

Шагбазян А.Э., Сергеев А.В., Евдокимова Е.М., Курбанбагамаева Р.Р., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия

119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор)

Медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ) — разновидность хронической ежедневной головной боли (ГБ). МИГБ относится к вторичной (симптоматической) ГБ, развивается как осложнение изначально имеющейся первичной цефалгии и вызвана чрезмерным употреблением средств для купирования ГБ. В последнее время обсуждается вопрос о роли синдрома зависимости и поведенческих и эмоциональных расстройств в формировании МИГБ, что может быть связано с дисфункцией определенных мозговых систем, контролирующих эти функции.

Представлен обзор литературы, посвященной исследованиям роли поведенческих и эмоциональных расстройств и дисфункции орбитофронтальной коры в формировании синдрома лекарственной зависимости у пациентов с МИГБ. Важность анализа этих аспектов МИГБ определяется перспективами использования альтернативных подходов к ведению этих пациентов.

Ключевые слова: медикаментозно-индуцированная головная боль; хроническая ежедневная головная боль; вторичная головная боль; орбитофронтальная кора; поведенческие расстройства; эмоциональные расстройства; лекарственная зависимость.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Шагбазян 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.

The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review)
Shagbazyan A.E., Sergeev A.V., Evdokimova E.M., Kurbanbagamaeva R.R., Tabeeva G.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Medication-induced headache (MIH) is a variety of chronic daily headache (HA). MIH belongs to secondary (symptomatic) HA, develops as a complication of pre-existing primary cephalgia, and is caused by the overuse of drugs to relieve HA. The role of drug dependence syndrome and behavioral and emotional disorders in the development of MIH, which may be associated with dysfunction of certain brain systems that control these functions, has been recently discussed.

The paper reviews the literature dealing with studies of the role of behavioral and emotional disorders and orbitofrontal cortical dysfunction in the development of drug dependence syndrome in patients with MIH. The importance of analyzing these aspects of MIH is determined by the prospects for applying alternative approaches to managing these patients.

Keywords: medication-induced headache; chronic daily headache; secondary headache; orbitofrontal cortex; behavioral disorders; emotional disorders; drug dependence.

Contact: Gyzuel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: 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: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-76-81>

Медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ; син. лекарственно-индуцированная, абзусная, рикшетная головная боль, головная боль обратного эффекта) — является одной из самых частых форм хронической ежедневной головной боли (ГБ) [1], распространенность ко-

торой среди взрослого населения составляет 1–2% [2]. А среди лиц, обращающихся в специализированные клиники ГБ Европы и США, доля таких пациентов достигает 50–70% [3]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют о тенденции

к росту новых случаев МИГБ. Распространенность МИГБ увеличивается и в детской популяции. Около 20% детей школьного возраста с хронической ГБ имеют МИГБ. Частота МИГБ в общей популяции составляет 0,5–7,2%, среди детей и подростков — 0,3–0,5%, среди людей старше 65 лет — 1,0–1,5%. Соотношение мужчин и женщин — примерно 1:3–4. По данным разных авторов, МИГБ развивается в более молодом возрасте, чем другие типы хронической ГБ, средний возраст начала заболевания — 40 лет [4].

Наиболее важной закономерностью формирования МИГБ является наличие у пациента первичной ГБ, прежде всего мигрени и ГБ напряжения (ГБН). По данным эпидемиологических исследований, 50–70% пациентов с МИГБ исходно имели мигрень, в некоторых исследованиях этот показатель достигал 80% [5]. У пациентов, принимающих обезболивающие лекарственные средства (ЛС) чаще 5 раз в месяц, риск хронического течения ГБ повышается в 20 раз. Этот показатель еще выше у пациентов, злоупотребляющих ЛС нескольких классов [5]. Хотя МИГБ является 3-м по распространенности видом ГБ [6], ее определение, диагностические критерии, патофизиология и принципы лечения остаются предметом многочисленных дискуссий.

Диагностические критерии МИГБ Международной классификации ГБ (МКГБ-3 бета, 2013) [7]:

А. ГБ, возникающая ≥ 15 дней в месяц у пациента, исходно имеющего ГБ.

В. Регулярное, на протяжении >3 мес, злоупотребление ≥ 1 ЛС для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения ГБ.

С. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

В диагностических критериях не имеют значения характеристики ГБ, ее интенсивность, вид или доза ЛС. Учитывается только количество дней использования симптоматического средства для облегчения ГБ и наличие у пациента ГБ исходно (до избыточного применения ЛС).

Некоторые авторы предлагают разделить МИГБ на два клинических подтипа: простой и сложный. К *простому* подтипу относится ГБ, обусловленная избыточным применением простых анальгетиков, триптанов, эрготаминов, к *сложному* подтипу — ГБ, вызванная избыточным применением опиатов, барбитуратов или бензодиазепинов. Такое подразделение МИГБ важно для выбора дальнейшей тактики ведения и лечения пациентов [8].

Патофизиология медикаментозно-индуцированной ГБ

В настоящее время одним из наиболее дискуссионных является вопрос, считать ли избыточное применение симптоматических ЛС последствием хронической ГБ или ее причиной, поскольку не у всех пациентов с ГБ и лекарственным злоупотреблением развивается МИГБ. В принципе все ЛС, используемые для симптоматического лечения ГБ, могут вызвать МИГБ. Учитывая большое разнообразие фармакологических групп и различные комбинации ЛС, можно предположить, что развитие МИГБ не связано с каким-то определенным веществом или его эффектом. Необходимым условием формирования МИГБ является наличие у пациента первичной ГБ исходно. В настоящее время обсуждаются только некоторые механизмы патогенеза МИГБ. По данным разных авторов, основную роль в патофизиологии

МИГБ играют центральная сенситизация системы тройничного нерва, повышение возбудимости корковых нейронов, а также изменения в серотонинергической, дофаминергической и эндоканнабиноидной системах. Наряду с этим активно изучаются и генетические факторы, которые могут влиять на развитие хронической ГБ при злоупотреблении ЛС [3].

Нейрохимическим коррелятом формирования МИГБ является процесс центральной сенситизации, связанный прежде всего с дисфункцией глутаматергической системы — активацией NMDA-рецепторов и повышением уровня глутамата [9]. Многие патофизиологические эффекты обусловлены увеличением уровня субстанции Р, кальцитонин-генеродериватного пептида, нейрокина А, а также нарушением экспрессии нейротрофических факторов. Эти нейрохимические изменения являются определяющими и лежат в основе процессов нейротоксичности и апоптоза. В качестве одного из ведущих механизмов формирования МИГБ обсуждается феномен гипералгезии, возникающий на фоне длительного приема обезболивающих ЛС, например опиатов. Подавление ингибиторных противоболевых механизмов («ингибирование ингибирования») и связанные с этим прямые возбуждающие эффекты, приводящие к повышению корковой возбудимости и облегчающие «запуск» корковой распространяющейся депрессии, а также активация «молчащих» ноцицепторов могут играть несомненную роль в патофизиологии МИГБ как возможные механизмы опиоидной гипералгезии.

В последнее время обсуждается роль синдрома зависимости и поведенческих расстройств в возникновении МИГБ, что связывают с дисфункцией орбитофронтальной коры (ОФК) головного мозга [10]. Анатомические границы ОФК точно не определены, однако многие исследователи рассматривают ее как часть префронтальной коры, на которую проецируются медиальные нейроны медиодорсального ядра таламуса [11, 12]. ОФК локализуется на вентральной (орбитальной) поверхности лобных долей головного мозга, здесь представлены проекции всех пяти классических сенсорных модальностей: вкусовой, обонятельной, соматосенсорной, слуховой и зрительной. Кроме того, в ОФК поступает сенсорная информация от внутренних органов, что делает эту область коры самой полимодальной и сравнимой по данному показателю только с ренальными отделами височных долей мозга [11].

Главными задачами ОФК являются поддержание гомеостаза в организме и реализация репродуктивных функций в соответствии с регулярными и ситуационными изменениями потребностей индивида. Конвексимальные отделы коры головного мозга участвуют в формировании объективного представления о взаимодействии с миром, в то время как орбитофронтальные отделы — в оценке субъективной значимости объектов и событий. Важно, что обработка информации об объектах происходит параллельно в конвексимальной коре и ОФК [12].

ОФК является ведущей структурой головного мозга, определяющей выбор приоритетных форм поведения (*decision making*) [13, 14]. В реальной жизни многие решения принимаются в условиях дефицита объективной информации, что не позволяет полностью избежать риска. Таким образом, ОФК кодирует и воспроизводит субъективную значимость объектов и событий, на основе которой формиру-

ется выбор приоритетного на данный момент способа поведения. Субъективная оценка потенциальных выгод и потерь может меняться в разных ситуациях, поэтому способность к девальвации значимых прежде стимулов играет важную физиологическую роль. ОФК отвечает за весьма сложные и субъективно значимые эмоциональные и когнитивные функции, которые трудно объективно оценить: реверсивное обучение, социальные навыки, сопереживание, понимание и использование социальных норм в соответствующей обстановке и др. [15].

Таким образом, ОФК — сложно организованная структура мозга, нормальное функционирование которой закладывается в процессе онтогенеза. Обширность и степень «гуманитарности» субъективной системы ценностей, на которую ориентируется пациент в процессе выбора приоритетных форм поведения, выполняет защитную функцию. Весьма примечательно, что ОФК участвует в формировании способности сдерживать пристрастие к определенным веществам. В то же время дефектность шкалы ценностей и незрелость механизмов выбора приоритетных форм поведения способствуют развитию и осложняют течение синдрома зависимости [16, 17]. Дисфункция ОФК усугубляет течение синдрома зависимости, что коррелирует с выраженностью импульсивности и в последующем компульсивности поведения [18]. Показано, что аффективные расстройства, в первую очередь депрессия, способствуют развитию психологической зависимости от лекарств. Так, злоупотребление медикаментами чаще обнаруживается у лиц с депрессией, чем без нее (48 и 38,6% соответственно) [19].

МИГБ как синдром зависимости

Злоупотребление психоактивными ЛС и зависимость — хорошо известные проблемы, которые имеют физические, психологические и социальные последствия. *Злоупотребление* ЛС подразумевает их преднамеренно неправильное использование или чрезмерное употребление, несмотря на вред [20].

По определению МКБ-10, *синдром зависимости* — это «сочетание физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление вещества или класса веществ начинает занимать первое место в системе ценностей индивида. Основной характеристикой синдрома зависимости является потребность (часто сильная, иногда непреодолимая) принять психоактивное вещество, алкоголь или табак» [21].

В DSM-IV расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ, подразделены на зависимость от психоактивных веществ и расстройства, возникающие вследствие злоупотребления психоактивными веществами.

Диагностические критерии наличия зависимости (зависимостью считается присутствие у субъекта ≥ 3 из перечисленных ниже признаков) [20, 22]:

- 1) частое применение ЛС в больших дозах и более длительное время, чем сам пациент намеревался;
- 2) постоянное желание или же безуспешные попытки сократить или урегулировать прием ЛС;
- 3) затрачивание большого времени на деятельность, связанную с добытием ЛС, его употреблением, и на то, чтобы прийти в себя после его воздействия;
- 4) пребывание в состоянии абстиненции как раз в тот момент, когда требовалось выполнение важных обязанно-

стей, или же в тот момент, когда употребление ЛС сопряжено с риском для жизни;

5) пренебрежение важными обязанностями ради употребления ЛС;

6) продолжение приема ЛС, несмотря на явные пагубные последствия для здоровья и общественного положения, и осознание того, что дальнейший прием может усугубить эти нарушения;

7) заметный рост толерантности: необходимость значительного увеличения доз потребляемого вещества (не менее чем на 50%) для достижения желаемого эффекта;

8) наличие характерного синдрома отмены;

9) употребление вещества с целью избежать синдрома отмены или облегчить его.

Важным для диагностики является также наличие этих симптомов в течение по крайней мере 1 мес или же возобновление их периодически на протяжении более длительного времени.

Злоупотребление часто рассматривается как продормальная фаза синдрома зависимости, но в нескольких перспективных исследованиях данное утверждение не нашло подтверждения [23]. Кроме того, не показано, что злоупотребление и синдром зависимости являются двумя отдельными синдромами [23]. Поэтому в DSM-V было предложено объединить злоупотребление психоактивными веществами и синдром зависимости в одно расстройство с выделением степеней тяжести.

Особое место в формировании МИГБ занимают поведенческие особенности пациента. Часто пациенты с ГБ, применяющие избыточное количество обезболивающих, испытывают очевидную потребность в их приеме. Это состояние проявляется сильным влечением, в результате происходит нарушение способности управлять приемом ЛС (необходимостью и целесообразностью употребления), а также их количеством. Возможно и формирование физических проявлений зависимости, когда после прекращения приема или отмены препарата возникают симптомы «отмены», которые облегчаются приемом того же ЛС. В какой-то степени могут проявляться и признаки толерантности — увеличение дозы препарата, необходимой для достижения эффекта, ранее наступавшего при использовании более низких доз. Кроме того, развитию злоупотребления ЛС могут способствовать: а) прием анальгетика с целью предотвратить появление ГБ, что обусловлено страхом перед возможной болью; б) появление более сильной боли при попытке отмены обезболивающих ЛС; в) прием обезболивающих ЛС по другим показаниям; г) другие зависимости (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками, курение и др.). Эти состояния, по-видимому, могут рассматриваться как клинический синдром, формирующийся в соответствии с закономерностями симптомообразования синдрома зависимости.

A. Ferrag и соавт. [24] использовали Лидский опросник зависимости (LDQ) у трех групп пациентов: с хронической ежедневной ГБ, эпизодической ГБ и наркоманией. Исследование показало, что пациенты с хронической ГБН и наркоманией имели схожие показатели LDQ и эти показатели были выше, чем у пациентов с эпизодической ГБ. Авторы пришли к выводу, что поведенческая зависимость — следствие ГБ и связана с необходимостью употребления обезболивающих ЛС для улучшения повседневной активности.

Несомненно, что в формировании МИГБ определяющую роль играют психологические факторы, связанные с синдромом зависимости у пациентов с МИГБ, прежде всего аффективные расстройства. В исследовании S.S. Martins и D.A. Gorelick [25] показано, что аффективные и тревожные расстройства могут влиять на переход от употребления психоактивных веществ к злоупотреблению ими и возникновению синдрома зависимости. Но такая закономерность не носит абсолютного характера. Так, установлено, что у пациентов с МИГБ, помимо депрессивных и тревожных расстройств, выявляются обсессивно-компульсивные расстройства и явные признаки навязчивого поведения к поиску психоактивных средств [26].

Более глубокому пониманию закономерностей формирования МИГБ способствовали проспективные наблюдения за такими пациентами. В исследовании F. Radat и соавт. [10] было включено 53 пациента: 17 с МИГБ, 19 с мигренью и 17 лиц контрольной группы, которых наблюдали в течение года. Выявлены значительные нарушения процессов принятия решений у пациентов с МИГБ. Такие формы поведения могут быть связаны с синдромом зависимости и прогностически характеризуются негативными исходами. Все эти закономерности позволяют подтвердить исключительную важность поведенческих расстройств в формировании зависимости у пациентов с МИГБ.

S. Bottiroli и соавт. [27] показали, что в процессах трансформации эпизодической мигрени в хроническую на фоне злоупотребления обезболивающими ЛС одним из важных факторов риска может стать расстройство личности — алекситимия. Это заболевание имеет специфические особенности: затруднение в определении и описании (вербализации) собственных эмоций и эмоций других людей; затруднение в различении эмоций и телесных ощущений; снижение способности к символизации, в частности к фантазии; фокусирование преимущественно на внешних событиях в ущерб внутренним переживаниям; склонность к конкретному, утилитарному, логическому мышлению при дефиците эмоциональных реакций. Пациенты, страдающие алекситимией, не способны разобраться в собственных чувствах и переживаниях, поэтому им чужды эмоции других людей. Они не испытывают сострадания и жалости, не способны на сопереживание. Им не хватает интуиции и воображения. Личность таких людей характеризуется примитивностью жизненной направленности, инфантильностью и, что особенно существенно, недостаточностью рефлексии. В упомянутом исследовании участвовало 99 пациентов с МИГБ и хронической мигренью (81,5% женщин; средний возраст 41,6 года). Пациенты были протестированы с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS-20). При заполнении анкеты пациент характеризовал себя, используя для ответов шкалу Ликерта, — от «совершенно не согласен» до «совершенно согласен». Результаты исследования показали, что эмоциональные особенности пациентов с мигренью могут приводить к возникновению МИГБ.

G. Giannini и соавт. [28] установили, что подавление гнева у пациентов с первичной ГБ может играть определенную роль при переходе эпизодической ГБ в хроническую. H.A. Sahin и соавт. [29] исследовали 50 пациентов с МИГБ и 50 лиц контрольной группы. Оценивали нейропсихологический статус с помощью тестов на лобную дисфункцию и шкалы депрессии Гамильтона. Полученные данные позво-

лили рассматривать имеющиеся у пациентов с МИГБ нейропсихологические особенности как следствие лобной дисфункции, что проявлялось в значительной мере неспособностью торможения неадекватных реакций при наличии признаков дефицита внимания. Данная дисфункция наблюдается и у пациентов с наркотической зависимостью, что подчеркивает схожесть спектра поведенческих расстройств при наркомании и МИГБ.

M. Go'mez-Beldarrain и соавт. [15] обследовали 42 пациентов с хронической мигренью и МИГБ, 42 пациентов с эпизодической мигренью и 40 лиц без ГБ (контрольная группа). Все участники исследования не имели неврологических нарушений и изменений при магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии головного мозга. Пациенты наблюдались в течение года, вели дневник ГБ, куда заносили информацию о применяемых ЛС для купирования ГБ. Оценивали функцию ОФК по данным нейропсихологического статуса, личностные и эмоциональные качества с помощью специфических тестов. Через 1 год наблюдения 24 (60%) пациента по-прежнему злоупотребляли ЛС, а 16 прекратили злоупотребление симптоматическими ЛС. В целом у 27 пациентов с мигренью лечение дало отрицательный результат и у 51 — положительный. Сделан вывод, что у пациентов с МИГБ имеется дисфункция ОФК, выявляемая при нейропсихологическом исследовании. Также авторы предположили, что дисфункция ОФК предопределяет плохой прогноз лечения у пациентов с МИГБ. Был рассмотрен вопрос, является ли дисфункция ОФК причиной МИГБ или возникает вторично на фоне избыточного употребления ЛС? Установлено, что пациенты с отрицательным результатом лечения исходно выполнили нейропсихологические тесты значительно хуже, чем пациенты с положительным эффектом терапии. На основании этих клинико-психологических данных авторы предположили, что дисфункция ОФК скорее имела исходно, до злоупотребления ЛС. Эти выводы подтверждаются и результатами клинических [30] и нейровизуализационных [31] исследований, которые свидетельствуют об умеренной дисфункции ОФК у пациентов с мигренью независимо от наличия чрезмерного использования ЛС для купирования ГБ.

В некоторых исследованиях показана связь МИГБ с генетической предрасположенностью [32]. Около трети пациентов с МИГБ имеют семейный анамнез злоупотребления психоактивными веществами [33]. Выявлено, что полиморфизм гена дофамина рецептора D4 [33] и вольфрамина [34] ассоциирован с МИГБ, а также с поведенческой зависимостью. Существует предположение, что собственно дисфункция ОФК имеет определенную наследственную предрасположенность, но одновременно связана и с влиянием некоторых факторов внешней среды (низкие социальный и экономический статус, уровень образования, ожирение) и фенотипическими характеристиками ГБ [35].

A. Sansalone и соавт. [36] наблюдали пациентку 52 лет с 15-летним анамнезом хронической мигрени с хронической ежедневной ГБ и избыточным применением нестероидных противовоспалительных препаратов. При нейропсихологическом исследовании у нее обнаружен дефицит зрительной памяти, вербальной долговременной памяти, фонематической беглости. Кроме того, имеющиеся у пациентки нарушения исполнительных функций авторы связывали с поведенческими нарушениями, прежде всего с аддитив-

ными тенденциями при МИГБ (несоблюдение режима приема и компульсивное использования ЛС). Продемонстрирована эффективность разъяснительных и обучающих программ при ведении пациентов с МИГБ.

М. Westergaard и соавт. [37] показали, что из 1082 пациентов с МИГБ, 34,2% ежедневно курили, 48,4% вели малоподвижный образ жизни, 57,7% страдали ожирением и 72,0% имели по крайней мере один из этих трех факторов. По-видимому, все эти характеристики образа жизни могут играть значительную роль в хронизации ГБ и, соответственно, определять высокий риск развития МИГБ.

Анализ клинической феноменологии МИГБ в контексте поведенческой зависимости, проведенный J.L. Fuh и S.J. Wang [38], показал, что из всех существующих маркеров, которые в DSM-IV выделены в качестве критериев, такой признак, как «неудачные попытки сократить избыточное количество лекарств», имел самое высокое прогностическое значение для формирования синдрома зависимости. Учитывая, что для пациентов с длительным анамнезом МИГБ характерны неудачные попытки сокращения избыточного приема ЛС, авторы пришли к выводу, что эта особенность МИГБ и является основной причиной высокой частоты рецидивов, даже после успешного излечения от злоупотребления ЛС. С этим связывают и трудности для практикующих врачей в ведении пациентов, длительно злоупотребляющих симптоматическими ЛС. Тем не менее для

окончательного суждения о роли этих поведенческих особенностей в формировании МИГБ требуются более масштабные исследования. В то же время важное значение имеют информационные технологии, обучающие программы, направленные на формирование механизмов самоконтроля, профилактические мероприятия, цель которых — предотвращение развития МИГБ.

Таким образом, ведение пациентов с МИГБ — сложная задача. Все пациенты с частыми приступами ГБ должны быть информированы о потенциальной опасности развития МИГБ. Принимая во внимание высокий риск рецидива МИГБ (45%) в первый год отмены избыточного приема ЛС, актуальной является профилактика рецидива МИГБ. Для этого необходимо обучение пациентов правилам и ограничениям при использовании симптоматических ЛС для купирования ГБ. Важную роль играют обучающие программы в рамках школы ГБ, в ходе которых обсуждаются причины ГБ, правила приема, механизм действия симптоматических ЛС, профилактическая терапия, нелекарственные методы лечения, влияние образа жизни на развитие ГБ и др.

Учитывая личностные и поведенческие особенности пациентов с МИГБ, необходимо более детальное изучение их нейropsychологического статуса, эмоциональных и поведенческих расстройств, что позволит разработать стратифицированный подход к ведению таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dong Z, Di H, Dai W, et al. Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China. *PLoS One*. 2012;7(12):e50898. doi:10.1371/journal.pone.0050898. Epub 2012 Dec 11.
2. 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.
3. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res*. 2014 Jun 26;7:367-78. doi:10.2147/JPR.S46071. eCollection 2014.
4. Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, et al. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1506-10. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02221.x. Epub 2012 Jul 23.
5. Азимова ЮЭ, Табеева ГР. Головная боль, связанная с избыточным приемом лекарственных средств (абзусная головная боль). *Фарматека*. 2012;(6):10-5. [Azimova YuE, Tabeeva GR. Headache associated with excess intake of medicines. *Farmateka*. 2012;(6):10-5. (In Russ.).]
6. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):475-83.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).
8. Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658.
9. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010;14(10):1597-1611. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01755.x.
10. Cherubino DL, Gianluca C, Gaetano G, et al. GRIA3 (glutamate receptor, ionotropic, ampa 3) gene polymorphism influences cortical response to somatosensory stimulation in medication-overuse headache (MOH) patients. *The Journal of Headache and Pain* 2015, 16(Suppl 1):A49.
11. Radat F, Chanraud S, Di Scala G et al. Psychological and neuropsychological correlates of dependence-related behaviour in medication overuse headaches: a one year follow-up study. *J Headache Pain*. 2013 Jul 4;14:59. doi:10.1186/1129-2377-14-59.
12. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Sep;6(9):691-702.
13. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):284-94.
14. Bechara A, Dolan S, Denburg N, et al. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001;39(4):376-89.
15. Dolan RJ. The human amygdale and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 May 29;362(1481):787-99.
16. Go'mez-Beldarrain M, Carrasco M, Bilbao A, Garc'xa-Monco' JC, et al. Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse. *J Headache Pain*. 2011 Aug;12(4):459-66. doi:10.1007/s10194-011-0340-6. Epub 2011 Apr 17.
17. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:3-13.
18. Dom G, Sabbe B, Hulstijn W, et al. Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:209-20.
19. Behrendt S, Wittchen HU, Höfler M, et al. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend*. 2009 Jan 1;99(1-3):68-78. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.06.014. Epub 2008 Sep 2.
20. Наумова ГИ, Осипова ВВ. Лекарственно-индуцированная головная боль: тактика ведения пациента. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2011;(3):22-34. [Naumova GI, Osipova VV. Drug-induced headache: clinical management of the patient. *Nevrologiya i neirokhirurgiya v Belarusi*. 2011;(3):22-34. (In Russ.).]
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC; 1994. 355 p.
22. Полунина АГ, Брюн ЕА. Роль структурно-функциональных перестроек орбитофронт-

- тальной коры в развитии наркомании. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;(1):102-9. [Polunina AG, Brjun EA. The role of structural and functional rearrangements of orbitofrontal cortex in the development of narcomania. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S., Korsakova*. 2011;(1):102-9. (In Russ.)].
22. Каплан ГИ, Сэдок ДжБ. Клиническая психиатрия из синопсиса по психиатрии. Том 1. Москва: Медицина; 2002. С. 147-231. [Kaplan GI, Sedok DzhB. *Klinicheskaya psikiatriya iz sinopsisa po psikiatrii* [Clinical psychiatry from synopsis of psychiatry]. Vol.1. Moscow: Meditsina; 2002. P. 147-231.]
23. Martin CS, Chung T, Langenbucher JW. How should we revise diagnostic criteria for substance use disorders in the DSM-V? *J Abnorm Psychol*. 2008 Aug;117(3):561-75. doi:10.1037/0021-843X.117.3.561.
24. Ferrari A, Cicero AF, Bertolini A, et al. Need for analgesics/drugs of abuse: A comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ). *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):187-93.
25. Martins SS, Gorelick DA. Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Dec 1;119(1-2):28-36. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.05.010.
26. 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.
27. Bottiroli S, Galli F, Viana M, et al. Alexithymia and chronic migraine with medication overuse: what relationship? *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A150.
28. Giannini G, Rausa M, Cevoli S, et al. Anger expression in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A109.
29. Sahin HA, Turkell Y, Sahin EO, et al. Frontal executive functions in medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):C48.
30. Mongini F, Keller R, Deregibus A, et al. Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*. 2005 Jan 30;133(1):101-6. doi:10.1016/j.psychres.2003.12.028.
31. Chiapparini L, Grazi L, Ferraro S, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009 May;30 Suppl 1:S71-4. doi:10.1007/s10072-009-0077-z.
32. Cupini LM, Sarchielli P, Calabresi P. Medication overuse headache: neurobiological, behavioural and therapeutic aspects. *Pain*. 2010 Aug;150(2):222-4. doi:10.1016/j.pain.2010.05.003. Epub 2010 May 23.
33. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):1009-13.
34. Di Lorenzo C, Sances G, Di Lorenzo G, et al. The wolframin His611Arg polymorphism influences medication overuse headache. *Neurosci Lett*. 2007 Sep 13;424(3):179-84. Epub 2007 Aug 6.
35. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1079-91. doi:10.1093/brain/awg102.
36. Sansalone A, Costa A, Iannacchero R. Neuropsychological assessment in a case of medication-overuse headache associated with probable executive deficit. *The J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A154.
37. Westergaard M, Glü mer C, Holme HE, et al. Health risk behaviours in medication-overuse headache: results of a population-based study. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):B38.
38. Fuh JL, Wang SJ. Dependent behavior in patients with medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):73-9. doi:10.1007/s11916-011-0240-0.

Поступила 15.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.