

Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов

Табеева Г.Р.¹, Осипова В.В.², Филатова Е.Г.¹, Азимова Ю.Э.^{3,4}, Амелин А.В.⁵, Артеменко А.Р.¹,
Воробьева Ю.Д.¹, Екушева Е.В.^{6,7,8,9}, Корешкина М.И.¹⁰, Лебедева Е.Р.^{11,12}, Латышева Н.В.¹,
Наприенко М.В.¹, Сергеев А.В.¹, Скоробогатых К.В.³, Головачева В.А.¹, Рачин А.П.¹³, Парфенов В.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва; ⁷ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ⁸Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. Вейна, Москва; ⁹ООО «ГУТА КЛИНИК», Москва; ¹⁰Клиника «Медицинская коллегия», Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ¹²Международный центр лечения головной боли «Европа-Азия», Екатеринбург; ¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ³Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁴Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁶Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., 91; ⁷Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁸Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б; ⁹Россия, 127006, Москва, ул. Фадеева, 4а, стр. 1; ¹⁰Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1; ¹¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ¹²Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ¹³Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32

Рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению лекарственно-индуцированной головной боли составлены на основании доказательной медицины, Международной классификации головных болей последнего пересмотра. Изложены основные сведения об эпидемиологии, факторах риска, патофизиологических механизмах, диагностике и наиболее эффективных лекарственных и немедикаментозных подходах к ведению пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; диагностика; классификация; хроническая мигрень; хроническая головная боль напряжения; лечение лекарственно-индуцированной головной боли; профилактика; нелекарственные методы.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13

Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines

Tabeeva G.R.¹, Osipova V.V.², Filatova E.G.¹, Azimova Yu.E.^{3,4}, Amelin A.V.⁵, Artyomenko A.R.¹,

Vorobyeva Yu.D.¹, Ekusheva E.V.^{6,7,8,9}, Koreshkina M.I.¹⁰, Lebedeva E.R.^{11,12}, Lатышева N.V.¹,

Naprienko M.V.¹, Sergeev A.V.¹, Skorobogatikh K.V.³, Golovacheva V.A.¹, Rachin A.P.¹³, Parfenov V.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³ООО «University Headache Clinic», Moscow; ⁴Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁷Belgorod State National Research University, Belgorod; ⁸Acad. A. Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow; ⁹ООО «GUTA CLINIC», Moscow; ¹⁰Clinic «Medical Board», Saint Petersburg; ¹¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ¹²International Headache Treatment Center «Europe-Asia», Yekaterinburg; ¹³National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ³2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁴8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ⁵6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁶91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; ⁷85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia; ⁸10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia; ⁹4a, Fadeeva St., Build. 1, Moscow 127006, Russia; ¹⁰1, Michurinskaya St., Saint Petersburg 197046, Russia; ¹¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ¹²67, Furmanova St., Yekaterinburg 620144, Russia; ¹³32, Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia

The Russian experts' guidelines on evaluation and treatment of medication-overuse headache are based on evidence-based medicine, the latest revision of the International Classification of Headache Disorders. Basic information about epidemiology, risk factors, pathophysiological mechanisms, evaluation, and the most effective pharmacological drug and non-pharmacological approaches to managing patients with medication-overuse headache are presented.

Keywords: medication-overuse headache; evaluation; classification; chronic migraine; chronic tension-type headache; medication-overuse headache treatment; prevention; non-pharmacological methods.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13

Чрезмерное употребление препаратов для купирования головной боли (цефалгии) – частая проблема у пациентов с первичными цефалгиями, особенно с мигренью и головной болью напряжения (ГБН) [1, 2]. Систематические исследования закономерностей хронификации головных болей в связи с частым использованием симптоматических лекарственных средств (ЛС), проведенные в течение последних 50 лет, привели к выделению лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) в самостоятельную форму, которая рассматривается в Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) как вторичная (симптоматическая) головная боль [3]. В соответствии с современными представлениями, ЛИГБ – головная боль, возникающая на протяжении 15 дней и более в месяц у пациента с существующей первичной головной болью и развивающаяся как следствие регулярного чрезмерного использования симптоматических средств (в течение 10–15 дней и более в месяц в зависимости от класса ЛС) в период свыше 3 мес. Обычно, но не всегда, она разрешается при прекращении злоупотребления ЛС [3]. Ранее для обозначения ЛИГБ использовались термины «лекарственная», «абузусная», «рикошетная головная боль».

Распространенность ЛИГБ в общей популяции составляет от 0,5 до 7,2% [4]. В странах Европы она выявляется в среднем у 1–2% населения с существенным доминированием у женщин (до 93% от числа всех лиц с ЛИГБ) [5–7]. В России ее представленность достигает 7,6% [8, 9]. Хотя ЛИГБ чаще встречается в среднем возрасте [4], она также наблюдается у 0,3–0,5% детей и подростков [10]. У 21–52% педиатрических пациентов с хронической ежедневной головной болью (ХЕГБ) она отвечает критериям ЛИГБ [11, 12]. С возрастом распространенность ЛИГБ снижается, однако среди пациентов с ХЕГБ старше 64 лет злоупотребление симптоматическими ЛС выявляется у 35% лиц [11, 13]. В целом при ХЕГБ ЛИГБ выявляется в 70% случаев [7, 14, 15], а в специализированных клиниках головной боли она наблюдается у большинства пациентов, составляя 30–50% от числа всех обращений [16]. ЛИГБ чаще развивается у пациентов с мигренью, что составляет 80% случаев [17], реже – у пациентов с ГБН. Она также описана при кластерной головной боли [18] и у пациентов с новой ежедневной персистирующей головной болью [10, 19], при посттравматической головной боли [20], а также при некоторых симптоматических головных болях [19].

Наряду с широкой распространенностью ЛИГБ является значительным бременем, будучи по уровню затрат одним из самых дорогих неврологических заболеваний [21]. Так, по данным The Eurolight Project [22], средняя годовая стоимость ЛИГБ на человека составляет 3561 евро, что в три раза больше таковой при мигрени и более чем в 10 раз – по сравнению с ГБН. При этом косвенные затраты, связанные с пропусками рабочих дней и снижением производительности труда, составляют 92%. В структуру прямых затрат наибольший вклад вносят расходы на амбулаторное лечение, инструментальное обследование, госпитализации, а стоимость ЛС составляет лишь незначительную их часть [22].

С точки зрения пациента ЛИГБ представляет собой серьезное, инвалидизирующее заболевание, связанное со значительным снижением качества жизни и тяжелым бременем сопутствующих заболеваний [23, 24]. По данным большого интернет-исследования CaMEO [25], среди 16 789 лиц с мигренью 17,7% соответствовали критериям ЛИГБ. Среднее количество дней с головной болью составило 24,3 в месяц, а ежедневные головные боли отмечали 36,1% пациентов. Пациенты с ЛИГБ отличались более значительным нарушением функционирования, более высокой частотой обращений за медицинской помощью и более низким качеством жизни в целом [25].

ЛИГБ является потенциально обратимым состоянием, адекватное лечение которого высокоэффективно и способствует значительному сокращению социально-экономических затрат. Так, исследование, проведенное в специализированной клинике головной боли, показало снижение на 24% потребления ЛС и общих расходов на лечение в случаях эффективной терапии ЛИГБ [23]. Исследование в шести странах Европы и Латинской Америки (COMOESTAS project) [23, 26] показало, что в результате успешной терапии ЛИГБ в 67% случаев больные отказываются от злоупотребления ЛС, а у 46,5% пациентов происходит обратная трансформация хронической головной боли в эпизодическую форму. При этом 50,7% пациентов сообщают о снижении выраженности симптомов депрессии, а 27,1% – о регрессе тревожности после лечения [26].

Классификация и диагностика

В соответствии с современной версией МКГБ ЛИГБ относится к вторичным цефалгиям и занимает раздел 8.2 «Лекарственно-индуцированная головная боль» в главе 8 «Головные боли, связанные с веществами

или их отменой» [3]. Необходимо, однако, отметить, что, хотя по существу ЛИГБ является вторичной формой головной боли, она развивается почти исключительно у пациентов с первичными цефалгиями при злоупотреблении обезболивающими ЛС для купирования эпизодов головной боли [14]. ЛИГБ может возникать при избыточном применении любых средств для купирования цефалгий [4, 27, 28]. Этот факт находит отражение в МКГБ-3 [3].

Классификация ЛИГБ¹

- 8.2.1. Головная боль при избыточном применении эрготамина
- 8.2.2. Головная боль при избыточном применении триптанов
- 8.2.3. Головная боль при избыточном применении неопиоидных анальгетиков
 - 8.2.3.1. Головная боль при избыточном применении парацетамола (ацетаминофена)
 - 8.2.3.2. Головная боль при избыточном применении других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
 - 8.2.3.2.1. Головная боль при избыточном применении ацетилсалициловой кислоты
 - 8.2.3.3. Головная боль при избыточном применении других неопиоидных анальгетиков
- 8.2.4. Головная боль при избыточном применении опиатов
- 8.2.5. Головная боль при избыточном применении комбинации обезболивающих препаратов
- 8.2.6. Головная боль, связанная с применением нескольких классов препаратов (без четкого превалирования какого-либо одного класса)
- 8.2.7. Головная боль, связанная с неподтвержденным избыточным применением нескольких классов лекарственных препаратов
- 8.2.8. Головная боль, связанная с применением других препаратов

По данным отечественных исследований, в России ЛИГБ чаще всего обусловлена избыточным применением комбинированных и простых анальгетиков, несколько реже – триптанов, редко – опиоидных анальгетиков [29, 30].

Диагностика ЛИГБ, так же как мигрени и ГБН, является клинической и основывается на характерных жалобах, данных анамнеза, дневника головной боли (при его наличии) и на соответствии клинических проявлений диагностическим критериям ЛИГБ [31–33]. Дневник головной боли является полезным инструментом, который широко применяется в специализированных центрах для дифференциальной диагностики распространенных форм цефалгий (прежде всего мигрени, ГБН и ЛИГБ) [3, 33]. Дополнительные исследования (лабораторные, инструментальные, консультации специалистов) следует назначать только при подозрении на вторичный характер головной боли, т. е. при выявлении «сигналов опасности» [4, 34, 35].

¹МКГБ-3 (2018), раздел 8.2.

Переченьстораживающих симптомов («сигналов опасности») у пациентов с головной болью

1. Головная боль, впервые возникшая после 50 лет, или головная боль, изменившая свое течение.
2. «Громоподобная» головная боль или головная боль, нарастающая до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале за 1–2 с.
3. Всегда односторонняя головная боль.
4. Прогрессивно ухудшающаяся головная боль без ремиссий.
5. Внезапно возникшая, необычная для пациента головная боль.
6. Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч).
7. Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) либо психические нарушения.
8. Очаговые неврологические знаки и симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии или миалгии).
9. Признаки внутричерепной гипертензии (усиление головной боли при кашле, натуживании, физическом напряжении).
10. Отек диска зрительного нерва.
11. ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе.
12. Дебют головной боли во время беременности или в послеродовом периоде.
13. Неэффективность адекватно проводимого лечения.

Обобщенные диагностические критерии ЛИГБ [3]

- A. Головная боль, присутствующая 15 дней и более в месяц у пациента, исходно имеющего одну из форм головной боли.
- B. Регулярное на протяжении 3 мес и более злоупотребление одним или несколькими препаратами для купирования приступа головной боли и/или симптоматического лечения головной боли.
- C. Не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Основным количественным параметром диагностики ЛИГБ является «число дней в месяц с приемом обезболивающих препаратов», которое различается в зависимости от класса «виновного» препарата. В табл. 1 приведены диагностические критерии различных подтипов ЛИГБ в зависимости от класса препарата(-ов) злоупотребления [3].

Таким образом, число дней в месяц с приемом «виновных» препаратов различается в зависимости от класса препарата злоупотребления: ≥15 дней в месяц для простых анальгетиков и НПВП и ≥10 дней для триптанов, комбинированных анальгетиков, производных эрготамина и опиоидов. Понятие «число доз обезболивающих, принимаемых в день с головной болью» в МКГБ не выделяется, так же как не обсуждается понятие «степень тяжести ЛИГБ». В то же

Таблица 1. *Классификация подтипов ЛИГБ в зависимости от числа дней с приемом обезболивающих препаратов в месяц [3]*

Table 1. *MOH subtypes classification depending on number of days with pain medications per month [3]*

Форма ЛИГБ	Количество дней с приемом обезболивающих ЛС в месяц (регулярный прием на протяжении 3 мес и более)
8.2.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом эрготамина	Прием эрготамина ≥ 10 дней в месяц
8.2.2. Головная боль, связанная с избыточным приемом триптанов	Прием одного или более триптанов ≥ 10 дней в месяц
8.2.3. Головная боль, связанная с избыточным приемом ненаркотических анальгетиков	Прием ненаркотического анальгетика ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом парацетамола (ацетаминофена)	Прием парацетамола ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.2. Головная боль, связанная с избыточным приемом НПВП	Прием одного или нескольких НПВП ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.2.1. Головная боль, связанная с избыточным приемом ацетилсалициловой кислоты	Прием ацетилсалициловой кислоты ≥ 15 дней в месяц
8.2.3.3. Головная боль, связанная с избыточным приемом других неопиоидных анальгетиков	Прием одного или более неопиоидных анальгетиков ≥ 15 дней в месяц
8.2.4. Головная боль, связанная с избыточным приемом опиоидов	Прием одного или более опиоидов ≥ 10 дней в месяц
8.2.5. Головная боль, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков	Прием одного или более комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц
8.2.6. Головная боль, связанная с применением нескольких классов ЛС (без четкого превалирования какого-либо одного класса)	Прием любых комбинаций эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВП и комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц без четкого злоупотребления отдельным ЛС или классом ЛС
8.2.7. Головная боль, связанная с неуточненным избыточным применением нескольких классов ЛС	Прием любых комбинаций эрготамина, триптанов, простых анальгетиков, НПВП и комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц, когда сложно точно установить само ЛС, его количество и кратность приема
8.2.8. Головная боль, связанная с избыточным приемом других препаратов	Прием ≥ 10 дней в месяц любых других ЛС, не обозначенных выше

время, по мнению некоторых авторов [36], параметр «число доз обезболивающих, принимаемых в день с головной болью» может быть важным критерием, определяющим степень тяжести ЛИГБ и скорость ее развития.

В соответствии с МКГБ-3 при выявлении у пациентов с первичными формами головной боли (чаще всего с мигренью и ГБН) диагностических критериев ЛИГБ следует выставить оба диагноза, например: «1. Хроническая мигрень без ауры, ЛИГБ, связанная с избыточным применением триптанов. 2. Хроническая ГБН с напряжением перикраниальных мышц, ЛИГБ (простые и комбинированные анальгетики)» [3]. Учитывая, что при наличии злоупотребления симптоматическими ЛС (лекарственный «абюзус») риск формирования ЛИГБ крайне высок, имеет смысл его констатировать и информировать пациента о необходимости отменить или ограничить прием «виновных» анальгетиков/триптанов [39], что имеет большое значение не только для лечения ЛИГБ, но и для прогноза течения мигрени и ГБН [28, 31, 37].

Факторы риска и патофизиология

Следует отметить, что ЛИГБ развивается не всегда даже при частом использовании симптоматических ЛС. Известно, что из всех типов головной боли именно мигрень чаще всего ассоциируется с ЛИГБ и встречается примерно

у 80% пациентов [17]. Пациенты с более высокой частотой головной боли подвержены более высокому риску ЛИГБ, чем пациенты с менее частыми приступами, причем вероятность ее развития повышается с возрастом, при увеличении индекса массы тела, а также у пациентов с наличием таких факторов, как высокая интенсивность головной боли, курение, кожная аллодиния, тревога и депрессия [38]. Депрессия выявляется у 40% пациентов, а тревожные расстройства — более чем у 58% больных с ЛИГБ [23], хотя их причинно-следственные связи требуют уточнения. В развитии ЛИГБ могут участвовать генетические факторы, включающие полиморфизмы гена ангиотензинпревращающего фермента, гена нейротрофического фактора головного мозга, катехол-О-метилтрансферазы, гена переносчика серотонина [1]. Клинические наблюдения показывают трехкратное повышение риска ЛИГБ при наличии семейного анамнеза [39]. ЛИГБ могут быть также связаны с рядом заболеваний, обусловленных употреблением психоактивных веществ, поскольку считается, что они имеют общие нейробиологические связи. Эти данные подтверждают значение биологической предрасположенности как еще одного значимого фактора риска развития ЛИГБ.

Многочисленные данные указывают на предрасположенность именно пациентов с хронической мигренью (ХМ) к развитию ЛИГБ [40]. При этом избыточный прием

специфических препаратов для купирования приступов мигрени (эрготамина, триптанов) достоверно ассоциирован с ЛИГБ. Эта закономерность предполагает рассмотрение общих нейробиологических звеньев мигрени и ЛИГБ. 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 [41]. Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют выделять нейробиологические, анатомо-функциональные и нейropsychиатрические изменения у пациентов с ЛИГБ [41]. Изменения активности серотонинергической, дофаминергической и эндоканнабиноидной систем продемонстрированы при длительном злоупотреблении различными группами анальгетиков. Например, избыточный прием триптанов ассоциирован с изменением активности 5HT-рецепторов в коре, стволе мозга и тригеминальном ганглии. При этом отмечается повышение активности 5-HT_{2A}-рецепторов, участвующих в ноцицептивной трансмиссии [42, 43]. Коморбидность ЛИГБ с заболеваниями обсессивно-компульсивного спектра и ассоциация с некоторыми полиморфизмами (rs2097629) гена дофамин β-гидроксилазы (DBH), генами рецептора дофамина D4 (DRD4) и транспортера дофамина (DAT) указывает на роль дофаминергической системы [39, 44]. Кроме того, ряд последних исследований указывают на значимое снижение активности фермента амидгидролазы транспортеров эндоканнабиноидов при ЛИГБ [45].

Факты, демонстрирующие участие системы кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) при ЛИГБ достаточно противоречивы. С одной стороны, роль CGRP бесспорно доказана в развитии болевой фазы приступа мигрени, с другой стороны, препараты — антагонисты CGRP для купирования приступа мигрени — не вызывают развития ЛИГБ и, вероятно, могут быть использованы с профилактической целью. При анализе уровня CGRP в плазме крови у пациентов с ХМ и ЛИГБ не было выявлено значимых отличий в сравнении с группой контроля [46].

В ходе магнитно-резонансных морфометрических исследований выявлено значимое повышение объема серого вещества в районе зрительного бугра, околосредней зоне, вентральной части полосатого тела (стриатума) одновременно со снижением в перифронтальной коре, зоне островка и передней части поясной извилины при ЛИГБ [47]. Интересно, что данные изменения коррелировали с уровнем тревоги и тяжестью мигрени, с тенденцией к восстановлению после успешной терапии ЛИГБ и ХМ. Выдвинуто предположение, что такие изменения в лобно-стриарной системе можно рассматривать как анатомо-функциональную основу для развития аддиктивного или компульсивного поведения при злоупотреблении анальгетиками [47].

Таким образом, предполагается, что ЛИГБ — это биоповеденческое расстройство с гетерогенными патогенетическими механизмами и генетической предрасположенностью. В основе развития ЛИГБ лежит механизм хронификации одной из форм головной боли с активацией нейробиологических болевых механизмов на фоне из-

быточного использования анальгетиков, иногда в сочетании с коморбидными эмоциональными и поведенческими нарушениями.

Лечение и прогноз

Учитывая сложность проблемы лечения ЛИГБ и четкие закономерности ее формирования при наличии злоупотребления ЛС, одной из важнейших стратегий является первичная профилактика, основная цель которой — предотвращение избыточного использования анальгетиков и, соответственно, снижение риска хронификации первичной головной боли [48]. Целесообразность такого подхода подтверждена данными исследования, проведенного в Дании [49]. Широкое информирование населения о рисках, связанных с частым употреблением анальгетиков, показало рост осведомленности населения о ЛИГБ с 31 до 38% [49]. Клиническая польза от информирования пациентов об этом состоянии была продемонстрирована как в популяционных исследованиях, так и среди пациентов общей медицинской сети и специализированных клиник головной боли [48]. Образовательные программы могут быть очень эффективными методами лечения пациентов с ЛИГБ [50, 51] и приводить к снижению избыточного потребления препаратов для лечения приступов мигрени и, таким образом, улучшить прогноз заболевания. Предотвращение злоупотребления ЛС у пациентов группы риска с помощью поведенческой терапии более эффективно, чем лечение уже развившейся ЛИГБ [50]. Необходимо объяснить пациенту, что злоупотребление препаратами для купирования приступов головной боли способствует ее учащению, хронификации заболевания и развитию ЛИГБ. Основные стратегии профилактики развития ЛИГБ в группе риска включают: информирование пациентов о безопасном режиме приема симптоматических ЛС (не чаще 2 дней в неделю / не более 8 дней в месяц) и контроль других факторов риска (эмоционального состояния, стрессовых жизненных событий, режима сна, массы тела, приема кофеина и др.).

Назначаемая медикаментозная терапия имеет две цели: 1) профилактика первичной головной боли, приведшей к ЛИГБ (мигрени, ГБН, гемикрании континуа и т. д.); 2) облегчение симптомов отмены при прекращении приема «виновного» лекарственного препарата.

Отмена препарата, вызвавшего ЛИГБ, является основным методом терапии данного заболевания. Для большинства пациентов достаточно информирования о причинах хронической головной боли, связи ее с избыточным приемом препаратов для обезболивания, необходимости отмены этих ЛС [52]. Эффективность стратегии отмены абзусного препарата неоднократно показана в клинических исследованиях. В датском центре головной боли была проведена отмена обезболивающих препаратов у 175 пациентов с диагнозом ЛИГБ, профилактическая терапия при этом не назначалась [53]. Через 2 мес 45% пациентов сообщили о более чем 50% сокращении числа дней с головной болью, у 48% пациентов улучшения не произошло, а в 7% случаев произошло ухудшение паттерна головной боли. Может применяться как полная, так и частичная отмена «виновных» препаратов. При частичной отмене проводят сокращение приема симптоматических ЛС до двух дней в неделю. Полная отмена более эффективна [54], однако она значительно более сложная в связи с возникающей вы-

раженной «головной болью отмены». Отмену опиоидных анальгетиков и триптанов, как полную, так и частичную, можно проводить в амбулаторных условиях; отмену опиоидов, барбитурат-содержащих анальгетиков, в том числе при сочетании со злоупотреблением бензодиазепинами, — в условиях стационара/дневного стационара и в постепенном режиме [55].

Отмена абузусного препарата часто сопровождается закономерным ухудшением состояния (тошнота, рвота, снижение артериального давления, тахикардия, нарушения сна и аппетита, беспokoйство, тревожность) и утяжелением цефалгического синдрома (развитие «головных болей отмены»), что у большинства пациентов требует отдельного лечения [48]. Длительность симптомов отмены составляет 2–10 дней [27]. Для лечения «головной боли отмены», а также облегчения других симптомов рекомендуется применение глюкокортикоидов, НПВП, противорвотных препаратов и анксиолитиков (табл. 2).

Лечение головной боли и других симптомов (детоксикацию) следует проводить в первые 2 нед периода отмены. Выбор препаратов определяется клиническими проявлениями (например, при наличии рвоты целесообразно применение противорвотных средств) [59]. В период отмены «виновных» анальгетиков в качестве альтернативных обезболивающих ЛС могут применяться препараты тех классов, которыми пациент ранее не злоупотреблял (например, при наличии ЛИГБ, связанной с комбинированными анальгетиками, в период отмены могут быть рекомендованы триптаны не более двух раз в неделю). При назначении глюкокортикоидов или НПВП необходимо применять ингибиторы протонной помпы для снижения риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам, злоупотребляющим опиоидами, бензодиазепинами, барбитуратами, в стационаре проводят мониторинг метаболических показателей крови, артериального давления и регидратацию, в том числе обильное питье.

Для профилактической терапии мигрени, сочетающейся с ЛИГБ, рекомендуется применение топирамата, бо-

тулинического токсина типа А — гемагглютининового комплекса и моноклональных антител к CGRP или его рецепторам (табл. 3) [37, 60].

Профилактическую терапию мигрени, сочетающейся с ЛИГБ, предпочтительно начинать вместе с отменой препарата(-ов), вызвавшего(-их) ЛИГБ, и лечением головной боли отмены [54], однако терапию можно начинать и без отмены «виновных» анальгетиков [55, 61–63]. Профилактическую терапию хронической ГБН, сочетающейся с ЛИГБ, предпочтительно начинать вместе с отменой препарата(-ов) злоупотребления и лечением «головных болей отмены» [56]. Для профилактической терапии хронической ГБН, сочетающейся с ЛИГБ, рекомендуется амитриптилин [57]. Лечение амитриптилином начинают с небольших доз (5–10 мг/сут), затем каждую неделю суточную дозу увеличивают (титруют) на 5–10 мг до наступления клинического эффекта или развития нежелательных явлений; средняя эффективная доза амитриптилина составляет 50–75 мг/сут (разброс от 25 до 150 мг/сут). Для облегчения переносимости препарата и у пациентов с сопутствующими жалобами на нарушение ночного сна большая часть дозы амитриптилина должна быть принята за 1–2 ч до сна. Важно разъяснить пациенту, что, хотя амитриптилин является антидепрессантом, он также обладает выраженным противоболевым действием и высокой эффективностью в лечении ГБН.

Применение психологических методов в комбинации с дезинтоксикационной и профилактической терапией позволяет снизить уровень тревоги и катастрофизации боли у пациентов с ЛИГБ, повышает приверженность отмене обезболивающих препаратов, помогает пациентам придерживаться адаптивных стратегий преодоления боли. К психологическим методам, которые рекомендуется назначать при ЛИГБ, относятся когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь, релаксация [48, 50]. Добавление к дезинтоксикационной и профилактической терапии психологических методов снижает вероятность рецидива ЛИГБ и хронификации исходной первичной головной боли в первые три года после лечения.

Таблица 2. ЛС, рекомендованные для лечения «головной боли отмены» у пациентов с ЛИГБ
Table 2. Drugs recommended for “withdrawal headache” treatment in patients with MOH

ЛС	Доза (разовая или суточная) и путь введения	Комментарии	Источники
Преднизолон	100 мг или 1 мг на 1 кг массы тела (в среднем 60 мг/сут)	Существуют две схемы: 100 мг 5 дней или 60 мг с постепенным снижением дозы на 5–10 мг каждые 3 дня в течение 1–2 нед вплоть до отмены препарата	[56–58]
Метилпреднизолон	125–500 мг в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней	В одном из протоколов сочетался с диазепамом 10 мг внутривенно капельно	[56, 57]
Дексаметазон	8 мг в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней	Дексаметазон предотвращает возвращение приступа мигрени	[58]
Целекоксиб	400 мг/сут п/о 5 дней, затем снижение дозы на 100 мг каждые 5 дней		[58]
Метоклопрамид	10 мг 1 раз в сутки п/о или в/м 5–7 дней		[56, 58]
Диазепам	5–15 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки, 5 дней		[56, 58]

Примечание. В/в — внутривенно; п/о — перорально; в/м — внутримышечно.

Таблица 3. ЛС, рекомендованные для профилактической терапии частой эпизодической и хронической мигрени, сочетающейся с ЛИГБ
 Table 3. Drugs recommended for prevention of frequent episodic and chronic migraine with MOH

Препарат	Доза, путь введения	Комментарии	Источники
Топирамат	100 мг/сут п/о	Возможный диапазон суточной дозы 50–200 мг. Титрация, начиная с 25 мг/сут, с наращиванием по 25 мг в неделю	[61]
Ботулинический токсин типа А – гемагглютининовый комплекс	Инъекции 155–195 ЕД по протоколу PREEMPT		[62]
Фреманезумаб	225 мг п/к 1 раз в месяц или 675 мг п/к 1 раз в 3 мес (4 раза в год)	В субанализе исследований FOCUS и HALO показана эффективность фреманезумаба у пациентов с мигренью и ЛИГБ после ранее неудачных попыток назначения трех-четырёх классов препаратов для профилактической терапии ХМ (т. е. при рефрактерной мигрени)	[63]
Эренумаб	70–140 мг п/к 1 раз в месяц	В субанализе подгрупп с ЛИГБ в рандомизированных исследованиях ХМ показана эффективность эренумаба для лечения ХМ и ЛИГБ	[55]

Примечание. П/к – подкожно.

Врачи общей практики, врачи-терапевты и врачи-неврологи, которые испытывают трудности ведения пациентов с ЛИГБ, должны разъяснить больному негативную роль чрезмерного потребления симптоматических средств в учащении головной боли, информировать его о необходимости полного или частичного отказа от злоупотребления препаратами и направить пациента к специалисту по диагностике и лечению головной боли или в специализированный центр.

Отмена или снижение количества обезболивающих препаратов может привести к уменьшению частоты головной боли, но не решает проблему первичной головной боли, которая лежит в основе ЛИГБ. К сожалению, после успешной детоксикации в течение года рецидив ЛИГБ возникает примерно у трети пациентов. В одном из метаанализов были проанализированы 22 исследования лечения ЛИГБ с периодом последующего наблюдения за пациентами от 2 до 60 мес. ЛИГБ рецидивировала с частотой до 45% случаев (от 25 до 35%) [58]. Рецидивы были более частыми в случае хронической ГБН по сравнению с мигренью. Другими предикторами рецидива были избыточное применение опиатов в сравнении с триптанами, исходно высокая частота приступов мигрени (свыше 8 дней в месяц), незначительная редукция частоты приступов после детоксикации, большое число применявшихся для профилактики мигрени препаратов и наличие коморбидных психиатрических расстройств. Депрессия является важным предиктором рецидива ЛИГБ [64]. Сочетание фармакотерапии и поведенческой терапии было более эффективно в части предотвращения рецидивов, чем только фармакотерапия [58].

В исследовании СОМОЕСТАС [26] авторы выясняли влияние на исходы лечения ЛИГБ электронного мониторинга, советов пациенту и постоянного контакта с ним. Анализ проводился в шести центрах головной боли в Европе и в Латинской Америке, а период наблюдения составил 6 мес после успешной детоксикации. Было включено 663 пациента с ЛИГБ. Часть пациентов (1-я группа) мониторировались с помощью электронного дневника с системой предупреждения об избыточном приеме обезболивающих, также эти пациенты имели возможность связаться

с медицинскими специалистами. Пациенты 2-й группы вели только бумажный дневник. При анализе групп через 6 мес оказалось, что значительно больше пациентов не злоупотребляли обезболивающими препаратами в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (73 и 64% соответственно). Долговременные предикторы ремиссии у пациентов включали меньшее исходное количество дней с головной болью и успешную отмену препаратов [65].

Остается открытым вопрос – уменьшает ли риск возникновения рецидива ЛИГБ раннее назначение профилактической терапии первичной головной боли [56]. Комбинация отмены «виновного» препарата с мультидисциплинарной образовательной программой эффективно предотвращает рецидивы и является экономически эффективной [50, 51, 60].

К сожалению, в нашей стране как ЛИГБ, так и первичные головные боли редко диагностируются. Многие пациенты длительно наблюдаются с ошибочными диагнозами (хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетативная дистония, шейный остеохондроз), проходят необоснованные обследования и получают неэффективное лечение, что приводит к ухудшению течения заболевания, частой инвалидизации пациентов и большим социально-экономическим потерям.

Таким образом, ЛИГБ является формой вторичной головной боли, которая развивается у значительного числа пациентов с первичными цефалгиями. Тяжесть ЛИГБ во многом обусловлена, с одной стороны, хроническим характером течения заболевания, необходимостью частого применения симптоматических ЛС, сопутствующими коморбидными расстройствами, а с другой – трудностями ее лечения и высоким риском рецидива даже при успешном лечении. Между тем контроль факторов риска, своевременное использование профилактических фармакологических и нефармакологических стратегий, а также поведенческие подходы и образовательные программы не только являются эффективными мерами лечения ЛИГБ, но и позволяют предотвращать злоупотребление симптоматическими ЛС среди значительной части пациентов с первичными головными болями.

1. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):575-83. doi: 10.1038/nrneuro.2016.124. Epub 2016 Sep 12.
2. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
4. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(6):409-25. doi: 10.1177/0333102413512033
5. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30–44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28(7):705-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x. Epub 2008 May 21.
6. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(9):1015-22. doi: 10.1177/0333102411410082. Epub 2011 May 31.
7. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):207-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x
8. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
9. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018 Jul 13;19(1):50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x
10. Dyb G, Holmen T, Zwart J. Analgesic overuse among adolescents with headache: The HeadHunt-Youth Study. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):198-201. doi: 10.1212/01.wnl.0000193630.03650.19
11. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011 May;51(5):693-706. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x
12. Wiendels NJ, van der Geest MC, Neven AK, et al. Chronic daily headache in children and adolescents. *Headache*. 2005 Jun;45(6):678-83. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05137.x
13. De Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients. *Headache*. 2018 Apr;58(4):525-33. doi: 10.1111/head.13247. Epub 2017 Dec 13.
14. Diener HC, Limmroth V. Medication-overused headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):475-83. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00824-5
15. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1338-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000120545.45443.93
16. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, et al. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*. 2006 May;46(5):766-72. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x
17. Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al; COMOESTAS Consortium. 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. *J Headache Pain*. 2015;17:20. doi: 10.1186/s10194-016-0612-2. Epub 2016 Mar 8.
18. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006;67(1):109-13. doi: 10.1007/s11916-008-0023-4
19. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, et al. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology*. 2010 Apr 27;74(17):1358-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad5de
20. Baandrup L, Jensen R. Chronic post-traumatic headache – a clinical analysis in relation to the International Headache Classification. *Cephalalgia*. 2005 Feb;25(2):132-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00818.x
21. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun;25(3):290-5. doi: 10.1097/WCO.0b013e328352c431
22. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x. Epub 2011 Dec 5.
23. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):426-33. doi: 10.1177/0333102413515338. Epub 2013 Dec 9.
24. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al; MOTS Investigators. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache*. 2021 Feb;61(2):351-62. doi: 10.1111/head.14056. Epub 2021 Jan 12.
25. Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication Overuse and Headache Burden Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3):216-26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001037
26. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(12):1115-25. doi: 10.1177/0333102416660549. Epub 2016 Jul 20.
27. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun;20(3):326-30. doi: 10.1097/WCO.0b013e328136c21c
28. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-16. doi: 10.1111/ene.14268. Epub 2020 May 19.
29. Сергеев АВ, Мещерина МИ, Табеева ГР. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(3):21-8. [Sergeyev AV, Meshcherina MI, Tabeyeva GR. Headache associated with excessive usage of analgesics: clinical-psychological and neurophysiological analysis, and specifics of the period of the period of drug withdrawal. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya*. 2011;3(3):21-8 (In Russ.)].
30. Истомина ОИ, Филатова ЕГ. Абузусная головная боль: социально-демографический и клинический анализ. *Врач*. 2011;(1):68-71. [Istomina OI, Filatova EG. Medication overuse headache: sociodemographic and clinical analyses. *Vrach*. 2011;(1):68-71 (In Russ.)].
31. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014 Aug;34(9):645-55. doi: 10.1177/0333102414521508. Epub 2014 Feb 20.
32. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Apr;5(2):87-99. doi: 10.1177/2042098614522683

33. Osipova V, Jensen R, Tassorelli C. The use of diaries in the management of headache. In: Martelletti P, Steiner TJ, editors. Handbook of Headache (Practical Management). 2011. Vol. 4. P. 197-209. doi: 10.1007/978-88-470-1700-9_13
34. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al & EHF Committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y. Epub 2016 Feb 9.
35. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1353-4. doi: 10.1212/wnl.44.7.1353
36. Осипова ВВ, Skorobogatikh KV, Artemenko AP, Sergeev AV. Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78 [Osipova VV, Skorobogatikh KV, Artemenko AR, Sergeev AV. Severe drug-induced headache with its possible recurrent statuses in a patient with chronic tension headache. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):73-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78 (In Russ.)].
37. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
38. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2018 May 24;19(1):38. doi: 10.1186/s10194-018-0865-z
39. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009 Mar;49(3):412-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x
40. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004 Jun;24(6):483-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x
41. Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011 May;31(7):851-60. doi: 10.1177/0333102411402367. Epub 2011 Mar 28.
42. Calabresi P, Cupini L. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Feb;26(2):62-8. doi: 10.1016/j.tips.2004.12.008
43. Srikiatkachorn A, Anthony M. Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia*. 1996 Oct;16(6):419-22. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1606419.x
44. Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatikh K, et al. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. *J Neurol Sci*. 2016 Oct 15;369:63-76. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.008. Epub 2016 Aug 3.
45. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):110-5. doi: 10.1007/s11916-011-0234-y
46. Munksgaard S, Ertsey C, Frandsen E, et al. Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2019 Mar;139(3):269-75. doi: 10.1111/ane.13053. Epub 2018 Dec 11.
47. Riederer F, Schaer M, Gantenbein AR, et al. Cortical Alterations in Medication-Overuse Headache. *Headache*. 2017 Feb;57(2):255-65. doi: 10.1111/head.12993. Epub 2016 Dec 28.
48. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2. Epub 2019 Jun 4.
49. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1316-25. doi: 10.1177/0333102417736898. Epub 2017 Oct 10.
50. Шагбазян АЭ, Ковальчук НА, Табеева ГР. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33 [Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication overuse headache. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33 (In Russ.)].
51. Данилов АБ, Шевченко ЕВ. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-29-33 [Danilov AB, Shevchenko EV. Impact of patient information-educational preparation on clinical, financial, and economic factors and treatment satisfaction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-29-33 (In Russ.)].
52. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention – a long-term follow-up in primary care. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):883-91. doi: 10.1111/ene.13318. Epub 2017 May 23.
53. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1192-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x
54. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018;38:225-36. doi: 10.1177/0333102417737779
55. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.00000000000007497
56. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The Effectiveness of Treatments for Patients with Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017 Jun;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005
57. Сергеев АВ, Парфенов ВА. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации. *Медицинский совет*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 [Sergeev AV, Parfenov VA. Medication overuse headache: Practical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 (In Russ.)].
58. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):371-86. doi: 10.1177/0333102415593088. Epub 2015 Jun 29.
59. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1097-105. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x
60. Toom K, Braschinsky M, Obermann M, Katsarava Z. Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance. *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(4):443-52. doi: 10.1177/0333102420942238

61. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007 Feb;47(2):170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x
62. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA. 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1. doi: 10.1186/s10194-016-0591-3. Epub 2016 Jan 21.
63. Pazdera L, Ning X, Campos VR, et al. Efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 3 or 4 migraine preventive medication classes and medication overuse in the international, multicenter, randomized placebo-controlled FOCUS study. Poster, 14th European Headache Federation Congress, 2020. doi: 10.1186/s10194-021-01232-8
64. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, et al. Predictors of 12-Months Relapse After Withdrawal Treatment in Hospitalized Patients With Chronic Migraine Associated With Medication Overuse: A Longitudinal Observational Study. *Headache*. 2017 Jan;57(1):60-70. doi: 10.1111/head.12979
65. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):265-73. doi: 10.1177/0333102416683918

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.10.2021/01.12.2021/14.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Воробьева Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9250-8220>
Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>
Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>
Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Наприенко М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Рачин А.П. <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/00-0002-1992-7960>