

Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование



Сергеев А.В., Гузий Е.А., Ковальчук Н.А., Соколов Е.А., Григорьев Г.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

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ; medication overuse headache) — распространенная форма хронической головной боли с высоким риском рецидива после терапии. Избыточный прием анальгетиков наиболее часто приводит к развитию ЛИГБ у пациентов с мигренью.

Цель исследования — анализ краткосрочной и долгосрочной эффективности терапии ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью (ХМ) с использованием различных программ отмены abused препарата и курса детоксикации.

Материал и методы. В исследование включено 44 пациента с ЛИГБ и ХМ, они были разделены на две группы. Группу А составили 18 пациентов, которым проводилась отмена препарата, вызвавшего ЛИГБ, и одновременное назначение профилактического лечения мигрени, без курса «детоксикационной» терапии. В группу В вошли 26 пациентов, в этой группе использовалась мультимодальная стратегия терапии, включающая курс «детоксикации».

Результаты. Стратегия комплексной терапии с использованием курса «детоксикации» была значимо более эффективна в течение 12 мес наблюдения. В группе В отмечался значимый ($p < 0,01$) регресс числа дней с мигренью в месяц (до терапии — $22,6 \pm 7,4$ дня, через 3 мес — $15,1 \pm 8,9$ дня, через 6 мес — $12,7 \pm 9,1$ дня и через 12 мес — $10,2 \pm 8,7$ дня). В первые 6 мес сходная динамика отмечалась в группе А с последующим нарастанием частоты мигрени на 12-й месяц наблюдения. У большинства (84%) пациентов в группе В мигрень перешла в эпизодическую форму через 12 мес от начала терапии, что значимо выше, чем в группе А (58,9%; $p < 0,01$).

Заключение. Комплексный подход к лечению пациентов с ХМ и ЛИГБ с курсом «детоксикационной» терапии показал высокую эффективность в виде уменьшения числа дней с головной болью в месяц, трансформации ХМ в эпизодическую мигрень.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; хроническая мигрень; «детоксикационная» терапия; трансформация мигрени.

Контакты: Алексей Владимирович Сергеев; sergeev.neuro@gmail.com

Для ссылки: Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА, Соколов ЕА, Григорьев ГВ, Табеева ГР. Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии лекарственно-индуцированной головной боли: открытое проспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):45–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51

Comparative analysis of the efficacy of different treatment strategies in medication overuse headache: an open-label prospective trial

Sergeev A.V., Guziy E.A., Kovalchuk N.A., Sokolov E.A., Grigoriev G.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

Medication overuse headache (MOH) is a common form of chronic headache with a high risk of relapse after therapy. Excessive use of analgesics most frequently leads to the development of MOH in migraine patients.

Objective: to analyze the short- and long-term efficacy of MOH therapy in patients with chronic migraine (CM) using different programs to discontinue the abused drug and a detoxification regimen.

Material and methods. The study included 44 patients with MOH and CM who were divided into two groups. Group A comprised 18 patients who discontinued the drug that triggered MOH and were simultaneously prescribed preventive treatment for migraine without undergoing "detoxification" therapy. Group B comprised 26 patients who received a multimodal therapeutic strategy including "detoxification treatment".

Results. The strategy of complex therapy with a "detoxification treatment" was significantly more effective during the 12-month observation period. In group B, a significant ($p < 0.01$) decrease in the number of days with migraine per month was observed (before therapy — 22.6 ± 7.4 days, after 3 months — 15.1 ± 8.9 days, after 6 months — 12.7 ± 9.1 days and after 12 months — 10.2 ± 8.7 days). In the first 6 months, a similar dynamic was observed in group A, whereby the frequency of migraine increased in the 12th month of observation. Twelve months after the start of therapy, migraine occurred in episodes in the majority (84%) of patients in group B, which is significantly more than in group A (58.9%; $p < 0.01$).

Conclusion. A comprehensive approach in the treatment of patients with CM and MOH with "detoxification" therapy showed high efficacy in terms of reducing the number of headache days per month and converting CM to episodic migraine.

Keywords: medication overuse headache; chronic migraine; detoxification therapy; migraine transformation.

Contact: Aleksey Vladimirovich Sergeev; sergeev.neuro@gmail.com

For reference: Sergeev AV, Guziy EA, Kovalchuk NA, Sokolov EA, Grigoriev GV, Tabeeva GR. Comparative analysis of the efficacy of different treatment strategies in medication overuse headache: an open-label prospective trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):45–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-45-51

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — одна из наиболее часто встречающихся форм вторичных хронических цефалгий со средней распространенностью в популяции 3,4% [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, более 60 млн человек страдают от ЛИГБ [2]. Избыточный прием анальгетиков — важнейший фактор хронизации головной боли (ГБ) с наибольшим значением при мигрени. Известно, что более 80% случаев ЛИГБ развивается на фоне мигрени [3, 4]. При корректно подобранной комплексной терапии возможно эффективно помочь большинству пациентов с ЛИГБ. Однако, по данным анализа предшествующей терапии, не более 30% пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью (ХМ) получали корректное лечение в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [5]. Полная отмена или ограничение (не более двух доз в неделю) использования abusively препарата (АП) — одно из основных условий для успешной терапии ЛИГБ. При этом у большинства пациентов с ХМ и ЛИГБ на фоне отмены / ограничения использования анальгетиков временно, в течение 1–3 нед, может отмечаться ухудшение состояния [6]. Данный этап часто называется «периодом отмены» и требует своевременного использования симптоматической «детоксикационной» терапии. Без корректной помощи в «период отмены» отмечается высокий риск возврата к чрезмерному приему обезболивающих препаратов [7, 8]. Согласно международным и российским рекомендациям, «детоксикационная» терапия является эффективным методом лечения ЛИГБ на начальном этапе отказа от приема АП. В то же время не проводилось двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности различных вариантов симптоматического лечения периода отказа от приема обезболивающих средств. По данным профильных центров лечения ГБ, с целью «детоксикационной» терапии рекомендуется использовать препараты различных фармакологических групп (преднизолон, дексаметазон, магnezия, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, антиэметики, нейролептики, транквилизаторы) [9]. При этом не существует единого мнения специалистов и рекомендаций по выбору фармакотерапии во время периода отмены.

Единственное исследование эффективности различных стратегий терапии ЛИГБ в зависимости от использования курса «детоксикации» и типа отмены АП (полная отмена или ограничение приема) был проведен на базе Датского центра головной боли [10]. Выявлено, что обе программы отмены АП: полная одномоментная отмена и частичное ограничение использования (не более 2 раз в неделю) — достоверно эффективны при ЛИГБ. Однако эффективность и частота трансформации ХМ с ЛИГБ в эпизодическую форму через 2 мес от начала терапии была значимо выше при полной отмене АП (70%) в сравнении с ограничением приема анальгетиков (42%). Использование курса «детоксикационной» терапии во время периода отмены ассоциировалось со статически значимым регрессом числа дней с ми-

гренью (–7,2) через 6 мес наблюдения в сравнении с группой без симптоматического лечения (–3,6). При этом не проводился анализ частоты успешного отказа от АП в зависимости от курса «детоксикации». Также в данном исследовании пациенты с ХМ и ЛИГБ не получали профилактическую терапию. Отдельной проблемой является высокая частота рецидива избыточного приема анальгетиков и ЛИГБ после первоначальной успешной отмены. Частота рецидива ЛИГБ достигает 25–35% в течение первого года. Высокий уровень возобновления приема обезболивающих может объясняться базовым тяжелым течением мигрени и связью с психиатрической коморбидной патологией (тревожно-фобические расстройства, депрессия, расстройства обсессивно-компульсивного спектра и др.) [11, 12].

Целью настоящего исследования является изучение краткосрочной и долгосрочной эффективности терапии ЛИГБ и ХМ с использованием различных программ отмены АП и курса «детоксикации».

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдение и обследование 44 пациентов с ЛИГБ и ХМ (средний возраст — 45,02±13,4 года). В ходе исследования выделены две группы пациентов:

- группа А — 18 пациентов с ЛИГБ и ХМ (средний возраст — 42,1±12,5 года) с использованием терапевтической стратегии в виде отмены / ограничения применения (не более 2 раз в месяц) АП и одновременным назначением профилактического лечения мигрени, без курса «детоксикационной» терапии;
- группа В — 26 пациентов с ЛИГБ и ХМ (средний возраст — 46,5±14,8 года), у которых проводился курс «детоксикационной» терапии, отмена или ограничение АП с одновременным началом профилактической терапии.

Курс «детоксикационной» терапии периода отмены составил в среднем 7,2±2,4 дня и включал регидратацию, прием глюкокортикоидов (дексаметазон 8–12 мг/сут в течение 5–7 дней) и внутривенное введение MgSO₄ 25% 10,0 мл/сут. Кроме того, во время периода отмены анальгетиков проводилась симптоматическая терапия ГБ отмены, нарушений сна, психоэмоциональных расстройств. Со всеми пациентами с ХМ и ЛИГБ проводилась образовательная беседа с обсуждением причин abusively ГБ, хронизации мигрени, возможных вариантов лечения, необходимости отмены анальгетиков, роли профилактического лечения. Всем пациентам, включенным в исследование, одновременно с отменой/ограничением АП, «детоксикационной» терапией назначалась профилактическая терапия ХМ. Оценка эффективности терапии проводилась через 3, 6 и 12 мес.

Исходные клинические характеристики пациентов обеих групп до начала терапии представлены в табл. 1. Базовые параметры течения и предшествующего лечения мигрени и ЛИГБ значимо не различались между группами пациентов с использованием разных стратегий терапии (с «детоксикацией» и без нее).

Таблица 1. *Исходные клинические параметры у пациентов с ХМ и ЛИГБ при различных стратегиях терапии*

Table 1. *Baseline clinical parameters in patients with CM and MOH with different treatment strategies*

Показатель	Группа А — без курса «детоксикации» (n=18)	Группа В — с курсом «детоксикации» (n=26)
Средний возраст, годы, М±σ	42,1±12,5	46,5±14,8
Пол:		
женщины	13	20
мужчины	5	6
Средняя длительность мигрени, годы, М±σ	24,5±10,7	29,1±12,8
Средняя длительность ЛИГБ, годы, М±σ	6,8±3,1	7,7±3,5
Число таблеток в месяц, М±σ	68,5±18,7	81,6±39,1
Число дней с мигренью в месяц, М±σ	19,2±9,7	22,6±7,4
Интенсивность ГБ по ВАШ, баллы, М±σ	7,9±1,0	8,1±1,2
Аллодиния, n (%):		
есть	14 (77,8)	21 (80,8)
нет	4 (22,2)	5 (19,2)
НIT-6, баллы, М±σ	64,7±11,1	70,3±9,7
АП, n (%):		
триптаны	7 (38,9)	9 (34,6)
комбинированные анальгетики	8 (44,4)	13 (50,0)
НПВП	3 (16,7)	4 (15,4)
Предшествующий опыт терапии, n (%):		
есть	15 (83,3)	22 (84,6)
нет	3 (16,7)	4 (15,4)
Эффективность ранее проводимой терапии, n (%):		
да	8 (53,3)	10 (47,6)
нет	7 (46,7)	11 (52,4)
Число ранее принимаемых препаратов, n (%):		
один	3 (20,0)	5 (22,7)
два	7 (46,7)	10 (45,5)
три и более	5 (33,3)	7 (31,8)
Текущая профилактическая терапия, n (%):		
БТА	3 (16,7)	4 (15,4)
мАТ к CGRP	8 (44,4)	10 (38,5)
топирамат	4 (22,2)	7 (26,9)
амитриптилин / венлафаксин	3 (16,7)	5 (19,2)

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; НIT-6 (Headache Impact Test) — индекс влияния головной боли; БТА — ботулинический токсин типа А; мАТ к CGRP — моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду.

Результаты. Анализ результатов отмены АП в группах с различной стратегией «детоксикационной» терапии установил, что в группе А (без «детоксикационной» терапии) 27,8% пациентов полностью отменили прием, 50,0% смогли ограничить прием АП до 2 раз в неделю и 22,4% не смогли отменить или сократить прием анальгетиков (рис. 1). При использовании стратегии В (с курсом «детоксикационной» терапии) половина (50%) пациентов смогли одномоментно полностью прекратить прием АП, 42,3% — значительно ограничили использование анальгетиков (до 2 раз в неделю и менее), и только в 7,7% случаев отмечалась неудавшаяся отмена АП. Сравнительный анализ полученных результатов выявил значимо более высокую эффективность стратегии с использованием «детоксикационной» терапии. В группе В статистически значимо выше доля пациентов с одномоментной полной отменой АП (50% против 27,7; $p<0,01$) в сравнении с группой А (без «детоксикации»). Кроме того, при использовании стратегии В значимо меньше показатель неудавшейся отмены АП (7,7% против 22,2; $p<0,01$) в сравнении с вариантом терапии без «детоксикации».

Анализ ключевых клинических характеристик при различных стратегиях терапии ХМ и ЛИГБ проводилась через 3, 6 и 12 мес от начала лечения и отмены АП. В течение исследования два пациента вышли из наблюдения: один — в группе А через 6 мес и один — в группе В через 12 мес наблюдения.

Анализ трансформации ХМ с ЛИГБ на фоне терапии через 3 мес. В ходе анализа динамики изменений частоты ГБ в исследуемых подгруппах через 3 мес от начала лечения (рис. 2) выявлена трансформация ХМ с ЛИГБ в эпизодическую форму мигрени (ЭМ) у 12 (66,7%) пациентов при использовании терапевтической стратегии А (без «детоксикации»). При оценке частоты дней с мигренью в месяц группа ЭМ была разделена на две подгруппы: ЭМ с низкой частотой приступов (ЭМНЧ; 0–7 дней с мигренью в месяц) и ЭМ с высокой частотой приступов (ЭМВЧ; 8–14 дней с мигренью в месяц). Анализ установил, что среди 66,7% пациентов группы А, у которых ХМ перешла в ЭМ, ЭМНЧ была у двух пациентов (11,1%), ЭМВЧ — у 10 (55,6%). В шести случаях (33,3%) в группе А через 3 мес от начала терапии и попытки отмены/ограничения АП сохранялась ХМ с ЛИГБ.

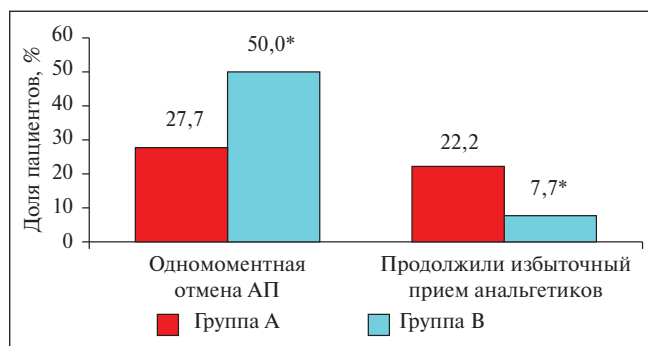


Рис. 1. *Варианты отмены АП при различных стратегиях терапии ($p<0,01$)*

Fig. 1. *Possibilities for discontinuation of the abused drug in different treatment strategies ($p<0.01$)*

При сравнении результатов с группой В выявлено, что на фоне комплексного лечения с проведением курса «детоксикационной» терапии через 3 мес от начала лечения 20 (76,9%) пациентов перешли в группу ЭМ: в подгруппу ЭМНЧ – 5 (19,2%), ЭМВЧ – 20 (57,7%). При этом неэффективность терапии и сохранение ХМ с ЛИГБ зафиксированы в 19,2% случаев, один пациент (3,8%) ограничил прием анальгетиков (не более 2 таблеток в неделю), но по частоте дней с ГБ остался в группе ХМ.

Резюмируя полученные на этом этапе данные, можно отметить тенденцию к более частой трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ при использовании стратегии с «детоксикацией» в сравнении с ее отсутствием (76,9% против 66,7%). Кроме того, в группе В через 3 мес лечения оставалось значительно меньше пациентов с ЛИГБ и избыточным приемом анальгетиков по отношению к группе А (19,2% против 33,3%; $p < 0,05$).

Проводилась оценка основных клинических характеристик в исследуемых группах через 3 мес терапии (табл. 2).

Таким образом, через 3 мес терапии в сравниваемых группах зафиксировано значимое снижение частоты дней с мигренью в месяц, а также регресс проявлений аллодинии с тенденцией к более отчетливой динамике в группе В. При этом в группе с использованием курса «детоксикационной» терапии отмечалось значимое снижение влияния ГБ на повседневную активность пациентов по шкале НИТ-6 ($62,9 \pm 10,4$ балла через 3 мес по сравнению с $70,3 \pm 9,7$ балла исходно; $p < 0,05$), данная динамика также была выявлена в группе А, но без статистически значимых отличий.

Анализ трансформации ХМ с ЛИГБ на фоне терапии через 6 мес. Оценка частоты ГБ через 6 мес у пациентов группы А (без «детоксикации») выявила трансформацию ХМ с ЛИГБ в ЭМ в 12 случаях (70,6%) случаев, при этом у 9 (52,9%) пациентов ХМ перешла в ЭМВЧ и у 3 (17,7%) – в ЭМНЧ. В то же время у 5 (29,4%) пациентов сохранялась ХМ с ЛИГБ через 6 мес наблюдения (рис. 3).

В группе В через 6 мес от начала терапии у значимо большего числа пациентов ХМ с абюзом трансформировалась в ЭМ (84,6% против 70,6% в группе А; $p < 0,05$). Среди 84,6% случаев трансформации в ЭМ у 57,7% пациентов диагностировалась ЭМВЧ ($n=15$) и у 26,9% – ЭМНЧ ($n=7$). Таким образом, при использовании «детоксикации» в со-

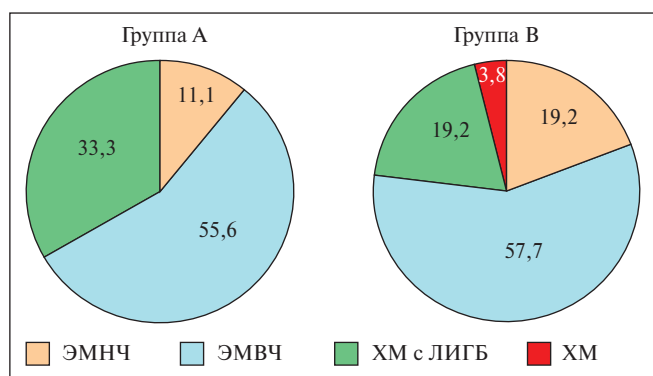


Рис. 2. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 3 мес при различных стратегиях терапии, %

Fig. 2. Transformation of CM with MOH after 3 months in different treatment strategies, %

ставе комплексной терапии значимо чаще ХМ с ЛИГБ трансформируется в ЭМНЧ (26,9% против 17,7%; $p < 0,05$) через 6 мес наблюдения в сравнении с группой без «детоксикации». Также в группе В реже сохранялась ХМ с ЛИГБ в сравнении группой А (15,4% против 29,4%; $p < 0,05$).

Анализ основных клинических характеристик через 6 мес наблюдения показал сохранение динамики снижения частоты дней с мигренью в месяц, а также частоты встречаемости аллодинии. Выявлен значимый регресс аллодинии в обеих группах, с более отчетливой динамикой в группе В (встречаемость аллодинии через 6 мес терапии – 30,8% в группе В против 41,2% в группе А; $p < 0,05$). В группе А не выявлялось значимой динамики снижения баллов по шкале НИТ-6 через 3 и 6 мес терапии, вероятно, за счет подгруппы

Таблица 2. Динамика основных клинических параметров при различных стратегиях терапии через 3, 6 и 12 мес наблюдения

Table 2. Dynamics of the most important clinical parameters in different treatment strategies after 3, 6 and 12 months of observation

Показатель	Группа А – без курса «детоксикации» (n=17)	Группа В – с курсом «детоксикации» (n=25)
Одномоментная отмена, n (%)	5 (29,4)	13 (52,0)
Ограничение использования, n (%)	9 (52,9)	11 (44,0)
Продолжили прием АП, n (%)	4 (23,5)	2 (8,0)
Интенсивность ГБ по ВАШ, баллы, M±σ:		
до терапии	7,9±1,0	8,1±1,2
через 3 мес	8,0±1,2	8,2±1,7
через 6 мес	7,9±0,9	8,0±1,5
через 12 мес	7,7±1,7	7,8±1,3
Число дней с мигренью в месяц, M±σ:		
до терапии	19,2±9,7	22,6±7,4
через 3 мес	16,7±10,4*	15,1±8,9*
через 6 мес	14,3±11,2*	12,7±9,1*
через 12 мес	16,5±10,7*	10,2±8,7*.*
Аллодиния, есть/нет, n (%):		
до терапии	14 (82,4) / 4 (23,5)	21 (84,0) / 5 (20,0)
через 3 мес	10 (58,8) / 8 (47,1)*	14 (56,0) / 12 (48,0)*
через 6 мес	7 (41,2) / 10 (58,8)*	8 (32,0) / 18 (72,0)*.**
через 12 мес	8 (47,1) / 9 (52,9)*	6 (24,0) / 19 (76,0)*.**.*
НИТ-6, баллы, M±σ:		
до терапии	64,7±11,1	70,3±9,7
через 3 мес	61,5±12,8	62,9±10,4*
через 6 мес	62,1±11,5	58,7±10,9*
через 12 мес	63,4±12,1	58,1±9,3*.*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными через 3 мес; * – $p < 0,05$ при сравнении между группами через 12 мес.

пациентов (29,4%), у которых сохранялась ХМ и ЛИГБ. В группе В установлен значимый регресс влияния ГБ на повседневную активность (НПТ-6) через 6 мес лечения ($58,7 \pm 10,9$ балла) в сравнении с базовым уровнем ($70,3 \pm 9,7$ балла; $p < 0,05$). Таким образом, через полгода от начала терапии в группе В индекс НПТ-6 уменьшился ниже 60 баллов ($58,7 \pm 10,9$), что указывает на снижение влияния ГБ на повседневную активность с тяжелого (уровень выше 60 баллов) до выраженного (уровень 56–59 баллов; см. табл. 2).

Анализ трансформации ХМ с ЛИГБ на фоне терапии через 12 мес. Через 12 мес наблюдения в группе А выявлено постепенное увеличение числа пациентов с рецидивом и сохранением ХМ с ЛИГБ. В 41,1% случаев у пациентов данной группы через год от начала лечения диагностировалась ХМ, в 35,2% – ЛИГБ ($n=6$) и у одного пациента (5,9%) – ХМ без абзуса (рис. 4). При этом среди пациентов группы В через 12 мес наблюдения только у 4 (16,0%) пациентов сохранялась ХМ с ЛИГБ, что значительно меньше, чем в группе А (35,2%; $p < 0,01$). Таким образом, в группе с комплексным использованием «детоксикационной» терапии на этапе отмены/ограничения АП значимо чаще выявлялась трансформация ХМ с ЛИГБ в ЭМ (84% против 58,9%; $p < 0,01$) в сравнении в группой без данного варианта терапии через 12 мес наблюдения. В итоге среди пациентов группы В через год от начала терапии у 44% пациентов ХМ перешла в ЭМНЧ, что статистически значимо выше, чем в группе А (17,7%; $p < 0,01$; см. рис. 4).

Анализ через 12 мес наблюдения выявил разнонаправленную динамику основных изучаемых клинических характеристик в сравниваемых группах. В группе В только в четырех случаях (16%) сохранялась ХМ с ЛИГБ и у 21 пациента (86%) зафиксирована трансформация в ЭМ, в том числе у 11 (44%) – в ЭМНЧ. При использовании стратегии А у 7 (41,1%) пациентов диагностировалась ХМ, в 35,2% случаев – с ЛИГБ, в 58,9% случаев отмечался переход в ЭМ (17,7% – ЭМНЧ). Разная динамика трансформации мигрени в сравниваемых группах может объяснять полученные через 12 мес различия. Между группами А и В выявлены значимые различия ($p < 0,05$) по показателям частоты мигрени в месяц ($16,5 \pm 10,7$ против $10,2 \pm 8,7$), частоте встречаемости аллодинии (47,1% против 24,0%), а также данным НПТ-6 ($63,4 \pm 12,1$ против $58,1 \pm 9,3$). Таким образом, в группе А от-

мечается ухудшение течения мигрени через 12 мес наблюдения в сравнении с данными через 3 и 6 мес. В группе В, наоборот, сохраняется тенденция к трансформации ХМ в ЭМ, в том числе с низкой частотой приступов.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа показали значимую ассоциацию между отменой и ограничением АП и регрессом ЛИГБ через 6 и 12 мес наблюдения (ANOVA test; $p < 0,01$). Данная ассоциация была более выраженной в группе с отменой АП ($F=7,21$ против $F=4,52$). Но оба варианта – отмена и ограничение АП – положительно коррелировали с регрессом ЛИГБ (коэффициент корреляции 0,683 и 0,54 соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, в группе с использованием на начальном этапе «детоксикационной» терапии (стратегия В) и при отказе от приема или ограничении использования АП значимо чаще отмечался переход в ЭМНЧ в сравнении с группой А (44% против 17,7%; $p < 0,05$). Продолжение использования АП значимо ассоциировано с сохранением ХМ с ЛИГБ через 12 мес от начала лечения (ANOVA test, $F=6,48$; $p < 0,05$).

Обсуждение. По результатам проведенного открытого рандомизированного исследования установлено, что проведение курса «детоксикационной» терапии в период отказа от избыточного приема анальгетиков значимо ассоциировано с успешной полной отменой или ограничением использования АП и является эффективной стратегией лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ. Комплексное лечение данной группы пациентов: отказ чрезмерного приема обезболивающих средств, симптоматическая «детоксикационная» терапия и одновременное начало курса профилактической терапии мигрени – значимо эффективно как в краткосрочной (через 3 мес), так и в долгосрочной (через 12 мес) перспективе. Частота трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ при использовании предложенного мультимодального подхода терапии составила 84% через 12 мес наблюдения. При этом 44% пациентов перешли в группу ЭМ с низкой частотой (≤ 7 дней с ГБ в месяц). Сравнительный анализ стратегий терапии показал значимо лучшую эффективность сочетанного использования «детоксикации», в отличие от группы без симптоматического лечения, с нарастанием различий при длительном наблюдении пациентов. В группе В (с «детоксикационной» терапией) в течение всего периода наблюдения и продолжения профилактического лечения от-

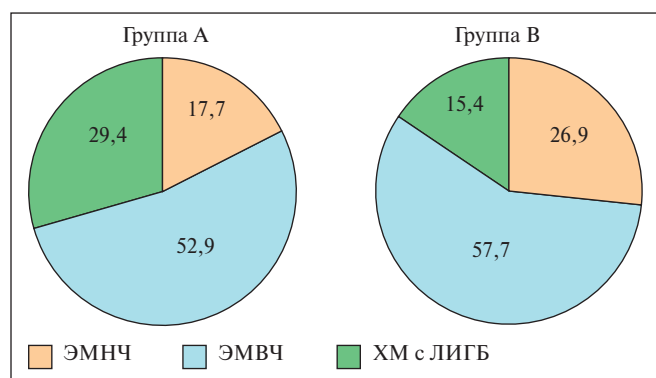


Рис. 3. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 6 мес при различных стратегиях терапии, %

Fig. 3. Transformation of CM with MOH after 6 months in different treatment strategies, %

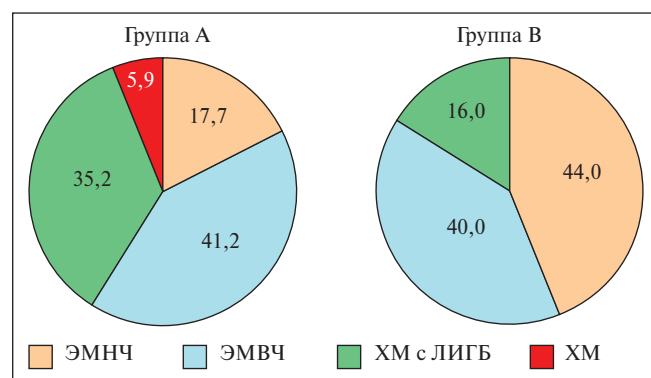


Рис. 4. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 12 мес при различных стратегиях терапии, %

Fig. 4. Transformation of CM with MOH after 12 months in different treatment strategies, %

мечалось прогрессирующее снижение частоты дней с мигренью в месяц. Среди пациентов группы А сходная динамика наблюдалась до 6-го месяца терапии с последующим увеличением частоты мигрени и рецидивом ЛИГБ через 12 мес в 35,2% случаев. При этом в группе В частота ХМ с ЛИГБ через год наблюдения составила 16%, что значимо ниже, чем в группе А.

Одним из важнейших клинических феноменов, отражающих процесс центральной сенситизации и хронизации заболевания, является кожная аллодиния. Известно, что данный феномен является достоверным фактором неблагоприятного течения мигрени и негативного прогноза эффективности терапии ХМ и ЛИГБ. В ходе проведенного исследования установлено, что на фоне обоих вариантов лечения отмечался значимый регресс частоты встречаемости кожной аллодинии. Однако через 12 мес лечения в группе с комплексным использованием «детоксикационной» терапии аллодиния отмечалась значимо реже в сравнении с группой пациентов без «детоксикации».

В похожем исследовании, проведенном в Датском центре головной боли L.N. Carlsen и соавт. [10] показано снижение частоты дней с ГБ через 12 мес наблюдения на 45% при использовании программы «детоксикации» и на 31% без данного варианта терапии. Различия не достигали степени статистической значимости. При этом трансформация в эпизодическую форму ГБ значимо чаще (в 74% случаев) отмечалась при использовании курса «детоксикационной» терапии в сравнении с группой без нее (46%; $p < 0,05$). Следует отметить, что в датское исследование включались пациенты с ЛИГБ на фоне ХМ и хронической головной боли напряжения. В нашем исследовании оценивалась только группа пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Согласно данным многоцентрового исследования ComoEstas, после отмены АП и курса «детоксикационной» терапии наиболее быстрое снижение частоты дней с ГБ в месяц отмечалось в течение первых 4 нед с последующим регрессом в течение 6 мес с 25 до 10 дней в месяц (снижение частоты дней с ГБ на 60%). Результаты проведенного нами исследования указывают на сходный уровень снижения частоты ГБ: с 22,6 до 10,2 дня в месяц через 12 мес терапии (-54,9%) [13]. При этом в нашем исследовании мы оценивали уровень регресса только числа дней с мигренью в месяц в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ.

В предшествующих исследованиях также отмечалась более низкая динамика снижения частоты дней с ГБ (на 20–31%) и трансформации в ЭМ (42%) в группе пациентов без курса «детоксикации» и с частичной отменой приема АП [10, 13, 14]. Можно отметить, что, по нашим данным, в группе ХМ с ЛИГБ без комплексного использования симптоматической терапии также отмечается меньший ре-

гресс частоты мигрени и переход в эпизодическую форму заболевания.

Остается открытым вопрос, какой период времени после отмены АП считать ключевым для оценки устойчивого ответа на терапию. В одном из ключевых исследований данной проблемы ComoEstas было показано, что анализ через 6 мес может быть использован для оценки эффективности терапии и рецидива ЛИГБ. В то же время результаты других исследований и наши данные указывают на повышенный риск рецидива и снижения эффективности терапии в период 6–12 мес, в том числе после первоначальной успешной отмены или ограничения приема обезболивающих препаратов [10, 13]. В ходе проведенного исследования показано, что динамика снижения частоты дней с мигренью в группах с различными стратегиями терапии была сходной на этапе оценки через 6 мес, но в период 6–12 мес зафиксированы разнонаправленные тенденции (см. табл. 2). В группе В с применением в составе комплексного лечения курса «детоксикационной» терапии на этапе 6–12 мес сохранялась динамика по снижению частоты мигрени и переходу ее в эпизодическую форму, в то время как среди пациентов группы А чаще отмечались рецидивы ЛИГБ и увеличение числа дней с мигренью (см. табл. 2). Выявленная тенденция подтверждается данными оценки влияния ГБ на повседневную активность (НПТ-6): в группе А не отмечалось значимой динамики по снижению индекса НПТ-6 в период 3, 6 и 12 мес, а среди пациентов группы В показатели НПТ-6 значимо снижались на всех этапах оценки. Полученные данные могут указывать на необходимость длительного (не менее 12 мес) наблюдения за пациентами с ЛИГБ после отмены АП и на фоне терапии.

Ограничением данного исследования являются проведение его в одном центре и относительно небольшая группа пациентов. Требуются многоцентровые исследования с включением большего числа пациентов.

Заключение. Мультимодальная программа ведения пациентов с ХМ и ЛИГБ с отменой или ограничением АП, курсом «детоксикационной» терапии в период отмены и одновременным назначением доказанной эффективной профилактической терапии мигрени является высокоэффективной стратегией, которая приводит к устойчивому регрессу частоты мигрени и трансформации ХМ в ЭМ в 84% случаев в течение года. Применение «детоксикационной» терапии является доказанным предиктором успешной отмены / ограничения избыточного приема анальгетиков, трансформации ХМ с ЛИГБ в ЭМ и благоприятного прогноза течения заболевания в течение года наблюдения. Структура и состав курса «детоксикационной» терапии зависят от течения периода отмены, коморбидной патологии и индивидуальных особенностей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr 12;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):e1. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32606-X
3. 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

4. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019 Mar;59(3):306-38. doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27.
5. Мербаум ПА, Табеева ГР, Сергеев АВ. Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):25-31. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31
- [Merbaum PA, Tabeeva GR, Sergeev AV. Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):25-31. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31 (In Russ.)].
6. 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 drug withdrawal. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya*. 2011;3(3):21-8 (In Russ.)].
7. 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.
8. 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.)].
9. 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.)].
10. 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 Feb;38(2):225-36. doi: 10.1177/0333102417737779. Epub 2017 Oct 19.
11. Шагбазян АЭ, Сергеев АВ, Евдокимова ЕМ и др. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор). *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.)].
12. Шагбазян АЭ, Гузий ЕА, Табеева ГР. Психологические и поведенческие характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. *Доктор.Ру*. 2022;21(4):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-6-12
- [Shagbazyan A., Guziy EA, Tabeeva GR. Psychological and behavioral characteristics of patients with medication-overuse headache. *Doctor.Ru*. 2022;21(4):6-12. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-6-12 (In Russ.)].
13. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al; the COMOESTAS Consortium. 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.
14. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia*. 2012 Aug;32(11):834-44. doi: 10.1177/0333102412451363. Epub 2012 Jun 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.07.2024/19.08.2024/20.08.2024

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.

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>
Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>
Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>
Григорьев Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-4647-3694>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>