

Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование



Гузий Е.А., Сергеев А.В., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Распространенность лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) среди населения составляет около 7%, частота рецидивов ЛИГБ после успешного лечения — около 40% в течение 5 лет.

Цель исследования — анализ факторов риска рецидивирования ЛИГБ и построение прогностической модели вероятности развития рецидива после лечения.

Материал и методы. Проведен анализ характеристик 117 пациентов с ЛИГБ согласно клиническим данным, а также согласно данным анкетирования с использованием шкал головной боли (MMAS-8, MIDAS, HALT, HIT-6, mTOQ-5), психоэмоционального профиля (PCS, шкала тревоги Спилбергера–Ханина, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, тест SAGE, LDQ) на момент поступления в стационар, а также спустя 9 мес после старта терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное лечение, включающее образовательную беседу, «детоксикационную» и симптоматическую терапию периода отмены с одновременным назначением курса профилактического лечения хронической мигрени (ХМ).

Результаты. Выявлено, что до сих пор существует низкий уровень диагностики ХМ и ЛИГБ. Путем построения прогностической модели вероятности рецидива ЛИГБ мы определили важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95% ДИ 13,1–23,4), уровень алекситимии (балл по шкале TAS-26: ОШ 11,3; 95% ДИ 6,3–18,1), частота приема комбинированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95% ДИ 4,3–11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,1–5,7).

Заключение. Высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности алекситимии и импульсивного поведения, является значимым фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии. Можно предположить, что при наличии в анамнезе неэффективных попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, а также при длительном злоупотреблении анальгетиками препаратами выбора могут быть моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду, ботулинотерапия или вариант комбинированного лечения.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; факторы риска; алекситимия; катастрофизация; импульсивность; прогностическая модель.

Контакты: Гузья Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):44–51.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-44-51

Analyzing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study

Guzy E.A., Sergeev A.V., Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The prevalence of drug-induced headache (DIHA) in the population is about 7%, and the relapse rate of DIHA after successful treatment is about 40% within 5 years.

Objective: to analyze the risk factors for recurrence of DIHA and to develop a prognostic model for the probability of relapse after treatment.

Material and methods. The characteristics of 117 patients with DIHA were analyzed on the basis of clinical data and questionnaire data using headache scales (MMAS-8, MIDAS, HALT, HIT-6, mTOQ-5), psycho-emotional profiles (PCS, Spielberger-Hanin Anxiety Scale, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, SAGE test, LDQ) that were performed at the time of admission to the clinic and 9 months after the start of therapy. All patients enrolled in the study received a complex treatment that included an educational conversation, “detoxification” and symptomatic therapy during the withdrawal period along with a preventive treatment for chronic migraine (CM).

Results. It was shown that there is still a low level of diagnosing of CM and DIHA. By creating a prediction model for the likelihood of recurrence of DIHA, we were able to identify the most important factors for an unfavorable course and recurrence of excessive analgesics use: frequency of analgesic use per day (OR 15.8; 95% CI 13.1–23.4), degree of alexithymia (score on TAS-26 scale: OR 11.3; 95% CI 6.3–18.1), frequency of combined analgesic use per month (OR 7.1; 95% CI 4.3–11.7), degree of pain catastrophizing on the PCS scale (OR 4.7; 95% CI 1.2–7.3), duration of symptomatic drug abuse (OR 3.2; 95% CI 2.1–5.7).

Conclusion. A high level of concomitant psychoemotional disorders, especially alexithymia and impulsive behaviour, is a significant risk factor for relapse and should be considered in the treatment of comorbid pathologies. It can be assumed that monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptides, botulinum therapy or combined treatment may be the treatment of choice in cases of ineffective prevention and detoxification attempts in the past as well as in cases of prolonged analgesic abuse.

Keywords: drug-induced headache; risk factors; alexithymia; catastrophization; impulsivity; prognostic model.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Analysing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):44–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-44-51

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — форма вторичной цефалгии, которая развивается при злоупотреблении обезболивающими лекарственными препаратами. Не менее чем в 80% случаев ЛИГБ развивается на фоне мигрени [1, 2]. Согласно критериям Международной классификации головных болей (МКГБ-3), избыточным считается прием простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в количестве ≥ 15 таблеток в месяц, а триптанов, производных эрготамина и любых комбинаций обезболивающих средств — в количестве ≥ 10 доз в месяц [2]. В специализированных клиниках головной боли доля пациентов с ЛИГБ достигает 70% [3].

Согласно результатам ранее проведенных исследований, факторами риска формирования ЛИГБ являются: низкий уровень дохода и образования [4, 5], семейный анамнез злоупотребления различными веществами (в том числе анальгетиками) [6], женский пол (соотношение Ж:М = 4:1), наличие метаболического синдрома, исходно высокая частота головной боли (≥ 8 дней в месяц с головной болью), низкая эффективность купирования приступа головной боли [7, 8], наличие нарушений сна, регулярный прием транквилизаторов, сопутствующие проявления тревоги и депрессии [9–13].

Коморбидные эмоционально-аффективные расстройства играют важную роль как в хронизации первичных форм ГБ, так и в избыточном приеме анальгетиков и развитии ЛИГБ [14–17]. Известно, что для пациентов с мигренью, особенно при тяжелых приступах, характерны специфические формы тревожно-фобических расстройств [18–21]. Одним из вариантов является цефалгофобия — страх возникновения приступа головной боли в безболевого период или фобия усиления боли во время легких эпизодов головной боли [18]. У таких пациентов фобические расстройства могут приводить к формированию избегающего поведения, которое ассоциировано с чрезмерным и бесконтрольным употреблением анальгетиков при отсутствии показаний, в том числе «впрок», с «профилактической» целью [18, 20]. Результаты исследований указывают, что феномен цефалгофобии может более значимо влиять на дезадаптацию пациентов, чем сам приступ головной боли [20]. Установлено, что при хронической мигрени (ХМ) и ЛИГБ частота и выраженность фобических расстройств значимо вы-

ше, чем у пациентов с эпизодической и хронической мигренью без избыточного приема анальгетиков [20]. Другим специфичным для мигрени феноменом является кинезиофобия — страх двигательной активности в межприступном периоде, а также в период головной боли из-за боязни, что боль усилится [21]. Оценить ее уровень можно с помощью специально разработанной шкалы симптомов боли и тревоги (Pain Anxiety Symptoms Scale, PASS-20) или краткой формы опросника страха боли (Fear of Pain Questionnaire — Short Form, FPQ-SF) [21]. У пациентов с мигренью также может отмечаться когнитофобия — страх и избегание умственного напряжения из-за убеждения, что когнитивные нагрузки провоцируют или усиливают головную боль. Когнитивное напряжение рассматривается пациентами как триггер мигрени, вследствие чего формируется избегающее поведение. Оценить уровень когнитофобии возможно благодаря использованию шкалы CS-HD (Cogniphobia Scale for Headache Disorders) [22].

Таким образом, при хронических формах первичной головной боли (ГБ), а также при ЛИГБ сочетание расстройств тревожно-фобического спектра и катастрофизации боли приводит к формированию избегающего поведения, бесконтрольному избыточному приему анальгетиков с увеличением частоты эпизодов ГБ и выраженными нарушениями повседневной активности пациентов [23].

Современные стратегии лечения ЛИГБ включают несколько основных направлений [1, 24–26]. Базовым уровнем терапии ЛИГБ является обучение и информирование пациентов о природе диагноза и рисках чрезмерного использования анальгетиков с включением курса поведенческой терапии [27–29]. Отмена или ограничение приема «виновного» препарата рекомендованы во всех случаях выявления чрезмерного использования обезболивающих средств и значимо ассоциированы с эффективностью терапии [27, 28]. Доказана эффективность проведения курса «детоксикационной» терапии в начале периода отмены или ограничения приема abused препарата [26]. Эффективное профилактическое лечение первичной формы хронической ГБ является неотъемлемым условием терапии ЛИГБ. Согласно российским клиническим рекомендациям, первой линией терапии ЛИГБ на фоне мигрени являются моноклональные антитела (мАТ) против белка или рецептора кальцитонин-ген-связанно-

го пептида (CGRP) (фреманезумаб 225 мг / эренумаб 70 мг), ботулинотерапия от 155 ЕД и топирамат от 100 мг/сут [25, 26, 30].

Одним из важнейших факторов эффективной терапии ЛИГБ является полная отмена или ограничение (не более двух раз в неделю) использования абзусного препарата. По разным данным, при успешной отмене абзусного препарата через 2 мес у 66–100% пациентов отмечается регресс ЛИГБ. Однако в течение 5 лет у 10–40% пациентов может развиваться рецидив [31]. Первый год после отказа от избыточного приема анальгетиков считается решающим периодом для прогнозирования долгосрочной эффективности, в течение данного периода рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом [32, 33]. Доказанными факторами риска рецидива ЛИГБ являются: сочетание мигрени и ГБ напряжения (ГБН), чрезмерное употребление опиоидов, длительный анамнез избыточного приема анальгетиков, отсутствие улучшения через 2 мес от начала терапии, курение и употребление алкоголя, плохое качество сна, наличие хронического болевого синдрома, кроме ГБ, а также коморбидные психоэмоциональные расстройства [28, 32, 33]. Предыдущий опыт терапии также играет важную роль в прогнозировании эффективности и переносимости лечения мигрени и ЛИГБ. Установлено, что у пациентов с предшествующим успешным ответом на профилактическое лечение отмечалось более выраженное сокращение числа дней с ГБ, чем у пациентов без предшествующего опыта лечения [31]. При этом негативный опыт лечения (неэффективность или непереносимость терапии) ХМ или хронической ГБН значимо ассоциирован с низким ответом на последующие варианты терапии и высоким риском рецидива ЛИГБ. Кроме того, личностный профиль пациентов, социально-культурные факторы, уровень образования, генетические особенности и пол являются немодифицируемыми факторами риска неблагоприятного течения первичной формы хронической ГБ и сохранения ЛИГБ [34].

Цель исследования — анализ частоты и факторов риска рецидива ЛИГБ с разработкой модели прогнозирования течения заболевания.

Материал и методы. Проведено обследование 117 пациентов с ЛИГБ. Диагноз ЛИГБ выставлялся согласно критериям МКГБ-3 [2]. Средняя продолжительность мигрени в анализируемой группе составляла 5 лет [95% доверительный интервал (ДИ) 3–8], длительность ЛИГБ — 7 мес (95% ДИ 6–11). Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 2,16:1 (80 женщин и 37 мужчин). У 24 пациентов (9 мужчин и 15 женщин) было среднее образование, у 93 (28 мужчин и 65 женщин) — высшее. Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось комплексное лечение, включающее образовательную беседу, «детоксикационную» и симптоматическую терапию периода отмены с одновременным назначением курса профилактического лечения ХМ. Выбор препарата для профилактики ХМ и ЛИГБ проводился на основании действующих клинических рекомендаций, сопутствующей патологии, противопоказаний и индивидуальной переносимости [26, 30].

Всем пациентам проведено обследование до начала терапии и через 9 мес наблюдения. Все включенные пациенты имели обратную связь с врачом через 3 и 6 мес для воз-

можной коррекции терапии. В группе пациентов с ЛИГБ выполнялись два блока исследований:

1. Анализ клинических характеристик, ответа на терапию и оценка влияния ГБ на повседневную активность: сбор жалоб и анамнеза; оценка неврологического статуса; дневник головной боли; шкала влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6); оценка влияния мигрени на повседневную активность (Migraine Disability Assessment, MIDAS); время, потерянное из-за головной боли (Headache-Attributed Lost Time, HALT); ответ на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT); шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS); оценка приверженности терапии (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8; опросник Мориски–Грина); оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа (Migraine Treatment Optimization Questionnaire, mTOQ-5).
2. Анализ нейropsychологического профиля пациентов: шкала депрессии Опросника оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9); тест Спилбергера–Ханина для определения личностной и ситуационной тревожности; наличие и уровень алекситимии по Торонтской алекситимической шкале (Toronto Alexithymia Scale, TAS-26); шкала оценки импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11); оценка когнитивных функций по тесту самостоятельного герокогнитивного обследования (Self Adminstrated Gerocognitive Exam, SAGE), а также степень зависимости от приема анальгетиков по Лидскому опроснику зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (разработчик — IBM Corp., США). При проверке с помощью экссеса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n > 50$) и критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) было выявлено, что данные имеют ненормальное распределение. Таким образом, в нашем исследовании мы использовали непараметрические критерии статистического анализа полученных данных. При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Анализ влияния опыта предшествующей терапии и основных клинических характеристик на течение ХМ и ЛИГБ. Согласно полученным данным, у 35% пациентов ($n=41$) диагноз мигрени был установлен до обращения в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. В 19,7% случаев ($n=23$) диагноз ЛИГБ выставлялся на догоспитальном этапе. Таким образом, в 65% случаев пациентам с ХМ ранее не был выставлен корректный диагноз и у 80,3% пациентов не выявлялся факт избыточного приема анальгетиков с развитием ЛИГБ. До постановки корректного диагноза ХМ и ЛИГБ 35,9% ($n=42$) пациентов наблюдались с хронической ГБН, 23,1% ($n=27$) — с диагнозом «сосудистые головные боли» и 27,4% ($n=32$) — с цервикокраниалгией. Все пациенты ранее обращались к терапевтам, врачам общей практики и неврологам, у 69,2% ($n=81$) было более трех обращений по дан-

ному поводу к врачам разных специальностей. Установлено, что 48,7% (n=57) пациентов до включения в исследование получали курсовое лечение лекарственными средствами без доказательной базы в отношении терапии мигрени, не соответствующими клиническим рекомендациям Минздрава России; 25,6% (n=30) ранее проходили корректный курс профилактической терапии согласно современным рекомендациям; 12,8% (n=15) пациентов имели опыт «детоксикационной» терапии ЛИГБ с рецидивом ХМ и ЛИГБ.

Через 9 мес после успешной отмены препарата, вызвавшего ЛИГБ, возврат к частому приему анальгетиков и рецидиву ЛИГБ выявлен в 24,8% случаев (n=29; женщины – 22, мужчины – 7). Установлена значимая ассоциация между индексом массы тела и рецидивом ЛИГБ (табл. 1). Возраст пациентов не ассоциирован с возобновлением частого использования анальгетиков.

В ходе проведения анализа влияния базовых клинических показателей на риск возобновления избыточного применения анальгетиков установлено, что исходно высокая частота дней с ГБ в месяц, частота приема любых анальгетиков (триптаны, НПВП, комбинированные анальгетики) в месяц, кратность приема обезболивающих средств в сутки, длительность анамнеза мигрени и ЛИГБ значимо ассоциирован с риском рецидива ЛИГБ через 9 мес наблюдения (табл. 2).

Установлено, что предшествующий негативный опыт профилактического лечения мигрени (вне зависимости от класса препаратов) и «детоксикационной» терапии значимо ассоциирован с высоким риском рецидива ЛИГБ при последующих вариантах лечения (табл. 3).

Таким образом, установлено, что в группе пациентов с возвратом ЛИГБ через 9 мес наблюдения значимо чаще был опыт предшествующей неудачной профилактической терапии мигрени.

Анализ взаимосвязи базовых показателей по шкалам оценки ГБ на течение ХМ и ЛИГБ выявил значимые ассоциации между исходно высоким уровнем нарушений повседневной активности пациентов, а также низкой эффективностью купирования приступа мигрени с рецидивом ЛИГБ через 9 мес наблюдения (табл. 4).

Согласно полученным данным, рецидив ЛИГБ статистически значимо ассоциирован с неоптимальным купированием приступа мигрени (шкала mTOQ-5; $p<0,001$), а также с более тяжелым исходным влиянием мигрени на качество жизни и повседневную активность по шкалам MIDAS ($p=0,002$) и HIT-6 ($p=0,001$).

Таблица 1. Анализ ассоциаций между возрастом, ИМТ пациентов и рецидивом ЛИГБ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Analysis of the correlations between age, body mass index of patients and relapse of DIHA, Me [25th; 75th percentile]

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

Примечание. Здесь и далее: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 2. Исходные клинические показатели при рецидиве ЛИГБ через 9 мес наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Baseline clinical parameters in relapse of DIHA after 9 month follow-up, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
ВАШ, баллы	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,625
Число дней с головной болью	22 [20; 26]	19 [18; 20]	<0,001*
Число дней с приемом НПВП	20 [15; 18]	16 [16; 21]	0,001*
Число дней с приемом комбинированного анальгетика	14 [11; 17]	10 [4; 11]	0,001*
Число дней с приемом триптана	10 [8; 11]	6 [4; 9]	0,001*
Кратность приема обезболивающего в сутки	3 [3; 4]	1 [1; 2]	<0,001*
Длительность мигрени, годы	8 [5; 9]	5 [3; 8]	0,034*
Длительность ЛИГБ, мес	8 [5; 10]	7 [7; 12]	0,003*

Таблица 3. Вероятность развития рецидива ЛИГБ в зависимости от наличия прошлых попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, n (%)

Table 3. Probability of recurrence of DIHA depending on previous attempts of preventive and “detoxification” therapy, n (%)

Фактор	Число пациентов			p
	всего и доля от общего числа	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
Профилактика ранее любыми средствами	57 (48,7)	24 (82,8)	33 (37,5)	<0,001*
Профилактика ранее согласно рекомендациям	30 (25,6)	20 (69)	10 (11,4)	<0,001*
Прошлые попытки детоксикации	15 (12,8)	12 (41,4)	3 (3,4)	<0,001*

Анализ ассоциаций между исходными личностными и психоэмоциональными характеристиками пациентов с ХМ и ЛИГБ и риском рецидива избыточного приема анальгетиков. В ходе проведенного анализа выявлены значимые ассоциации между выраженностью катастрофизации, исходным высоким уровнем депрессии (PHQ-9) и тревоги, склонностью к импульсивному поведению (BIS-11) и уровнем алекситимии (TAS-26) с частотой рецидива ЛИГБ через 9 мес наблюдения. При этом параметры оценки когнитивных функций, уровень зависимости от приема анальгетиков, по данным Лидского опросника (LDQ), статистически значимо не влияли на прогноз рецидива ЛИГБ (табл. 5).

Согласно полученным данным, развитие рецидива ЛИГБ статистически значимо ассоциировано с исходным уровнем психоэмоциональных расстройств: депрессии

($p < 0,001$), тревоги ($p = 0,001$), склонности к импульсивному поведению ($p = 0,027$), а также с наличием алекситимии ($p = 0,026$). Кроме того, высокий уровень катастрофизации боли значимо связан с неблагоприятным течением ЛИГБ и повышенным риском возобновления избыточного приема анальгетиков.

С целью изучения частоты рецидивов ЛИГБ в зависимости от вида профилактического лечения ХМ проводился анализ многопольной таблицы сопряженности с оценкой значимости по точному критерию Фишера (табл. 6). Установлена статистически значимая ассоциация между риском развития ЛИГБ через 9 мес наблюдения и вариантами профилактического лечения ХМ ($p = 0,009$). Значимо низкий риск возобновления избыточного приема анальгетиков отмечался в группе пациентов, получавших МАТ к CGRP, ботулинотерапию или комбинированное лечение. При этом монотерапия ХМ с использованием топирамата или венлафаксина была связана с повышением риска неблагоприятного течения ХМ и повышенным риском рецидива ЛИГБ (27,6 и 41,4% соответственно).

Прогностическая модель оценки рисков развития рецидива ЛИГБ.

На основании результатов исследования разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива ЛИГБ в зависимости от различных исходных факторов. Модель сформирована с использованием анализа данных методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

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

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 90,4% дисперсии вероятности развития рецидива ЛИГБ определяются факторами, включенными в модель. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все факторы имели прямую связь с вероятностью развития рецидива ЛИГБ.

Таблица 4. *Анализ ассоциаций между параметрами эффективности купирования приступа мигрени, приверженности терапии, уровня нарушения качества жизни и риском рецидива ЛИГБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Table 4. *Analysis of the correlations between the parameters of efficacy of migraine attack relief, treatment adherence, degree of impairment of quality of life and risk of relapse of DIHA, Me [25th; 75th percentile]*

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

Таблица 5. *Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние в зависимости от наличия рецидива, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Table 5. *Data from the results of completing scales assessing the psycho-emotional state in relation to the presence of a relapse, Me [25th; 75th percentile]*

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
PCS	49 [48; 50]	36 [33; 39]	<0,001*
PHQ-9 (депрессия)	20 [17; 24]	12,5 [10; 15]	<0,001*
Шкала Спилбергера–Ханина:			
ситуативная тревожность	47 [45; 51]	43,5 [36,5; 48]	0,001*
личностная тревожность	50 [44; 55]	41 [33,5; 48,5]	0,001*
BIS-11 (импульсивное поведение)	44 [37; 52]	38 [34; 45]	0,027*
TAS-26 (алекситимия)	62 [55; 66]	55 [47,5; 62]	0,026*
SAGE (когнитивные функции)	18 [17; 18]	18 [17; 19]	0,088
LDQ (зависимость)	17 [15; 21]	16 [13; 17]	0,054

Увеличение количества доз анальгетика в сутки (кратности приема) на 1 повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 15,8 раза (95% ДИ 13,1–23,4); увеличение тяжести алекситимии на 1 балл по шкале TAS-26 повышает шансы рецидива ЛИГБ в 11,3 раза (95% ДИ 6,3–18,1); увеличение частоты приема комбинированного анальгетика в месяц на 1 день повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 7,1 раза (95% ДИ 4,3–11,7); увеличение катастрофизации боли по шкале PCS на 1 балл повышает шансы рецидива ЛИГБ в 4,7 раза (95% ДИ 1,2–7,3); увеличение стажа злоупотребления симптоматическими препаратами на 1 мес повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 3,2 раза (95% ДИ 2,1–5,7). Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск развития рецидива ЛИГБ, при значениях $P < 50\%$ — низкий риск развития рецидива ЛИГБ. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,3 и 79,5% соответственно. На рисунке представлены значения скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель.

Обсуждение. Анализ входящих диагнозов пациентов, обратившихся в Клинику нервных болезней, показал низкий уровень догоспитальной диагностики ХМ и ЛИГБ. Полученные данные подтверждают предположение о сложности корректной диагностики ХМ в сочетании с ЛИГБ, даже при повторном обращении к специалистам. Оценка исходных параметров у пациентов с ХМ и ЛИГБ позволила выявлять ассоциацию рецидива ЛИГБ с уровнем ИМТ, а также с наличием в анамнезе неудачных курсов профилактической и «детоксикационной» терапии. Результаты исследования согласуются с современными данными международных работ, указывающих на взаимосвязь ИМТ и ЛИГБ [35]. Также ранее было установлено, что частота рецидивов ЛИГБ может достигать 40% в течение 5 лет [31].

При сравнении качественных и количественных характеристик болевого паттерна выявлено, что пациенты с рецидивом ЛИГБ имели исходно более длительный анамнез мигрени и злоупотребления анальгетиками, большее исходное число дней с головной болью и приемом НПВП, количеством «доз» комбинированных анальгетиков и триптанов в сутки. Полученные результаты могут указывать на связь изначально более тяжелого течения ХМ и ЛИГБ с повышенным риском неблагоприятного прогноза и рецидива ЛИГБ. Данное предположение подтверждают результаты исходного анкетирования пациентов с ХМ и ЛИГБ. Установлено, что в группе пациентов с рецидивом избыточного приема анальгетиков исходно отмечалось более выраженное ограничение повседневной активности и качества жизни по причине ГБ. Кроме того, низкая эффективность купирования приступа головной боли явля-

Таблица 6.

Частота рецидивов ЛИГБ через 9 мес наблюдения в зависимости от выбранного вида профилактического лечения, n (%)

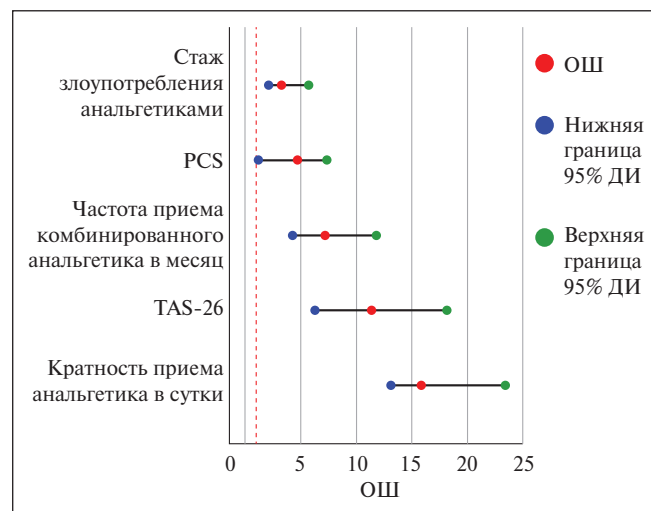
Table 6.

Frequency of DIHA relapses after 9 months of observation depending on the type of preventive treatment, n (%)

Профилактическая терапия	Число пациентов			p
	всего и доля от общего числа	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
мАТ против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг)	33 (28,2)	3 (10,3)	30 (34)	0,009* p ₁₋₄ =0,026* p ₁₋₅ =0,026*
Ботулинотерапия от 155 ЕД (релатокс)	21 (17,9)	3 (10,3)	18 (20,5)	
Комбинированный вариант терапии	26 (22,2)	4 (13,8)	22 (25)	
Топирамат от 100 мг/сут	16 (13,7)	8 (27,6)	8 (9,1)	
Венлафаксин от 150 мг/сут	21 (17,9)	12 (41,4)	9 (10,2)	

ется одним из важнейших факторов возврата к частому и избыточному приему анальгетиков. Таким образом, тяжелое течение первичной формы ГБ в нашем исследовании ХМ, на фоне которой развивается ЛИГБ, может быть одним из ключевых предикторов низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ [35].

Сравнительная оценка психоэмоционального статуса пациентов выявила значимо более высокий уровень депрессии, личностной и ситуативной тревожности, алекситимии и склонности к импульсивному поведению в группе пациентов с последующим рецидивом ЛИГБ. Можно предполо-



Оценка скорректированного ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития рецидива ЛИГБ
Estimation of the adjusted OR with 95% CI for the analyzed predictors of the development of relapse of DIHA

*Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

жить, что сочетание низкого уровня умения понимать себя, свои чувства и ощущения, в том числе болевые, со склонностью к импульсивности и катастрофизации состояния является дополнительным фактором риска формирования и рецидивирования ЛИГБ [14, 15, 23].

Анализ эффективности профилактической терапии ХМ показал значимый протективный эффект в отношении снижения риска рецидива ЛИГБ при использовании МАТ к CGRP и ботулинотерапии в сравнении с монотерапией топираматом и венлафаксином. Таким образом, получено еще одно подтверждение, что МАТ к CGRP и ботулинотерапия являются средствами первого выбора для лечения ХМ, в том числе с ЛИГБ [26].

Построение прогностической модели вероятности рецидива ЛИГБ позволило выявить важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95% ДИ 13,1–23,4), уровень алекситимии по шкале TAS-26 (ОШ 11,3; 95% ДИ 6,3–18,1), частота приема комби-

нированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95% ДИ 4,3–11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,1–5,7).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют необходимость повышения осведомленности как пациентов, так и врачей о проблеме ЛИГБ, улучшения первичной диагностики ХМ и избыточного приема анальгетиков. Высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности алекситимии и импульсивного поведения, является значимым фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии. На основании полученных данных можно предположить, что при наличии в анамнезе неэффективных попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, а также при длительном злоупотреблении анальгетиками средствами выбора могут быть МАТ к CGRP, ботулинотерапия или вариант комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Fischer MA, Jan A. Medication-Overuse Headache. 2023 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—.
- 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.
- Kebede YT, Mohammed BD, Tamene BA, et al. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Aug 8;4:1194134. doi: 10.3389/fpain.2023.1194134
- 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
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
- Lau CI, Liu MN, Chen WH, et al. Clinical and biobehavioral perspectives: Is medication overuse headache a behavior of dependence? *Prog Brain Res*. 2020;255:371-402. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.019. Epub 2020 Jun 19.
- Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):182-90. doi: 10.1055/s-0038-1646946. Epub 2018 May 23.
- He Z, Dong L, Zhang Y, et al. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol*. 2015 Aug;22(8):1228-34. doi: 10.1111/ene.12732. Epub 2015 May 15.
- Togha M, Karimtafti MJ, Ghorbani Z, et al. Characteristics and comorbidities of headache in patients over 50 years of age: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022 Apr 10;22(1):313. doi: 10.1186/s12877-022-03027-1
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*. 2012 Jan;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018. Epub 2011 Oct 22.
- Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain*. 2014 Oct;155(10):2005-13. doi: 10.1016/j.pain.2014.07.002. Epub 2014 Jul 11.
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):519-22. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003 Mar;10(2):147-52. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x
- Шарбазян АЭ, Сергеев АВ, Евдокимова ЕМ и др. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):76-81. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-76-81 [Shagbazyan AE, Sergeev AV, Evdokimova EM, et al. The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):76-81. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-76-81 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
- Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, et al. Cephalalgia phobia: a possible specific phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007 Feb;8(1):56-9. doi: 10.1007/s10194-007-0361-3. Epub 2007 Feb 19.

19. Старикова НЛ. Лекарственно-индуцированная головная боль (обзор литературы и рекомендации для практики). *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(3):175-80. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180 [Starikova NL. Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice). *Arkhirv vnutrenney meditsiny* = *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(3):175-80. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180 (In Russ.)].
20. Giannini G, Zanigni S, Grimaldi D, et al. Cephalalgia phobia as a feature of high-frequency migraine: a pilot study. *J Headache Pain*. 2013 Jun 10;14(1):49. doi: 10.1186/1129-2377-14-49
21. Klan T, Diezemann-Prössdorf A, Guth AL, et al. Attackenangst bei Migräne: Diagnostik und Behandlung [Fear of migraine attacks: diagnosis and treatment]. *Schmerz*. 2023 Apr 18:1-8. doi: 10.1007/s00482-023-00711-y. Epub ahead of print (In German).
22. Klepper JE, Sebow L, Rosen NL, Seng EK. Cognophobia and neuropsychological functioning in migraine. *Neuropsychology*. 2022 Jul;36(5):433-42. doi: 10.1037/neu0000808. Epub 2022 Apr 7.
23. Rogers DG, Protti TA, Smitherman TA. Fear, Avoidance, and Disability in Headache Disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 May 29;24(7):33. doi: 10.1007/s11916-020-00865-9
24. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 [Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
25. Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению мигрени. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2?ysclid=lv6ea72itr947791593 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the diagnosis and treatment of migraine. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2?ysclid=lv6ea72itr947791593 (In Russ.)].
26. 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 [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 (In Russ.)].
27. 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.
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. Grazzi L, Sansone E, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):15. doi: 10.1186/s10194-017-0728-z. Epub 2017 Feb 4.
30. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
31. 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.
32. Boe MG, Thortveit E, Vatne A, Mygland A. Chronic headache with medication overuse: Long-term prognosis after withdrawal therapy. *Cephalalgia*. 2017 Nov;37(13):1215-21. doi: 10.1177/0333102416672493. Epub 2016 Oct 5.
33. 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. Epub 2016 Dec 11.
34. Basedau H, Ornello R, Matteis E, et al. Placebo and nocebo in the treatment of migraine: How much does real world effectiveness depend on contextual effects? *Cephalalgia*. 2023 Dec;43(12):3331024231218392. doi: 10.1177/03331024231218392
35. Scher AI, Rizzoli PB, Loder EW. Medication overuse headache: An entrenched idea in need of scrutiny. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1296-304. doi: 10.1212/WNL.0000000000004371. Epub 2017 Aug 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2024/06.05.2024/07.05.2024

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.

Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>