-355. – Doi: 10.1037/per0000524.
379. 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. – Doi: 10.1177/0333102419883355.

## Приложение.

### ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ШКАЛЫ И ОПРОСНИКИ

1. Индекс влияния головной боли на повседневную активность (НТ-6 — Headache Impact Test):  $\leq 49$  незначительное влияние или отсутствие влияния; 50-59 -существенное воздействие;  $\geq 60$  серьезное воздействие. Рисунок 17.

#### Индекс НТ-6 Влияние головной боли Индекс ВГБ

Этот короткий опросник был создан для того, чтобы Вы более точно смогли описать свои ощущения во время головной боли (ГБ), и как она нарушает Вашу повседневную активность. Пожалуйста, обведите кружком один ответ на каждый вопрос.

1	<b>Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
2	<b>Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
3	<b>Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
4	<b>Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
5	<b>Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
6	<b>Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?</b>				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда






	+		+		+		+	
Столбец 1 (6 очков)		Столбец 2 (8 очков)		Столбец 3 (10 очков)		Столбец 4 (11 очков)		Столбец 5 (13 очков)
Подсчитайте баллы для каждого ответа по всем столбцам						Суммарный балл	<div></div>	
Чем выше балл, тем больше влияние головной боли на Вашу жизнь Диапазон 36-78								

Рисунок 17 — Индекс влияния головной боли на повседневную активность

2. Лидский опросник зависимости, LDQ — Leeds Dependence Questionnaire): легкая зависимость (1-10 баллов); умеренная зависимость (10-20 баллов); выраженная зависимость (21-30 баллов). Рисунок 18.

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

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

№/n	Вопросы	Никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1	Вы ловите себя на мысли о том, когда в следующий раз Вы сможете принять обезболивающий препарат (анальгетик).	0	1	2	3
2	Прием анальгетиков является для Вас более важным, чем 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

Рисунок 18 — Лидский опросник зависимости

3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (шкала HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale): отсутствие тревоги/депрессии (0-7 баллов); субклинически выраженная тревога/депрессия (8-10 баллов); клинически выраженная тревога/депрессия (11 баллов и выше). Рисунок 19.

Дата заполнения \_\_\_\_\_

ФИО \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_

**ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ**  
(The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983)

**Инструкция:** Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию за последнюю неделю. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p><b>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе</b>  3 - всё время  2 - часто  1 - время от времени, иногда  0 - совсем не испытываю</p> <p><b>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться</b>  3 - определённо это так, и страх очень велик  2 - да, это так, но страх не очень велик  1 - иногда, но это меня не беспокоит  0 - совсем не испытываю</p> <p><b>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b>  3 - постоянно  2 - большую часть времени  1 - время от времени и не так часто  0 - только иногда</p> <p><b>4. Я легко могу присесть и расслабиться</b>  0 - определённо, это так  1 - наверно, это так  2 - лишь изредка, это так  3 - совсем не могу</p> <p><b>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b>  0 - совсем не испытываю  1 - иногда  2 - часто  3 - очень часто</p> <p><b>6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться</b>  3 - определённо, это так  2 - наверно, это так  1 - лишь в некоторой степени, это так  0 - совсем не испытываю</p> <p><b>7. У меня бывает внезапное чувство паники</b>  3 - очень часто  2 - довольно часто  1 - не так уж часто  0 - совсем не бывает</p> <p>Сумма баллов: _____</p>	<p><b>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня то же чувство</b>  0 - определённо, это так  1 - наверно, это так  2 - лишь в очень малой степени, это так  3 - это совсем не так</p> <p><b>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b>  0 - определённо, это так  1 - наверно, это так  2 - лишь в очень малой степени, это так  3 - совсем не способен</p> <p><b>3. Я испытываю бодрость</b>  3 - совсем не испытываю  2 - очень редко  1 - иногда  0 - практически всё время</p> <p><b>4. Мне кажется, что я стал всё делать очень медленно</b>  3 - практически всё время  2 - часто  1 - иногда  0 - совсем нет</p> <p><b>5. Я не слежу за своей внешностью</b>  3 - определённо, это так  2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно  1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени  0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p> <p><b>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b>  0 - точно так же, как и обычно  1 - да, но не в той степени, как раньше  2 - значительно меньше, чем обычно  3 - совсем так не считаю</p> <p><b>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы</b>  0 - часто  1 - иногда  2 - редко  3 - очень редко</p> <p>Сумма баллов: _____</p>

Рисунок 19 — Госпитальная шкала тревоги и депрессии

4. Шкала центральной сенситизации: субклиническая (0-29); легкая (30-39); умеренная (40-49); выраженная (50-59); критическая (60-100). Рисунок 20.

### Опросник центральной сенситизации.

Перевод О.Р. Есина, Е.А. Горобец,  
Казанский федеральный университет, 2019,  
с разрешения Randy Neblett

Имя \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Пожалуйста, обведите в правой части слово, точнее всего соответствующее каждому утверждению.

1	Я чувствую себя усталым и неотдохнувшим, когда просыпаюсь	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
2	Я чувствую напряжение/скованность и боль в мышцах	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
3	У меня бывают приступы тревожности	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
4	Я скриплю зубами или стискиваю их	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
5	У меня проблемы со стулом (диарея и/или запор)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
6	Мне нужна помощь в обычной бытовой жизни	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
7	Я чувствителен к яркому свету	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
8	Я очень быстро устаю от физической активности	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
9	Я чувствую боль по всему телу	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
10	У меня головные боли	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
11	Я чувствую дискомфорт в мочевом пузыре и/или жжение при мочеиспускании	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
12	Я плохо сплю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
13	Мне сложно сконцентрироваться	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
14	У меня проблемы с кожей (сухость, зуд, высыпания)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
15	Стресс усиливает мои соматические симптомы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
16	Я чувствую грусть или подавленность	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
17	У меня мало сил	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
18	У меня напряжены мышцы шеи и плеч	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
19	У меня боли в челюсти	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
20	Некоторые запахи, например духов, вызывают у меня головокружение и тошноту	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
21	Мне приходится часто мочиться	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
22	У меня дискомфорт в ногах и «синдром беспокойных ног», когда я ночью пытаюсь уснуть	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
23	У меня сложности с запоминанием	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
24	В детстве я перенес(ла) травму	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
25	У меня боль в тазовой области	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
Итого=						

Рисунок 20 — Шкала центральной сенситизации

5. Опросник субъективного когнитивного дефицита (PDQ-20 — Perceived Deficits Questionnaire); субъективный когнитивный дефицит диагностировался при наборе 40 баллов и более. Рисунок 21.

ФИО:

Опросник субъективного когнитивного дефицита PDQ-20

В течение предыдущих 4 недель, как часто...	Никогда (0)	Редко (1)	Иногда (2)	Часто (3)	Почти всегда (4)
1. Вы забывали, о чем хотели сказать во время разговора?					
2. Вам было трудно вспомнить имя человека, даже тех, кого Вы ранее видели несколько раз?					
3. Вы забывали, зачем зашли в комнату?					
4. Вам было трудно организовать что-то?					
5. Вам было трудно сосредоточиться на том, что говорят собеседники?					
6. Вы забывали, сделали ли Вы уже что-то или нет?					
7. Вы пропускали запланированные встречи?					
8. Вам было сложно спланировать свой день?					
9. Вам было трудно сосредоточиться на программе по телевизору или читаемой книге?					
10. Вы забывали, чем занимались предыдущим вечером?					
11. Забывали дату, и Вам приходилось посмотреть в календаре?					
12. Вам было трудно начать выполнение дел, даже если Вам нужно было много всего сделать?					
13. Вы замечали, что отвлекаетесь?					
14. Вы забывали, о чем говорили по телефону после разговора?					
15. Вы забывали что-то сделать, например, выключить плиту или поставить будильник?					
16. Вы чувствовали, что в голове нет мыслей?					
17. Вам было сложно запомнить телефонный номер, даже на несколько секунд?					
18. Вы забывали, чем занимались в предыдущие выходные?					
19. Вы забывали принять лекарства?					
20. Вам трудно было принять решение?					

Рисунок 21 — Опросник субъективного когнитивного дефицита

6. Эпвортская шкала сонливости: 0 — 7 — норма; 8 — 9 — умеренный уровень дневной сонливости; 10-15 — выраженный уровень дневной сонливости; 16-24 — чрезмерная дневная сонливость. Рисунок 22.

### ЭПВОРТСКАЯ ШКАЛА СОНЛИВОСТИ

Данный опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости (при присутствии) в разных жизненных ситуациях. Если Вы не оказывались в описанных условиях, то Вам необходимо дать предположительный ответ. Пожалуйста, поставьте в графе “Балл” цифру, соответствующую Вашему обычному состоянию.

- 0 - нет сонливости
- 1 - слабая сонливость
- 2 - средняя сонливость
- 3 - сильная сонливость

Ситуации	Балл
Вы испытываете сонливость при чтении	
Вы испытываете сонливость при просмотре телевизионных программ	
Вы испытываете сонливость в условиях, не требующих активности (на совещании, в театре и т.п.)	
Вы испытываете сонливость, находясь в транспорте в качестве пассажира при езде менее 1 часа	
Вы испытываете сонливость во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности)	
Вы испытываете сонливость сидя и разговаривая с кем-нибудь	
Вы испытываете сонливость при отдыхе после приема пищи (без алкоголя)	
Вы испытываете сонливость за рулем в условиях автомобильной пробки	
Суммарный балл	

Рисунок 22 — Эпвортская шкала сонливости

7. Шкала аллодинии: 0 — 2 — нет аллодинии; 3 — 5 — легкая; 6 — 8 — умеренная/средняя; 9 и более — тяжелая/выраженная. Рисунок 23.

ФИО:

#### Шкала оценки аллодинии

Как часто Вы испытываете болезненные или неприятные ощущения в коже головы во время наиболее интенсивной головной боли (ГБ) при следующих обстоятельствах:

**Градации.** Это ко мне не применимо – Никогда – Редко – Реже, чем половину времени – Половину времени или больше.

**Баллы :** 0 – 0 - 0 – 1 - 2

Вопросы	Это ко мне не применимо (0)	Никогда (0)	Редко (0)	Реже, чем половину времени (1)	Половину времени или больше (2)
Расчесывание волос					
Собирание волос назад (в конский хвост)					
Бритье лица					
Ношение очков					
Ношение контактных линз					
Ношение серег					
Ношение ожерелья/бус					
Ношение тесной одежды					
Прием душа (когда струи воды направлены на лицо)					
Давление подушки на лицо или голову					
Воздействие тепла (приготовление горячей пищи, мытье лица горячей водой)					
Воздействие холода (прикладывание льда, мытье лица холодной водой)					
<b>Общий балл:</b>					

#### Оценка степени аллодинии

Аллодиния	Балл
Нет	0 - 2
Легкая	3 - 5
Умеренная/Средняя	6 - 8
Тяжелая/Выраженная	9 и более

Рисунок 23 — Шкала аллодинии