

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oshepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Viasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

2024, том 16,
спецвыпуск №

1

Редактор спецвыпуска –
д.м.н., профессор Г.Р. Табеева

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,

перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2024;16(Прил. 1):1–80.

Подписано в печать 18.10.2024.

Отпечатано в типографии ООО «БИпринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 41239

https://www.pressa-ru.ru/cat/1/edition/y_e41239/

Л Е К Ц И Я

Табеева Г.Р., Харитонова А.А.

Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств 4

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Князева Я.А., Гилёв Д.В., Осипова В.В., Лебедева Е.Р.

**Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием
лекарственно-индуцированной головной боли 12**

Жмылёва П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В.

**Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью
(клинико-эпидемиологическое исследование в педиатрической практике) 19**

Головачева В.А., Головачева А.А., Таршилова А.Р., Осипова В.В.

**Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств
в реальной клинической практике 23**

Головачева В.А., Головачева А.А., Таршилова А.Р., Осипова В.В.

Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью 31

Климентова Д.А., Косивцова О.В., Сергеев А.В., Табеева Г.Р.

Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе 38

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

**Сравнительный анализ эффективности различных стратегий терапии
лекарственно-индуцированной головной боли:
открытое проспективное исследование 45**

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

**Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов
с лекарственно-индуцированной головной болью 52**

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

**Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени
с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее:
данные проспективного исследования 59**

Тлисова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н., Волель Б.А.

**Качество жизни пациентов при персонализированном подходе к терапии
хронической головной боли напряжения 66**

О Б З О Р

Табеева Г.Р.

Терапевтический потенциал напроксена при распространенных формах головной боли 72

C O N T E N T S

LECTURE

Tabeeva G.R., Kharitonova A.A.

Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs	4
--	----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Kniazeva Ia.A., Gilev D.V., Osipova V.V., Lebedeva E.R.

Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache	12
--	-----------

Zhmyleva P.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V.

Episodic syndromes associated with migraine (clinical and epidemiological study in pediatric practice)	19
---	-----------

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Tarshilova A.R., Osipova V.V.

Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice	23
---	-----------

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Tarshilova A.R., Osipova V.V.

Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine	31
---	-----------

Klimentova D.A., Kosivtsova O.V., Sergeev A.V., Tabeeva G.R.

Analysis of migraine characteristics in postmenopausal women	38
---	-----------

Sergeev A.V., Guzly E.A., Kovalchuk N.A., Sokolov E.A., Grigoriev G.V., Tabeeva G.R.

Comparative analysis of the efficacy of different treatment strategies in medication overuse headache: an open-label prospective trial	45
---	-----------

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

Clinical and psychoemotional characteristics of patients with medication overuse headache	52
--	-----------

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

Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study	59
--	-----------

Tlisova K.M., Petelin D.S., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

A personalized approach to the treatment of chronic tension-type headache: quality of life of patients	66
---	-----------

REVIEW

Tabeeva G.R.

Therapeutic potential of naproxen in common forms of headache	72
--	-----------

Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств



Табеева Г.Р., Харитоновна А.А.

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

Мигрень характеризуется приступами тяжелой головной боли с развитием сопровождающих симптомов. Среди них наиболее частыми являются тошнота и рвота, которые ограничивают прием пероральных лекарственных средств, снижая скорость наступления обезболивания и эффективность лечения в целом. Развитие гастростаза при мигрени рассматривают в качестве одной из важных причин задержки абсорбции и непостоянства эффектов пероральных триптанов. Быстрое действие триптанов в форме ородиспергируемых таблеток, эффективность купирования как боли, так и сопровождающих симптомов, а также удобство применения делают эту форму предпочтительной в качестве средства первого выбора для купирования приступов мигрени.

Ключевые слова: мигрень; купирование приступов; триптаны; ризатриптан; ородиспергируемые таблетки.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Харитоновна АА. Гастростаз при мигрени и эффективность противомигренозных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(Прил. 1):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11

Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs

Tabeeva G.R., Kharitonova A.A.

*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*

Migraine is characterized by severe headache attacks with the development of accompanying symptoms. Among the most common are nausea and vomiting, which limit the intake of oral medications and thus reduce the speed of onset of pain relief and the efficacy of treatment in general. The development of gastric stasis in migraine is considered to be one of the most important reasons for the delayed absorption and inconsistent effect of oral triptans. The rapid action of triptans in the form of orally dispersible tablets, efficacy in relieving pain and accompanying symptoms, and ease of administration make this form favorable as a first-line agent for the relief of migraine attacks.

Keywords: migraine; relief of attacks; triptans; rizatriptan; orally dispersible tablets.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kharitonova AA. Gastric stasis in migraine and the efficacy of antimigraine drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl. 1):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-4-11

Мигрень – тяжелое, инвалидизирующее расстройство, традиционно рассматриваемое в связи с характерной головной болью (ГБ) [1]. ГБ является не единственным симптомом, вызывающим дезадаптацию. Понимание мигрени исключительно как болевого феномена является упрощенным и, безусловно, ведет к ограничениям в поиске эффективных способов лечения. Изучение симптомов, не связанных с ГБ, помогло продемонстрировать их важную и одновременно самостоятельную роль в патофизиологии мигрени [2]. Современная концепция нейробиологии мигрени предполагает многоуровневое участие центральной и периферической нервной системы, что способствует более всестороннему пониманию происхождения множества сопутствующих симптомов как в иктальный, так и в интериктальный период заболевания [3].

Тошнота, рвота, фото-, фоно- и осмофобия являются каноническими симптомами мигрени [4], вызывающими наиболее тяжелое нарушение функционирования [5]. Не-

смотря на их частоту, они нередко остаются вне поля зрения врачей и недооцениваются пациентами. Так, опрос 207 пациентов специализированных клиник головной боли относительно представлений о мигрени и ее симптомах выявил, что менее трети из них считали, что аура и сопутствующие симптомы являются атрибутами мигрени [6].

Иктальная и интериктальная тошнота оказывает сильное влияние на качество жизни и экономические затраты [7, 8] и является вторым наиболее неприятным симптомом мигрени, о котором сообщают 28% пациентов, уступая только светобоязни [5]. До половины людей с эпизодической мигренью страдают от тошноты более чем в половине эпизодов ГБ, причем такие приступы сопровождаются большим количеством симптомов и большей тяжестью по сравнению с пациентами с мигренью без тошноты. Большинство из тех, кто сообщил о частой тошноте, имели повышенный риск развития хронической мигрени через 2 года наблюдения [9]. Феномен тошноты и рвоты при мигрени

имеет разнообразные формы манифестации. Хорошо известно, что существует клиничко-патофизиологическая связь между мигренью и синдромом циклической рвоты (СЦР), который характеризуется сходными сопутствующими симптомами и триггерами во время приступов [10]. Примечательно, что основу лечения СЦР составляют преимущественно методы лечения, также применяемые при мигрени [11]. Имеется также очевидная ассоциация между мигренью и синдромом укачивания, что обусловлено их патофизиологической общностью и объясняет тот факт, что около половины пациентов с мигренью страдают укачиванием, по сравнению с 20% пациентов с немигренозной ГБ [12]. Кроме того, у пациентов с «мигренозным головокружением» при тяжелой форме укачивания наблюдается улучшение состояния после приема ризатриптана [13].

В целом у 96% пациентов с мигренью выявляются разнообразные желудочно-кишечные симптомы [14], 73% пациентов с мигренью предъявляют жалобы на тошноту, а 29% — на рвоту [15]. Существует несколько возможных причин появления тошноты и рвоты в связи с ГБ при мигрени. Эти симптомы могут возникнуть из-за повышенной активации симпатической нервной системы, или они могут быть побочными эффектами анальгетиков (например, опиоидов), используемых для лечения ГБ; с другой стороны, тошнота и рвота могут быть связаны с сопутствующим нарушением моторики желудка [14]. Желудочный стаз является одним из желудочно-кишечных расстройств, которые часто сопровождают мигрень.

Клиническое значение гастростаза при мигрени

Желудочный стаз, также называемый гастропарезом или гастростазом (ГС), определяется как задержка опорожнения желудка при отсутствии механической непроходимости, а его клинические проявления включают тошноту, рвоту, вздутие живота и потерю массы тела [16]. Его распространенность в популяции составляет около 4% среди взрослого населения [16], 82% страдающих ГС — женщины, а средний возраст начала заболевания составляет 33,7 года [14]. По данным Рочестерского эпидемиологического проекта, частота возникновения ГС составила 9,8 случая для женщин и 2,4 случая для мужчин на 100 тыс. населения [17]. При этом наблюдается рост распространенности ГС. Так, анализ 8 млн случаев госпитализаций в период с 1995 по 2004 г. показал, что их количество в связи с ГС в качестве первичного диагноза увеличилось на 158%, а в качестве сопутствующего диагноза — на 136% по сравнению с увеличением числа всех случаев госпитализаций на 13% [18]. Из пяти заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изученных в качестве первичного диагноза (ГС, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язва желудка, гастрит, неспецифическая тошнота/рвота), для ГС была характерна самая длительная продолжительность пребывания в стационаре, и он занимал второе место по совокупным затратам [18].

Заболевания, поражающие кишечную нервную систему, часто приводят к патологической задержке опорожнения желудка, а длительная задержка приводит к ГС [19] — неспособности желудка выполнять свои механические функции хранения и эвакуации содержимого. Общие симптомы ГС включают тошноту (92%), рвоту (84%) и раннее чувство насыщения (60%) [19]. Другие частые симптомы —

постпрандиальная полнота и вздутие живота, боль в животе, которая часто возникает во время еды и ночью, и вздутие живота [19]. Симптомы могут быть постоянными или проявляться в виде эпизодических обострений.

ГС, как известно, ассоциирован с вегетативной дисфункцией [20] и отражает признаки повышения активности симпатической и/или снижения активности парасимпатической вегетативной нервной системы (ВНС) [14]. Роль ВНС при болевых синдромах, таких как мигрень, тригеминальные вегетативные цефалгии, невралгия тройничного нерва, повреждения периферических нервов, невропатии мелких волокон, миофасциальный болевой синдром, фибромиалгия и др., хорошо известна [21]. При мигрени симптомы вегетативной дисфункции часто наблюдаются как во время приступа мигрени, так и в межприступном периоде [21]. Большинство исследований демонстрируют симпатические нарушения с меньшей степенью участия парасимпатических влияний [22]. Выявлены три основные тенденции: 1) мигрень с аурой в целом сопровождается более выраженной вегетативной дисфункцией, чем мигрень без ауры; 2) симпатическая недостаточность встречается чаще, чем парасимпатическая; 3) симпатическая недостаточность распространена в межприступном периоде с увеличением ее реактивности во время иктального периода, что указывает на гиперчувствительность адренорецепторов [23].

Исследования моторной функции желудка при мигрени, проведенные за последние 40 лет, демонстрируют, что у этих пациентов может наблюдаться задержка опорожнения желудка [24, 25]. Желудочный стаз и рвота во время приступа мигрени могут осложнить ее лечение, вызывая задержку или непоследовательное всасывание анальгетиков [26]. Первоначальные доказательства связи между мигренью и ГС были получены в исследованиях по оценке фармакокинетики препаратов, используемых для лечения мигрени [27–29]. Результаты показывают, что скорость всасывания лекарств обычно ниже во время приступов мигрени, чем в интериктальный период, и в целом у больных с мигренью, по сравнению с лицами, не страдающими мигренью [28]. Кроме того, скорость всасывания лекарств от мигрени может быть увеличена за счет приема метоклопрамида, который облегчает опорожнение желудка [30].

Косвенные доказательства нарушения опорожнения желудка в этих фармакокинетических исследованиях дополняются прямыми доказательствами нарушения опорожнения желудка, измеренными с помощью скинтиграфии желудка [24, 29]. Интересно, что эти исследования позволяют предположить, что желудочный стаз может возникать как во время приступа мигрени, так и в межприступном периоде. В одном исследовании скинтиграфия опорожнения желудка с использованием стандартного приема пищи была проведена у пациентов с мигренью как во время приступа мигрени, так и в интериктальном периоде, а также в контрольной группе, включающей пациентов соответствующего возраста и пола [24]. Среди всех больных с мигренью 78% пациентов в иктальном и 80% в интериктальном периоде имели очевидные признаки ГС. Желудочный стаз был менее выражен во время приступа мигрени (149,9 мин) по сравнению с межприступным периодом (188,8 мин), что значительно отличалось от данных в контрольной группе пациентов без мигрени (111,8 мин) [24]. Сходные данные продемонстрированы и в других исследованиях [29, 31].

Патофизиология гастростаза

Нормальная моторика ЖКТ зависит от нервно-мышечной координации внешней иннервации, тормозных и возбуждающих компонентов энтерической нервной системы, интерстициальных клеток Кахаля, фибробластоподобных клеток и гладких мышц желудка. Регионарные нарушения моторики дна, тела, антрального отдела желудка, привратника и проксимального отдела тонкой кишки могут привести к задержке опорожнения желудка [16]. Вегетативная иннервация желудка важна для аккомодации и, возможно, пилорического растяжения. Опорожнение желудка опосредовано ВНС, которая регулирует функционирование различных его отделов: аккомодацию фундального отдела, сокращение антрального отдела и расслабление привратника [25].

Патофизиология ГС полностью не выяснена, но, по-видимому, включает нарушения функционирования всех трех элементов (ВНС, гладкомышечных клеток, кишечных нейронов). Гистологические исследования демонстрируют дефекты морфологии кишечных нейронов, гладкомышечных клеток и интерстициальных клеток Кахаля, а также повышенную концентрацию воспалительных клеток в ткани желудка [25, 32]. Демиелинизирующие процессы в стволе головного мозга, поражающие, например, ядра блуждающего нерва, могут привести к развитию ГС [16]. У лиц с ГС описаны нарушения функционирования как тормозных (нейрональная синтаза оксида азота, nNOS; vasoактивный интестинальный пептид, VIP), так и возбуждающих (ацетилхолин, Ach; субстанция P) компонентов ВНС [33]. Было показано, что силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), в высоких дозах подавляет транзит содержимого через желудок в кишечник и этот эффект блокируется L-NAME, неселективным ингибитором NOS, и метиленовым синим, ингибитором гуанилатциклазы [34].

В течение последних 80 лет неоднократно сообщалось о выявлении при исследовании желудка с использованием бария признаков желудочного стаза у пациентов с мигренью во время приступа ГБ, что привело к предположению о возможной связи этого явления с пролонгацией мигренозной атаки [35]. С другой стороны, этот феномен объясняет связь сильной ГБ с сопутствующими симптомами тошноты и рвоты [4].

Взаимоотношение между мигренью и ГС изучалась в нескольких исследованиях [24, 29, 31]. R. Boyle и соавт. [31] продемонстрировали корреляцию между тяжестью мигрени и задержкой опорожнения желудка, измеренного методом эпигастрального импеданса. При легкой боли время полупорожнения значимо ($p < 0,01$) задерживалось, но менее чем на 30 мин, по сравнению с нормальным временем опорожнения желудка в период отсутствия ГБ. Однако в межприступный период время полупорожнения желудка задерживалось более чем на 30 мин ($p < 0,01$) [31]. Сходные данные получены и в других исследованиях спонтанных и зрительно индуцированных приступов мигрени [24, 29, 30]. Эти результаты позволяют предположить, что ГС при мигрени имеет клиническое значение как во время, так и вне приступа, в отличие от ранее существовавшего предположения, что ГС возникает только во время приступа ГБ [30, 36]. В четырех исследованиях опорожнение желудка было нарушено во время приступов мигрени, что было измерено с помощью трех различных прямых методов оценки

опорожнения желудка [24, 29, 31, 37]. В двух исследованиях S.K. Auqora и соавт. [24, 29] было обнаружено снижение опорожнения желудка вне приступов мигрени, причем в этих исследованиях были исключены пациенты с наличием любого состояния, влияющего на моторику желудка (например, диабет, заболевания щитовидной железы, операции на желудке, анорексия, психические расстройства и травмы головы).

Еще одна серия доказательств ассоциации мигрени и ГС связана с исследованиями пациентов с СЦР. Известно, что в происхождении рекуррентных рвот у этих пациентов основная роль отводится дисфункции ВНС с возможным развитием ГС [38]. Было продемонстрировано, что использование электростимуляции желудка для терапии ГС оказывает терапевтический эффект при резистентных случаях СЦР [39]. S.J. Christensen и соавт. [40] проанализировали связь между СЦР и мигренью у пациентов с ГС и показали значимую ($p = 0,02$) разницу в распространенности мигренозной ГБ в группе с симптомами рекуррентных рвот по сравнению с группой без таких симптомов (47,4% против 20,7%).

Рассмотрение возможных механизмов ассоциации мигрени и ГС предполагает, прежде всего, участие дисфункции ВНС, поскольку ее роль при мигрени и ГС является неоспоримой [22]. У больных с мигренью наблюдается задержка опорожнения желудка во время и вне приступа; это позволяет предположить, что нарушения моторики желудка при мигрени не ограничиваются пределами острого приступа, а скорее являются отражением ее патофизиологии. С другой стороны, ГС может осложнить и лечение мигрени. Более того, для лечения мигрени, особенно у пациентов с коморбидным ГС, были разработаны трансдермальные, инъекционные и другие пероральные формы препаратов против мигрени, минуя ЖКТ. Это направление приобретает самостоятельное значение в разработке стратегий лечения мигрени.

Влияние гастростаза на абсорбцию пероральных противомигренозных средств

Известно, что скорость опорожнения желудка влияет на скорость и эффективность всасывания пероральных лекарственных средств (ЛС), а вариации скорости опорожнения желудка влияют на постоянство их терапевтического эффекта [41]. Ранние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что пациенты с мигренью усваивают пероральные формы ЛС от ГБ менее эффективно, чем пациенты с немигренозной ГБ [30, 36, 42]. В 1974 г. G.N. Volans [42] измерил скорость и эффективность всасывания шипучего аспирина во время приступа мигрени и в межприступный период: у 19 из 42 пациентов с мигренью наблюдалась задержка всасывания аспирина во время приступа мигрени. Аналогичные наблюдения были сделаны в отношении толфенамовой кислоты [30]. Всасывание препарата было значительно задержано во время фазы ГБ по сравнению с межприступным периодом (T_{max} 2,86 ч против 1,69 ч; $p < 0,05$). Кроме того, абсорбция, измеряемая по площади под кривой (AUC; 0–2 ч), была значительно ниже в период ГБ (2,00) по сравнению с периодом без ГБ (4,07) [31]. R.A. Tokola и P.J. Neuvonen [36] также исследовали абсорбцию перорального парацетамола у девяти пациентов в разные фазы мигрени. Пиковая концентрация парацетамола в сыво-

ротке была ниже во время приступа ГБ [28]. AUC (0–2 ч), AUC (0–4 ч) и AUC (0–6 ч) значительно снижались во время приступов мигрени (17; 14 и 12% соответственно) [36].

В семи исследованиях, включавших 112 приступов мигрени, в основном при приеме анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), используемых при лечении приступов мигрени, ранняя абсорбция этих препаратов уменьшалась во время ГБ по сравнению с абсорбцией между приступами у этих пациентов. Также при довольно высокой дозе золмитриптана (10 мг) ранняя абсорбция снижалась во время приступа мигрени [28]. В четырех других исследованиях [43–46] суматриптан в дозах 50, 85 и 100 мг, ризатриптан в дозе 5 мг или тиапрофеновая кислота в дозе 300 мг назначались в 141 приступе мигрени. Ранняя абсорбция во время приступов была такой же, как и при приеме анальгетиков вне приступа ГБ. При пероральном применении суматриптана в дозе 25 мг T_{max} удлинялось во время приступов мигрени, но C_{max} не менялась [43]. Таким образом, следует отметить, что всасывание некоторых препаратов, главным образом НПВП, во время приступов мигрени в некоторой степени задерживается, но это не относится ко всем препаратам. Так, два наиболее часто используемых в настоящее время триптана, суматриптан и ризатриптан, имеют нормальную абсорбцию во время приступов мигрени. Эти результаты свидетельствовали о нарушении абсорбции пероральных ЛС лишь во время приступа мигрени. Однако более поздние исследования поставили под сомнение эти представления.

Несмотря на высокую в целом эффективность триптанов в купировании приступов мигрени, после перорального приема их концентрация в плазме чрезвычайно широко варьирует от пациента к пациенту. Это изменение может быть связано с различиями в скорости опорожнения желудка у больных мигренью и возможным развитием ГС у многих пациентов [27]. L.L. Thomsen и соавт. [28] выявили, что во время приступа мигрени золмитриптан всасывался медленнее по сравнению с межприступным периодом. Однако два крупных исследования не смогли доказать влияние приступов мигрени на всасывание двух триптанов – суматриптана [46] и ризатриптана [44].

При приеме напроксена в дозе 500 мг наблюдалась небольшая, но значимая задержка T_{max} (2,9 ч против 1,9 ч), но не выявлено влияния на C_{max} или площадь под кривой (AUC) [47]. Напротив, такая отсроченная абсорбция во время приступов мигрени не была показана в аналогичных фармакокинетических исследованиях для суматриптана в дозах 50 мг (n=47) и 100 мг (n=49) [43]. Также при сочетании с напроксеном 500 мг абсорбция суматриптана 85 мг не менялась во время приступов мигрени (n=17) [45], как и абсорбция ризатриптана 5 мг (n=18) [44] и тиапрофеновой кислоты 300 мг (n=10) [46].

Экспериментальные данные показали, что эффективность триптанов при лечении мигрени повышается, если использовать их в сочетании с гастрокинетическими препаратами [48, 49]. Например, при применении сочетания ризатриптана с тримебутином 30 из 64 приступов мигрени (46,8%) полностью разрешились через 1 ч после приема этой комбинации по сравнению с восемью приступами (12,5%) при лечении только ризатриптаном (p<0,01). Комбинация была более эффективной, чем монотерапия ризатриптаном также через 2 ч (73,4% против 31,2%; p<0,001)

и через 4 ч после приема ЛС (79,7% против 31,2%; p<0,001) [50]. Внутримышечное применение метоклопрамида в дозе 10 мг нивелирует нарушение всасывания шипучего аспирина [42], тогда как при внутримышечном введении тиэтилперазина 10 мг этого не наблюдается [51]. Ректальное применение метоклопрамида в дозе 20 мг может корректировать нарушение всасывания пероральной формы толфенаминовой кислоты [30].

Сравнительные исследования возможных преимуществ комбинаций противомигренозных средств с антиэметиками несут противоречивый характер [52–55]. Эти наблюдения демонстрируют необходимость изучения новых лекарственных форм известных ЛС для улучшения их абсорбции [56].

Формы доставки лекарственных средств для улучшения ответа на терапию приступов мигрени

На протяжении более чем 30 лет стандартом лечения острого приступа являются агонисты рецепторов 5-гидроксиทริปтамина 1B/1D (5-НТ_{1B/D}), называемые триптанами, и НПВП, которые представляют собой категорию препаратов первой линии [57]. Новые классы ЛС для купирования мигренозной боли (гепанты и дитаны) представляют собой таргетные препараты, преимущественно их использования, однако, требует более детальных исследований и длительного наблюдения [58, 59]. Хотя триптаны считаются отличным средством лечения, они имеют ряд недостатков в отношении как эффективности, так и профиля безопасности [60, 61]. В систематическом обзоре и метаанализе 35 исследований продемонстрировано, что удовлетворенность пациентов средствами для купирования ГБ при мигрени остается на низком уровне [62]. Неудовлетворительная эффективность триптанов ассоциирована с более тяжелым бременем заболевания [63]. Только около 30% пациентов полностью избавляются от боли через 2 ч после лечения [60]; в 30–40% случаев наблюдается рецидив симптомов даже при эффективном купировании боли [64]. Следует учитывать некоторые противопоказания или меры предосторожности из-за их сосудосуживающего 5-НТ_{1B}-опосредованного эффекта. Триптаны следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, они противопоказаны пациентам с установленными цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями [57].

Существует несколько стратегий, направленных на повышение эффективности купирования приступов триптанами. Пациентам с недостаточной реакцией и/или переносимостью одного триптана может быть полезен переход на другой триптан. В этих случаях примерно у 25–50% пациентов наблюдается облегчение боли через 2 ч при приеме другого триптана [65, 66]. Другим подходом является раннее использование триптана при первых признаках боли. При раннем назначении пероральных триптанов показатели исчезновения и облегчения боли через 2 ч более высокие [65, 66]. В некоторых исследованиях продемонстрирована польза от применения более высокой дозы (суматриптан 100 мг) или непероральной формы введения – суматриптан быстрого высвобождения, суматриптан подкожный, ородиспергируемые таблетки (ОДТ) ризатриптана [67, 68]. В некоторых случаях эффективность купирования боли мо-

жет быть достигнута при комбинировании НПВП и триптана, поэтому данный подход является общепризнанной стратегией при недостаточной эффективности монотерапии триптаном [68].

В оценке эффективности противомигренозных средств одним из наиболее трудных вопросов является расхождение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, т. е. отсроченный максимальный эффект препарата (E_{\max}) по сравнению с временем его максимальной концентрации в плазме (T_{\max}). В настоящее время основным параметром эффективности в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) пероральных препаратов для лечения мигрени является процент пациентов, у которых наступает полное обезболивание через 2 ч после приема препарата [69]. Этот параметр считается оптимальным по двум причинам: во-первых, триптаны всасываются относительно быстро, а T_{\max} колеблется от 1 ч для ризатриптана 10 мг до 3 ч для фроватриптана 2,5 мг; во-вторых, через 2 ч в РКИ разрешается принимать препараты дополнительного обезболивания [69]. В исследованиях систематически отмечается, что для некоторых триптанов (наратриптан, суматриптан, элетриптан) наблюдается отставленность E_{\max} до 4 ч. P. Tfelt-Hansen и K. Messlinger [70] провели анализ данных РКИ эффективности антимигренозных средств с точки зрения соответствия времени терапевтического эффекта времени достижения максимального эффекта. Задержка E_{\max} терапевтического эффекта варьировала от 1–2 ч для золмитриптана 5 мг до 7 ч для напроксена 500 мг. Увеличение времени наступления эффекта от 2 до 4 ч наблюдалось для элетриптана 40 мг, фроватриптана 2,5 мг и ласмидитана 200 мг, а для ризатриптана 10 мг ($T_{\max} = 1$ ч) – от 1 до 2 ч. Это подтверждает данные о задержке эффекта пероральных антимигренозных препаратов [70].

Клинически рассогласование между фармакокинетикой и фармакодинамикой противомигренозных средств может выражаться в индивидуальной чувствительности пациентов к различным представителям внутри одного класса ЛС, например триптанов, а также в различных эффектах разных форм доставки одного и того же препарата.

Выбор подходящего способа доставки лекарства имеет ключевое значение в определении стратегии лечения мигрени и зависит от характеристик приступов у отдельных пациентов (интенсивности, скорости прогрессирования боли, выраженности сопутствующих симптомов), а также предполагает учет простоты введения и предпочтений пациента [67]. Для ЛС, используемых с целью купирования мигренозных атак, существует пять способов доставки: парентеральный (внутривенный, внутримышечный или подкожный), интраназальный, ректальный, сублингвальный или пероральный [56]. Пациенты обычно предпочитают пероральный путь введения, но у многих лиц, страдающих мигренью, возникают тошнота и рвота, и им необходимо принимать лекарства внутрь. Скорость начала действия ЛС может быть ведущим фактором при выборе наилучшего пути введения или состава для конкретного пациента. Удобство, простота применения могут способствовать более раннему лечению ГБ. По данным R.V. Lipton и соавт. [71], 83% пациентов считают, что быстрое наступление облегчения боли является приоритетной характеристикой ЛС.

Низкая биодоступность при пероральном приеме является недостатком некоторых препаратов, специфичных

для лечения мигрени (например, эрготамина, суматриптана). Новые триптаны более липофильны и имеют лучшую биодоступность. Платебоконтролируемое исследование ризатриптана при множественных приступах мигрени продемонстрировало высокую стабильность дозы 10 мг (86% пациентов ответили в двух из трех атак, 60% отреагировали на все три атаки) [72]. Это можно объяснить как его биодоступностью (45%), так и относительными липофильными свойствами по сравнению с суматриптаном [72]. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{\max}) может коррелировать с началом действия. Более короткое T_{\max} , вероятно, приведет к более раннему началу действия [72]. Например, T_{\max} для таблеток ризатриптана составляет от 1 до 1,5 ч, и его действие начинается относительно быстро, однако прием с пищей замедляет достижение пиковой концентрации на 1 ч.

Ризатриптан доступен как в виде таблеток для перорального применения, так и в виде ОДТ, которые могут быть оптимальной альтернативой для пациентов, которым трудно глотать таблетки или жидкость либо которые испытывают тошноту и рвоту во время приступов, а также для ситуаций, когда жидкость недоступна, необходим незаметный прием препарата или во время путешествий [57, 73].

В крупном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в параллельных группах изучались эффективность и безопасность перорально распадающейся формы ризатриптана у 634 пациентов в 19 центрах [74]. Ризатриптан в дозах 5 и 10 мг превосходил плацебо (ПЛ) в снижении ГБ: частота ответа была значительно выше, чем у ПЛ, начиная с 30-й минуты приема 10 мг ризатриптана (21,6% против 11,2%; $p=0,008$) и с 60-й минуты после приема 5 мг (39,8% против 21,2%; $p<0,001$). Частота ответа через 2 ч была значимо выше при приеме ризатриптана 10 мг (74,1%) и 5 мг (58,6%), чем при приеме ПЛ (27,9%). Частота отсутствия боли была также статистически значимо выше, чем у ПЛ, начиная с 30-й минуты при применении ризатриптана 10 мг (4,3% против 0,0% соответственно; $p<0,001$) и начиная с 90-й минуты при приеме ризатриптана 5 мг (18,2% против 6,1% соответственно; $p<0,001$). Что касается сопутствующих симптомов, то применение 10 мг ризатриптана было более эффективно в облегчении тошноты по сравнению с ризатриптаном 5 мг и ПЛ (45,5; 27,1 и 26,1% соответственно; $p<0,01$) [74]. Меньшему числу пациентов, принимавших ризатриптан (5 или 10 мг), требовались дополнительные анальгетики / противорвотные средства или вторая доза исследуемого препарата (64 и 60% соответственно) по сравнению с ПЛ. При этом профиль нежелательных явлений был аналогичен тому, который наблюдался при приеме обычных таблеток [74].

R. Cady и соавт. [75] сообщили о результатах 6-месячного открытого исследования эффективности ОДТ ризатриптана в дозах 5 мг ($n=181$) и 10 мг ($n=191$) по сравнению со стандартным лечением (простые анальгетики, НПВП, противорвотные средства или триптаны; $n=86$). Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали облегчение боли через 2 ч, было значительно выше при приеме ОДТ ризатриптана 10 мг (82%) по сравнению как с дозой 5 мг ризатриптана (72%; $p<0,001$), так и со стандартной терапией (73%; $p=0,004$). Среднее число приступов, во время которых пациенты испытывали отсутствие боли в течение 2 ч, также было значительно выше при приеме ОДТ ри-

затриптана 10 мг (46%) по сравнению как с дозой 5 мг (25%; $p < 0,001$), так и с группой стандартной терапии (30%; $p = 0,011$) [75].

Ризатриптан в форме ОДТ (Капориза) является полезной альтернативой обычным пероральным таблеткам для пациентов, которые испытывают трудности с глотанием таблеток, или для тех, у кого тошнота/рвота препятствует применению таблеток. Таблетки, распадающиеся перорально, быстро завоевали признание в качестве важной системы доставки лекарств. Эта новая лекарственная форма быстро (в течение нескольких секунд) растворяется на языке и не требует запивания водой или жевания, что одновременно позволяет обеспечить лучшую переносимость и удобство для пациентов.

Заключение

Тяжесть приступов мигрени определяется не только интенсивной ГБ, но и в значительной степени разнообразными неболевыми проявлениями заболевания. Среди наиболее дезадаптирующих симптомов пациенты часто сообщают о таких симптомах, как тошнота, рвота, фото- и фонофобия, которые считаются каноническими проявлениями мигрени и нередко требуют самостоятельного лечения. Эти симптомы обусловлены нарушением функционирования ВНС, с чем связывают происхождение разнообразных автономных симптомов при мигрени.

Стандартом купирования приступов мигрени является использование специфических средств, среди которых

лидирующее место занимают агонисты 5-НТ-рецепторов, триптаны. Несмотря на их высокую клиническую эффективность, в реальной клинической практике лишь треть пациентов полностью избавляются от боли через 2 ч после применения ЛС. Исследования последних лет наглядно демонстрируют связь непостоянства эффектов противомигренозных средств с наличием феномена ГС у пациентов с мигренью, который верифицируется как в приступном, так и межприступном периоде заболевания. Нарушение опорожнения желудка часто приводит к задержке абсорбции пероральных ЛС, что подтверждается фармакокинетическими исследованиями. Это обуславливает необходимость частого использования антиэметиков у этих пациентов. С другой стороны, выбор подходящего способа доставки ЛС может иметь ключевое значение в повышении эффективности купирования приступов мигрени, особенно у пациентов с высокой интенсивностью и быстрым развитием боли, частыми симптомами тошноты и рвоты.

Применение ризатриптана в форме ОДТ (Капориза) может быть оптимальной стратегией, позволяющей повысить скорость наступления обезболивания и купирования сопровождающих симптомов тошноты. Таблетки, распадающиеся во рту, мгновенно растворяются в слюне, не требуют запивания водой. Поэтому данная лекарственная форма является предпочтительной для пациентов, учитывая быстрое начало действия, удобство применения в любых условиях и высокую эффективность в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Willis T, Pordage S. Two Discourses Concerning the Soul of Brutes, Which Is That of the Vital and Sensitive of Man: The First Is Physiological, Shewing the Nature, Parts, Powers, and Affections of the Same; and the Other Is Pathological, Which Unfolds the Diseases which Affect It and Its Primary Seat, to Wit, the Brain and Nervous Stock, and Treats of Their Cures: With Copper Cuts; Thomas Dring, Ch. Harper and John Leigh. London, UK; 1683. doi: 10.1037/11794-000
- Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and Therapy of Associated Features of Migraine. *Cells*. 2022 Sep 5;11(17):2767. doi: 10.3390/cells11172767
- Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651-71. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008
- 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
- Munjal S, Singh P, Reed ML, et al. Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache*. 2020 Feb;60(2):416-29. doi: 10.1111/head.13708. Epub 2019 Dec 14.
- Kim BK, Chu MK, Yu SJ, et al. Burden of migraine and unmet needs from the patients' perspective: a survey across 11 specialized headache clinics in Korea. *J Headache Pain*. 2021 May 24;22(1):45. doi: 10.1186/s10194-021-01250-6
- Lipton RB, Buse DC, Saiers J, et al. Healthcare resource utilization and direct costs associated with frequent nausea in episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *J Med Econ*. 2013;16(4):490-9. doi: 10.3111/13696998.2013.770748
- Gajria K, Lee LK, Flores NM, et al. Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. *J Pain Res*. 2017 Mar 24;10:689-98. doi: 10.2147/JPR.S124683
- Lipton RB, Buse DC, Saiers J, et al. Frequency and burden of headache-related nausea: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013 Jan;53(1):93-103. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02292.x. Epub 2012 Nov 13.
- Kovacic K, Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: A narrative review and guide to management. *Headache*. 2021 Feb;61(2):231-43. doi: 10.1111/head.14073. Epub 2021 Feb 23.
- Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jun;31(Suppl 2):e13604. doi: 10.1111/nmo.13604
- Abouzari M, Cheung D, Pham T, et al. The Relationship Between Vestibular Migraine and Motion Sickness Susceptibility. *Otol Neurotol*. 2020 Sep;41(8):1116-21. doi: 10.1097/MAO.0000000000002705
- Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006 Jan;12(1):P11-7. Epub 2005 Dec 19.
- Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, et al. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 2013 Apr;33(6):408-15. doi: 10.1177/0333102412473371
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):646-57. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
- Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 7;15(1):25-37. doi: 10.3748/wjg.15.25

17. Jung HK, Choung RS, Locke GR III, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136:1225-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
18. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995–2004. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):313-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01658.x. Epub 2007 Nov 28.
19. Parkman HP. Migraine and gastroparesis from a gastroenterologist's perspective. *Headache*. 2013 Jun;53 Suppl 1:4-10. doi: 10.1111/head.12112
20. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*. 2004 Jan;44(1):53-64. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04011.x
21. Arslan D, Ünal Cevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri*. 2022 Jul;34(3):155-65. doi: 10.14744/agri.2021.43078
22. Arca KN, Cai J, Wang F, et al. Migraine and Gastroparesis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Dec;22(12):813-21. doi: 10.1007/s11910-022-01241-3
23. Miglis MG. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):19. doi: 10.1007/s11916-018-0671-y
24. Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, et al. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache*. 2006 Jan;46(1):57-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00311.x
25. Tang DM, Friedenberk FK. Gastroparesis: Approach, diagnostic evaluation, and management. *Dis Mon*. 2011;57:74-101. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.12.007
26. Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine: The clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010; 24:929-40 doi: 10.2165/11317540-000000000-00000
27. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri E. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment. *J Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):5-12. doi: 10.1007/s10194-010-0258-4
28. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, et al. 311C90 (Zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine-1D agonist: a comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia*. 1996 Jun;16(4):270-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604270.x
29. Aurora S, Kori S, Barrodale P, et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache*. 2007 Nov-Dec;47(10):1443-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00922.x
30. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:67-75. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05001.x
31. Boyle R, Behan PO, Sutton JA. A correlation between severity of migraine and delayed gastric emptying measured by an epigastric impedance method. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:405-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03791.x
32. Hasler WL. Gastroparesis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:438-53. doi: 10.1038/nrgastro.2011.116
33. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2238-50. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318712
34. Patil CS, Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. Inhibitory effect of sildenafil on gastrointestinal smooth muscle: role of NO-cGMP transduction pathway. *Indian J Exp Biol*. 2005 Feb;43(2):167-71.
35. Kaufman J, Levine I. Acute gastric dilatation of stomach during attack of migraine. *Radiology*. 1936;27:301-5.
36. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effect of migraine attacks on paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:867-71. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02557.x
37. Yalcin H, Okuyucu EE, Ucar E, et al. Changes in liquid emptying in migraine patients: diagnosed with liquid phase gastric emptying scintigraphy. *Intern Med J*. 2012 Apr;42(4):455-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02741.x
38. Ladabaum U, Hasler WL. Novel approaches to the treatment of nausea and vomiting. *Dig Dis*. 1999;17(3):125-32. doi: 10.1159/000016917
39. Soffer E, Abell T, Lin Z, et al. Review article: Gastric electrical stimulation for gastroparesis – physiological foundations, technical aspects and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:681-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04082.x
40. Christensen CJ, Johnson WD, Abell TL. Patients with cyclic vomiting pattern and diabetic gastropathy have more migraines, abnormal electrogastrograms, and gastric emptying. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1076-81. doi: 10.1080/00365520802085411
41. Nyholm D, Lennernäs H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:193-203. doi: 10.1517/17425255.4.2.193
42. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J*. 1974;4:265-8. doi: 10.1136/bmj.4.5939.265
43. Sramek JJ, Hussey EK, Clements B, et al. Oral sumatriptan pharmacokinetics in the migraine state. *Clin Drug Invest*. 1999;17:137-44.
44. Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*. 1999;39:264-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3904264.x
45. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010;50:357-73 doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01606.x
46. Pini CA, Bertolotti M, Bergonzani G. Pharmacokinetics of tiaprofenic acid after oral administration in fasting patients during and between migraine attacks. *Headache*. 1990;30:672-5. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3010672.x
47. Pini CA, Bertolotti M, Trenti T. Disposition of naproxen after oral administration during and between migraine attacks. *Headache*. 1993;33:181-94. doi: 10.1111/j.1526-4610.1993.hed33040191.x
48. Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 [Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 (In Russ.)].
49. Жмылёва ПВ, Табеева ГР. Мигрень и ее эквиваленты детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17 [Zhmyleva PV, Tabeeva GR. Migraine and its childhood equivalents. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17 (In Russ.)].
50. Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2006;26:871-4. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01136.x
51. Wainscott G, Kaspi T, Volans GN. The influence of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3:1015-21. doi: 10.1111/j.1365-2125.1976.tb00351.x
52. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: A double-blind study. *Cephalalgia*. 1984;4:107-11. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0402107.x
53. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1984;4:253-63. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0404253.x
54. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993;13:124-7. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1302124.x
55. Evers S, Afra S, Frese A. EFNS guideline on drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x

56. Worthington I. Delivery systems for acute migraine medications. *Can Fam Physician*. 2001;47:322-9.
57. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
58. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
59. Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P. Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Adv Ther*. 2024;41:1-13. doi: 10.1007/s12325-023-02650-7
60. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, et al. European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020;21(1):76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5
61. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 [Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].
62. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020;37:4765-96. doi: 10.1007/s12325-020-01494-9
63. Lombard L, Farrar M, Ye W. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J Headache Pain*. 2020;21(1):41. doi: 10.1186/s10194-020-01110-9
64. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43:376-88. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03073.x
65. Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. *Cephalalgia*. 2011;31(7):786-96. doi: 10.1177/0333102410390399
66. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache*. 2000;40(6):464-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00069.x
67. Табеева ГР, Косивцова ОВ. Современные стратегии лечения приступа мигрени и возможности дифференцированного подхода. *Медицинский Совет*. 2023;(21):54-62. doi: 10.21518/ms2023-425 [Tabeeva GR, Kosivtsova OV. Modern strategies for the treatment of migraine attacks and the possibility of a differentiated approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(21):54-62. doi: 10.21518/ms2023-425 (In Russ.)].
68. Lombard L, Schroeder K, Nichols R, et al. Characteristics, treatment patterns, and health-care resource utilization in patients with migraine who initiated a triptan. *Headache*. 2018;58(S2):182-3. doi: 10.1111/head.13835
69. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020 Sep;40(10):1026-44. doi: 10.1177/0333102420941839
70. Tfelt-Hansen P, Messlinger K. Why is the therapeutic effect of acute antimigraine drugs delayed? A review of controlled trials and hypotheses about the delay of effect. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2487-98. doi: 10.1111/bcp.14090
71. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999;39(Suppl 2):S20-6.
72. Salonen R, Scott A. Triptans: do they differ? *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:133-9. doi: 10.1007/s11916-002-0009-6
73. Kuchekar BS, Badhan AC, Mahajan HS. Mouth dissolving tablets: A novel drug delivery system. *Pharma Times*. 2003;35:7-9.
74. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1999;19:525-30. doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.019005525.x
75. Cady R, Visser WH, Ahrens SP, et al. Long-term efficacy or rizatriptan orally disintegrating tablets for treating intermittent migraine attacks [abstract]. *Headache*. 2000;40(5):400.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2024/08.08.2024/09.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the author, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Харитоновна А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4678-3349>

Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли



Князева Я.А.^{1,2}, Гилёв Д.В.³, Осипова В.В.^{4,5}, Лебедева Е.Р.^{1,2}

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ²ООО «Международный медицинский центр Европа—Азия», Екатеринбург; ³кафедра экономики Института экономики и управления ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург; ⁴ООО «Университетская клиника», Москва; ⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ³Россия, 620062, Екатеринбург, ул. Мира, 19; ⁴Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ⁵Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Цель исследования — провести сравнительный анализ факторов, ассоциированных с развитием лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), с учетом демографических характеристик пациентов и коморбидной патологии.

Материал и методы. Проспективное исследование проведено на базе Международного медицинского центра «Европа—Азия». Основную группу составили пациенты с первичной головной болью (ГБ) в возрасте 18 лет и старше, имеющие ЛИГБ, контрольную группу — сопоставимые по полу и возрасту пациенты с первичной ГБ без ЛИГБ. С пациентами проведено полуструктурированное интервью, а также по показаниям дополнительные исследования, включая МРТ головного мозга. В исследование включен 171 пациент с ЛИГБ (средний возраст — 43,3 года, 82% — женщины) и 173 пациента без ЛИГБ (средний возраст — 41,4 года, 75% — женщины).

Результаты. Хроническая мигрень превалировала в группе ЛИГБ (53 и 16% соответственно; $p < 0,001$; ОШ 5,9; 95% ДИ 3,6–9,8). Треть пациентов в обеих группах имели хроническую головную боль напряжения (ГБН). Эпизодическая мигрень и эпизодическая ГБН превалировали у пациентов без ЛИГБ ($p < 0,001$). Пациенты в группе с ЛИГБ были чаще разведены (11,7 и 2,9% соответственно; $p = 0,002$; ОШ 4,5; 95% ДИ 1,6–12,2). Большинство пациентов (76%) в обеих группах были работающими, имели высшее образование (65% с ЛИГБ и 74% без ЛИГБ) и состояли в браке (63% с ЛИГБ и 72% без ЛИГБ). При анализе более 20 коморбидных нозологий выявлено, что с развитием ЛИГБ наиболее часто ассоциировались три фактора: хроническая инсомния (60,2 и 47,4% соответственно; $p = 0,02$; ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6), синдром беспокойных ног (37,4 и 22% соответственно; $p = 0,002$; ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3–3,4) и субъективные когнитивные нарушения (76 и 53,2% соответственно; $p < 0,001$; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,8–4,8).

Заключение. Нарушения сна, субъективные когнитивные нарушения, семейное положение пациентов наиболее часто ассоциируются с ЛИГБ, что указывает на большое значение этих факторов в развитии ЛИГБ и открывает новые возможности ее профилактики.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; абзусная головная боль; факторы риска; коморбидная патология; демографические факторы; хроническая инсомния; когнитивный дефицит.

Контакты: Яна Алексеевна Князева; neuro_k@mail.ru

Для ссылки: Князева ЯА, Гилёв ДВ, Осипова ВВ, Лебедева ЕР. Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18

Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache

Knязева Ia.A.^{1,2}, Gilev D.V.³, Osipova V.V.^{4,5}, Lebedeva E.R.^{1,2}

¹Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²LLC “International Center “Europe—Asia”, Yekaterinburg; ³Department of Economics, Institute of Economics and Management, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg; ⁴LLC “University Clinic”, Moscow; ⁵Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; ²67, Furmanova St., Yekaterinburg 620144, Russia; ³19 Mira St., Yekaterinburg 620062, Russia; ⁴39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow, 115093, Russia; ⁵43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia

Objective: to conduct a comparative analysis of factors associated with the development of medication overuse headache (MOH), considering demographic characteristics of patients and comorbid pathology.

Material and methods. A prospective study was conducted at “Europe—Asia” International Medical Center. The main group comprised patients with primary headache (HA) aged 18 years and older with MOH, and the control group comprised patients with primary HA without MOH of

comparable gender and age. A semi-structured interview was conducted with the patients and additional examinations were performed, including MRI of the brain if indicated. The study included 171 patients with MOH (mean age 43.3 years, 82% women) and 173 patients without MOH (mean age 41.4 years, 75% women).

Results. Chronic migraine occurred more frequently in the MOH group (53 and 16%, respectively; $p < 0.001$; OR 5.9; 95% CI 3.6–9.8). One third of patients in both groups suffered from chronic tension-type headache (CTH). Episodic migraine and episodic CTH occurred more frequently in patients without MOH ($p < 0.001$). Patients in the MOH group were more frequently divorced (11.7 and 2.9%, respectively; $p = 0.002$; OR 4.5; 95% CI 1.6–12.2). The majority of patients (76%) in both groups were employed, had a higher education (65% with MOH and 74% without MOH) and were married (63% with MOH and 72% without MOH). The analysis of more than 20 comorbid diseases revealed that three factors were most frequently associated with the development of MOH: chronic insomnia (60.2 and 47.4% respectively; $p = 0.02$; OR 1.7; 95% CI 1.1–2.6), restless legs syndrome (37.4 and 22% respectively; $p = 0.002$; OR 2.1; 95% CI 1.3–3.4) and subjective cognitive impairment (76 and 53.2% respectively; $p < 0.001$; OR 2.8; 95% CI 1.8–4.8).

Conclusion. Sleep disturbance, subjective cognitive impairment and marital status of patients are most frequently associated with MOH, indicating the great importance of these factors in the development of MOH and opening new opportunities for its prevention.

Keywords: medication overuse headache; risk factors; comorbid pathology; demographic factors; chronic insomnia; cognitive deficit.

Contact: Iana Alekseevna Knyazeva; neuro_k@mail.ru

For reference: Knyazeva IaA, Gilev DV, Osipova VV, Lebedeva ER. Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl. 1):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) является одной из ведущих причин временной утраты трудоспособности и приводит к огромным социально-экономическим последствиям [1]. Такие пациенты во всем мире лечатся в специализированных центрах лечения головной боли, так как ведение пациентов требует большого опыта и знаний. Среди пациентов с ЛИГБ преобладают женщины – их доля достигает 80% [2]. ЛИГБ возникает преимущественно в возрасте до 45 лет [2], к ее развитию наиболее часто приводит мигрень [2]. Определение факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, будет способствовать разработке способов их профилактики. Несмотря на большое число исследований, изучающих факторы риска развития ЛИГБ, во всех предыдущих исследованиях не проводилось сравнения этих факторов в группах пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ, сопоставимых по полу и возрасту [3–6], что могло приводить к преувеличению значения некоторых факторов и недооценке других. Демографические факторы и факторы, связанные с коморбидной патологией при ЛИГБ, исследованы недостаточно [2–4, 6–8].

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ факторов (демографические характеристики больных и коморбидная патология), которые могут быть ассоциированы с развитием ЛИГБ при первичной головной боли (ГБ), в сравнении с группой больных без ЛИГБ, сопоставимой по полу и возрасту.

Материал и методы. Проспективное исследование по типу «случай–контроль» проведено на базе Международного центра лечения головной боли «Европа–Азия».

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №5 от 21.05.2021). Все пациенты были проинформированы о цели исследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения для основной группы: наличие ЛИГБ у пациента с исходной первичной ГБ; возраст ≥ 18 лет; отсутствие нарушений речи; отсутствие тяжелых неврологических заболеваний в анамнезе (тяжелые черепно-мозговые травмы – ЧМТ, опухоли, хирургическое вме-

шательство на головном мозге, демиелинизирующие заболевания, эпилепсия, энцефалит, менингит, деменция), а также наркотической и алкогольной зависимости; способность отвечать на вопросы интервью; согласие на дополнительные исследования (магнитно-резонансная томография – МРТ; дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и др.) и консультации специалистов при наличии показаний.

Критерии включения для контрольной группы: пациенты в возрасте ≥ 18 лет с первичной ГБ без ЛИГБ, которые соответствовали по возрасту и полу основной группе и не имели тяжелых неврологических заболеваний в анамнезе (тяжелые ЧМТ, опухоли, хирургическое вмешательство на головном мозге, демиелинизирующие заболевания, эпилепсия, энцефалит, менингит, деменция), а также наркотической и алкогольной зависимости. Пациенты контрольной группы были обследованы параллельно основной группе в Международном центре лечения головной боли «Европа–Азия».

Критерии исключения: основная жалоба – не ГБ, а боль другой локализации; выявление вторичных видов ГБ при дополнительном обследовании и наблюдении; пациент не имеет времени на интервью.

Исследование проведено с применением «золотого стандарта» диагностики ГБ – полуструктурированного интервью по типу «лицом к лицу», выполненного врачом-неврологом, специализирующимся на лечении ГБ, в день первой консультации пациента, а также с применением телефонного интервью для уточнения дополнительной информации после консультации.

Оценивались следующие факторы, возможно ассоциированные с ЛИГБ.

1. Демографические факторы:
 - 1) пол и средний возраст пациентов;
 - 2) семейное положение: в браке или не в браке (холост / не замужем, никогда не состоял в браке, разведен/разведена, вдовец/вдова);
 - 3) уровень образования: начальное (основное общее), среднее общее, среднее профессиональное, неоконченное высшее, высшее;

- 4) трудовой статус: студент, работает в настоящее время, пенсионер.
 2. Диагнозы первичной ГБ: сравнивались диагнозы пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ на момент консультации; диагноз поставлен с использованием Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (2018) [9].
 3. Коморбидные заболевания:
 - 1) любые боли другой локализации;
 - 2) множественные боли (сочетание болей других локализаций);
 - 3) ЧМТ в анамнезе: сотрясение, ушиб головного мозга легкой и средней степени тяжести;
 - 4) наличие заболеваний и жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боль в животе, изжога, вздутие, констипация, диарея, тошнота, рвота, отрыжка, тяжесть в животе;
 - 5) нарушения сна. Для диагностики нарушений сна использовалась Международная классификация нарушений сна (3-е изд., 2014 г.) [10], дневная сонливость определялась по Эпвортской шкале сонливости и оценивалась как чрезмерная при значении ≥ 10 баллов [11];
 - 6) наличие психических заболеваний и нарушений: биполярное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, стресс, предшествующий учащению ГБ, тревожно-депрессивное расстройство, депрессивное расстройство; диагноз подтвержден консультацией психиатра, пациенты проанкетированы с помощью валидизированных опросников (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [12];
 - 7) заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, церебральный атеросклероз (диагностирован на основании триплексного ультразвукового исследования магистральных артерий головы, а также КТ-ангиографии), инсульт в анамнезе, метаболический синдром;
 - 8) заболевания эндокринной системы: сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, избыточная масса тела, ожирение; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $ИМТ = m/h^2$ ($кг/м^2$), где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах;
 - 9) другие заболевания и нарушения: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, COVID-19 в анамнезе (подтвержденный тестом ПЦР из носоглотки). Синдром хронической усталости диагностировался на основании его критериев [13]. Астенический синдром диагностировался на основании жалоб на усталость длительностью более месяца [14]. Когнитивные нарушения оценивались на основании опросника субъективного когнитивного нарушения PDQ-20 [15, 16], учитывались жалобы на снижение концентрации внимания и скорости восприятия информации («отупение, заторможенность»), объективное нейропсихологическое тестирование не проводилось;
 - 10) гиподинамия – низкий уровень физической активности (≤ 3 ч интенсивной физической активности в неделю) [17].
- Все диагнозы установлены в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [18].
- В исследование включены сопоставимые по полу и возрасту группы пациентов с мигренью и головной болью напряжения (ГБН): 171 пациент с ЛИГБ (81,9% женщин; средний возраст – 43,3 года, возрастной диапазон 18–84 года) и 173 пациента без ЛИГБ (74,6% женщин; средний возраст – 41,4 года, возрастной диапазон 18–83 года).
- Статистическая обработка* данных проводилась с помощью программ Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Основные сравнения проводились между пациентами с ЛИГБ и без ЛИГБ. Для описания количественных переменных использовались средние значения, а для качественных – проценты (долевое отношение). Для выявления статистических различий между группами пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ использовался однофакторный анализ с применением соответствующих статистических критериев. Также были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения качественных переменных между группами пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ применялся критерий χ^2 Пирсона. Для оценки количественных параметров использовался тест Шапиро–Уилка (при числе исследуемых < 50) или тест Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых > 50). При вычислении критерия χ^2 , если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 10, применялась поправка Йейтса, что снижало вероятность ошибки первого типа, т. е. обнаружения различий там, где их нет. Также, если ожидаемое число по крайней мере в одной ячейке было меньше 5, применялся точный критерий Фишера.
- Статистически значимые различия между частотой триггерных и вероятных факторов риска между пациентами с ЛИГБ и без нее оценивались с помощью непарного t -критерия и критерия χ^2 . Различия считались значимыми, если наблюдаемое значение двустороннего критерия было меньше уровня значимости, равного 0,05.
- Тест χ^2 Пирсона или точный тест Фишера проводился для сравнения качественных переменных в зависимости от размеров группы. T -тест Стьюдента и критерий суммы рангов Вилкоксона применялись для непрерывных переменных.
- Результаты.** Демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Большинство пациентов в группе ЛИГБ (51,5%) и без ЛИГБ (67,6%) проживали в г. Екатеринбурге. При оценке семейного положения было выявлено, что пациенты с ЛИГБ чаще, чем пациенты в контрольной группе, были разведены (11,7 и 2,9% соответственно; $p=0,002$; ОШ 4,5; 95% ДИ 1,6–12,2). Уровень образования в основной и контрольной группах не различался.
- Данные о клинических диагнозах пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ представлены в табл. 2. Мигрень была самым распространенным диагнозом, ее доля составила 72%. Хроническая мигрень превалировала в группе ЛИГБ ($p<0,001$; ОШ 5,9; 95% ДИ 3,6–9,8), а эпизодическая мигрень значительно чаще встречалась в группе без ЛИГБ ($p<0,001$; ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,4).

Мигрень без ауры превалировала в контрольной группе ($p < 0,001$). Эпизодическая ГБН значимо чаще встречалась у пациентов без ЛИГБ, чем с ЛИГБ ($p < 0,001$; ОШ 0,1; 95% ДИ 0,01–0,4). Треть больных в обеих группах имели хроническую ГБН, при этом ее распространенность не различалась между группами. Сочетание мигрени и ГБН имели 15% больных в обеих группах.

Факторы, связанные с коморбидной патологией при ЛИГБ, представлены в табл. 3. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с ЛИГБ, были следующие:

- 1) хроническая инсомния (60,2%; $p = 0,02$) и синдром беспокойных ног (37,4%; $p = 0,002$);
- 2) субъективные когнитивные нарушения (76%; $p < 0,001$);
- 3) тазовая боль (4,7%; $p = 0,004$);
- 4) инфаркт миокарда в анамнезе (3,5%; $p = 0,01$).

Обсуждение. На момент публикации известны следующие факторы риска развития ЛИГБ:

- 1) женский пол [1];
- 2) возраст моложе 50 лет [1];
- 3) отсутствие высшего образования [1];
- 4) наличие мигрени в анамнезе. Мигрень – самый частый вид первичной ГБ, осложненной ЛИГБ [1]; в первую очередь к развитию ЛИГБ приводит хроническая мигрень [5];
- 5) наличие других болевых синдромов и жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата и/или ЖКТ [19], сочетание ЛИГБ с множественными болевыми синдромами (сочетание боли в двух и более локализациях) [20];
- 6) наличие сопутствующих психических заболеваний, предрасположенность к обсессивно-компульсивному расстройству [19], тревожно-депрессивные расстройства [20], высокие показатели по HADS (≥ 11 баллов) [19];
- 7) стресс, предшествующий учащению ГБ [3], патология ЖКТ и синдром раздраженной кишки в анамнезе [7], ИМТ > 25 кг/м² [7], низкий и очень низкий уровень физической активности [7];

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ

Table 1. Demographic characteristics of patients with and without МОН

Характеристики пациентов	С ЛИГБ (n=171)	Без ЛИГБ (n=173)	Всего (n=344)	p; ОШ (95% ДИ)
Женский пол, n (%)	140 (81,9)	129 (74,6)	269 (78,2)	0,1
Средний возраст, годы	43,3	41,4	42,4	0,9
Возрастной диапазон, годы	18–84	18–83	18–84	
Город проживания, n (%):				
Екатеринбург	88 (51,5)	117 (67,6)	205 (59,6)	0,002; 0,5 (0,3–0,8)
другие города Уральского региона	64 (37,4)	47 (27,2)	111 (32,3)	0,07
города других регионов России	19 (11,1)	9 (5,2)	28 (8,1)	0,045; 2,3 (1,0–5,2)
Семейное положение, n (%):				
в браке	108 (63,2)	124 (71,7)	232 (64,4)	0,09
не в браке:	63 (36,8)	49 (28,3)	112 (32,6)	0,07
холост / не замужем	35 (20,5)	38 (22,0)	73 (21,2)	0,7
(никогда не состоял в браке)				
разведен(а)	20 (11,7)	5 (2,9)	25 (7,3)	0,002; 4,5 (1,6–12,2)
вдовец (вдова)	8 (4,7)	6 (3,5)	14 (4,1)	0,6
Уровень образования, n (%):				
начальное (основное общее)	8 (4,7)	7 (4,0)	15 (4,4)	0,8
среднее / среднее профессиональное	51 (29,8)	39 (22,5)	90 (26,2)	0,1
высшее / неоконченное высшее	112 (65,5)	127 (73,4)	239 (69,5)	0,09
Трудовой статус, n (%):				
работает в настоящее время	130 (76,0)	131 (75,7)	261 (75,9)	0,9
не работает	41 (24,0)	42 (24,3)	83 (24,1)	0,9
пенсионер	18 (10,5)	21 (12,1)	39 (11,3)	0,6
студент в настоящее время	6 (3,5)	4 (2,3)	4 (2,3)	0,5

Таблица 2. Клинические диагнозы ГБ у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ, n (%)

Table 2. Clinical diagnoses of HA in patients with and without МОН, n (%)

Виды первичной ГБ	С ЛИГБ (n=171)	Без ЛИГБ (n=173)	Всего (n= 344)	p; ОШ (95% ДИ)
Хроническая мигрень	91 (53,2)	28 (16,2)	119 (34,6)	$< 0,001$; 5,9 (3,6–9,8)
Эпизодическая мигрень	39 (22,8)	91 (52,6)	130 (37,8)	$< 0,001$; 0,3 (0,2–0,4)
Мигрень без ауры	20 (11,7)	65 (37,6)	85 (24,7)	$< 0,001$; 0,2 (0,1–0,4)
Мигрень с аурой	17 (9,9)	16 (9,2)	33 (9,6)	0,8
Аура без ГБ	2 (1,2)	3 (1,7)	5 (1,5)	0,6
Хроническая ГБН	59 (34,5)	54 (31,2)	113 (32,8)	0,5
Эпизодическая ГБН	1 (0,6)	19 (11,0)	20 (5,8)	$< 0,001$; 0,1 (0,01–0,4)

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с ЛИГБ, с учетом коморбидной патологии и семейного анамнеза ГБ, n (%)

Table 3. Factors associated with MOH considering comorbidity and family history of HA, n (%)

Факторы	С ЛИГБ (n=171)	Без ЛИГБ (n=173)	Всего (n=344)	p; ОШ (95% ДИ)
Боль другой локализации:				
остеохондроз позвоночника	99 (57,9)	112 (64,7)	211 (61,3)	0,2
дорсалгия	70 (40,9)	79 (47,7)	149 (43,3)	0,4
цервикалгия	65 (38,0)	75 (43,4)	140 (40,7)	0,3
боль в суставах	36 (21,1)	40 (23,1)	76 (22,1)	0,6
ревматоидный артрит	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)	0,6
деформирующий артроз суставов	12 (7,0)	13 (7,5)	25 (7,3)	0,9
тазовая боль	8 (4,7)	0 (0)	8 (2,3)	0,004
множественные боли (сочетание боли в двух и более локализациях)	52 (30,4)	120 (69,4)	172 (50,0)	<0,001; 0,2 (0,1–0,3)
ЧМТ в анамнезе	55 (32,2)	48 (27,7)	103 (29,9)	0,4
синдром раздраженной кишки	18 (10,5)	21 (12,1)	39 (11,3)	0,6
другие заболевания ЖКТ	82 (48,0)	82 (47,4)	164 (47,7)	0,9
Нарушения сна:				
хроническая инсомния	103 (60,2)	82 (47,4)	185 (53,8)	0,02; 1,7 (1,1–2,6)
синдром беспокойных ног	64 (37,4)	38 (22,0)	102 (29,7)	0,002; 2,1 (1,3–3,4)
синдром обструктивного апноэ сна	23 (13,4)	24 (13,9)	47 (13,6)	0,9
дневная сонливость (по Эпвортской шкале сонливости):				
умеренная	20 (11,7)	15 (8,6)	35 (10,2)	0,6
выраженная	35 (20,5)	37 (21,4)	72 (20,9)	0,9
чрезмерная	18 (10,5)	7 (4,0)	25 (7,3)	0,2
Психические расстройства и нарушения:				
стресс, предшествующий учащению ГБ	95 (55,6)	94 (54,3)	189 (54,9)	0,8
биполярное расстройство	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,3
паническое расстройство	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)	0,9
генерализованное тревожное расстройство	70 (40,9)	71 (41,0)	141 (41,0)	0,9
тревожно-депрессивное расстройство	41 (24,0)	38 (22,0)	79 (23,0)	0,7
депрессивное расстройство	11 (6,4)	11 (6,4)	22 (6,4)	0,9
Другие заболевания:				
астенический синдром	156 (91,2)	152 (87,9)	308 (89,5)	0,3
доброкачественное пароксизмальное головокружение	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)	0,3
субъективные когнитивные нарушения	130 (76,0)	92 (53,2)	222 (64,5)	<0,001; 2,8 (1,8–4,8)
церебральный атеросклероз	10 (5,8)	13 (7,5)	23 (6,7)	0,5
ишемический инсульт	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)	0,6
ишемическая болезнь сердца	6 (3,5)	2 (1,2)	8 (2,3)	0,2
инфаркт миокарда	6 (3,5)	0 (0)	6 (1,7)	0,01
метаболический синдром / ожирение	23 (13,5)	17 (9,8)	40 (11,6)	0,3
ИМТ <25 кг/м ²	108 (63,2)	115 (66,5)	223 (64,8)	0,5
ИМТ >25 кг/м ²	63 (36,8)	58 (33,5)	121 (35,2)	0,5
ИМТ 25–30 кг/м ²	43 (25,1)	43 (24,9)	86 (25,0)	0,9
ИМТ ≥30 кг/м ²	20 (11,7)	15 (8,7)	35 (10,2)	0,4
сахарный диабет	6 (3,5)	5 (2,9)	11 (3,2)	0,7
нарушенная толерантность к глюкозе	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0,3
артериальная гипертензия	52 (30,4)	55 (31,8)	107 (31,1)	0,8
перенесенный COVID-19	69 (40,4)	88 (50,9)	157 (45,6)	0,05; 0,7 (0,4–1,0)
гиподинамия	62 (36,3)	62 (35,8)	124 (36,0)	0,9

- 8) гиподинамия (≤3 ч интенсивной физической активности в неделю) [19];
- 9) повышенный ИМТ (≥25 кг/м²) [19], наличие метаболического синдрома, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии [20].

Проведенное нами исследование при сравнении пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ в группах, сопоставимых по полу и возрасту, подтвердило значение следующих факторов, связанных с ЛИГБ: наличие хронической мигрени как ведущего диагноза, который приводит к развитию ЛИГБ, наличие жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата (тазовая боль). Однако не было выявлено значимых различий при сравнении у пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ следующих факторов, значимость которых описана в литературе: отсутствие высшего образования, стресс, предшествующий учащению ГБ, тревожно-депрессивные и обсессивно-компульсивные расстройства, сочетание ЛИГБ с множественными болевыми синдромами, патология ЖКТ и синдром раздраженной кишки в анамнезе, ИМТ >25 кг/м², гиподинамия, метаболический синдром.

Наше исследование выявило новые факторы, ассоциированные с ЛИГБ: частая встречаемость хронической инсомнии и синдрома беспокойных ног у больных с ЛИГБ, наличие субъективных когнитивных нарушений, а также семейный (разведенный) статус пациентов с ЛИГБ. Учитывая преобладание хронической мигрени среди больных с ЛИГБ, мы можем предполагать, что это оказывает влияние на превалирование факторов, ассоциированных с мигренью, при ЛИГБ, таких как семейный статус больных [20], наличие нарушений сна при мигрени [8, 21–23]. Необходимо отметить, что хроническая ГБн одинаково часто встречалась у больных с ЛИГБ и без ЛИГБ и многие известные факторы, влияющие на развитие обоих видов ГБ, не были подтверждены в настоящем исследовании, что указывает на наличие особых механизмов, задействованных в развитии ЛИГБ.

Значение хронической инсомнии и синдрома беспокойных ног было впервые описано при развитии ЛИГБ. Это указывает на негативное

влияние ГБ и избыточного использования обезболивающих препаратов на сон, что способствует развитию хронической инсомнии и синдрома беспокойных ног, который значительно чаще встречался у пациентов с ЛИГБ. Вероятно, наличие центральной сенситизации с вовлечением таламуса и других ноцицептивных структур у больных с ЛИГБ оказывает влияние на развитие этого синдрома, а также тазовой боли, что свидетельствует о существовании двунаправленной связи между этими заболеваниями. Субъективные когнитивные нарушения у больных с ЛИГБ усугубляют имеющиеся нарушения, снижают качество жизни больных наря-

ду с нарушениями сна. Все это способствует прогрессированию как ГБ, так и сопутствующих нарушений сна и памяти. Это требует дополнительного изучения в группах больных, сопоставимых по возрасту и полу, при наличии ЛИГБ при мигрени и ГБН, а также у мужчин и женщин для выявления других факторов и разработки способов профилактики.

Заключение. Таким образом, наиболее часто с ЛИГБ ассоциируются нарушения сна, субъективные когнитивные нарушения, семейный статус больных, что указывает на большое значение этих факторов в развитии ЛИГБ и открывает новые возможности ее профилактики.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

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. Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication Overuse and Headache Burden: Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3):216-26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001037
3. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
4. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0
5. 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
6. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, et al. Sex differences in the clinical manifestations related to dependence behaviors in medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2023 Nov 1;24(1):145. doi: 10.1186/s10194-023-01685-z
7. Ljubisavljevic S, Ljubisavljevic M, Damjanovic R, Kalinic S. A Descriptive Review of Medication-Overuse Headache: From Pathophysiology to the Comorbidities. *Brain Sci*. 2023 Oct 1;13(10):1408. doi: 10.3390/brainsci13101408
8. Тверитин ЕА, Князева ЯА, Сизикова ЕА и др. Анализ жалоб на нарушения сна как индикатор низкого качества сна у больных с первичными головными болями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(5-2):89-94. doi: 10.17116/jnevro202312305289 [Tveritin EA, Knyazeva YaA, Sizikova EA, et al. An analysis of complaints about sleep disorders as an indicator of poor sleep quality inpatients with primary headache disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5-2):89-94. doi: 10.17116/jnevro202312305289 (In Russ.)].
9. 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
10. Полуэктов МГ. Диагностика и лечение расстройств сна. В кн.: Полуэктов МГ, редактор. Краткий справочник на основе терминов 3-й версии Международной классификации расстройств сна 2014 г. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. С. 1-45. [Poluektov MG. Diagnosis and treatment of sleep disorders. In: Poluektov MG, editor. A short reference based on the terms of the 3rd version of the International Classification of Sleep Disorders 2014. Moscow: MEDpress-inform, 2016. P. 1-45 (In Russ.)].
11. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
12. Морозова МА, Потанин СС, Бениашвили АГ и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. doi: 10.17116/profmed2023260417 [Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(4):7-14. doi: 10.17116/profmed2023260417 (In Russ.)].
13. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 15;121(12):953-9. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
14. Путилина МВ. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):125-30. doi: 10.17116/jnevro2021121081125 [Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):125-30. doi: 10.17116/jnevro2021121081125 (In Russ.)].
15. Lam RW, Lamy FX, Danchenko N, et al. Psychometric validation of the Perceived Deficits Questionnaire-Depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Oct 29;14:2861-77. doi: 10.2147/NDT.S175188
16. Strober LB, Binder A, Nikelspur OM, et al. The Perceived Deficits Questionnaire: Perception, Deficit, or Distress? *Int J MS Care*. 2016 Jul-Aug;18(4):183-90. doi: 10.7224/1537-2073.2015-028
17. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
18. Implementation of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). *Epidemiol Bull*. 1997 Mar;18(1):1-4.
19. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, et al; SAMOHA Study Group. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):85-91. doi: 10.1111/ene.12794. Epub 2015 Jul 31.
20. Torres-Ferrus M, Ursitti F, Alpuente A, et al; School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020 Apr 29;21(1):42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8

21. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. *J Headache Pain*. 2018 Sep 14;19(1):86. doi: 10.1186/s10194-018-0916-5

22. Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, et al. Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine. *Front Neurol*. 2024 Feb 26;15:1373574. doi: 10.3389/fneur.2024.1373574

23. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, et al. Sleep disorders among people with migraine: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019 Jan;59(1):32-45. doi: 10.1111/head.13435. Epub 2018 Nov 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.06.2024/02.08.2024/03.08.2024

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.

Князева Я.А. <https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Гилев Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-1040-5696>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1989-5460>

Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>



Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью (клинико-эпидемиологическое исследование в педиатрической практике)

Жмылёва П.В.^{1,2}, Табеева Г.Р.¹, Сергеев А.В.¹

¹Кафедра 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; ²ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 392000, Тамбов, ул. Рылеева, 80

Мигрень у детей может проявляться неболезными клиническими фенотипами, среди которых выделены несколько эпизодических синдромов, ассоциированных с мигренью (ЭСАМ). Значимая связь с последующим развитием мигрени установлена для синдрома младенческих колик, доброкачественного тортиколиса, абдоминальной мигрени (АМ), синдрома циклических рвот (СЦР) и доброкачественного пароксизмального головокружения (ДПП).

Цель исследования – выявление клинико-эпидемиологических характеристик ЭСАМ детского возраста и их связей с мигренью.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Тамбовской детской клинической больницы. Всего в исследование было включено 250 детей: 120 (48%) девочек и 130 (52%) мальчиков в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст – $13 \pm 2,9$ года, медианный возраст – 13 [11; 15] лет) с наличием жалоб на головную боль. Диагноз ЭСАМ выставлялся согласно критериям МКГБ-3.

Результаты. ЭСАМ наблюдались у 95 (38%) пациентов в возрасте 5–18 лет. Анализ распространенности ЭСАМ в различных возрастных группах выявил, что среди детей 5–10 лет чаще встречается СЦР ($n=12$; 4,8%) в сравнении с АМ ($n=6$; 2,4%) и ДПП ($n=5$; 2%). В группе детей 11–14 лет значимо преобладает АМ ($n=11$; 4,4%), среди группы подростков 15–18 лет чаще отмечается ДПП ($n=15$; 6%) по сравнению с СЦР ($n=9$; 3,5%) и АМ ($n=5$; 2%).

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на высокую встречаемость ЭСАМ среди детей и подростков – пациентов соматического и неврологического стационара. Полученные данные указывают на важность своевременной диагностики и корректной терапии ЭСАМ.

Ключевые слова: эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью; мигрень; синдром циклических рвот; абдоминальная мигрень; доброкачественное пароксизмальное головокружение.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Жмылёва П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью (клинико-эпидемиологическое исследование в педиатрической практике). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):19–22.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-19-22

Episodic syndromes associated with migraine (clinical and epidemiological study in pediatric practice)

Zhmyleva P.V.^{1,2}, Tabeeva G.R.¹, Sergeev A.V.¹

¹Department 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; ²Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²80, Ryleeva St., Tambov 392000, Russia

Migraine in children can manifest itself in non-pain clinical phenotypes, among which several episodic syndromes associated with migraine (ESAM) are identified. A significant association with the later development of migraine was found for infantile colic syndrome, benign torticollis, abdominal migraine (AM), cyclic vomiting syndrome (CVS) and benign paroxysmal vertigo (BPV).

Objective: to identify the clinical and epidemiological characteristics of childhood ESAM and its association with migraine.

Material and methods. The study was conducted in Tambov Children's Clinical Hospital. A total of 250 children were included in the study: 120 (48%) girls and 130 (52%) boys aged 5 to 18 years (mean age 13 ± 2.9 years, median age 13 [11; 15] years) with headache complaints. The diagnosis of ESAM was made according to the ICHD-3 criteria.

Results. ESAM was observed in 95 (38%) patients aged 5–18 years. An analysis of the prevalence of ESAM in the different age groups showed that in children aged 5–10 years CVS ($n=12$; 4.8%) was more common than AM ($n=6$; 2.4%) and BPV ($n=5$; 2%). In the group of 11–14 year-old children, the frequency of AM clearly predominated ($n=11$; 4.4%), while in the group of 15–18 year-old adolescents, BPV ($n=15$; 6%) was observed more frequently compared to CVS ($n=9$; 3.5%) and AM ($n=5$; 2%).

Conclusion. The results of the study indicate a high incidence of ESAM in child and adolescent patients of somatic and neurological hospitals. The data obtained show the importance of timely diagnosis and correct treatment of ESAM.

Keywords: *migraine-associated episodic syndromes; migraine; cyclic vomiting syndrome; abdominal migraine; benign paroxysmal vertigo.*

Contact: *Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com*

For reference: *Zhmyleva PV, Tabeeva GR, Sergeev AV. Episodic syndromes associated with migraine (clinical and epidemiological study in pediatric practice). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl. 1):19–22.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2024-1S-19-22*

Мигрень — хроническое неврологическое заболевание и первичная форма головной боли (ГБ), которая характеризуется периодически повторяющимися приступами пульсирующей ГБ, нередко с односторонней локализацией, средней или высокой интенсивности, что затрудняет повседневную активность человека. Согласно данным литературы, приступы мигрени испытывают 2,5% детей до 7 лет, в 10 лет страдают от периодических приступов заболевания 5% детей, в подростковом возрасте — уже 12–15% [1, 2]. Так же как во взрослом возрасте, эпизодическая мигрень может трансформироваться в хроническую форму. Распространенность хронической мигрени среди подростков практически полностью соответствует взрослому возрасту и составляет 1–2% [3].

Согласно исследованиям, ведущей причиной обращения детей за медицинской помощью при основной жалобе на ГБ является мигрень [4]. При этом в клинической практике часто отмечается гипердиагностика головной боли напряжения (ГБН), а мигрень не диагностируется.

Одной из возможных причин низкого уровня диагностики является многообразие клинических феноменов мигрени у детей и их значительное отличие от проявлений во взрослом возрасте. На фоне продолжающегося развития нервной системы в детском возрасте приступы мигрени могут быть короткими, более интенсивными, часто двусторонними с отчетливым вегетативным сопровождением [5]. Кроме того, выявлено несколько неболевых клинических синдромов, которые достоверно ассоциированы с мигренью у детей. Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), связь с мигренью убедительно подтверждена для четырех эпизодических синдромов: доброкачественного тортиколиса, синдрома циклических рвот (СЦР), абдоминальной мигрени (АМ) и доброкачественного пароксизмального головокружения (ДПГ) [6]. Обсуждается возможная связь мигрени у детей с синдромом младенческих коликов и альтернирующей гемиплегией детского возраста [6–8]. Эпизодические синдромы детского возраста манифестируют в определенные возрастные периоды. Синдром доброкачественного тортиколиса отмечается в младшем возрасте — от 6 мес до 2 лет, СЦР дебютирует у детей 2–5 лет, средний возраст начала АМ — 4–6 лет, ДПГ — 3–7 лет [9]. Важно отметить, что СЦР, АМ и ДПГ могут отмечаться у детей любой возрастной группы и в ряде случаев переходить во взрослый возраст [10]. У детей с эпизодическими синдромами, ассоциированными с мигренью (ЭСАМ), в большинстве случаев в дальнейшем развивается мигрень с классическим клиническим паттерном ГБ.

Особенности течения ЭСАМ у детей разных возрастных групп малоизучены. Учитывая различные клинические проявления ЭСАМ (боль в животе, рвота, головокружение), актуален анализ частоты встречаемости данных синдромов в общей педиатрической практике, в том числе в стационаре. Особое внимание уделяется своевременной диагностике ЭСАМ, что актуально для предотвращения

возможных нецелесообразных обследований, в том числе инвазивных, и назначения корректной терапии.

Цель исследования — выявление клинических и эпидемиологических характеристик эпизодических синдромов детского возраста и их ассоциаций с мигренью.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Тамбовской детской клинической больницы с ноября 2019 г. по ноябрь 2020 г. В исследование включались дети, которые проходили обследование и лечение в соматических и психоневрологическом отделениях с ведущей жалобой на ГБ. Всего в исследование было включено 250 детей, 120 (48%) девочек и 130 (52%) мальчиков в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст — $13 \pm 2,9$ года, медианный возраст — 13 [11; 15] лет) с наличием жалоб на ГБ.

С целью анализа встречаемости ЭСАМ в разных возрастах все пациенты были разделены на три подгруппы:

- 1) дошкольный (5–6 лет) и младший школьный возраст (7–10 лет) — 52 пациента (20,8%);
- 2) средний школьный возраст (11–14 лет) — 112 (44,8%) пациентов;
- 3) старший школьный возраст (15–18 лет) — 86 (34,4%) пациентов.

Диагностика вариантов ЭСАМ проводилась с использованием критериев МКГБ-3 [3]. Всем пациентам проводился детальный анализ анамнеза на предмет ЭСАМ, клинико-психологическое исследование, изучение социодемографических характеристик. На этапе включения в исследование проводилась диагностика состояния пациента по оценочным шкалам и тестам, адаптированным для детей в зависимости от возраста (визуальная аналоговая шкала — ВАШ; цифровая рейтинговая шкала боли — ЧРШ; вербально-рейтинговая шкала боли — ВРШ; детский вариант опросника MIDAS).

Результаты. В ходе проведенного анализа установлено, что основные четыре типа ЭСАМ наблюдались у 95 (38%) пациентов в общей группе в возрасте 5–18 лет. Результаты оценки анамнеза показали, что у 78 (31,2%) детей в возрасте 0–3 мес отмечался синдром младенческих коликов. На основании опроса родителей было предположено наличие синдрома доброкачественного тортиколиса в анамнезе у 21 ребенка (8,4%). Данные по встречаемости в анамнезе синдрома младенческих коликов и доброкачественного тортиколиса представлены на рис. 1. Выявлена положительная значимая ассоциация между младенческими коликами и доброкачественным тортиколисом в анамнезе и последующим развитием мигрени (ANOVA test, $p < 0,05$).

Анализ структуры ЭСАМ в общей группе выявил наличие актуальных на момент исследования синдромов: СЦР — у 27 (10,8%) обследованных, АМ — у 22 (8,8%) и ДПГ — у 25 (10%; рис. 2).

Согласно данным опроса установлен средний возраст дебюта ЭСАМ в группе обследованных детей. Средний возраст начала заболевания для СЦР составил 9 ± 3 года, для АМ — $9 \pm 3,4$ года, для ДПГ — 10 ± 3 года.

В результате оценки встречаемости ЭСАМ в разных возрастных группах установлено, что среди детей 5–10 лет чаще встречается СЦР (n=12; 4,8%) в сравнении с АМ (n=6; 2,4%) и ДПГ (n=5; 2%; рис. 3).

В группе детей 11–14 лет значимо преобладает частота встречаемости АМ (n=11; 4,4%) в сравнении с СЦР (n=6; 2,5%) и ДПГ (n=5; 2%).

Анализ среди группы подростков 15–18 лет показал статистически значимое преобладание частоты ДПГ (n=15; 6%) по сравнению с СЦР (n=9; 3,5%) и АМ (n=5; 2%).

При рассмотрении трансформации различных вариантов ЭСАМ в зависимости от возраста ребенка выявлено, что СЦР значимо чаще встречается в возрастной категории 5–10 лет (n=12; 4,8%), далее в 11–14 лет распространенность СЦР несколько снижается до 2,5% (n=6), и снова отмечается незначительный рост частоты СЦР до 3,5% (n=9) в 15–19 лет.

АМ значимо чаще отмечалась в промежутке 11–14 лет (n=11; 4,4%) в сравнении с группой 5–10 лет (n=6; 2,4%) и 15–18 лет (n=5; 2%).

ДПГ статистически значимо чаще отмечалось в подростковом возрасте – 15–18 лет (n=15; 6%), встречаемость ДПГ в возрастных категориях 5–10 и 11–14 лет была одинаковой и составила 2% (n=5).

Таким образом, младенческие колики, доброкачественный тортиколиз, АМ, СЦР и ДПГ – основные клинические фенотипы ЭСАМ, которые напрямую с высокой степенью ассоциированы с мигренью в детском и подростковом возрасте. Младенческие колики и доброкачественный тортиколиз могут рассматриваться как предшественники развития мигрени. В то же время АМ, СЦР и ДПГ могут как предшествовать развитию мигрени, так и протекать совместно с типичными приступами ГБ при мигрени.

Обсуждение. Несмотря на отчетливую потребность в своевременной корректной диагностике эпизодических синдромов у детей, по-прежнему мало научных и клинических исследований расстройств данного спектра. В ходе проведенной работы впервые в России проанализирована встречаемость ЭСАМ в разных возрастных группах, проведена оценка динамики изменений частоты в зависимости от возраста и связи с развитием мигрени.

Результаты нашего исследования подтверждают гипотезу о высокой распространенности (38%) периодических синдромов, ассоциированных с мигренью, в детском возрасте. Можно предположить, что высокая частота встречаемости ЭСАМ в данном исследовании связана с особенностями выборки пациентов в условиях многопрофильного детского соматического и неврологического стационара. Собственные результаты ретроспективной оценки выявили, что у 31,2% детей с мигренью в возрасте 0–3 мес отмечался синдром младенческих коликов и у 8,4% – синдром доброкачественного тортиколиза. Безусловно, достаточно высокий уровень распространения младенческих коликов и доброкачественного тортиколиза следует интерпретировать с осторожностью, учитывая ретроспективный сбор данных, а также гетерогенность этих синдромов [11].

В ходе анализа результатов установлен высокий уровень встречаемости у детей в возрасте 5–18 лет СЦР – 10,8%, АМ – 8,8% и ДПГ – 10%. Полученные данные по частоте встречаемости СЦР, АМ и ДПГ несколько выше по сравнению с результатами предшествующих международ-

ных исследований, особенно в отношении СЦР [12]. Вероятно, полученные различия можно объяснить включением пациентов из гастроэнтерологического отделения стационара. В то же время полученный высокий уровень распространенности ЭСАМ среди пациентов педиатрического стационара еще раз подчеркивает важность своевременной диагностики данных расстройств согласно критериям МКГБ-3 и назначения корректной терапии.

Результаты настоящего исследования указывают, что АМ, ДПГ и СЦР имеют высокую значимую ассоциацию с мигренью, что полностью соответствует данным литературы. Выявлены различные варианты трансформации ЭСАМ

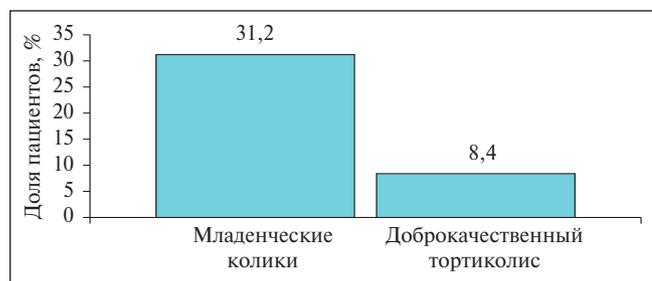


Рис. 1. Встречаемость синдрома младенческих коликов и доброкачественного тортиколиза у детей, вошедших в исследование (по данным анамнеза), %

Fig. 1. Frequency of infantile colic syndrome and benign torticollis in the children included in the study (according to medical history data), %

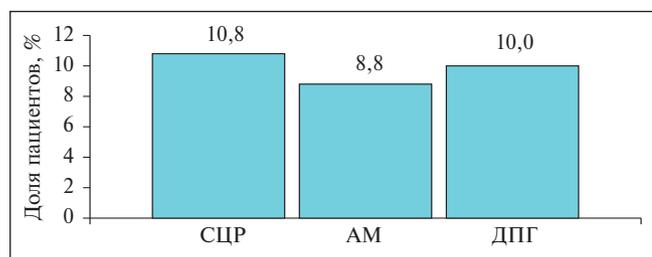


Рис. 2. Структура основных ЭСАМ у детей и подростков в возрасте 5–18 лет, %

Fig. 2. Structure of the most important ESAM in children and adolescents aged 5–18 years, %

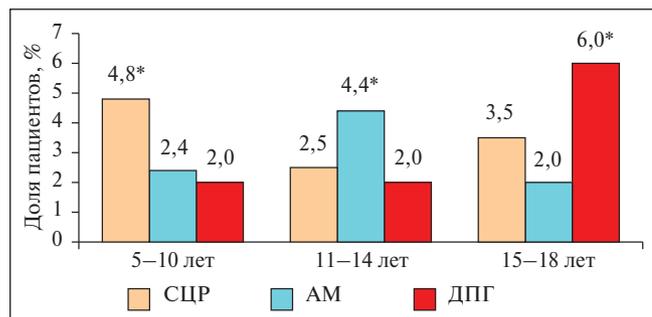


Рис. 3. Встречаемость СЦР, АМ и ДПГ в разных возрастных группах, %. * – p<0,05

Fig. 3. Incidence of CVS, AM and BPV in different age groups, %. * – p<0.05

у детей 5–18 лет, эпизодические синдромы могут предшествовать развитию мигрени, регрессировать на фоне дебюта мигрени, а также сохраняться совместно с типичными приступами ГБ при мигрени.

В ходе исследования впервые проведена оценка встречаемости ЭСАМ на момент проведения обследования детей в различных возрастных группах. У детей дошкольного и младшего школьного возраста (5–10 лет) значимо чаще отмечался СЦР (4,8%). При этом авторами ранее проведенных исследований указывалось на более высокое распространение АМ у детей в возрасте до 10 лет. Можно предположить, что встречаемость разных ЭСАМ может различаться в зависимости от выбора подгрупп исследуемых детей. Интересна динамика СЦР: в отличие от ранее представленных данных, в настоящем исследовании нами показано, что СЦР сохранялся в группах 11–14 и 15–18 лет [9, 12]. Исходя из полученных данных установлено, что в возрасте 11–14 лет чаще отмечается АМ (4,4%), а в группе 15–18 лет – синдром ДПГ (6%)

Можно предположить, что ЭСАМ являются не только предвестниками последующего развития мигрени с общи-

ми патофизиологическими механизмами, но и дополнительными факторами риска более тяжелого течения заболевания, особенно в группах с сохранением эпизодического синдрома параллельно с мигренью.

Заключение. Клинические фенотипы мигрени в детском возрасте имеют значительные различия. Эпизодические синдромы: младенческие колики, доброкачественный тортиколиз, АМ, СЦР, ДПГ – достоверно ассоциированы с мигренью и являются предикторами возможного развития заболевания. Однако ЭСАМ могут не только быть предвестниками развития мигрени, но и сохранять свои клинические проявления параллельно с типичным течением заболевания. Использование критериев МКГБ-3 приводит к высокому уровню диагностики ЭСАМ, в том числе среди пациентов соматических отделений, что указывает на важность своевременной диагностики и терапии данного спектра расстройств. Требуется дальнейшие исследования с анализом ассоциации других периодических синдромов с мигренью, а также возможного перехода ЭСАМ во взрослый возраст.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сергеев АВ, Екушева ЕВ. Мигрень у детей. Особенности диагностики и современных возможности терапии. *PMЖ*. 2018;2(9):26–32. [Sergeev AV, Ekusheva EV. Migraine in children. Features of diagnostics and modern possibilities of therapy. *RMJ*. 2018;2(9):26–32 (In Russ.)].
2. Victor TW, Hu X, Campbell JC, et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065–72. doi: 10.1177/0333102409355601. Epub 2010 Mar 12.
3. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011 May;51(5):693–706. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x
4. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088–97. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x. Epub 2010 Sep 28.
5. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine: An Update. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):815–33. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.009. Epub 2019 Aug 31.
6. 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
7. Екушева ЕВ, Сергеев АВ. Эпизодические синдромы у детей, ассоциированные с мигренью. *PMЖ*. 2018;2(9):33–6. [Ekusheva EV, Sergeev AV. Episodic syndromes in children associated with migraine. *RMJ*. 2018;2(9):33–6 (In Russ.)].
8. Gelfand AA. Infant Colic. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 Feb;23(1):79–82. doi: 10.1016/j.spen.2015.08.003. Epub 2015 Aug 17.
9. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. “the Childhood Periodic Syndromes”. *Headache*. 2015 Nov-Dec;55(10):1358–64. doi: 10.1111/head.12624. Epub 2015 Aug 3.
10. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr*. 2014 Nov 19;40:92. doi: 10.1186/s13052-014-0092-4
11. Albers L, von Kries R, Straube A, et al. Do pre-school episodic syndromes predict migraine in primary school children? A retrospective cohort study on health care data. *Cephalalgia*. 2019 Apr;39(4):497–503. doi: 10.1177/0333102418791820. Epub 2018 Aug 4.
12. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016 Oct;177:39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008. Epub 2016 May 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.06.2024/13.08.2024/14.08.2024

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.

Жмылёва П.В. <https://orcid.org/0000-0001-8519-3822>

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

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

Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике



Головачева В.А.¹, Головачева А.А.¹, Таршилова А.Р.¹, Осипова В.В.^{2,3}

¹Кафедра 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; ²ООО «Университетская клиника», Москва; ³ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ³Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Хроническая мигрень (ХМ) — неврологическое заболевание, диагностика которого требует не только знания его диагностических критериев, но и умения врача дифференцировать различные формы первичной и вторичной головной боли (ГБ), а также выявлять коморбидные неврологические расстройства,отягощающие течение ХМ. Своевременная правильная диагностика ХМ и коморбидных нарушений позволяет назначить пациенту эффективное лечение, трансформирующее мигрень из хронической в эпизодическую. Диагностика ХМ и коморбидных неврологических расстройств в нашей стране недостаточно изучена, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценить качество установления диагноза ХМ и коморбидных неврологических расстройств в реальной неврологической практике.

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин, средний возраст — 33,1±7,1 года), которые обратились за консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета с жалобой на частые ГБ, а ранее обследовались и получали лечение у неврологов в других медицинских учреждениях в амбулаторных и/или стационарных условиях. Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, направленная на установление диагноза и анализ предшествующего ведения пациентов, а также тестирование с помощью психометрических методик для оценки симптомов тревоги и депрессии.

Результаты. Лишь 6% пациентов ранее был установлен диагноз ХМ, остальные 94% имели неправильные диагнозы вторичной ГБ. Всем пациентам ранее назначались дополнительные обследования, преимущественно методы нейровизуализации головного мозга, ультразвукового исследования сосудов головного мозга, даже при отсутствии «красных флагов». Ни у одного из пациентов ранее не оценивали эмоциональное состояние, при этом почти у всех пациентов была высокая ситуативная тревожность (n=190; 95%) и высокая личностная тревожность (n=180; 90%), присутствовали симптомы депрессии (n=190; 95%) разной степени выраженности. В КНБ коморбидные неврологические заболевания (лекарственно-индуцированная ГБ, инсомния, скелетно-мышечная боль и др.) были выявлены у 91,5%, в других медицинских учреждениях — лишь у 8% пациентов.

Заключение. В реальной клинической практике наблюдается низкий уровень диагностики ХМ и коморбидных неврологических нарушений, а также чрезмерное, не обоснованное показаниями назначение дополнительных исследований.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; коморбидные расстройства; диагностика; тревога; депрессия; дополнительные исследования; ошибочные диагнозы.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; хохо.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):23–30.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30

Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice

Golovacheva V.A.¹, Golovacheva A.A.¹, Tarshilova A.R.¹, Osipova V.V.^{2,3}

¹Department 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; ²LLC “University Clinic”, Moscow; ³Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow 115093, Russia; ³43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia

Chronic migraine (CM) is a neurological disorder whose diagnosis requires not only knowledge of its diagnostic criteria, but also the physician's ability to differentiate between various forms of primary and secondary headache (HA), as well as to recognize comorbid neurological disorders that aggravate the course of CM. Timely and correct diagnosis of CM and comorbid disorders allows to prescribe effective treatment to a patient and convert the migraine from a chronic to an episodic form. The diagnostics of CM and comorbid neurological disorders has not been sufficiently investigated in our country, which formed the basis for this study.

Objective: to evaluate the quality of diagnostics of CM and comorbid neurological disorders in real-life neurological practice.

Material and methods. The study included 200 patients with CM (63 men and 137 women, mean age 33.1 ± 7.1 years) admitted to A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases (CND) of Sechenov University, complaining of frequent headaches. They had previously been examined and treated by neurologists in other medical institutions on an outpatient and/or inpatient basis. A clinical interview was conducted with all patients to establish a diagnosis and analyze their previous treatment, and a psychometric test was performed to assess symptoms of anxiety and depression.

Results. Only 6% of patients had been previously diagnosed with CM, the remaining 94% were incorrectly diagnosed with secondary HA. All patients had previously been prescribed additional examinations, mainly neuroimaging of the brain and ultrasound of the cerebral vessels, although there were no "red flags". None of the patients had been previously assessed for their emotional state, while almost all patients had high situational anxiety ($n=190$; 95%) and high personal anxiety ($n = 180$; 90%), there were symptoms of depression ($n=190$; 95%) of varying severity. Comorbid neurological disorders (medication overuse HA), insomnia, musculoskeletal pain etc.) were diagnosed in 91.5% of patients in CND and in only in 8% of patients in other medical centers.

Conclusion. In real-life clinical practice, CM and comorbid neurological disorders are inadequately diagnosed and excessive and unjustified additional examinations are prescribed.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; comorbid disorders; diagnostics; anxiety; depression; additional studies; misdiagnosis.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl. 1):23–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30

Хроническая мигрень (ХМ) — это тяжелое неврологическое заболевание, которое значительно снижает трудоспособность пациентов, приводит к избыточному приему обезболивающих препаратов, к многочисленным обследованиям и консультациям специалистов, к повторным вызовам бригад скорой медицинской помощи из-за сильных приступов головной боли (ГБ), а также к госпитализациям [1, 2]. ХМ — самая частая причина хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) — составляет около 65% всех ее случаев [3]. Преобладающее большинство пациентов с ХМ — это люди молодого и среднего трудоспособного возраста [2].

ХМ развивается из эпизодической мигрени (ЭМ) [4]. Ежегодно трансформация заболевания в хроническую форму происходит у 2,5–3% пациентов с ЭМ [5]. В разных странах мира распространенность ХМ составляет около 2% населения [6], в России этот показатель существенно выше — 6,8% [7]. Показатели распространенности других форм ХЕГБ в России также превышают аналогичные показатели европейских стран. Авторы российских исследований изучают причины этого феномена и связывают его с неудовлетворительным качеством оказания медицинской помощи пациентам с ХЕГБ, в частности с неправильной диагностикой и неэффективным лечением [8, 9]. Среди пациентов с ХМ высока распространенность коморбидных неврологических и психических расстройств, которые отягощают течение мигрени и усложняют ее диагностику и лечение [2, 10–13]. Своевременная диагностика и правильное лечение коморбидных неврологических и психических нарушений повышают шансы пациентов на выздоровление — трансформацию мигрени из хронической в эпизодическую [2, 10, 11].

Цель исследования — оценить качество установления диагноза ХМ и коморбидных неврологических расстройств в реальной неврологической практике.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета в 2019 г. Пациенты, находящиеся на амбулатор-

ном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ), были консультированы неврологом-цефалологом. Диагноз ХМ устанавливался на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [10, 14].

Критерии включения пациентов в исследование: 1) мужчины и женщины с диагнозом ХМ (в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью — ЛИГБ — или без нее), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) до обращения в КНБ пациент обследовался и получал лечение в других медицинских учреждениях.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) вторичные формы ГБ (кроме ЛИГБ); 2) беременность или кормление грудью; 3) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое в большей степени, чем ХМ, нарушает качество жизни пациента; 4) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания; 5) отсутствие данных об обследовании пациентов по поводу ГБ и отсутствие информации о лечении ГБ в других медицинских учреждениях.

Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, в ходе которой оценивались их клинико-демографические характеристики. Выяснялось наличие «красных флагов» — симптомов «опасности»,стораживающих в отношении вторичной природы ГБ. На основании имевшихся у пациентов медицинских документов анализировались ранее выставляемые диагнозы и предшествующая тактика ведения пациентов: назначавшиеся инструментальные, лабораторные исследования и консультации специалистов, нелекарственные рекомендации, назначавшееся лечение. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [15]. Эмоциональное состояние оценивалось с помощью Шкалы личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина (ШЛСТ) [16] и Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [17].

В исследование было включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин), средний возраст – 33,1±7,1 года; преобладающее большинство (n=183; 91,5%) состояли в браке или в отношениях с партнером. У большинства пациентов (n=153; 76,5%) материальное положение было не ниже среднего, 162 (81%) имели высшее образование, 144 (72%) работали или учились с полной или неполной занятостью.

Средняя продолжительность анамнеза мигрени (от появления первых приступов до момента включения в исследование) составила 205,1±82,3 мес (17,1±6,9 года), средняя продолжительность ХМ (от начала хронизации, определяемой как 15 и более дней с ГБ в месяц, до момента включения в исследование) – 18,9±7,3 мес (1,6±0,6 года), среднее число дней с мигренью в месяц за последние 3 мес перед обращением в КНБ составило 11,2±2,3; среднее число дней с ГБ в месяц за последние 3 мес – 28,4±2,1, средняя интенсивность ГБ по ЧРШ – 9,1±0,6 балла.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова (d) и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа и сравнения использовался парный критерий Стьюдента t для связанных выборок.

Результаты. Как видно из данных, представленных на рис. 1, почти у всех пациентов была высокая ситуативная тревожность (n=190; 95%) и высокая личностная тревожность (n=180; 90%) по ШЛСТ и присутствовали симптомы депрессии (n=190; 95%) разной степени выраженности по ШДЦЭИ. Анализ документов из других медицинских учреждений показал, что ранее эмоциональное состояние ни у кого из пациентов не оценивалось.

В связи с ведущей жалобой на ГБ всем пациентам с ХМ в других лечебных учреждениях назначались обследования, большинство из которых не имело достаточных обоснований (табл. 1).

Только 13 (6,5%) пациентов имели нетипичное течение ГБ или «красные флаги», т. е. показания для проведения дополнительных исследований. По результатам ранее проведенных исследований (МРТ головы, позвоночника) орга-

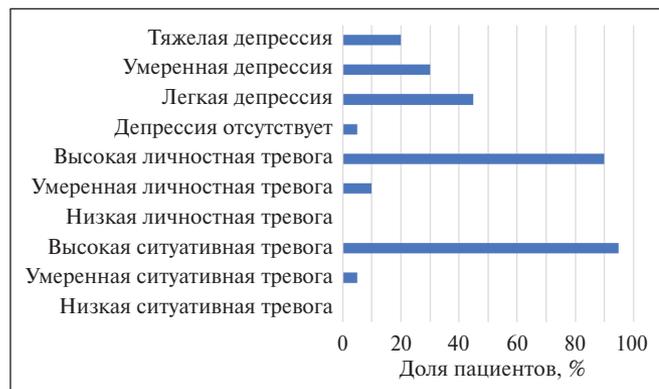


Рис. 1. Симптомы тревоги и депрессии у пациентов с ХМ
Fig. 1. Symptoms of anxiety and depression in patients with CM

нические причины ГБ были нами исключены, поскольку выявленные при них отклонения имели неспецифический характер.

Диагноз ХМ ранее был установлен лишь 12 пациентам (6%), остальные 188 (94%) имели другие ошибочные диагнозы. Как видно из данных, представленных в табл. 2, у 177 (88,5%) пациентов ГБ ошибочно расценивалась как симптоматическая, связанная с наличием какого-либо основного, «органического» заболевания головного мозга, мозговых сосудов, позвоночника и т. д., а 11 пациентам (5,5%) был поставлен ошибочный диагноз другой формы первичной ГБ – хронической головной боли напряжения (ГБН).

Таблица 1. *Дополнительные исследования, которые ранее назначались пациентам с ХМ по поводу ГБ*

Table 1. *Additional examinations that were previously prescribed to patients with CM for HA evaluation*

Исследование	Число пациентов, прошедших исследование, n (%)
<i>Лабораторные исследования</i>	200 (100)
Общий анализ крови	138 (69)
Биохимический анализ крови	138 (69)
Анализ крови на витамины	94 (47)
Анализ крови на маркеры системных воспалительных заболеваний	63 (31,5)
Анализ крови на гормоны	51 (25,5)
<i>Инструментальные исследования</i>	200 (100)
МРТ головы	184 (92)
ЭЭГ	154 (77)
ДСБЦА	142 (71)
МРТ шейного отдела позвоночника	134 (67)
МР-ангиография	92 (46)
МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника	74 (37)
Рентгенография шейного отдела позвоночника	67 (33,5)
МРТ грудного отдела позвоночника	62 (31)
Функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника	41 (20,5)
Реоэнцефалография	34 (17)
ТКДГ	32 (16)
КТ головы	15 (7,5)

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭЭГ – электроэнцефалография; ДСБЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; МР-ангиография – магнитно-резонансная ангиография; ТКДГ – транскраниальная доплерография; КТ – компьютерная томография.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, в результате клинической беседы и неврологического осмотра у 183 (91,5%) пациентов с ХМ, включенных в исследование, были выявлены коморбидные и другие сопутствующие неврологические заболевания. Ранее в других медицинских учреждениях диагнозы этих нарушений устанавливались статистически значимо реже, чем в КНБ, — только у 16 (8%) пациентов ($p < 0,001$).

Ранее 12 (6%) пациентов были направлены неврологом к психиатру, из них 8 (4%) согласились проконсультироваться у психиатра. По предоставленным заключениям, психиатрами были установлены следующие диагнозы: шизотипическое расстройство (F21) в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) — у двух пациентов (1%), депрессия (F32) в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) — у одного (0,5%), генерализованное тревожное расстройство (F41.1) — у двух (1%), депрессия (F34.1) — у трех пациентов (1,5%).

Обсуждение. В исследовании продемонстрирована типичная практика ведения пациентов с ХМ в различных российских медицинских учреждениях в амбулаторных и стационарных условиях. ГБ у преобладающего большинства пациентов врачи расценивали как вторичную, симптоматическую, связанную с органическими нарушениями: цереброваскулярными заболеваниями, патологией шейного отдела позвоночника, демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, перенесенной травмой головы, внутричерепной гипертензией.

Как показало данное исследование, ошибочная трактовка природы ГБ, а именно — установление вместо диагнозов «мигрень» и «хроническая мигрень» ложных диагнозов и гипердиагностика вторичной ГБ, до сих пор остается широко распространенной проблемой в российской неврологической практике. Данный факт подтверждается авторами и других ранее проведенных исследований. Так, Е.Р. Лебедева и соавт. [18] выяснили, что из 266 пациентов с мигренью различной частоты правильный диагноз был установлен только в 12,4% случаев. А из 597 пациентов с ХЕГБ, обращающихся в медицинские учреждения Самары и Санкт-Петербурга, правильный диагноз имели лишь 6% пациентов [19]. Большой группой авторов из России, Молдовы и Беларуси было показано, что проблема недостаточной диагностики первичной ГБ является общей для стран СНГ и требует решения — широкого обучения неврологов и врачей общей практики современным принципам диагностики и лечения мигрени и ГБН [9].

Ошибки диагностики первичной ГБ, в частности, связаны с несколькими факторами. Во-первых, многие врачи не осведомлены о наличии МКГБ и при установлении диагноза ГБ не используют принятую во всем мире терминологию классификации и приведенные в ней диагностические критерии. Во-вторых, неврологи ошибочно считают, что наиболее распространенные причины ГБ, особенно хронической, — это различные заболевания головного мозга, мозговых сосудов и шейного отдела позвоночника. Наиболее частые причины хронической ГБ, по мнению многих врачей, — это хроническая ишемия головного мозга, дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника и артериальная гипертензия. На эти факты указывают результаты опроса, проведенного среди врачей, работающих в разных регионах России [20].

В-третьих, пациентам с жалобой на ГБ многие врачи, даже при отсутствии показаний в виде «красных флагов», назначают дополнительные инструментальные исследования, в том числе нейровизуализационные; обнаруженные неспецифические и диагностически незначимые изменения затем интерпретируются как доказательства органической природы ГБ. Это продемонстрировано в настоящем исследовании, в наших предшествующих публикациях, а также в исследованиях других авторов, проведенных в 2010–2015 гг. [1, 7–9, 11, 12, 18–23].

В соответствии с мировыми и российскими клиническими рекомендациями, при выполнении диагностических критериев первичной ГБ (мигрени, ГБН, кластерной ГБ и других, более редких форм) дополнительные инструментальные и лабораторные исследования не показаны; следует сразу выставить диагноз «мигрень» или «головная боль напряжения» и назначить пациенту адекватное лечение. В соответствии с консенсусом Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) о применении дополнительных исследований у пациентов с первичными цефалгиями, в том числе с ХМ, эти исследования должны назначаться только при нетипичном течении ГБ и при обнаружении тревожных симптомов («красных флагов») в анамнезе и при неврологическом осмотре пациента [10, 11].

В то же время проведенное нами исследование показало, что, хотя «красные флаги» были выявлены лишь

Таблица 2. Ошибочные диагнозы, устанавливаемые пациентам с ХМ в различных медицинских учреждениях
Table 2. Misdiagnoses made in patients with CM in different medical institutions

Диагноз	Число пациентов с данным диагнозом, n (%) [*]
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	125 (62,5)
Синдром вегетативной дистонии	116 (58)
Хроническая ишемия головного мозга или дисциркуляторная энцефалопатия	97 (48,5)
Межпозвоночные грыжи шейного отдела позвоночника	58 (29)
ГБ, связанная с внутричерепной гипертензией	48 (24)
Синдром вертебробазилярной артериальной системы	37 (18,5)
Посттравматическая ГБ	36 (18)
Демиелинизирующее заболевание ЦНС	27 (13,5)
Хроническая ГБН	11 (5,5)
Итого:	
один установленный ранее ошибочный диагноз	58 (29)
два и более установленных ранее ошибочных диагнозов	142 (71)

Примечание. *Большинству пациентов устанавливалось несколько диагнозов в качестве причины ГБ.

у 6,5% пациентов, рекомендации провести дополнительные инструментальные и лабораторные обследования получали все обратившиеся к неврологу пациенты. Было показано, что обнаруженные в результате этих исследований неспецифические изменения головного мозга (в виде неспецифических очагов в белом веществе, бессимптомных субарахноидальных кист и др.), шейного отдела позвоночника (в виде дегенеративно-дистрофических изменений), артерий и вен головы и шеи (в виде асимметрии, извитости, гипоплазии) ошибочно расценивались как органические причины ГБ. Это являлось основанием для установления ошибочного диагноза.

Необходимо остановиться на распространенной в неврологической практике ошибочной трактовке результатов МРТ головного мозга у пациентов с мигренью. Как было показано в ряде ранее опубликованных исследований и описаниях клинических случаев, в том числе собственных, для правильной интерпретации данных МРТ головного мозга у пациентов с мигренью необходимо знать о морфологических особенностях, которые могут обнаруживаться у данной категории пациентов [21–27]. Выяснено, что при мигрени могут встречаться три вида неспецифических изменений на МРТ: 1) единичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе (англ. white matter lesions); 2) субклинические инфарктоподобные повреждения (англ. subclinical infarct-like lesions); 3) изменение объема серого и белого вещества. В реальной практике именно эти неспецифические

изменения головного мозга во многих случаях ошибочно расцениваются как органические причины головной боли — в частности, они могут ошибочно расцениваться как проявления «сосудистого» повреждения мозга или как признаки демиелинизации [21–28]. Авторы зарубежных исследований показали, что данные изменения вещества головного мозга у пациентов с мигренью являются диагностически и прогностически незначимыми, могут возникать в любом возрасте и при любой форме мигрени, не влияют на течение и прогноз заболевания, не связаны с тяжестью течения мигрени, риском развития инсульта и когнитивных нарушений [29].

К сожалению, тенденция к избыточному назначению неинформативных исследований пациентам с жалобами на ГБ и последующей неправильной интерпретации выявленных неспецифических изменений в области головы и шеи до сих пор сохраняется в российской медицинской практике [9, 11, 12, 18–27]. Как показывает выполненное нами исследование, эта ситуация меняется малозаметно, несмотря на многочисленные публикации последних 10 лет и активно проводимую российскими цефалгологами образовательную работу среди неврологов.

Преимуществом выполненной работы является использование современного, научно обоснованного подхода к диагностике и анализу стратегий ведения пациентов с ХМ. Основа установления диагноза ХМ — соответствие клинической картины заболевания диагностическим критериям ХМ по МКГБ-3 и исключение вторичной природы ГБ [10, 11, 14].

Основные диагностические маркеры, применявшиеся в нашей работе, — наличие у пациента типичных приступов ЭМ в начале заболевания; наличие периода трансформации, когда эпизоды ГБ под влиянием факторов хронизации начали учащаться; выполнение основных диагностических критериев ХМ (≥ 15 дней с ГБ в месяц, ≥ 8 дней в месяц с характеристиками мигрени на протяжении как минимум трех последних месяцев) [11, 28, 30]. Алгоритм диагностики ХМ представлен на рис. 2.

В ведущих европейских клиниках и центрах ГБ первичная консультация пациента с ГБ продолжается от 60 до 90 мин [31, 32]. Становится очевидным, что амбулаторные поликлинические приемы продолжительностью 15–20 мин недостаточны для полноценного анализа ГБ. За это минимальное время врачи (даже если они были бы знакомы с МКГБ и современными принципами диагностики ГБ) просто не могут успеть тщательно расспросить пациента, выявить актуальные коморбидные нарушения и определиться с лечебной тактикой. В КНБ специализированные приемы пациентов с ведущей жалобой на ГБ сотрудниками кафедры нервных бо-

Таблица 3. *Диагностика сочетанных неврологических заболеваний у пациентов с ХМ*

Table 3. *Diagnosis of combined neurological disorders in patients with CM*

Диагноз	Число пациентов, у которых данный диагноз был установлен до обращения в КНБ, n (%)	Число пациентов, у которых данный диагноз был установлен в КНБ, n (%)	P
ЛИГБ	12 (6)	142 (71)	<0,001
Хроническая скелетно-мышечная цервикалгия	10 (5)	135 (67,5)	<0,001
Хроническая скелетно-мышечная торакалгия	15 (7,5)	70 (35)	<0,001
Хроническая скелетно-мышечная люмбаишиалгия	15 (7,5)	61 (30,5)	<0,001
Фибромиалгия	1 (0,5)	23 (11,5)	<0,001
Хроническая инсомния	2 (1)	96 (48)	<0,001
Идиопатический синдром карпального канала	0	14 (7)	<0,001
Идиопатический синдром кубитального канала	0	10 (5)	<0,001
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение	1 (0,5%)	24 (12)	<0,001
Всего диагностировано как минимум одно сочетанное неврологическое заболевание	16 (8)	183 (91,5)	<0,001

лезней и нейрохирургии имеют продолжительность до 60 мин, в связи с чем качество диагностики ХМ и ведения пациентов оказывается выше, что и продемонстрировано в настоящем исследовании.

Сложности диагностики ХМ связаны с тем, что при ней часто встречаются коморбидные заболевания, ухудшающие течение мигрени и влияющие на клиническую картину: психические расстройства, инсомния, боль других локализаций, ЛИГБ и др. [13, 33]. В настоящем исследовании показано, что 91,5% пациентов с ХМ имели сочетанные (коморбидные) неврологические расстройства – ЛИГБ, другие болевые синдромы, хроническую инсомнию, туннельные синдромы, вестибулопатию. Оценка эмоционального состояния показала, что преобладающее большинство пациентов с ХМ имеют высокую тревогу и симптомы депрессии различной степени выраженности, что согласуется с данными других авторов [34, 35]. Однако до обращения в КНБ оценка эмоционального состояния пациентов не проводилась – ни с помощью тестирования, ни с помощью консультации специалистов по психическому здоровью (психиатров, психотерапевтов, клинических психологов). Психические расстройства при ХМ изучались нами в ранее опубликованном исследовании [34]. Полученные нами результаты и данные других авторов продемонстрировали высокую распространенность психических расстройств при ХМ [34, 35]. Но в настоящем исследовании только 6% пациентов ранее были направлены к психиатру.

Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований, в которых также выявлена высокая распространенность перечисленных расстройств у пациентов с мигренью, в том числе с ХМ [13, 33]. При этом в настоящем исследовании показан низкий уровень диагностики этих расстройств врачами из других медицинских учреждений. Как уже говорилось выше, это может быть связано не только с плохой информированностью врачей о роли коморбидных нарушений в формировании и течении ХМ, но и с нехваткой времени на приеме врача. Становится очевидным тот факт, что низкий уровень диагностики коморбидных нарушений – одна из причин неэффективного лечения ХМ в отечественной практике, так как коморбидные нарушения оказывают значимое негативное

влияние на течение мигрени, служат факторами хронизации ГБ и поддерживают ее хроническое течение [13]. Своевременная диагностика и эффективное лечение коморбидных нарушений – важные составляющие эффективного лечения ХМ, в том числе обратной трансформации ХМ в ЭМ [36].

В связи с перечисленными проблемами возникает вопрос: как снизить в нашей стране бремя ошибочной диагностики ГБ и ХМ в частности? К сожалению, идеальный сценарий, предполагающий достижение высокого уровня диагностики ГБ на всех этапах здравоохранения, в ближайшие годы вряд ли достижим. На данный момент можно обсуждать следующую тактику: столкнувшись с пациентом, имеющим хронические ежедневные или почти ежедневные ГБ, и осознав, что испытывает диагностические трудности, врач первичного звена (невролог и тем более врач общей практики) *не должен необоснованно рекомендовать* никакие дополнительные исследования, а должен *перенаправить* сложного пациента в неврологическое отделение крупного стационара, где помощь таким пациентам может быть более адекватной. Тактика перенаправления трудных пациентов с ГБ к опытному неврологу или цефалгологу была впервые предложена в рамках Всемирной кампании против головной боли и закреплена в Европейских принципах ведения пациентов с распространенными формами ГБ в общей практике [37].

На протяжении последних 20 лет в России созданы и успешно работают государственные и коммерческие специализированные центры лечения ГБ и кабинеты ГБ не только в Москве и Санкт-Петербурге, но и в других российских городах (Екатеринбург, Новосибирск, Уфа, Пермь, Волгоград, Нижний Новгород, Челябинск, Казань, Ростов-на-Дону, Барнаул, Тюмень, Ярославль, Петропавловск-Камчатский и др.). Безусловно актуальной остается задача широкого обучения неврологов и терапевтов принципам диагностики ХМ.

Особенностью настоящего исследования является детальный анализ истории ведения пациентов с самой тяжелой – хронической – формой мигрени. Неправильная диагностическая тактика ведения пациентов с мигренью/ХМ, выявленная в настоящем исследовании, позволяет предположить, что клинические рекомендации по диагностике мигрени, разрабатываемые российскими цефалгологами с 2016 г., находящиеся в полном соответствии с мировыми и размещенные в рубрикаторе Минздрава России [11], по всей вероятности, не являются обязательными и не выполняются в амбулаторных и стационарных лечебных учреждениях. В результате врачи по-прежнему руководствуются старыми ошибочными воззрениями на диагностику ГБ, из-за чего в дальнейшем пациенты не получают адекватной помощи.

Заключение. Для типичной практики ведения пациентов с ХМ на этапе амбулаторной и стационарной неврологической помощи характерны низкий уровень диагностики ХМ и ко-

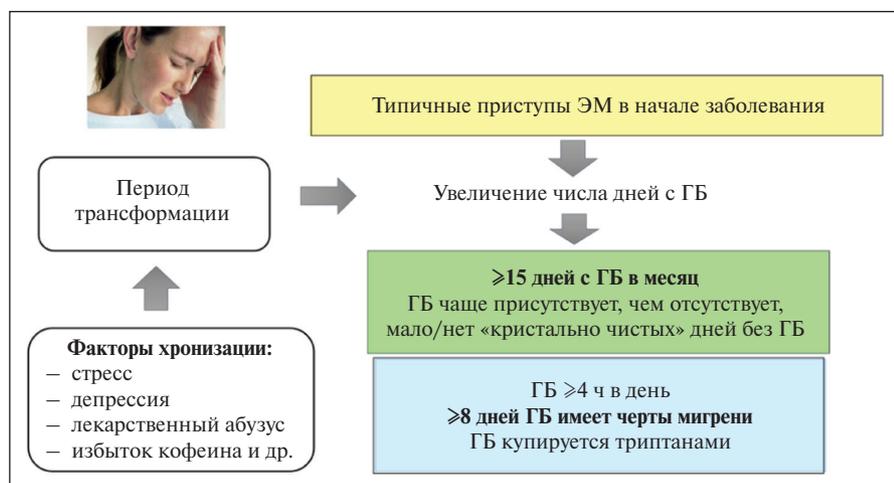


Рис. 2. Алгоритм диагностики ХМ
Fig. 2. Algorithm for CM diagnostics

морбидных неврологических нарушений (ЛИГБ, депрессия, тревожные расстройства, инсомнии и др.), высокая частота ошибочных диагнозов, чрезмерное назначение дополнительных исследований при отсутствии «красных флагов».

Преодоление этих проблем может быть достигнуто с помощью широкой программы обучения неврологов

и врачей общей практики современным принципам диагностики мигрени и других форм первичных цефалгий. Актуальной проблемой остается несоблюдение врачами, а следовательно, и учреждениями, где они работают, современных клинических рекомендаций Минздрава России по диагностике мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758-65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.
- Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023 Feb;41(1):141-59. doi: 10.1016/j.ncl.2022.05.005. Epub 2022 Oct 31.
- Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Feb;13(1):59-63. doi: 10.1007/s11916-009-0012-2
- Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008 Sep;48(8):1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599-609. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
- Osipova V, Ayzenberg I, Amelin A, et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*. 2015;35(6S):287. doi: 10.1177/0333102415581304
- Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16-21. Available at: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU (In Russ.)].
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
- Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 295. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2 [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID: 295. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27.
- 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
- Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
- Bados A, Gomez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010 Nov;92(6):560-7. doi: 10.1080/00223891.2010.513295
- Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018 Jul;234:270-5. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.071. Epub 2018 Mar 6.
- Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.)].
- Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(1):86-8. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina MI, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(1):86-8. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> (In Russ.)].
- Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3,4):12-7. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossijskij zhurnal boli*. 2010;(3,4):12-7. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.)].

22. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 (In Russ.)].
23. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 (In Russ.)].
24. Головачева ВА, Головачева АА, Володарская ЕА, Бахтадзе МА. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью. *Медицинский Совет*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Volodarskaya EA, Bakhtadze MA. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 (In Russ.)].
25. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
26. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].
27. Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский Совет*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 (In Russ.)].
28. Осипова ВВ. Мигрень в реальной практике: практическое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 120 с. doi: 10.33029/9704-7800-4-MRP-2023-1-120 [Osipova VV. Migraine in real practice: a practical guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 120 p. doi: 10.33029/9704-7800-4-MRP-2023-1-120 (In Russ.)].
29. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1260-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32. Epub 2013 Aug 28.
30. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501-14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18.
31. Dodick DW. Academic dissertations from the Danish Headache Center 1980–2016. *Cephalgia*. 2017 Dec;37(2 suppl):3. doi: 10.1177/0333102417724937
32. Olesen J. The Danish Headache Center: From origin to full development. *Cephalgia*. 2017 Dec;37(2 suppl):5-6. doi: 10.1177/0333102417709392
33. Rains JC. Sleep and Migraine: Assessment and Treatment of Comorbid Sleep Disorders. *Headache*. 2018 Jul;58(7):1074-91. doi: 10.1111/head.13357. Epub 2018 Aug 10.
34. Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Romanov DV, Volodarskaya EA. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 (In Russ.)].
35. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013 Aug;260(8):1960-9. doi: 10.1007/s00415-012-6725-x. Epub 2012 Nov 7.
36. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ*. 2022 Oct 10;379:e067670. doi: 10.1136/bmj-2021-067670
37. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, et al; European Headache Federation; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide; World Health Organization. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8 Suppl 1:S3-47. doi: 10.1007/s10194-007-0366-y

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.06.2024/26.08.2024/27.08.2024

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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Таршилова А.Р. <https://orcid.org/0009-0002-3286-3436>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью



Головачева В.А.¹, Головачева А.А.¹, Таршилова А.Р.¹, Осипова В.В.^{2,3}

¹Кафедра 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; ²ООО «Университетская клиника», Москва; ³ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ³Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

В настоящее время разработаны эффективные методы лечения хронической мигрени (ХМ), однако остается неясным, каким образом и как часто они используются в реальной клинической практике. Недостаточно изучена типичная практика ведения пациентов с ХМ в нашей стране, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценить качество лечения пациентов с ХМ в реальной неврологической практике.

Материал и методы. В исследование было включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин, средний возраст — 33,1±7,1 года), обратившихся за консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета с жалобой на частые головные боли и ранее получавших лечение у неврологов в других медицинских учреждениях в амбулаторных и/или стационарных условиях. Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, направленная на установление диагноза, и анализ предшествующего ведения пациентов.

Результаты. Все пациенты имели опыт неправильного, неадекватного лечения, включающего неэффективные лекарственные и нелекарственные методы. Все пациенты использовали обезболивающие препараты для купирования мигрени, но менее половины были удовлетворены их эффективностью. Только 12 (8,5%) пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью ранее получали лечение от лекарственного злоупотребления. Никто из обратившихся в КНБ ранее не получал когнитивно-поведенческую терапию и лечение с применением междисциплинарного подхода, включающего не только фармакотерапию, но и психологические, поведенческие методы и кинезиотерапию.

Заключение. В реальной клинической практике наблюдается широкое использование неэффективных методов лечения ХМ, отсутствие междисциплинарного подхода, включающего применение эффективной фармакотерапии и нелекарственных методов.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; лечение; неэффективная терапия; профилактическая фармакотерапия; купирование мигрени; лекарственные методы; нелекарственные методы; междисциплинарный подход.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37

Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine

Golovacheva V.A.¹, Golovacheva A.A.¹, Tarshilova A.R.¹, Osipova V.V.^{2,3}

¹Department 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; ²LLC “University Clinic”, Moscow; ³Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow 115093, Russia; ³43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia

Currently, effective methods for the treatment of chronic migraine (CM) have been developed, but it remains unclear how they are used in real clinical practice and how often. The typical practice of treating patients with CM in our country has not been sufficiently investigated, which formed the basis for conducting this study.

Objective: to evaluate the quality of treatment of patients with CM in real-life neurological practice.

Material and methods. The study included 200 patients with CM (63 men and 137 women, mean age — 33.1±7.1 years) admitted to A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases (CND) of Sechenov University for frequent headaches, who were previously treated by neurologists in other medical institutions on an outpatient and/or inpatient basis. All patients were clinically interviewed to establish a diagnosis and analyze their previous treatment.

Results. All patients had an experience of incorrect or inadequate treatment, including ineffective drug and non-drug methods. All patients were taking painkillers to relieve migraine, but less than half of them was satisfied with their effectiveness. Only 12 (8.5%) patients with medication overuse headache had previously received treatment for drug overuse. None of the patients who were admitted to CND had previously received cognitive-behavioral therapy and treatment with an interdisciplinary approach that included not only pharmacotherapy but also psychological and behavioral methods and kinesiotherapy.

Conclusion. In real-life clinical practice, ineffective methods are often used to treat migraine, and an interdisciplinary approach that includes effective pharmacotherapy and non-pharmacological methods is lacking.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; treatment; ineffective therapy; preventive pharmacotherapy; migraine treatment; pharmacological methods; non-drug methods; interdisciplinary approach.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):31–37.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37

Основная цель лечения хронической мигрени (ХМ) – это ее обратная трансформация в эпизодическую форму [1]. Эта цель достижима при применении современной, научно обоснованной и эффективной тактики ведения пациентов [2–4]. Лечение ХМ – длительный и трудоемкий процесс как для врача, так и для пациента [5]. На сегодняшний день существуют эффективные методы лечения ХМ и разработаны междисциплинарные терапевтические подходы, включающие эффективную профилактическую фармакотерапию, поведенческие и психологические методы, кинезиотерапию [2–4, 6–8]. Эти подходы закрепились и в клинических рекомендациях, разработанных российскими цефалологами для Минздрава России в полном соответствии с мировыми рекомендациями [4, 9]. Однако до сих пор нет четких представлений, какие методы лечения, как часто и в каком сочетании используются российскими неврологами в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить качество лечения пациентов с ХМ в реальной неврологической практике.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета в 2019 г. Пациенты, находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ), были консультированы неврологом-цефалологом. Диагноз ХМ устанавливался на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [2, 10].

Критерии включения пациентов в исследование: 1) мужчины и женщины с диагнозом ХМ (в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью – ЛИГБ – или без нее), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 65 лет включительно; 3) до обращения в КНБ пациент обследовался и получал лечение в других медицинских учреждениях.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) вторичные формы головной боли (ГБ), кроме ЛИГБ; 2) беременность или кормление грудью; 3) наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое в большей степени, чем ХМ, нарушает качество жизни пациента; 4) тяжелые инфекционные, онкологические и психические заболевания; 5) отсутствие данных об обследовании пациентов по поводу ГБ и отсутствие информации о лечении ГБ в других медицинских учреждениях.

Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, в ходе которой оценивались их клинико-демографические характеристики. Выяснялось наличие «красных флагов» – симптомов «опасности»,стораживающих в отношении вторичной природы ГБ. На основании имевшихся у пациентов медицинских документов анализировались ранее выставленные диагнозы и предшествующая тактика ведения пациентов: использованные методы исследования, нелекарственные рекомендации, назначавшееся лечение

(купирование эпизодов ГБ и профилактическая терапия) и его эффективность, наличие динамического наблюдения, а также комплаентность – приверженность пациентов проводившейся терапии, т. е. степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [11].

В исследование было включено 200 пациентов с ХМ (63 мужчины и 137 женщин), средний возраст – $33,1 \pm 7,1$ года; преобладающее большинство ($n=183$; 91,5%) состояли в браке или в отношениях с партнером. У большинства пациентов ($n=153$; 76,5%) материальное положение было не ниже среднего, 162 (81%) имели высшее образование, 144 (72%) работали или учились с полной или неполной занятостью.

Средняя продолжительность анамнеза мигрени (от появления первых приступов до момента включения в исследование) составила $205,1 \pm 82,3$ мес ($17,1 \pm 6,9$ года), средняя продолжительность ХМ (от начала хронизации, определяемой как 15 и более дней с ГБ в месяц, до момента включения в исследование) – $18,9 \pm 7,3$ мес ($1,6 \pm 0,6$ года), среднее число дней с мигренью в месяц за последние 3 мес перед обращением в КНБ составило $11,2 \pm 2,3$; среднее число дней с ГБ в месяц за последние 3 мес – $28,4 \pm 2,1$, средняя интенсивность ГБ по ЧРШ – $9,1 \pm 0,6$ балла.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова (d) и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа и сравнения использовался парный критерий Стьюдента t для связанных выборок.

Результаты. Анализ предшествующего профилактического лечения ХМ. Как видно из табл. 1 и 2, все пациенты в ходе своего заболевания, в какой-либо период течения ХМ, получали неправильное лечение. Всем пациентам назначались сосудистые (ноотропные) препараты, не имеющие доказательной базы в лечении ХМ, и лишь малая часть пациентов получали адекватную фармакотерапию (см. табл. 1). До обращения в КНБ никто из пациентов не получал кинезиотерапию и такие психологические виды лечения, как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), терапия осознанности, релаксационный тренинг и биологическая обратная связь (см. табл. 2).

Анализ предшествующей терапии для купирования приступов мигрени. Как видно из табл. 3, для купирования приступов мигрени в большинстве случаев пациенты использовали препараты из группы НПВП ($n=147$; 73,5%) и из группы комбинированных безрецептурных обезболивающих ($n=133$; 66,5%), реже – триптаны. При этом каждый обезболивающий препарат был эффективен менее чем у половины

пациентов с ХМ. Никто из пациентов не использовал противорвотные средства (метоклопрамид или домперидон) при тошноте или рвоте во время приступа мигрени.

Анализ предшествующего лечения ЛИГБ при ХМ. Как видно из данных, представленных в табл. 4, из 142 пациентов с ЛИГБ только 12 (8,5%) ранее получали лечение от лекарственного злоупотребления.

Обсуждение. Настоящее исследование иллюстрирует распространенную в России ошибочную тактику лечения пациентов с хронической первичной ГБ [13, 14]. Показано, что пациентам с ХМ в качестве профилактической терапии назначались ноотропные и сосудистые препараты, миоре-

лаксанты и хондропротекторы, ацетазоламид, анксиолитики, нейролептики, массаж, физиотерапия, мануальная терапия, лечебные инъекции с глюкокортикоидами и анестетиками в область головы и шеи. Все перечисленные методы не имеют доказательной базы в профилактическом лечении эпизодических и хронических форм мигрени [2, 4]. К ошибочной тактике лечения пациентов с ХМ относились назначения ламотриджина, НПВП. Ламотриджин неэффективен в отношении снижения частоты мигрени, он может использоваться только для уменьшения частоты аур при мигрени, но мигренозных аур не было ни у одного пациента, включенного в исследование. У пациентов с ХМ НПВП могут применяться для купирования мигрени, но не должны назначаться в качестве профилактической терапии, так как подобная тактика приведет к развитию или усилению лекарственного злоупотребления. Весьма рискованным для репродуктивной функции было использование вальпроевой кислоты, так как она обладает тератогенным эффектом [2, 4, 9]. Лишь небольшая часть пациентов ранее получали элементы адекватной профилактической фармакотерапии, рекомендуемой для лечения мигрени, ХМ – антидепрессанты (амитриптилин, миртазапин, тразодон, венлафаксин, дулоксетин или флуоксетин), антиконвульсанты (топирамат), бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол или атенолол), антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан), ботулинический токсин типа А, моноклональные антитела

Таблица 1. Предшествующая профилактическая фармакотерапия ХМ

Table 1. Previous preventive pharmacotherapy of CM

Методы лечения	Число пациентов, получавших данное лечение, n (%)
Сосудистые (вазоактивные) и ноотропные (метаболические) лекарственные препараты	200 (100)
Препараты витаминов группы В, витамин D, поливитамины, препараты магния	104 (52)
Ацетазоламид	48 (24)
Миорелаксанты (тизанидин или толперизон)	103 (51,5)
Хондропротекторы (хондроитин, глюкозамин)	54 (27)
НПВП (ибупрофен, диклофенак, кетопрофен)	62 (31)
Бета-блокаторы (метопролол, пропранолол или атенолол)	10 (5)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (кандесартан)	3 (1,5)
Антиконвульсанты (топирамат, ламотриджин или препараты вальпроевой кислоты)	39 (19,5)
Антидепрессанты (амитриптилин, миртазапин, тразодон, венлафаксин, дулоксетин или флуоксетин)	72 (36)
Анксиолитики (гидроксизин, этифоксин, алимемазин или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)	32 (16)
Нейролептики (кветиапин, сульпирид)	46 (23)
Ботулинический токсин типа А	8 (4)
Моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам (фреманезумаб или эренумаб)	10 (5)
Малоинвазивные методы: лечебные инъекции с анестетиками, глюкокортикоидами в область головы и/или шеи	23 (11,5)
Итого:	
ошибочные подходы к лечению ХМ	200 (100)
правильные, обоснованные подходы к лечению ХМ	76 (38)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2. Предшествующая профилактическая нелекарственная терапия ХМ

Table 2. Previous preventive non-drug therapy of CM

Методы лечения	Число пациентов, получавших данное лечение, n (%)
Массаж	138 (69)
Физиотерапия	112 (56)
Мануальная терапия	66 (33)
Гештальт-психотерапия или психоаналитическая психотерапия	8 (4)
Гипноз	8 (4)
КПТ	0
Поведенческая терапия (информирование пациента о мигрени и образовательные беседы, направленные на модификацию образа жизни)	5 (2,5)
Иглорефлексотерапия	17 (8,5)
Техники релаксации	0
Биологическая обратная связь	0
Майндфулнесс (терапия осознанности)	0
Лечебная гимнастика или кинезиотерапия	8 (4)
Итого:	
ошибочные подходы к лечению ХМ	200 (100)
правильные, обоснованные подходы к лечению ХМ	24 (12)

к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам (фреманезумаб или эренумаб). При этом данное лечение оказывалось неэффективным, из-за чего пациенты и обращались в КНБ.

Изучение причин неэффективности проводимой ранее профилактической терапии ХМ не входило в задачи данного исследования. Однако результаты предшествующих исследований показали, что для успешного ведения пациентов с ХМ необходим междисциплинарный подход, включающий не только фармакотерапию, но и нелекарственные методы: образовательные беседы, направленные на модификацию образа жизни; психологические методы (КПТ, терапия осознанности, техники релаксации, биологическая обратная связь), кинезиотерапию [2–5]. Проведенное исследование показало, что ранее в лечении пациен-

тов этот подход не применялся. Образовательные беседы проводились лишь с 2,5% пациентов, а кинезиотерапия или лечебная гимнастика – лишь с 4%. Кинезиотерапия показана при наличии сочетанной скелетно-мышечной боли у пациентов с мигренью [2, 4, 15]. В ранее опубликованных исследованиях продемонстрирована высокая распространенность скелетно-мышечной боли при ХМ [16–18], что говорит о необходимости гораздо более широкого использования кинезиотерапии в практике ведения пациентов с ХМ. В настоящем исследовании ни у кого из пациентов не применялись психологические методы, имеющие эффективность в лечении мигрени и ХМ в частности. Назначаемые ранее 4% пациентов методы психотерапии – гипноз, гештальт-терапия, психоаналитическая терапия – не обладают доказанной эффективностью в лечении ХМ [2–4]. КПТ – единственный метод психотерапии, который, по результатам клинических исследований [19–23], демонстрирует эффективность при ХМ. КПТ направлена на нормализацию образа жизни, качества сна, эмоционального состояния, на формирование у пациентов с ХМ правильных представлений о причинах и прогнозе боли, на обучение пациентов эффективным стратегиям преодоления боли, а также на профилактику рецидивов ХМ в дальнейшем. КПТ широко используется для лечения пациентов с ХМ в университетских клиниках боли и головной боли, но в российской практике применение данного метода весьма ограничено, что подтверждают результаты настоящего и других российских исследований [14, 24–32].

Все пациенты с ХМ использовали обезболивающие препараты для купирования мигрени, но лишь 19% применяли триптаны. В сравнении с российскими исследованиями прошлых лет, число пациентов, применявших триптаны при мигрени, увеличилось [14, 33, 34]. В настоящем исследовании

Таблица 3. Предшествующая фармакотерапия для купирования приступа мигрени у пациентов с ХМ

Table 3. Previous pharmacotherapy for the relief of migraine attacks in patients with CM

Препараты, применявшиеся для купирования приступа мигрени	Число пациентов, применявших препарат, n (%)	Число пациентов, у которых препарат был эффективен*, n (%)
Препараты из группы НПВП:	147 (73,5)	82 (41)
ибупрофен	53 (26,5)	34 (17)
напроксен	28 (14)	10 (5)
кеторолак	68 (34)	41 (20,5)
кетопрофен	34 (17)	22 (11)
ацетилсалициловая кислота	58 (29)	31 (15,5)
Препараты из группы простых анальгетиков:	50 (25)	24 (12)
парацетамол	32 (16)	16 (8)
метамизол натрия	18 (9)	8 (4)
Препараты из группы комбинированных безрецептурных анальгетиков:	133 (66,5)	58 (29)
ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин	61 (30,5)	26 (13)
кофеин, парацетамол	43 (21,5)	19 (9,5)
парацетамол, кофеин, напроксен, дротаверин, фенирамин	57 (28,5)	24 (12)
Препараты из группы триптанов:	38 (19)	18 (9)
суматриптан	38 (19)	14 (7)
золмитриптан	2 (1)	1 (0,5)
элетриптан	6 (3)	4 (2)
Препарат из группы анксиолитиков – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	6 (3)	4 (2)
Препарат из группы антидепрессантов – амитриптилин	4 (2)	2 (1)
Седативное средство – валериана	2 (1)	2 (1)

Примечание. *Препарат считается эффективным, если снижает интенсивность головной боли на 50% и более или полностью купирует головную боль в течение 2 ч после применения, при этом головная боль не возобновляется в течение 24 ч [12].

Таблица 4. Предшествующая терапия ЛИГБ у пациентов с ХМ

Table 4. Previous therapy of medication overuse headache in patients with CM

Методы лечения	Число пациентов, получавших данное лечение, n (%)
Образовательная беседа (информирование) о ЛИГБ	12 (8,5)
Рекомендация ограничить или отменить обезболивающие препараты, применяемые в избытке	12 (8,5)
Подбор альтернативных обезболивающих препаратов для купирования мигрени и ГБ отмены	12 (8,5)
Терапия глюкокортикоидами (дексаметазон внутривенно капельно или преднизолон в таблетках)	6 (4,2)
Начало профилактической лекарственной терапии мигрени	32 (22)
Итого:	
лечение ЛИГБ с помощью одного или более из вышеперечисленных методов	32 (22)

довании большинство пациентов купировали приступ с помощью НПВП или комбинированных безрецептурных анальгетиков, что, по данным других авторов, на протяжении многих лет характерно для российских пациентов с мигренью [14, 33, 34]. Однако даже при использовании эффективных обезболивающих препаратов (НПВП, триптаны) менее половины пациентов были удовлетворены их действием, что может быть связано с их неправильным использованием, а также со снижением их эффективности при длительном анамнезе мигрени.

Представляет интерес анализ тактики использования обезболивающих препаратов у обратившихся в КНБ пациентов. Во-первых, большинство из них имели ЛИГБ или тенденцию к ее формированию. Известно, что длительное злоупотребление обезболивающими препаратами приводит к снижению их эффективности [12, 35, 36]. Во-вторых, до обращения в КНБ диагноз ЛИГБ был поставлен лишь 8% пациентов, страдающих абузусной ГБ. Низкий уровень диагностики ЛИГБ был показан и в других российских исследованиях [14, 33, 34, 37, 38]. Так как диагноз ЛИГБ не устанавливался, большинство пациентов не получали эффективного лечения ЛИГБ: информирования о причинах и методах лечения ЛИГБ, рекомендаций по отмене «виновных» обезболивающих препаратов, подбора альтернативных обезболивающих препаратов, профилактической терапии ХМ [12, 35, 36]. Терапия глюкокортикоидами имеет низкий уровень доказанной эффективности в лечении ЛИГБ и остается весьма дискуссионным подходом, но может применяться при ЛИГБ, особенно в случаях тяжелого абузуса [4, 12]. В-третьих, никто из пациентов, имеющих тошноту и/или рвоту в приступе мигрени, не получал противорвотные средства (домперидон или метоклопрамид). Известно, что противорвотные средства, улучшая перистальтику желудочно-кишечного тракта, купируют тошноту и рвоту, повышают всасываемость обезболивающих препаратов и их эффективность, а также сами обладают легким анальгетическим действием [39]. В-четвертых, часть пациентов с ХМ использовали для купирования мигрени препараты, не предназначенные для этих целей: амитриптилин, валериану, бензодиазепиновый анксиолитик [2, 4].

На основании продемонстрированных проблем в лечении пациентов с ХМ возникает вопрос: *как снизить в нашей стране бремя неадекватного лечения головной боли и ХМ?* На сегодняшний день можно обсуждать следующую тактику: если врач первичного звена (невролог и тем более врач общей практики) не имеет реального опыта успешного лечения пациентов с хронической ежедневной головной болью (ХЕГБ) и испытывает трудности при ведении таких пациентов, то врач первичного звена не должен рекомендовать пациентам с ХЕГБ профилактическое лечение, поскольку оно заведомо может оказаться ошибочным, а зна-

чит неэффективным. Врач первичного звена должен *перенаправить* сложного пациента в неврологическое отделение крупного стационара, где есть специалисты по ГБ, имеющие опыт эффективного лечения таких пациентов. Такая тактика перенаправления трудных пациентов с ГБ к опытному неврологу или цефалгологу успешно используется в ведущих европейских клиниках и центрах [40]. Актуальной остается задача широкого обучения неврологов и терапевтов принципам адекватного лечения пациентов с эпизодической мигренью, так как эффективное лечение мигрени на этой стадии может предотвратить развитие ХМ.

К сильным сторонам настоящего исследования относится детальный анализ истории лечения пациентов с ХМ. Неправильный подход к лечению пациентов с мигренью, в том числе ХМ, продемонстрированный в настоящем исследовании, позволяет предположить, что клинические рекомендации по лечению пациентов с мигренью, разрабатываемые российскими цефаллогами с 2016 г., находящиеся в полном соответствии с мировыми рекомендациями и размещенные в рубрикаторе Минздрава России [4], не выполняются в амбулаторных и стационарных лечебных учреждениях. Врачи по-прежнему руководствуются ошибочными понятиями о ведении пациентов с ГБ, поэтому большое число пациентов не получают эффективного лечения и продолжают страдать ежедневной ГБ. Как показывают ранее проведенные исследования и собственный опыт ведения пациентов с ХЕГБ, длительное течение ХЕГБ усложняет лечение пациентов и снижает вероятность благоприятного прогноза — трансформации мигрени из хронической в эпизодическую [14, 41, 42]. В связи с этим как можно более ранняя диагностика и своевременное начатое адекватное лечение ХМ являются практическими задачами для достижения социально и экономически значимой цели — снижения бремени ХМ в современном обществе в нашей стране.

Заключение. Для типичной практики ведения пациентов с ХМ на этапе амбулаторной и стационарной неврологической помощи характерно использование неэффективного профилактического лечения и неэффективного купирования приступов мигрени, что определяет высокий риск формирования ЛИГБ, отсутствие адекватного лечения сочетанной ЛИГБ, отсутствие междисциплинарного подхода, включающего применение эффективной фармакотерапии, психологических, поведенческих методов и кинезиотерапии.

Для решения выявленных проблем необходимо обучение неврологов и врачей общей практики современным эффективным стратегиям купирования приступов мигрени и профилактической терапии ХМ с использованием междисциплинарного подхода. Актуальной проблемой остается несоблюдение врачами, а следовательно, и учреждениями, где они работают, современных клинических рекомендаций Минздрава России по лечению пациентов с мигренью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. *Neurol Clin.* 2023 Feb;41(1):141-59. doi: 10.1016/j.ncl.2022.05.005. Epub 2022 Oct 31.
2. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].

3. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al; Italian Chronic Migraine Group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019 Aug 30;20(1):92. doi: 10.1186/s10194-019-1038-4
4. Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. ID: 295. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2 [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID: 295. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2 (In Russ.)].
5. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ*. 2022 Oct 10;379:e067670. doi: 10.1136/bmj-2021-067670
6. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
7. Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 [Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 (In Russ.)].
8. 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.)].
9. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
10. 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
11. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
12. 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-over-use 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.)].
13. Osipova V, Ayzenberg I, Amelin A, et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*. 2015;35(6S):287. doi: 10.1177/0333102415581304
14. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
15. Amin FM, Aristidou S, Baraldi C, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y
16. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neuro Clin*. 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27.
17. Ferracini GN, Florencio LL, Dach F, et al. Musculoskeletal disorders of the upper cervical spine in women with episodic or chronic migraine. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Jun;53(3):342-50. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04393-3. Epub 2017 Jan 24.
18. Al-Khazali HM, Younis S, Al-Sayegh Z, et al. Prevalence of neck pain in migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2022 Jun;42(7):663-73. doi: 10.1177/03331024211068073. Epub 2022 Feb 15.
19. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):213-24. doi: 10.1177/2049463715578291
20. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al; CHES team. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8):e016670. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016670
21. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019 Feb 14;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
22. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 2;7(7):CD012295. doi: 10.1002/14651858.CD012295.pub2
23. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044
24. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017 Oct;57(9):1482-91. doi: 10.1111/head.13118. Epub 2017 Jul 25.
25. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
26. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.)].
27. Головачева ВА, Головачева АА. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201137 (In Russ.)].
28. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-32. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1528-32.

doi: 10.26442/00403660.2021.12.201247
(In Russ.)].

29. Головачева ВА, Головачева АА, Володарская ЕА, Бахтадзе МА. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью. *Медицинский Совет*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Volodarskaya EA, Bakhtadze MA. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87 (In Russ.)].

30. Головачева ВА, Головачева АА, Фатева 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].

31. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].

32. Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский Совет*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy sovet = Medical*

Council. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 (In Russ.)].

33. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26

[Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.)].

34. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*. 2010;(3,4):12-7. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010;(3,4):12-7. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23885076> (In Russ.)].

35. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x

36. Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 26;23(8):60. doi: 10.1007/s11916-019-0796-7

37. Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корса-*

кова. 2011;111(1):86-8. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina MI, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(1):86-8. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597341> (In Russ.)].

38. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. Доступно по ссылке: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16-21. Available at: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/275/171/ru_RU (In Russ.)].

39. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. 2015 Jun;55(6):778-93. doi: 10.1111/head.12550. Epub 2015 Apr 15.

40. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, et al; European Headache Federation; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide; World Health Organization. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8 Suppl 1:S3-47. doi: 10.1007/s10194-007-0366-y

41. 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.

42. Torres-Ferrus M, Ursitti F, Alpuente A, et al; School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020 Apr 29;21(1):42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.06.2024/16.08.2024/17.08.2024

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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>
Таршилова А.Р. <https://orcid.org/0009-0002-3286-3436>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе



Климентова Д.А., Косивцова О.В., 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

Цель исследования — выявление особенностей течения мигрени в постменопаузе (ПМ) на основе анализа частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени, оценки качества жизни, тревоги, депрессии и нарушений сна у пациенток в репродуктивном периоде (РП) и в ПМ.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациенток с мигренью (30 пациенток — в РП, 30 пациенток — в ПМ). При очном анкетировании регистрировались возраст, форма мигрени, частота и длительность приступов, интенсивность головной боли (ГБ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Далее пациентки заполняли опросники: HIT-6, MIBS-4, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, SF-36, HADS, ISQ. Статистическая обработка проводилась в программе Microsoft Office Excel 2021.

Результаты. Среди пациенток в ПМ риск ГБ высокой интенсивности (≥ 8 баллов по ВАШ) значительно выше, чем в РП [$p < 0,05$; относительный риск (ОР) 1,77]. Риск необходимости пересмотра терапии приступов в ПМ был выше, чем в РП ($p = 0,004$; ОР=2,2). Риск бессонницы в ПМ выше, чем в РП ($p = 0,004$; ОР=4,67). Риск тяжелого влияния ГБ (HIT-6) и высокого уровня бремени мигрени (MIBS-4) у пациенток в ПМ выше, чем в РП ($OR_{HIT6} = 1,7$; $OR_{MIBS4} = 1,78$). Все показатели опросника качества жизни SF-36 были значительно ниже у пациенток в ПМ по сравнению с группой в РП ($p < 0,05$). Риск субклинической и клинической тревоги ($p < 0,05$; ОР=4,33) и депрессии ($p < 0,05$; ОР=2,75) был значительно выше в ПМ, чем в РП.

Заключение. Приступы мигрени у женщин в ПМ интенсивнее, чем в РП, качество жизни — ниже, чаще требуется пересмотр терапии приступов. Пациентки с мигренью в ПМ чаще страдают тревогой, депрессией и бессонницей. Для выявления причин наблюдаемых феноменов и разработки терапии у пациенток с мигренью в ПМ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: мигрень; постменопауза; репродуктивный период; тревога; депрессия; качество жизни; бессонница.

Контакты: Диана Андреевна Климентова; klimentovadiana23@gmail.com

Для ссылки: Климентова ДА, Косивцова ОВ, Сергеев АВ, Табеева ГР. Анализ особенностей мигрени у женщин в постменопаузе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-38-44

Analysis of migraine characteristics in postmenopausal women

Klimentova D.A., Kosivtsova O.V., 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

Objective: to identify characteristics of migraine in women in postmenopause (PM) by analyzing the frequency, duration and intensity of migraine attacks, assessment of quality of life, anxiety, depression and sleep disturbances in patients in the reproductive phase (RP) and in the PM.

Material and methods. The study comprised 60 migraine patients (30 patients in the RP, 30 patients in the PM). During the personal interview, age, migraine type, frequency and duration of attacks and headache (HA) intensity on the visual analogue scale (VAS) were recorded. The patients then completed the questionnaires: HIT-6, MIBS-4, HURT, Migraine- ACT, MIDAS, SF-36, HADS, ISQ. The statistical analysis was performed in Microsoft Office Excel 2021.

Results. The risk of high intensity HA (≥ 8 points on the VAS) was significantly higher in patients in the PM than in patients in the RP [$p < 0.05$; relative risk (RR) 1.77]. The risk of necessity of a revision of therapy of attacks was higher in the PM than in the RP ($p = 0.004$; RR=2.2). The risk of insomnia was higher in the PM than in the RP ($p = 0.004$; RR=4.67). The risk of severe headache impact (HIT-6) and high migraine burden (MIBS-4) was higher in patients in the PM than in the RP ($OR_{HIT6} = 1.7$; $OR_{MIBS4} = 1.78$). All indicators of SF-36 quality of life questionnaire were significantly lower in patients in the PM group than in the RP group ($p < 0.05$). The risk of subclinical and clinical anxiety ($p < 0.05$; RR=4.33) and depression ($p < 0.05$; RR=2.75) was significantly higher in the PM than in the RP.

Conclusion. Migraine attacks in women in the PM are more intense than in women in the RP, quality of life is lower, and revision of therapy for attacks is required more frequently. Patients with migraine in the PM are more likely to suffer from anxiety, depression and insomnia. Further research is needed to determine the causes of the observed phenomena and to develop migraine therapy in patients in the PM.

Keywords: migraine; postmenopause; reproductive period; anxiety; depression; quality of life; insomnia.

Contact: Diana Andreevna Klimentova; klimentovadiana23@gmail.com

For reference: Klimentova DA, Kosivtsova OV, Sergeev AV, Tabeeva GR. Analysis of migraine characteristics in postmenopausal women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-38-44

Распространенность мигрени среди женщин в постменопаузе (ПМ) составляет от 10 до 29% [1]. Считается, что течение мигрени улучшается после менопаузы [1–4]: приступы, как правило, становятся реже, интенсивность боли во время приступов – ниже [5]. Однако авторы систематического обзора, проведенного в 2015 г., отмечают, что распространенное среди специалистов мнение об улучшении течения мигрени после менопаузы основано прежде всего на клиническом опыте, а не на результатах больших качественных эпидемиологических исследований [1]. Существуют исследования, демонстрирующие ухудшение течения мигрени или отсутствие изменений в течении мигрени после менопаузы [6, 7] или даже увеличение частоты приступов мигрени после менопаузы [8–10]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что распространенность мигрени в ПМ не отличается от ее распространенности в репродуктивном периоде (РП) [11]. Таким образом, остается неопределенность в отношении разрешения мигрени у женщин после менопаузы и закономерностей ее персистенции у некоторых пациенток.

Цель исследования – выявление особенностей течения мигрени в ПМ на основе анализа частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени у пациенток в РП и в ПМ.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациенток, страдающих мигренью, диагноз которым был установлен согласно критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3). Половина пациенток (n=30) – женщины в РП, другая половина (n=30) – женщины в ПМ, что верифицировано согласно системе Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW+10), рабочей группы по изучению этапов старения женской репродуктивной системы (2011). Проводилось анкетирование в очном формате. На основании опроса анализировались следующие данные: возраст пациентки, форма мигрени, наличие лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), частота приступов мигрени в месяц, длительность приступов, интенсивность боли во время приступа (использовалась визуальная аналоговая шкала – ВАШ). Далее пациенткам предлагалось самостоятельно заполнить анкеты и опросники: Индекс влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6), Шкала оценки бремени мигрени вне приступов (Migraine Interictal Burden Scale, MIBS-4), Индекс ответа на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT), Опрос-

ник оценки терапии мигрени (the Migraine Assessment of Current Therapy, Migraine-ACT), Шкала оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS), Опросник для оценки качества жизни (Short Form-36, SF-36), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросник для выявления бессонницы (Insomnia Symptoms Questionnaire, ISQ).

Статистическая обработка. Полученные данные были в дальнейшем подвергнуты статистической обработке в программе Microsoft Office Excel 2021. Для удобства числовые данные ограничены двумя или тремя знаками после запятой. Исходные данные и результаты анализа представлены в таблицах.

Для анализа качественных признаков оценивался критерий согласия Пирсона (критерий χ^2), для определения значимости полученных результатов показатели сравнивались со значением p, равным 0,05 (при $p > 0,05$ результат оценивался как статистически не значимый). При $p < 0,05$, с целью получения более точных результатов, применялась поправка Йейтса, а затем вычислялся относительный риск (ОР). Исходные данные и результаты вычислений представлены в табл. 1.

Результаты. У 70% пациенток в РП (n=21) и у 90% пациенток в ПМ (n=27) была диагностирована мигрень без ауры. Мигрень с аурой выявлена у 30% пациенток в РП (n=9) и у 10% пациенток в ПМ (n=30). При оценке показа-

Таблица 1. *Результаты анализа качественных признаков мигрени репродуктивного и постменопаузального возраста*
Table 1. *Results of the analysis of the qualitative characteristics of migraine in reproductive and postmenopausal age*

Качественный показатель	Группа РП (n=30)	Группа ПМ (n=30)	p	ОР
Мигрень без ауры	21	27	0,06	–
Мигрень с аурой	9	3		
Хроническая мигрень	12	9	0,42	–
Эпизодическая мигрень	18	21		
ЛИГБ	1	4	0,16	–
Плохой или недостаточный контроль ГБ (HURT)	13	21	0,07	–
Достаточный контроль ГБ (HURT)	17	9		
Необходима смена терапии (Migraine-ACT)	10	22	0,004	2,2
Смена терапии не требуется (Migraine-ACT)	20	8		
Инсомния (ISQ)	3	14	0,004	4,67
Нет инсомнии (ISQ)	27	16		

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения. p – расчетное значение показателя статистической значимости.

телей частоты мигрени без ауры и мигрени с аурой среди пациенток в РП и МП установлено, что форма мигрени не зависит от репродуктивного периода ($p=0,06$).

Хроническая мигрень выявлена у 40% пациенток в РП ($n=12$) и у 30% пациенток в ПМ ($n=9$). ЛИГБ выявлена

лишь у одной пациентки в РП (0,03%) и у четырех пациенток в ПМ (0,13%). Но при оценке значимости различий установлено, что менопауза не влияет на показатели частоты хронической и эпизодической мигрени ($p=0,42$) и ЛИГБ ($p=0,16$).

Таблица 2. *Результаты анализа количественных признаков мигрени репродуктивного и постменопаузального возраста*

Table 2. *Results of the analysis of the quantitative characteristics of migraine in reproductive and postmenopausal age*

Показатель	Группа РП (n=30)	Группа ПМ (n=30)	$t_{\text{выч.}}$	$t_{\text{крит.}}$	$U_{\text{выч.}}$	$U_{\text{крит.}}$
Частота приступов (медиана)	3	4,5	—	—	356,5	338
Интенсивность приступов (медиана)	7	9	—	—	242,5	338
Продолжительность приступов (медиана)	24	48	—	—	1048	338
Влияние ГБ по НИТ-6:						
нет, n	7	1				
легкое, n	9	10				
умеренное, n	4	2	2,22	2,002	—	—
тяжелое, n	10	17				
средний балл	56,13	60,4				
Деадаптация по MIDAS:						
нет, n	8	5				
легкая, n	6	4				
умеренная, n	9	7	—	—	349	338
тяжелая, n	7	14				
медиана баллов	11	19				
Бремя мигрени по MIBS-4:						
нет, n	8	6				
низкий уровень, n	10	4				
умеренный уровень, n	3	4	—	—	325,5	338
высокий уровень, n	9	16				
медиана баллов	2	5				
SF-36:						
ФФ (медиана)	90	70	—	—	146	338
РФФС (медиана)	62,5	12,5	—	—	234	338
ИБ (медиана)	41	32	—	—	255,5	338
ОСЗ (среднее значение)	69,93	52,87	3,84	2,002	—	—
ЖА (медиана)	60	50	—	—	291	338
СФ (медиана)	75	62,5	—	—	235	338
РФЭС (медиана)	83,335	66,67	—	—	316,5	338
ПЗ (медиана)	68	58	—	—	321	338
Тревога по HADS:						
норма, n	27	17				
субклинически выраженная тревога, n	0	10				
клинически выраженная тревога, n	3	3	—	—	297,5	338
медиана баллов	5	7				
Депрессия по HADS:						
норма, n	26	19				
субклинически выраженная депрессия, n	4	10				
клинически выраженная депрессия, n	0	1	—	—	248	338
медиана баллов	3	6				

Примечание. p — расчетное значение показателя статистической значимости; $t_{\text{выч.}}$ — t вычисленное; $t_{\text{крит.}}$ — t критическое; $U_{\text{выч.}}$ — U вычисленное; $U_{\text{крит.}}$ — U критическое. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Результаты заполнения пациентками анкеты Индекса ответа на лечение головной боли (HURT) и Опросника оценки терапии приступов мигрени (Migraine-ACT) неоднозначны. Плохой или недостаточный контроль головной боли (ГБ) отмечается у 70% пациенток в ПМ ($n=21$) и у 43% пациенток в РП ($n=13$). С использованием критерия Пирсона получено значение $p=0,04$. Однако после применения поправки Йейтса установлено, что уровни контроля ГБ (HURT) у пациенток в РП и ПМ значимо не различаются ($p=0,07$). Согласно же результатам оценки терапии приступов мигрени (Migraine-ACT) установлено, что риск необходимости пересмотра терапии приступов у пациенток в ПМ в 2,2 раза выше, чем у пациенток в РП, и различия эти статистически значимы ($p=0,004$; $OR=2,2$).

Наличие или отсутствие инсомнии устанавливалось с помощью Опросника для выявления бессонницы (ISQ). Риск бессонницы у пациенток в ПМ почти в 5 раз выше, чем в РП ($p=0,004$; $OR=4,67$).

Из представленных данных можно сделать следующие выводы: частота мигрени с аурой и мигрени без ауры, хронической мигрени и ЛИГБ среди пациенток в РП и ПМ значимо не различается; уровень ответа на лечение ГБ у пациенток в РП и ПМ значимо не различается; частота необходимости пересмотра терапии приступов мигрени среди пациенток в РП и ПМ значимо различается — риск в группе ПМ в 2,2 раза выше, чем в группе РП; инсомния у пациенток в ПМ встречается значимо чаще, чем у пациенток в РП, — риск инсомнии в группе ПМ в 4,67 раза выше, чем в группе РП.

Для анализа количественных признаков проводилась проверка нормальности распределения при помощи построения графика QQ-plot. При нормальном распределении для оценки значимости различий в группах РП и ПМ использовался расчет t -критерия Стьюдента, при ненормальном распределении проводился расчет U -критерия Манна-Уитни. Результа-

ты вычислений отображены в табл. 2. Критическое значение t-критерия Стьюдента при $p=0,05$ и df (степени свободы), равной 58, составило 2,002. Критическое значение U-критерия Манна-Уитни при $p=0,05$ и размере выборок $n_1=30$ и $n_2=30$ составляет 338.

Распределение показателей частоты, интенсивности и длительности приступов, MIDAS, MIBS-4, показатели SF-36 (физическое функционирование – ФФ; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, – ОРФС; интенсивность боли – ИБ; жизненная активность – ЖА; социальное функционирование – СФ; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, – РФЭС; психическое здоровье – ПЗ) – ненормальное, а показателей НИТ-6 и показателя общего состояния здоровья (ОСЗ) SF-36 – нормальное.

У пациенток в РП и в ПМ частота и продолжительность приступов мигрени значимо не различаются ($p>0,05$). Интенсивность ГБ при приступах выше у пациенток в периоде ПМ ($p<0,05$). Число пациенток в РП, интенсивность приступов ГБ у которых больше или равна 8 баллам по ВАШ, составило 13, а в ПМ – 23. Таким образом, риск высокой интенсивности ГБ (≥ 8 баллов по ВАШ) среди пациенток в ПМ почти в 2 раза выше, чем среди пациенток в РП (ОР=1,77).

Степень дезадаптации пациенток, согласно опроснику MIDAS, в группах РП и МП значимо не различалась ($p>0,05$). Однако показатели MIBS-4 и НИТ-6 зависят от периода ($p<0,05$). Так, риск тяжелого влияния ГБ (НИТ-6) и высокого уровня бремени мигрени (MIBS-4) у пациенток в ПМ более чем в 1,5 раза выше, чем у пациенток в РП (ОР_{НИТ6}=1,7; ОР_{MIBS4}=1,78).

Все показатели опросника качества жизни SF-36 значимо различаются у пациенток в группах РП и ПМ ($p<0,05$). У пациенток в ПМ риск получения низких баллов по показателям физического благополучия SF-36 (<70 баллов) выше, чем у пациенток в РП: для ФФ – в 6,5 раза, для ОРФС – в 1,73 раза, для ИБ – в 1,16 раза, для ОСЗ – в 2,18 раза (ОР_{ФФ}=6,5; ОР_{ОРФС}=1,73; ОР_{ИБ}=1,16; ОР_{ОСЗ}=2,18). Риск получения низких баллов по показателям психического благополучия SF-36 (<70 баллов) у пациенток в ПМ также выше, чем у пациенток в РП ($p<0,05$): для ЖА – в 1,35 раза, для СФ – в 2,18 раза, для РФЭС – в 1,33 раза, для ПЗ – в 1,35 раза (ОР_{ЖА}=1,35; ОР_{СФ}=2,18; ОР_{РФЭС}=1,33; ОР_{ПЗ}=1,35).

Показатели HADS значимо выше у пациенток в ПМ, чем у пациенток в РП ($p<0,05$). Риск субклинической и клинической тревоги среди пациенток в ПМ в 4 раза выше, чем у па-

циенток в РП (ОР=4,33), а риск субклинически и клинически выраженной депрессии – почти в 3 раза выше (ОР=2,75).

Таким образом, как видно из табл. 2, частота и продолжительность приступов мигрени, уровни дезадаптации (MIDAS) значимо не различаются в группах ПМ и РП; интенсивность приступов мигрени, индекс влияния ГБ, уровень бремени мигрени, показатели физического и психического благополучия, частота тревоги и депрессии в группах ПМ и РП значимо различаются.

Как видно из табл. 3, риск низких показателей интенсивности боли (<70 баллов по SF-36) у пациенток в ПМ в 1,16 раза выше, чем у пациенток в РП; риск низких показателей ЖА, РФЭС, ПЗ (<70 баллов SF-36) в группе ПМ почти в 1,5 раза выше, чем в группе РП; риск высокой интенсивности ГБ (≥ 8 по ВАШ), тяжелого влияния ГБ (согласно оценке индекса НИТ-6), высокого уровня бремени мигрени (MIBS-4), низких показателей РФФС (<70 баллов по SF-36) среди пациенток в ПМ почти в 2 раза выше, чем в РП; риск необходимости пересмотра терапии приступов мигрени (Migraine-АСТ), риск низких показателей ОСЗ, СФ (<70 баллов SF-36) в группе ПМ в 2 раза выше, чем

Таблица 3. *Вычисление относительного риска неблагоприятных показателей течения мигрени, качества жизни, частоты бессонницы и эмоциональных расстройств среди женщин в РП и в ПМ*

Table 3. *Calculation of the relative risk of negative indicators for the course of migraine, quality of life, frequency of insomnia and emotional disturbances in women of reproductive and postmenopausal age*

Показатель	Риск в РП	Риск в ПМ	ОР*
Интенсивность ГБ ≥ 8 по ВАШ	0,43	0,77	1,8
Тяжелое влияние ГБ (НИТ-6)	0,33	0,57	1,7
Необходимость пересмотра терапии (Migraine-АСТ)	0,33	0,73	2,2
Высокий уровень бремени мигрени (MIBS-4)	0,3	0,53	1,78
ФФ (SF-36) <70	0,07	0,43	6,5
РФФС (SF-36) <70	0,5	0,87	1,73
ИБ (SF-36) <70	0,83	0,97	1,16
ОСЗ (SF-36) <70	0,37	0,8	2,18
ЖА (SF-36) <70	0,67	0,9	1,35
СФ (SF-36) <70	0,37	0,8	2,18
РФЭС (SF-36) <70	0,5	0,67	1,33
ПЗ (SF-36) <70	0,57	0,77	1,35
Субклинически и клинически выраженная тревога (HADS)	0,1	0,43	4,33
Субклинически и клинически выраженная депрессия (HADS)	0,13	0,37	2,75
Бессонница (ISQ)	0,1	0,47	4,67

Примечание. *ОР = риск в ПМ / риск в РП.

в группе РП; риск субклинически и клинически выраженной депрессии среди пациенток в ПМ почти в 3 раза выше, чем в РП, а субклинически и клинически выраженной тревоги – в 4 раза выше; риск бессонницы в группе ПМ почти в 5 раз выше, чем в группе РП; риск низких показателей ФФ (<70 баллов SF-36) в 6,5 раза выше среди пациенток в ПМ, чем в РП.

С целью демонстрации приведенных выше результатов построен график (см. рисунок).

Данные, представленные на рисунке, демонстрируют, что риск всех вышеперечисленных неблагоприятных явлений у пациенток в ПМ выше, чем в РП. Бессонница, тревога и депрессия встречаются среди пациенток в ПМ чаще, чем в РП. Интенсивность ГБ у пациенток в ПМ выше, и терапия приступов мигрени среди таких пациенток чаще требует пересмотра. Уровень влияния и бремени ГБ среди пациенток в ПМ также выше, а качество жизни – ниже.

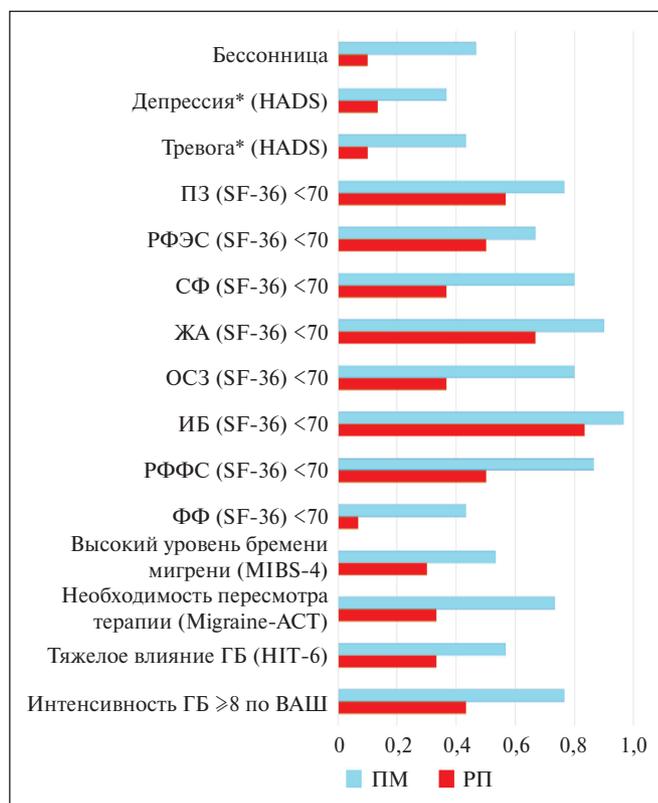
Обсуждение. Традиционно среди клиницистов существует мнение, что мигрень в целом благоприятное заболевание, что, в частности, выражается в ее спонтанном регрессе у женщин в перименопаузе. Как отмечалось ранее, клинические наблюдения за пациентками с мигренью в ПМ, а также данные систематических обзоров демонстрируют тенденции улучшения течения мигрени в постменопаузаль-

ном периоде [1–5]. Получены данные, демонстрирующие значительно более низкую распространенность мигрени среди женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с женщинами в перименопаузе [12].

Регресс мигрени в постменопаузальном периоде отмечается более чем у 50% пациенток [3,5]. Отсутствие изменений в течении мигрени наблюдаются, по разным данным, в 18–40% случаев [1, 5]. Усугубление же течения мигрени после менопаузы отмечают от 7 до 60% женщин [1]. В нашем исследовании проанализированы особенности течения мигрени среди пациенток, у которых не отмечалось регресса мигрени после менопаузы.

Сопоставление течения мигрени в РП и в ПМ показало, что, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте и длительности приступов мигрени между группами, интенсивность боли при приступах была значимо выше среди пациенток в периоде ПМ. Результаты оценки шкал и опросников также свидетельствуют о менее благоприятном течении мигрени в ПМ. Уровень бремени мигрени вне приступов (МIBS-4) и влияния ГБ (НИТ-6) у пациенток в группе ПМ значимо выше, чем в группе РП, кроме того, пациентки в постменопаузальном периоде чаще нуждаются в пересмотре терапии приступов мигрени (Migraine-АСТ). Качество жизни пациенток в группе ПМ также значимо хуже, чем в группе РП: все показатели физического и психологического благополучия по SF-36 у пациенток в группе ПМ ниже. На основании этих результатов невозможно судить, стало ли течение мигрени лучше или хуже с наступлением менопаузы, однако можно предположить, что у пациенток в постменопаузальном периоде в целом мигрень может протекать тяжелее, чем у пациенток в РП. Итоги некоторых исследований согласуются с полученными данными. Так, в исследовании L.M. Cupini и соавт. [6] было показано, что частота приступов и интенсивность ГБ не изменились после менопаузы у 23% пациенток с мигренью без ауры (n=6) и у 30% пациенток с мигренью с аурой (n=3); увеличение частоты приступов и интенсивности ГБ отмечалось у 38,4% пациенток с мигренью без ауры (n=10) и у 40% пациенток с мигренью с аурой (n=4). В исследовании, включавшем 74 пациентки в постменопаузальном периоде, у 14 пациенток была диагностирована мигрень, и у 11 из них частота приступов была чаще 1 раза в месяц [10]. P. Mattsson [11] уже на крупной выборке (n=728) продемонстрировал, что распространенность мигрени в ПМ и в РП не различается. Согласно выводам систематического обзора, проведенного в 2021 г., у значительной части пациенток течение мигрени после менопаузы ухудшается [7]. T.M. Saffari и соавт. [9] установили, что частота приступов мигрени в ПМ значимо выше, чем в перименопаузе.

По данным, полученным в ходе настоящего исследования, пациентки с мигренью в ПМ чаще страдали от тревоги и депрессии, чем женщины в РП. Такой вывод подтверждается результатами исследования P. Carturan и соавт. [13]: среди женщин в ПМ у пациенток с мигренью показатели тревоги и депрессии (HADS) были значимо выше. В 2021 г. было проведено большое исследование (n=3302) женщин в возрасте от 42 до 52 лет, подтвердившее наличие сильной положительной корреляции между мигренью и тревогой [14]. В целом, среди всех пациентов, страдающих мигренью (не только среди пациенток в ПМ), чаще встречаются тревога и депрессия [15]. Качество жизни па-



Сравнение рисков неблагоприятных показателей течения мигрени, качества жизни, частоты бессонницы и эмоциональных расстройств среди женщин в РП и в ПМ.

* – субклинически и клинически выраженная тревога/депрессия
 Comparison of the risks for negative indicators of migraine progression, quality of life, frequency of insomnia and emotional disturbances in women in RP and PM.

* – Subclinical and clinically expressed anxiety/depression

циентов с мигренью и депрессией или тревогой значимо ниже, чем у пациентов без сопутствующих эмоциональных расстройств [16].

В рамках настоящего исследования было показано, что среди пациенток в ПМ чаще встречается инсомния. В целом, нарушения сна часто наблюдаются у пациентов с мигренью [17]. В исследовании формата «случай-контроль» установлено, что риск мигрени значимо выше у лиц с инсомнией [18]. Кроме того, W. Lee и соавт. [19] продемонстрировали, что мигрени часто сопутствуют фибромиалгия, депрессия и инсомния. Есть и противоречащие данные: А. Yoo и соавт. [20] установили отсутствие связи между интенсивностью и длительностью ГБ у пациентов с мигренью и качеством сна. Однако на данный момент нет исследований нарушений сна среди пациенток с мигренью в ПМ. Между тем известно, что нарушения сна широко распространены среди женщин в постменопаузальном периоде [21, 22].

Основным ограничением настоящего исследования является малая выборка. Кроме того, на полученные показатели могут влиять многие факторы: возраст пациенток, сопутствующие заболевания, вредные привычки, прием некоторых препаратов и др. Например, установлено, что у пациенток с коморбидным ожирением (индекс массы тела >40) частота, продолжительность и интенсивность приступов мигрени значимо выше [9]. Описана также связь между мигренью и нарушениями функций щитовидной железы [23], кроме того, показана эффективность применения низких доз тироксина для лечения пациентов с мигренью и субклиническим гипотиреозом (продемонстрировано снижение балла MIDAS через 3 мес лечения) [24]. Мигрень (с аурой и без) ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии [25, 26].

Безусловно, на течение мигрени в разных фазах репродуктивного старения влияют женские половые гормоны. Эстрогены могут снижать возбудимость нейронов тригеминального ганглия [27], способствовать увеличению синтеза серотонина, снижать распад серотонина, усиливать синтез энкефалинов, влиять на взаимодействие эндогенных опиоидов с нейронами, блокировать высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [28]. Влияние прогестерона и тестостерона на данный момент изучено недостаточно [27], но в основном результаты исследований свидетельствуют об отсутствии связи между уровнями этих гормонов в крови и течением мигрени [29, 30]. Гормональная заместительная терапия, назначаемая с целью купирования вазомоторных симптомов в перименопаузе и ПМ, также влияет на течение мигрени. Так, установлено, что распространенность мигрени и других видов первичной ГБ среди женщин в ПМ, принимающих гормональную заместительную терапию, значимо выше [31]. Необходимы дальнейшие исследования для формирования представлений о течении мигрени у пациенток в ПМ.

Заключение. Таким образом, у женщин с персистирующим мигренью в ПМ интенсивность приступов ГБ, уровень бремени мигрени вне приступов и уровень влияния ГБ значимо выше, чем у пациенток в РП. Качество жизни пациенток в ПМ ниже, а также им чаще требуется пересмотр терапии приступов мигрени. Пациентки с мигренью в ПМ чаще страдают тревогой, депрессией и бессонницей. Все это может указывать на неблагоприятное течение мигрени у пациенток в ПМ. Для выявления причин наблюдаемых феноменов и подбора оптимальных подходов к терапии пациенток с мигренью в ПМ необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015 Aug 20;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
- Pavlovic JM. The impact of midlife on migraine in women: summary of current views. *Womens Midlife Health*. 2020 Oct 6;6:11. doi: 10.1186/s40695-020-00059-8
- Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993 Jul;17(1):31-7. doi: 10.1016/0378-5122(93)90121-w
- Карпова МИ, Заряда АА, Долгушина ВФ и др. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 [Karpova MI, Zariada AA, Dolgushina VF, et al. Migraine in women: clinical and therapeutic aspects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 (In Russ.)].
- Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(11):1088-92. doi: 10.1177/0333102416653234. Epub 2016 Jun 2.
- Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995 Apr;15(2):140-4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x
- Ornello R, Caponnetto V, Frattale I, Sacco S. Patterns of Migraine in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Mar 19;17:859-71. doi: 10.2147/NDT.S285863
- Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016 Feb;56(2):292-305. doi: 10.1111/head.12763. Epub 2016 Jan 21.
- Saffari TM, Kavanagh K, Ormseth B, et al. Severe obesity is associated with increased migraine severity and frequency: A retrospective cohort study. *J Clin Neurosci*. 2023 Sep;115:8-13. doi: 10.1016/j.jocn.2023.07.007. Epub 2023 Jul 14.
- MacGregor EA, Barnes D. Migraine in a specialist menopause clinic. *Climacteric*. 1999 Sep;2(3):218-23. doi: 10.3109/13697139909038065
- Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003 Jan;43(1):27-35. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03005.x
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 May;43(5):470-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03092.x
- Carturan P, Scorcione C, Fragoso YD. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. *Arg Neuropsychiatr*. 2016 Dec;74(12):999-1002. doi: 10.1590/0004-282X20160153
- Luo J. Association between migraine and anxiety symptoms: Results from the study of women's health across the nation. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:1229-33. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.036. Epub 2021 Sep 17.

15. Babateen O, Althobaiti FS, Alhazmi MA, et al. Association of Migraine Headache With Depression, Anxiety, and Stress in the Population of Makkah City, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 May 31;15(5):e39788. doi: 10.7759/cureus.39788
16. Alwhaibi M, Balkhi B, AlRuthia Y. Anxiety and depression and health-related quality of life among adults with migraine: a National Population-Based Study. *Front Public Health*. 2023 Oct 4;11:1241800. doi: 10.3389/fpubh.2023.1241800
17. Nesbitt AD. Comorbidities of migraine: Sleep disorders. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:525-34. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00020-3
18. Chu S, Wu Z, Wu Z, et al. Association Between Insomnia and Migraine Risk: A Case-Control and Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021 Aug 13;14:971-6. doi: 10.2147/PGPM.S305780
19. Lee W, Shin HJ, Min IK, et al. Shared comorbidity of depression, migraine, insomnia, and fibromyalgia in a population-based sample. *J Affect Disord*. 2024 Jun 1;354:619-26. doi: 10.1016/j.jad.2024.03.077. Epub 2024 Mar 15.
20. Yoo A, Vgontzas A, Chung J, et al. The association between multidimensional sleep health and migraine burden among patients with episodic migraine. *J Clin Sleep Med*. 2023 Feb 1;19(2):309-17. doi: 10.5664/jcsm.10320
21. Salari N, Hasheminezhad R, Hosseini-Far A, et al. Global prevalence of sleep disorders during menopause: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2023 Oct;27(5):1883-97. doi: 10.1007/s11325-023-02793-5. Epub 2023 Mar 9.
22. Hachul H, Hachul de Campos B, Lucena L, Tufik S. Sleep During Menopause. *Sleep Med Clin*. 2023 Dec;18(4):423-33. doi: 10.1016/j.jcsmc.2023.06.004. Epub 2023 Jul 16.
23. Tasnim S, Nyholt DR. Migraine and thyroid dysfunction: Co-occurrence, shared genes and biological mechanisms. *Eur J Neurol*. 2023 Jun;30(6):1815-27. doi: 10.1111/ene.15753. Epub 2023 Mar 9.
24. Dev P, Favas TT, Jaiswal R, et al. The effect of low dose thyroid replacement therapy in patients with episodic migraine and subclinical hypothyroidism: A randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2023 Oct;43(10):3331024231182684. doi: 10.1177/03331024231182684
25. Faubion SS, Smith T, Thielen J, et al. Association of Migraine and Vasomotor Symptoms. *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):701-12. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.010
26. MacDonald CJ, El Fatouhi D, Madika AL, et al. Association of Migraine With Incident Hypertension After Menopause: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e34-e41. doi: 10.1212/WNL.0000000000011986. Epub 2021 Apr 21.
27. Godley F 3rd, Meitzen J, Nahman-Averbuch H, et al. How Sex Hormones Affect Migraine: An Interdisciplinary Preclinical Research Panel Review. *J Pers Med*. 2024 Feb 7;14(2):184. doi: 10.3390/jpm14020184
28. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, et al. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022 Apr 15;11(8):1355. doi: 10.3390/cells11081355
29. Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020 Oct;40(12):1355-62. doi: 10.1177/0333102420937742. Epub 2020 Jun 26.
30. Mattsson P. Serum levels of androgens and migraine in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Nov;103(5):487-91. doi: 10.1042/cs1030487
31. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):73-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2024/11.08.2024/12.08.2024

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.

Климентова Д.А. <https://orcid.org/0009-0007-3192-1936>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

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

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

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 abused-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 — $45,02 \pm 13,4$ года). В ходе исследования выделены две группы пациентов:

- группа А — 18 пациентов с ЛИГБ и ХМ (средний возраст — $42,1 \pm 12,5$ 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 — $46,5 \pm 14,8$ года), у которых проводился курс «детоксикационной» терапии, отмена или ограничение АП с одновременным началом профилактической терапии.

Курс «детоксикационной» терапии периода отмены составил в среднем $7,2 \pm 2,4$ дня и включал регидратацию, прием глюкокортикоидов (дексаметазон 8–12 мг/сут в течение 5–7 дней) и внутривенное введение $MgSO_4$ 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 abused-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)
НПТ-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; НПТ-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 выбыли 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.

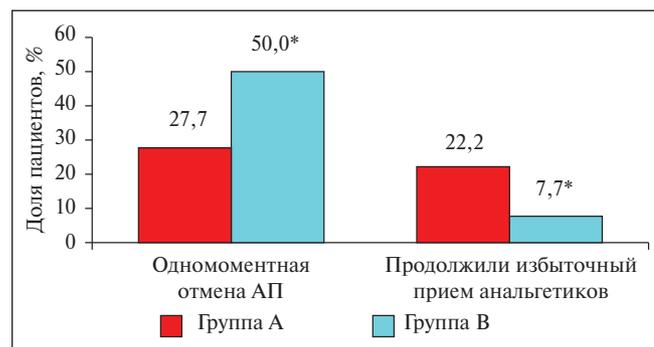


Рис. 1. *Варианты отмены АП при различных стратегиях терапии ($p<0,01$)*

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-

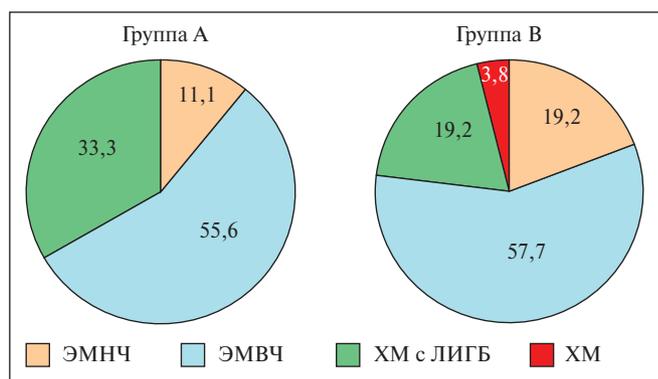


Рис. 2. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 3 мес при различных стратегиях терапии, %
Fig. 2. Transformation of CM with MOH after 3 months in different treatment strategies, %

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 значимо 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-

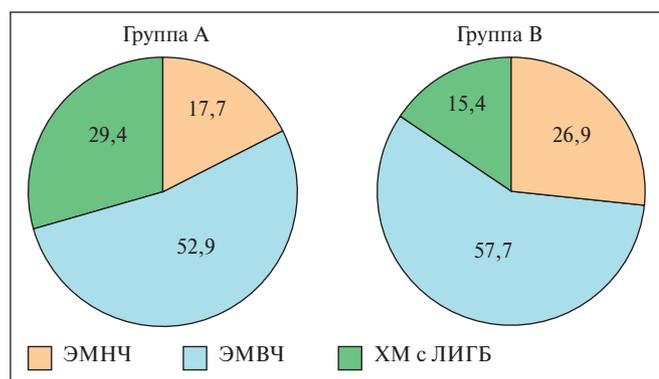


Рис. 3. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 6 мес при различных стратегиях терапии, %
 Fig. 3. Transformation of CM with MOH after 6 months in different treatment strategies, %

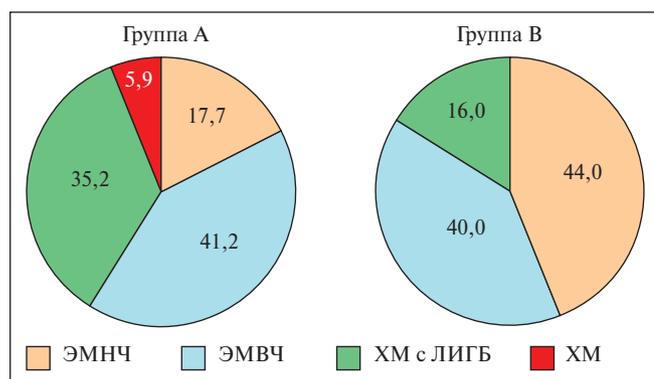


Рис. 4. Трансформация ХМ с ЛИГБ через 12 мес при различных стратегиях терапии, %
 Fig. 4. Transformation of CM with MOH after 12 months in different treatment strategies, %

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. *Neurologiya, 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. *Neurologiya, 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). *Neurologiya, 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>

Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью



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

Данные имеющихся исследований указывают на важную роль профиля личности, психоэмоциональных расстройств и психосоциальных аспектов в развитии и поддержании лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Становится актуальным выявление предикторов ее формирования и факторов, влияющих на течение и прогноз терапии данного заболевания.

Цель исследования – анализ клинико-психологического профиля пациентов и выявление предикторов течения ЛИГБ с разработкой прогностической модели.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ характеристик 117 пациентов с ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациентов с хронической мигренью (ХМ) без ЛИГБ (2-я группа) согласно клиническим данным, а также данным анкетирования для определения нейропсихологического профиля (PCS, Шкала тревоги Спилбергера–Ханина, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, тест SAGE, Лидский опросник зависимости – LDQ) на момент поступления в стационар, а также спустя 9 мес после старта терапии.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у 100% пациентов с ХМ и ЛИГБ отмечались различные психоэмоциональные нарушения. При этом базовые показатели до терапии по уровню личностной тревоги, шкалам катастрофизации боли, импульсивному поведению, алекситимии, а также параметрам LDQ были значимо выше в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ в сравнении с группой с ХМ без избыточного приема анальгетиков. С помощью множественной линейной регрессии выявлено, что увеличение тяжести депрессии на 1 балл значимо ассоциировано с увеличением количества дней с головной болью (ГБ) на 0,33 дня в месяц. Кроме того, установлены значимые прямые ассоциации между уровнем зависимости по данным LDQ со степенью катастрофизации боли и ситуативной тревожности, а также уровнем когнитивных функций (по данным опросника SAGE) в обратной зависимости. При этом частота приема анальгетиков в сутки в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ значимо ассоциирована с уровнями катастрофизации боли, депрессии и личностной тревожности.

Заключение. Полученные результаты подтверждают биоповеденческую концепцию развития ЛИГБ. Эффективная терапия первичной формы ГБ (в нашем исследовании – ХМ) значимо ассоциирована со снижением выраженности тревоги, депрессии, катастрофизации и частоты приема анальгетиков. Неизменными на фоне лечения хронической ГБ остаются личностные характеристики, в частности склонность к импульсивному поведению. Представленные результаты подчеркивают необходимость комплексного лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; хроническая мигрень; алекситимия; катастрофизация; импульсивность; прогностическая модель.

Контакты: Гюзья Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Клинические и психоэмоциональные характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):52–58. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58

Clinical and psychoemotional characteristics of patients with medication overuse headache

Guziy 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 available data indicate the important role of personality profile, psychoemotional disorders and psychosocial aspects in the development and maintenance of medication overuse headache (MOH). It is therefore important to identify predictors for the development and factors that influence the course and prognosis of treatment for this disorder.

Objective: to analyze the clinical and psychological profile of patients and to identify predictors of the course of MOH in order to develop a prognostic model.

Material and methods. We performed a comparative analysis of the characteristics of 117 patients with MOH (group 1) and 23 patients with chronic migraine (CM) without MOH (group 2) using clinical data and questionnaire data to determine the neuropsychological profile (PCS, Spielberger-Khanin Anxiety Scale, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, SAGE test, Leeds Dependence Questionnaire – LDQ) at the time of admission to hospital and 9 months after the start of treatment.

Results. The study showed that 100% of patients with CM and MOH had various psychoemotional disorders. At the same time, the pre-therapy baseline indicators for the level of personal anxiety, pain catastrophizing scales, impulsive behavior, alexithymia and LDQ parameters were significantly higher in the group of patients with CM and MOH than in the group with CM without excessive analgesic use. Using multiple linear regression, it was found that an increase in the severity of depression by 1 point is significantly associated with an increase in the number of days with headache (HA) by 0.33 days per month. In addition, a significant direct correlation was found between the degree of addiction according to LDQ and the extent of pain catastrophizing and situational anxiety, as well as the level of cognitive functions (according to the SAGE questionnaire) in an inverse relationship. At the same time, the frequency of analgesics use per day in the group of patients with CM and MOH is significantly related to the level of pain catastrophizing, depression and personal anxiety.

Conclusion. The results obtained confirm the biobehavioral concept of MOH development. Effective therapy of the primary form of HA (in our study – CM) is significantly associated with a decrease in the severity of anxiety, depression, catastrophizing and the frequency of taking analgesics. Personality traits, especially the tendency to impulsive behavior, remain unchanged against the background of chronic HA treatment. The presented results emphasize the need for complex treatment of patients with CM and MOH.

Keywords: medication overuse headache; chronic migraine; alexithymia; catastrophizing; impulsivity; prognostic model.

Contact: Guzyl Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Clinical and psychoemotional characteristics of patients with medication overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl. 1):52–58.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-52-58

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) является тяжелым инвалидизирующим заболеванием с высокими социально-экономическими последствиями [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, отмечается увеличение распространенности ЛИГБ. В 2015 г. при анализе глобального бремени болезней указывалось на среднюю распространенность ЛИГБ, составляющую 1–2% [2, 3]. Результаты системного обзора (2023) всех имеющихся эпидемиологических данных показали среднюю распространенность ЛИГБ 3,4%. Таким образом, современные расчеты указывают, что не менее 100 млн человек страдают от хронической головной боли (ГБ), связанной с избыточным приемом анальгетиков [4].

Показано, что экономические затраты на лечение пациентов с ЛИГБ только на 8–10% являются прямыми расходами (приемы врачей, диагностические исследования и медикаментозные препараты), остальные 90–92% составляют непрямые расходы, связанные с нетрудоспособностью человека в течение года [2]. Кроме фактической нетрудоспособности (больничный лист) следует отметить широкую представленность презентеизма в данной когорте пациентов. Согласно исследованию, проведенному в Японии [5], оценочная стоимость потери производительности, связанной с презентеизмом, оцененной с помощью шкалы WPAI, составляет 21,3 млрд долларов США в год.

Несмотря на многочисленные исследования ЛИГБ, до настоящего времени сложно установить, является ЛИГБ изолированной самостоятельной формой вторичной ГБ, вызванной чрезмерным употреблением обезболивающих, или следствием сочетания хронической первичной ГБ и избыточного приема анальгетиков [6].

На основании результатов исследований обсуждаются такие факторы риска развития ЛИГБ, как женский пол (соотношение женщин и мужчин – 4:1), частота ГБ 7–14 дней в месяц на исходном уровне, наличие нарушений сна и регулярный прием транквилизаторов [7–10]. Также было выявлено, что метаболический синдром повышает риск развития ЛИГБ в 5,3 раза, тревога или депрессия – в 4,7 раза, малоподвижный образ жизни (<3 ч тяжелой физической нагрузки в неделю) – в 2,7 раза, низкий уровень обра-

зования и проблемы с опорно-двигательным аппаратом – в 1,9 раза, курение – в 1,8 раза, заболевания органов желудочно-кишечного тракта – в 1,6 раза [7]. Следует отметить, что ожирение является не только фактором риска хронизации мигрени и формирования ЛИГБ, но и негативным предиктором чувствительности к анти-CGRP-терапии у пациентов. Возможное объяснение заключается в том, что у людей с ожирением количество выделяемого CGRP больше, чем способен заблокировать препарат. Таким образом, стратегии снижения массы тела могут быть полезны в том числе и для повышения чувствительности к CGRP [11, 12].

Кроме того, ЛИГБ ассоциируется с низким доходом, но сложно однозначно утверждать, является ли это причиной или результатом ГБ [13, 14]. Также важным фактором риска формирования и поддержания ЛИГБ является нерациональная и неэффективная острая и профилактическая терапия мигрени. [4, 15, 16]. Неоптимальное купирование приступа поддерживает катастрофизацию боли и избыточный прием анальгетиков «впрок», которые связаны со страхом пропустить важные профессиональные или личные события [17].

L.L. Florencio и соавт. [18] в своем исследовании с использованием опросника Fonseca Anamnestic Index показали, что признаки дисфункции височно-нижнечелюстного сустава выявляются у 78% пациенток с эпизодической мигренью (ЭМ) и у 100% пациенток с хронической мигренью (ХМ). При этом в группе ХМ тяжелая степень дисфункции височно-нижнечелюстного сустава наблюдалась значительно чаще (отношение рисков – 3,31), чем у здоровых испытуемых и пациенток с ЭМ.

Согласно данным исследования СОМОЕСТАС, у 40% пациентов с ЛИГБ отмечается депрессия, у 57,7% – тревога [19]; в исследовании RELEASE депрессия выявлена у 83% из 229 пациентов с ЛИГБ, тревога – у 62% [20]. В исследовании САМОНА при анализе жалоб и результатов опросника Y-BOCS в группе пациентов с ЛИГБ значительно чаще отмечались признаки обсессивно-компульсивного расстройства в сравнении с пациентами с ЭМ и с группой контроля [21, 22].

Важно отметить, что ЛИГБ часто рассматривается в комплексе с проблемой зависимости у пациентов от других веществ [23, 24]. С одной стороны, $\frac{2}{3}$ пациентов с ЛИГБ соответствуют критериям зависимости от психоактивных веществ Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам IV издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV, DSM-IV) [22], с другой – выявлены общие нейровизуализационные, биологические и генетические механизмы взаимодействия между ЛИГБ и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [24–26]. Установлено, что у пациентов с ЛИГБ чаще встречаются самолечение, тревога, связанная с получением рецепта на анальгетики, что также дает сходство с зависимостью. Кроме того, пациенты с ЛИГБ более склонны к злоупотреблению различными веществами, например сосудосуживающими каплями в нос, глазными каплями, снотворными препаратами [27–30].

У пациентов с ЛИГБ значимо чаще встречаются пограничные, нарциссические и другие расстройства личности, которые могут вызывать фокус внимания на боли и способствовать формированию и поддержанию хронического болевого синдрома [31]. Исследования личностных черт в подгруппах пациентов с различными формами ГБ показали, что пациенты с ЛИГБ более склонны к социальной интровертности по сравнению с пациентами с эпизодической ГБ [32, 33]. S.D. Silberstein и соавт. [34] выявили, что пациенты с мигренью часто имеют более высокий уровень невротизма и уязвимости к негативным воздействиям по сравнению с контрольной группой [35]. Существует также ряд исследований, показывающих, что у пациентов с ХМ уровень ипохондрии и истерии выше, чем у здоровых людей из контрольной группы [36, 37].

Таким образом, данные исследований указывают на важную роль профиля личности, психоэмоциональных расстройств и психосоциальных аспектов в развитии и поддержании ЛИГБ. Становится актуальным выявление предикторов формирования абюзной ГБ и факторов, влияющих на течение и прогноз терапии данного заболевания.

Цель исследования – анализ клинико-психологического профиля пациентов и выявление предикторов течения ЛИГБ с разработкой прогностической модели.

Материал и методы. Проведено обследование 117 пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациентов с ХМ без ЛИГБ (2-я группа). Диагноз ЛИГБ выставлялся согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) [38].

В 1-й группе соотношение мужчин и женщин 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. Во 2-й группе соотношение мужчин и женщин составило 3,6:1 (18 женщин и 5 мужчин). У двух пациентов (один мужчина и одна женщина) было среднее образование, у 22 (4 мужчины и 17 женщин) – высшее.

Средняя продолжительность мигрени в 1-й группе составляла 5 [3; 8] лет, длительность ЛИГБ – 7 [6; 11] мес, средняя продолжительность мигрени во 2-й группе составляла 3 [2; 5] года.

Анализ нейропсихологического профиля пациентов проводился с использованием следующих шкал: Шкала оценки здоровья пациента для диагностики наличия и тяжести депрессии (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), тест Спилбергера–Ханина для определения личностной и ситуационной тревожности, Шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS), Торонтская алекситимическая шкала (Toronto Alexithymia Scale, TAS), Шкала импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11); когнитивные функции оценивали по тесту SAGE (Self Adminstrated Gerocognitive Exam), степень зависимости от приема анальгетиков – по Лидскому опроснику зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ).

При наличии показаний пациентам рекомендовалась консультация психиатра. Также всем включенным в исследование пациентам рекомендовалось проходить психотерапию (преимущественно – когнитивно-поведенческую) в рамках дополнительной терапии, использовать техники осознанности (майндфулнесс), релаксации (самостоятельно по Джекобсону или БОС-терапию в лечебном учреждении).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (IBM Co., США). При проверке с помощью эксцесса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n > 50$) или 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. Данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении базовой частоты ГБ выявлено значимое преобладание числа дней с ГБ в месяц в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ (19 [18; 22]; $p < 0,05$) в сравнении с группой без абзуса (17 [15; 19]). Данная тенденция сохранялась после курса терапии, что может указывать на более тяжелое течение ХМ в сочетании с ЛИГБ (табл. 1).

Анализ исходного психоэмоционального профиля пациентов с ХМ и ЛИГБ выявил в данной группе базовые

Таблица 1.

Table 1.

Число дней с ГБ в месяц до и после лечения в двух группах пациентов, Me [25-й; 75-й перцентили]
Number of days with HA per month before and after treatment in two groups of patients, Me [25th; 75th percentile]

Группа	До лечения	После лечения	p (по критерию Вилкоксона)
Пациенты с ХМ и ЛИГБ (1-я группа)	19 [18; 22]	4 [3; 10]	<0,001*
Пациенты с ХМ без ЛИГБ (2-я группа)	17 [15; 19]	3 [1; 7]	<0,023*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

высокие параметры по шкалам PHQ-9, Спилбергера–Ханина, PCS (оценка катастрофизации боли), TAS-26 (опросник алекситимии), BIS-11 (оценка импульсивности) а также по Лидскому опроснику зависимости (LDQ; табл. 2). При этом уровень личностной тревоги, параметры по шкалам катастрофизации боли, выраженности импульсивного поведения, алекситимии и тяжести абюзного фактора (LDQ) были значимо выше у пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ в сравнении с группой без абюзной ГБ (табл. 3). Кроме того, оценка психоэмоционального профиля в сравниваемых группах после курса терапии указывает на значимую положительную динамику в отношении всех параметров, за исключением склонности к импульсивному поведению. Лучшая динамика отмечалась в группе пациентов с ХМ, не имеющих ЛИГБ (см. табл. 2 и 3).

В результате анализа зависимости числа дней с ГБ от вышеуказанных проверяемых параметров (уровней личностной и ситуативной тревожности, катастрофизации боли, депрессии, импульсивного поведения, алекситимии и тяжести зависимости от анальгетиков) в группе пациентов с ЛИГБ (1-я группа) методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель (1):

$$Y_{\text{дн}} = 15,45 + 0,33 \cdot X_{\text{PHQ-9}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{дн}}$ – число дней с ГБ; $X_{\text{PHQ-9}}$ – уровень депрессии по шкале PHQ-9, баллы.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью средней силы по шкале Чеддока ($r_{\text{xy}}=0,557$; $p<0,001$). Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 31% дисперсии числа дней с болью определялись учтенными факторами.

В соответствии со значениями коэффициентов регрессии увеличение тяжести депрессии на 1 балл соответствует увеличению числа дней с ГБ на 0,33 в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ.

На рисунке представлено графическое изображение данной модели.

В ходе анализа ассоциаций тяжести избыточного приема обезболивающих препаратов у пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) с базовыми клинико-психологическими параметрами (уровней личностной и ситуативной тревожности, катастрофизации боли, депрессии, импульсивного поведения,

алекситимии, когнитивных функций) методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель (2):

$$Y_{\text{LDQ}} = 28,9 + 0,14 \cdot X_{\text{PCS}} + 0,13 \cdot X_{\text{снт}} - 0,75 \cdot X_{\text{SAGE}}, \quad (2)$$

где Y_{LDQ} – уровень зависимости по LDQ, баллы; X_{PCS} – уровень катастрофизации боли по шкале PCS, баллы; $X_{\text{снт}}$ – уровень ситуативной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина, баллы; X_{SAGE} – уровень когнитивных функций по шкале SAGE, баллы.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью слабой силы по

Таблица 2. Оценка психоэмоционального состояния до и после лечения в 1-й группе (ХМ+ЛИГБ), Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Assessment of psychoemotional state before and after treatment in group 1 (CM+MOH), Me [25th; 75th percentile]

Параметр	До лечения	После лечения	p (по критерию Вилкоксона)
PHQ-9 (депрессия)	14 [11; 18]	6 [4; 10]	<0,001*
Шкала Спилбергера–Ханина: ситуативная тревожность	45 [39; 50]	37 [32; 42]	<0,001*
личностная тревожность	44 [36; 51]	37 [30; 43]	<0,001*
PCS (катастрофизация боли)	39 [33; 44]	21 [17; 24]	<0,001*
BIS-11 (импульсивное поведение)	38 [35; 47]	41 [36; 47]	0,424
TAS-26 (алекситимия)	56 [48; 62]	49 [43; 60]	<0,001*
LDQ (зависимость)	16 [14; 17]	8 [6; 11]	<0,001*
SAGE (когнитивные функции)	18 [17; 19]	19 [18; 20]	<0,001*

Таблица 3. Оценка психоэмоционального состояния до и после лечения во 2-й группе (ХМ), Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Assessment of the psychoemotional state before and after treatment in group 2 (CM), Me [25th; 75th percentile]

Параметр	До лечения	После лечения	p (по критерию Вилкоксона)
PHQ-9 (депрессия)	13 [9; 18]	3 [2; 7]	<0,001*
Шкала Спилбергера–Ханина: ситуативная тревожность	42 [37; 47]	31 [29; 35]	<0,001*
личностная тревожность	40 [36; 51]	33 [28; 39]	<0,001*
PCS (катастрофизация боли)	32 [27; 34]	17 [13; 19]	<0,001*
BIS-11 (импульсивное поведение)	34 [30; 36]	31 [30; 35]	0,05
TAS-26 (алекситимия)	42 [41; 60]	39 [37; 45]	0,029*
LDQ (зависимость)	12 [10; 14]	3 [2; 5]	<0,001*
SAGE (когнитивные функции)	18 [16; 20]	20 [18; 22]	0,001*

шкале Чеддока ($r_{xy}=0,37$; $p=0,001$). Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 13,5% дисперсии тяжести зависимости определялись учтенными факторами.

В соответствии со значениями коэффициентов регрессии, увеличение уровня катастрофизации боли по шкале PCS на 1 балл соответствует увеличению тяжести зависимости от лекарственных средств по LDQ в 0,14 раза, увеличение уровня ситуативной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина на 1 балл соответствует увеличению тяжести зависимости от лекарственных средств по LDQ в 0,13 раза, улучшение когнитивных функций согласно шкале SAGE на 1 балл соответствует уменьшению тяжести зависимости от лекарственных средств по LDQ в 0,75 раза.

В результате оценки влияния клинико–психологических параметров по вышеуказанным шкалам на кратность приема анальгетика в сутки у пациентов с ЛИГБ методом множественной линейной регрессии с отбором факторов методом исключения была разработана прогностическая регрессионная модель (3):

$$Y_{\text{кратность}} = -0,627 + 0,06 \cdot X_{\text{PCS}} + 0,9 \cdot X_{\text{PHQ-9}} + 0,02 \cdot X_{\text{личн}} \quad (3)$$

где $Y_{\text{кратность}}$ – кратность приема анальгетика в сутки; X_{PCS} – уровень катастрофизации боли по шкале PCS, баллы; $X_{\text{PHQ-9}}$ – уровень депрессии по шкале PHQ-9, баллы; $X_{\text{личн}}$ – уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина, баллы.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой корреляционной связью умеренной силы по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,604$; $p<0,001$). Согласно значению скорректированного коэффициента детерминации R^2 , в полученной модели 36,5% дисперсии кратности приема анальгетика в сутки определялись учтенными факторами.

В соответствии со значениями коэффициентов регрессии, увеличение уровня катастрофизации боли согласно опроснику PCS на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,06 раза, увеличение уровня депрессии согласно опроснику PHQ-9 на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,9 раза, уве-

личение уровня личностной тревожности согласно опроснику Спилбергера–Ханина на 1 балл соответствует увеличению кратности приема анальгетика в 0,02 раза.

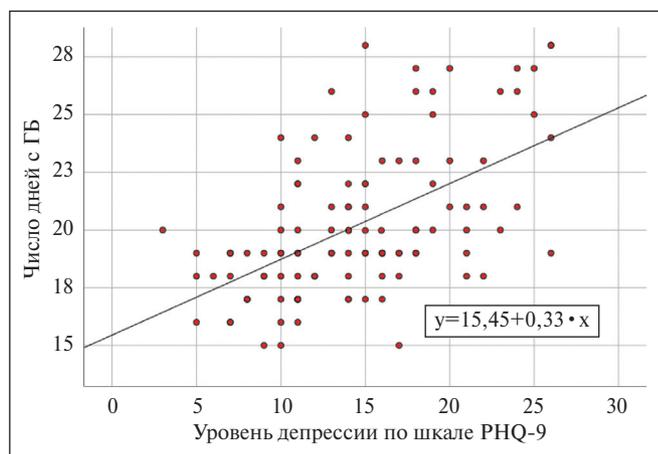
Обсуждение. В ходе исследования установлено, что у 100% пациентов с ХМ и ЛИГБ отмечались различные психоэмоциональные нарушения. При этом базовые показатели до терапии по уровню личностной тревожности, шкалам катастрофизации боли, импульсивному поведению, алекситимии, а также параметрам LDQ были значимо выше в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ в сравнении с ХМ без избыточного приема анальгетиков.

Согласно данным ранее проведенных исследований, при ЛИГБ значимо чаще встречаются тревожные расстройства, большой депрессивный эпизод, расстройства поведения и аддиктивного спектра [19–22]. Важно отметить, что в ряде работ в ходе ретроспективного анализа было выявлено, что тревожные, поведенческие расстройства, а также проявления депрессии у пациентов с ЛИГБ формировались до этапа хронизации ГБ и избыточного приема анальгетиков. С другой стороны, в крупнейшем международном мультицентровом проспективном исследовании ЛИГБ СОМОESTAS показано значимое снижение проявлений депрессии, тревоги и нарушений качества жизни при успешной «детоксикационной» терапии абузусной ГБ и профилактического лечения мигрени [19]. Результаты собственного исследования также согласуются с данными международного проекта СОМОESTAS: после курса терапии отмечено значимое снижение показателей по шкалам тревоги, депрессии, катастрофизации боли, алекситимии и LDQ. При этом более отчетливые положительные тенденции на фоне лечения фиксировались у пациентов с ХМ без злоупотребления анальгетиками в сравнении с пациентами с ХМ и ЛИГБ. Единственный параметр, который не менялся на фоне терапии, – это уровень проявлений импульсивного поведения у пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Можно предположить, что у пациентов с ХМ и ЛИГБ существует высокий базовый уровень предрасположенности к развитию психоэмоциональных и поведенческих расстройств, которые реализуются и усиливаются на фоне хронизации ГБ и злоупотребления обезболивающими препаратами. В то же время сочетание низкого уровня самопознания и самооценки своих чувств и ощущений, в том числе болевых, а также склонность к импульсивности и катастрофизации являются важными дополнительными факторами риска формирования и рецидива ЛИГБ.

В ходе проведенного исследования и анализа повторного анкетирования пациентов после комплексной терапии ХМ и ЛИГБ и спектра коморбидных расстройств мы выявили значимое улучшение психоэмоционального состояния по всем параметрам, кроме склонности к импульсивному поведению, оцененному по шкале Баратта (BIS-11), что еще раз указывает на высокий уровень взаимосвязи между ХМ, ЛИГБ и психоэмоциональными нарушениями, а также на наличие исходных личностных особенностей пациентов с избыточным приемом анальгетиков.

При оценке влияния психоэмоциональных характеристик на клинические особенности, в частности на частоту ГБ (число дней с ГБ в месяц), методом множественной линейной регрессии выявлена значимая связь между уровнем депрессии и частотой ГБ: увеличение тяжести депрес-



Зависимость числа дней с ГБ от уровня депрессии, оцененной по шкале PHQ-9

Dependence of the number of days with HA on the degree of depression, assessed using the PHQ-9 scale

сии на 1 балл значимо ассоциировано с увеличением числа дней с ГБ на 0,33 дня в месяц. Кроме того, установлены значимые прямые ассоциации между уровнем зависимости по данным LDQ и степенью катастрофизации боли и ситуативной тревожности, а также уровнем когнитивных функций (по данным опросника SAGE) в обратной зависимости. При этом частота приема анальгетиков в сутки в группе пациентов с ХМ и ЛИГБ значимо ассоциирована с уровнями катастрофизации боли, депрессии и личностной тревожности.

Заключение. Полученные результаты подтверждают биоповеденческую концепцию развития ЛИГБ. В основе данной гипотезы лежит предположение сочетания патогенетических механизмов хронизации первичной ГБ, чаще

мигрени, с активацией тригеминоvascularной системы и психоэмоциональных расстройств, личностным профилем и поведенческими нарушениями. В то же время эффективная терапия первичной формы ГБ (в нашем исследовании – ХМ) значимо ассоциирована со снижением выраженности тревоги, депрессии, катастрофизации и частоты приема анальгетиков. Неизменными на фоне лечения хронической ГБ остаются личностные характеристики, в частности склонность к импульсивному поведению. Представленные результаты подчеркивают необходимость комплексного лечения пациентов ХМ с ЛИГБ с сочетанием поведенческих методов, фармакотерапии и включением в программу терапии консультации психиатра для более детальной диагностики коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jul 26;23(8):60. doi: 10.1007/s11916-019-0796-7
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *Eur J Neurol.* 2012 May;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x. Epub 2011 Dec 5.
- 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
- Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0
- Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain.* 2021 Apr 21;22(1):29. doi: 10.1186/s10194-021-01243-5
- Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018 Jul 13;19(1):50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x
- 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.
- 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
- 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.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia.* 2010 Feb;30(2):207-13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x
- Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1496-504. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32162-0. Epub 2021 Mar 25.
- Recober A, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide: A molecular link between obesity and migraine? *Drug News Perspect.* 2010 Mar;23(2):112-7. doi: 10.1358/dnp.2010.23.2.1475909
- 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
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache.* 2008 Sep;48(8):1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27.
- 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.
- Florencio LL, de Oliveira AS, Carvalho GF, et al. Association Between Severity of Temporomandibular Disorders and the Frequency of Headache Attacks in Women With Migraine: A Cross-Sectional Study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017 May;40(4):250-4. doi: 10.1016/j.jmpt.2017.02.006. Epub 2017 Apr 6.
- Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al. COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia.* 2014 May;34(6):426-33. doi: 10.1177/0333102413515338. Epub 2013 Dec 9.
- Park HK, Chu MK, Oh SY, et al; RELEASE investigators. Interim analysis of the Registry for Load and Management of Medication Overuse Headache (RELEASE): A multicenter, comprehensive medication overuse headache registry. *Cephalalgia.* 2022 May;42(6):455-65. doi: 10.1177/03331024211057184. Epub 2021 Nov 17.
- 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.

22. Cupini LM, De Murtas M, Costa C, et al. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache. *Headache*. 2009 Jul;49(7):1005-13. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01457.x. Epub 2009 Jun 1.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain*. 2005 Dec 15;119(1-3):49-55. doi: 10.1016/j.pain.2005.09.034. Epub 2005 Nov 17.
24. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010 Nov;50(10):1597-611. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01755.x. Epub 2010 Aug 27.
25. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):834-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060782
26. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1026-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x. Epub 2007 Dec 11.
27. Lake AE 3rd. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache*. 2006 Oct;46 Suppl 3:S88-97. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00560.x
28. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008 Oct 12;363(1507):3137-46. doi: 10.1098/rstb.2008.0093
29. 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
30. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Sep;201(9):727-9. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182a2168a
31. Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *J Headache Pain*. 2022 Aug 11;23(1):100. doi: 10.1186/s10194-022-01471-3
32. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24(3):103-10. doi: 10.1007/s10072-003-0094-2
33. Karakurum B, Soyulu O, Karatas M, et al. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. *Int J Neurosci*. 2004 Nov;114(11):1391-9. doi: 10.1080/00207450490476002
34. Silberstein SD, Lipton RB, Breslau N. Migraine: association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia*. 1995 Oct;15(5):358-69; discussion 336. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.1505358.x
35. Garramone F, Baiano C, Russo A, et al. Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2020 Mar;41(3):543-54. doi: 10.1007/s10072-019-04174-x. Epub 2019 Dec 12.
36. Rausa M, Cevoli S, Sancisi E, et al. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center. *J Headache Pain*. 2013 Mar 4;14(1):22. doi: 10.1186/1129-2377-14-22
37. Bottiroli S, Viana M, Sances G, et al. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia*. 2016 Dec;36(14):1356-65. doi: 10.1177/0333102416631960. Epub 2016 Feb 15.
38. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.06.2024/31.07.2024/01.08.2024

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.

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>

Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования

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

От хронической мигрени (ХМ) страдают три человека из ста. При увеличении частоты приступов нарастает частота приема обезболивающих препаратов, и у 85% пациентов с ХМ параллельно диагностируется лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ).

Цель исследования – изучение эффективности профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и без нее.

Материал и методы. В ходе исследования обследовано в момент первичного обращения, а также через 3 и 9 мес 117 пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациента с ХМ без ЛИГБ (2-я группа). Все пациенты 1-й группы (ХМ+ЛИГБ) получили курс «детоксикационной» терапии в течение 7 дней. Для пациентов обеих групп проведена образовательно-информационная сессия о природе диагноза и методах лечения и коррекции образа жизни. Выбор средства для профилактического лечения в обеих группах проводился на основании действующих клинических рекомендаций, алгоритмов современных международных руководств, сопутствующей патологии, наличия противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальных и экономических факторов.

Результаты. Показано, что положительный эффект наступал в обеих группах, вне зависимости от наличия ЛИГБ. Отсутствие значимых различий между группами ХМ с/без ЛИГБ, вероятно, связано с применением «детоксикационной» терапии и отменной / ограничением использования abused препарата у всех пациентов с ХМ и ЛИГБ. Однако более отчетливая положительная динамика наблюдается у пациентов 2-й группы (ХМ без ЛИГБ), что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ. Выявлено, что треть пациентов в исследовании отдавали предпочтение моноклональным антителам (МАТ) ввиду удобства применения, скорости наступления эффекта, переносимости. В группе пациентов с ЛИГБ лучший результат наблюдался при использовании инъекционных методов лечения (анти-CGRP МАТ, ботулинотерапия) или при использовании комбинированного варианта терапии по сравнению с монотерапией венлафаксином или топираматом.

Заключение. Все препараты первого выбора для профилактического лечения ХМ согласно клиническим рекомендациям Минздрава России значимо эффективны, в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ. Использование комбинированной терапии ХМ с/без ЛИГБ может быть эффективным даже при низком начальном ответе на любой вариант монотерапии.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; моноклональные антитела; ботулинотерапия; детоксикация.

Контакты: Гюзья Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):59–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65

Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study

Guziy 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

Chronic migraine (CM) affects three out of every hundred people. As the frequency of attacks increases, so does the frequency of painkillers usage, and 85% of patients with CM are also diagnosed with medication overuse headache (MOH).

Objective: to investigate the efficacy of preventive therapy of CM with or without MOH.

Material and methods. The study involved 117 patients with CM and MOH (group 1) and 23 patients with CM without MOH (group 2), patients were examined at the initial visit and after 3 and 9 months of follow-up. All patients in the 1st group (CM+MOH) received a 7-day "detoxification" therapy. Patients in both groups were given an educational and information session on the type of their diagnosis, treatment methods and lifestyle correction. The choice of a preventive treatment in both groups was based on the current clinical recommendations, algorithms of modern international guidelines, concomitant pathology, the presence of contraindications in a particular patient, tolerability, as well as territorial and economic factors.

Results. A positive effect was found in both groups, regardless of the presence of MOH. The lack of significant differences between the groups of CM with/without MOH is probably due to the use of "detoxification" therapy and the cessation/restriction of the use of the drug of abuse in all patients with CM and MOH, although a more pronounced positive dynamics is observed in patients of the 2nd group (CM without MOH), which in turn emphasizes the severity of the disease, the greater disability and the poorer prognosis for response to preventive treatment in the presence of MOH. It was found that one third of patients in the study favored monoclonal antibodies (mAbs) due to convenience, rapid onset of action and tolerability. In the group of patients with MOH, the best results were obtained when using injection methods of treatment (anti-CGRP mAbs, botulinum therapy) or when using combined therapy compared to monotherapy with venlafaxine or topiramate.

Conclusion. All first-line drugs for the CM prophylactic treatment according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia are clearly effective, including cases with both CM and MOH. The use of combined therapy in CM with/without MOH can be effective even with a low initial response to one of the monotherapies.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; monoclonal antibodies; botulinum therapy; detoxification.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Guzyi EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):59–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65

Хроническая мигрень (ХМ) — стадия трансформации эпизодической мигрени (ЭМ), при которой число дней с головной болью (ГБ) составляет 15 и более в месяц на протяжении не менее чем 3 мес. При этом как минимум в течение 8 дней в месяц ГБ соответствует диагностическим критериям мигрени [1]. В течение каждого года около 3% пациентов с ЭМ переходят в группу ХМ, что приводит к высоким цифрам распространенности хронической формы мигрени в популяции [2]. Известно, что 100% пациентов с мигренью принимают анальгетики для купирования ГБ [3]. Соответственно при увеличении частоты приступов нарастает частота приема обезболивающих препаратов, и у 85% пациентов с ХМ параллельно диагностируется лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) [4].

ЛИГБ — вторичная форма хронической ГБ с частотой ≥ 15 дней в месяц, возникающая при избыточном приеме обезболивающих средств. Важным диагностическим критерием ЛИГБ является частота приема анальгетиков в месяц. Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), для диагностики ЛИГБ необходимо использование в течение ≥ 15 дней в месяц простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или ≥ 10 дней в месяц комбинированных анальгетиков (в том числе любых комбинаций обезболивающих средств), триптанов или производных эрготамина [1]. В 80% случаев ЛИГБ развивается на фоне первичной мигрени [4]. В специализированных клиниках доля обратившихся пациентов с ЛИГБ достигает 70% [5].

Препаратами первой линии для профилактической терапии ХМ, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и современным международным руководствам, являются моноклональные антитела (мАТ) против CGRP (эренумаб 70–140 мг в месяц, фреманезумаб 225 мг в месяц, галканезумаб 120–240 мг в месяц и эптинезумаб 100–300 мг в месяц), антагонисты CGRP-рецепторов (атогепант 60 мг ежедневно), ботулинический ней-

ропротеин типа А по протоколу PREEMPT 155–195 ЕД, топирамат 100–200 мг/сут; к препаратам второй линии в данном случае относят все остальные пероральные препараты, используемые для терапии эпизодической мигрени (бета-блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, амитриптилин, венлафаксин, вальпроевая кислота и др.) [4, 6–8]. Важно отметить, что терапия ЛИГБ обязательно включает в себя подбор эффективной профилактической терапии первичной формы ГБ, на фоне которой развился избыточный прием анальгетиков.

Мультидисциплинарная комплексная терапия ХМ и ЛИГБ включает использование эффективных методов не лекарственного лечения и фармакотерапии.

К нефармакологическим способам профилактики ХМ и ЛИГБ относят: модификацию образа жизни (режим сна, питания, регулярные оздоровительные спортивные нагрузки), выявление и элиминацию индивидуальных триггеров ГБ, проведение школ головной боли с образовательными сессиями о природе диагноза и рисках избыточного приема анальгетиков, варианты неинвазивной нейростимуляции (стимуляция *n. vagus* или первой ветви тройничного нерва), поведенческие техники (релаксация, психотерапия, биологическая обратная связь) [4, 7, 8]. Плюсами нелекарственных методов является то, что пациент получает корректную информацию о заболевании и способах лечения, является активным участником терапии, учится выявлять и минимизировать триггеры возникновения ГБ, что значительно снижает уровень катастрофизации как одного из ведущих факторов хронизации боли. Однако данные методы по-прежнему не получают широкого распространения в общетерапевтической практике: во-первых, из-за выраженных временных и экономических затрат, во-вторых, из-за необходимости использования специального оборудования и обученного медицинского персонала.

Повышение осведомленности населения в целом и медицинских работников о взаимосвязи между частым приемом препаратов для купирования приступа ГБ и хронизацией ГБ является важнейшим звеном первичной профилактики ЛИГБ [9].

Несмотря на разносторонние возможности помощи пациентам с ХМ и ЛИГБ, данные об эффективности образовательных программ, поведенческих методов, «детоксикационной» терапии периода отмены абюзусного препарата, различных вариантов профилактической фармакотерапии в группе пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ и без нее достаточно противоречивы. Высокая распространенность ХМ и выраженное нарушение качества жизни пациентов требуют проведения новых исследований с анализом факторов и выявлением предикторов эффективности профилактической терапии.

Цель исследования – изучение эффективности профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ.

Материал и методы. В ходе исследования обследовано 117 пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациента с ХМ без ЛИГБ (2-я группа). Диагнозы устанавливались согласно критериям МКГБ-3 [1]. Обследование проводилось до назначения терапии при обращении в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, а также через 3 и 9 мес.

Средняя продолжительность мигрени в 1-й группе составляла 5 [3; 8] лет, длительность ЛИГБ – 7 [6; 11] мес, средняя продолжительность мигрени во 2-й группе составляла 3 [2; 5] года.

В 1-й группе соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 2,16:1 (80 женщин и 37 мужчин), во 2-й группе – 3,6:1 (18 женщин и 5 мужчин).

Выбор средства для профилактического лечения проводился на основании действующих клинических рекомендаций по диагностике и терапии мигрени Минздрава России, алгоритмов современных международных руководств, сопутствующей патологии, наличия противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальных и экономических факторов [4, 6–8]. Применение таргетной профилактической терапии ХМ основывалось на консенсусе Российского общества по изучению головной боли и рекомендациях Европейской федерации головной боли [10, 11]. Первичная оценка переносимости и эффективности проводилась через 3 мес от старта терапии пероральными препаратами или МАТ против CGRP и на 6-й месяц в случае профилактической терапии с использованием ботулинического нейротропина типа А. В случае отсутствия 50% снижения частоты ГБ через 3 мес терапии проводилась коррекция терапии. Вторичная оценка проводилась через 9 мес после старта терапии.

Анализ причин, ограничивающих применение различных вариантов профилактической терапии ХМ, выявил, что назначение МАТ и ботулинотерапии как препаратов первого выбора было ограничено в основном территориальными (доступность препарата и ежемесячного проведения подкожных инъекций) и экономическими (стоимость терапии) факторами. Основным ограничением для назначения топирамата являлись противопоказания с высоким риском ухудшения течения коморбидной патологии (высокая частота тревожно-депрессивных рас-

стройств у пациентов в 1-й и 2-й группах). Назначение венлафаксина в дозе от 150 мг было обусловлено как противоболевым, так и антидепрессивным действием. Как правило, комбинированная терапия назначалась в случае невозможности использовать терапевтические дозы, а также в случае недостаточного эффекта при оценке через 3 мес. При выявлении бруксизма сна и бодрствования и невозможности выбора в качестве метода лечения ботулинотерапии предлагалось отдельно выполнить ботулинотерапию бруксизма (50 ЕД в жевательные, 40–50 ЕД – в височные мышцы), начать выполнять ТМД-упражнения (выдавалась брошюра), начать отслеживать сжатие челюстей в дневное время самостоятельно или с помощью приложения VguxApp, сделать капы для защиты эмали при наличии бруксизма сна. В рамках терапии тревожного или депрессивного расстройства (при условии, что терапия ХМ проводилась не с использованием венлафаксина) назначались антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Чаще препаратом выбора был эсциталопрам в дозе от 10 мг в связи с его хорошими переносимостью, профилем безопасности, эффективностью, меньшим (относительно, например, сертралина в дозе 50–150 мг) усилением тревоги и меньшим влиянием на возмозно имеющийся у пациентов бруксизм.

Все пациенты 1-й группы (ХМ и ЛИГБ) получили курс «детоксикационной» терапии с использованием внутривенных инъекций дексаметазона 8 мг с добавлением магния сульфата ($MgSO_4$ 25%) 10 мл + 250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в течение 7 дней или с использованием таблетированной формы дексаметазона по схеме: 1–4-й день – прием 8 мг, 5–6-й день – прием 4 мг, 7–8-й день – прием 2 мг с последующей отменой. Для купирования «рикошетного феномена», который проявляется усилением ГБ на фоне отмены абюзусного препарата допускалось использование напроксена 550 мг (при условии, что абюзус был не связан с использованием НПВП), для купирования тошноты и возможной рвоты допускалось использование антиэметиков (метоклопрамид 10 мг или домперидон 10 мг) ситуативно, с гастропротекторной целью назначались ингибиторы протонной помпы (омепразол 20–40 мг, пантопризол 20–40 мг или рабепразол 20–40 мг). Также все пациенты проходили образовательные программы (в течение 60–90 мин) о природе диагноза, рисках избыточного приема анальгетиков, вариантах профилактической терапии, целесообразности ведения дневника ГБ, а также о предполагаемом прогнозе.

С пациентами обеих групп была проведена образовательно-информационная сессия о критериях эффективности препарата для купирования приступа цефалгии, о причинах выбора того или иного средства для профилактики, рекомендации по когнитивно-поведенческой терапии хронической боли, майндфулнесс-терапии, коррекции образа жизни.

При наличии показаний пациенту предлагалось пройти консультацию психиатра для возможной коррекции диагноза, а также для подбора эффективной терапии коморбидной патологии.

Все включенные в исследование пациенты, которым была назначена терапия, в обязательном порядке обследовались через 3 мес после начала приема терапевтической дозы препарата (при использовании ботулинотерапии – через

6 мес) для оценки эффективности терапии в отношении сокращения числа дней с ГБ в месяц и интенсивности ГБ, переносимости и возможной коррекции терапии. Окончательная оценка производилась через 9 мес после включения в исследование.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (IBM Co., США). При проверке с помощью эксцесса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n > 50$) или 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. В ходе анализа профиля профилактической фармакотерапии в исследуемых группах отмечается высокая частота использования таргетной анти-CGRP-терапии при ХМ, как при наличии ЛИГБ (28,2%), так и без абузуса (30,4%). При этом отмечалась тенденция к более частому назначению ботулинотерапии у пациентов с ХМ без ЛИГБ (26,1%) в сравнении с группой с ЛИГБ (17,9%). Кро-

ме того, через 3 мес от начала терапии перевод пациентов на комбинированную терапию в результате недостаточной эффективности или непереносимости исходного варианта значимо чаще отмечался в группе ХМ с ЛИГБ (22,2%) по сравнению с ХМ без ЛИГБ (13%; $p < 0,05$). В табл. 1 представлено качественное и количественное распределение вариантов профилактического лекарственного лечения в обеих группах.

Оценка эффективности профилактической терапии ХМ в 1-й и 2-й группах проводилась по параметрам числа дней с ГБ в месяц и снижения числа дней с приемом обезболивающих средств через 3 и 9 мес от начала лечения.

Анализ полученных результатов выявил значимое уменьшение числа дней с ГБ в месяц в 1-й группе (ХМ с ЛИГБ) и во 2-й группе (ХМ без ЛИГБ) вне зависимости от варианта выбранной фармакотерапии и наличия ЛИГБ (табл. 2). Следует отметить, что все пациенты с ХМ и ЛИГБ получали курс «детоксикационной» терапии и рекомендации по отмене или ограничению приема абузусного препарата. При проведении профилактического лечения мигрени согласно клиническим рекомендациям Минздрава России выявлено статистически значимое уменьшение числа дней с использованием любого класса обезболивающих препаратов. В 1-й группе (ХМ + ЛИГБ) отмечалась тенденция более отчетливого уменьшения использования НПВП в сравнении с применением триптанов через 9 мес терапии (см. табл. 2).

Сравнительный анализ различных вариантов профилактической фармакотерапии ХМ не выявил значимых различий в 1-й и 2-й группах. Но в конечной точке наблюдения (через 9 мес) прослеживалась тенденция к несколько меньшей степени ответа в группе пациентов с ЛИГБ, в особенности при монотерапии топираматом (табл. 3). Данная динамика при использовании топирамата, вероятно, связана с ограничением возможности повышения дозы за счет развития нежелательных лекарственных реакций.

При использовании комбинированной терапии при ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ выявлено значимое уменьшение числа дней с ГБ. Важно подчеркнуть, что комбинированная терапия назначалась пациентам с недостаточным ответом на терапию через 3 мес. Таким образом, полученные результаты указывают на возможность подбора эффективной комбинированной терапии даже при неэффективном использовании монотерапии на первом этапе (см. табл. 3).

Таблица 1. Профилактическая фармакотерапия при ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ, n (%)

Table 1. Preventive pharmacotherapy in CM with or without MOH, n (%)

Вид терапии	1-я группа – ХМ+ЛИГБ (n=117)	2-я группа – ХМ без ЛИГБ (n=23)
Анти-CGRP МАТ (фреманезумаб 225 мг или эренумаб 70 мг)	33 (28,2)	7 (30,4)
Ботулинотерапия ХМ (ботулинический токсин типа А 155–195 ЕД)	21 (17,9)	6 (26,1)
Топирамат от 100 мг/сут	16 (13,7)	2 (8,7)
Венлафаксин от 150 мг/сут	21 (17,9)	5 (21,7)
Комбинированная терапия	26 (22,2)	3 (13)

Таблица 2. Эффективность профилактической терапии ХМ в группах исследования, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Efficiency of preventive therapy in CM in the study groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (ХМ и ЛИГБ)			2-я группа (ХМ)		
	до терапии	через 9 мес	p	до терапии	через 9 мес	p
Число дней с ГБ в месяц	19 [18; 22]	4 [3; 10]	<0,001*	16 [15; 18]	3 [3; 8]	<0,001*
Число дней с приемом НПВП в месяц	17 [11; 19]	0 [0; 3]	<0,001*	11 [9; 14]	5 [3; 6]	<0,001*
Число дней с приемом комбинированного анальгетика в месяц	11 [5; 13]	4 [2; 7]	<0,001*	7 [6; 9]	2 [0; 3]	0,002*
Число дней с приемом триптана в месяц	7 [4; 10]	4 [3; 8]	0,002*	9 [6; 9]	4 [1; 5]	0,003*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшего анализа полученных результатов на основании метода бинарной логистической регрессии выявлены предикторы неэффективности терапии ХМ. Установлено, что каждое повышение числа используемых ежедневно доз обезболивающих препаратов на 1 повышает вероятность рецидива ЛИГБ в 15,8 раза (95% ДИ 13,1–23,4). Кроме того, нарастание частоты применения комбинированных анальгетиков на 1 день в месяц повышает риск возврата ЛИГБ в 7,1 раза (95% ДИ 4,3–11,7), а каждый дополнительный месяц злоупотребления обезболивающими препаратами повышает вероятность рецидива ЛИГБ в 3,2 раза (95% ДИ 2,1–5,7). Таким образом, большое число ежедневных доз обезболивающих средств, частота применения комбинированных анальгетиков и длительность злоупотребления являются значимыми предикторами низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ.

Обсуждение. В результате проведенного исследования показано, что использование препаратов первого выбора (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России) для лечения ХМ достоверно приводит к эффективному регрессу числа дней с мигренью и количества используемых анальгетиков вне зависимости от наличия ЛИГБ. Отсутствие значимых различий между группами ХМ с/без ЛИГБ, вероятно, связано с применением «детоксикационной» терапии и отменой / ограничением использования абьюзусного препарата у всех пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Согласно данным литературы, российским и международным рекомендациям, отмена или ограничение приема анальгетиков, а также курс «детоксикационной» терапии периода отмены являются достоверно эффективными при терапии ЛИГБ и ассоциированы со снижением риска рецидива лекарственного абьюза [7, 12]. Однако данные и мнения специалистов относительно необходимости использования глюкокортикоидов для «детоксикационной» терапии ЛИГБ по-прежнему разнятся. Например, в метаанализе M.J. De Goffau и соавт. [13] было показано, что преднизолон (100 мг) не влиял на улучшение течения заболевания по сравнению с плацебо, а видимая польза ограничивалась лишь краткосрочным эффектом. В исследовании U. Pensato

и соавт. 2022 г. [14] было показано, что при использовании для профилактической терапии МАТ к CGRP детоксикацию не обязательно проводить всем пациентам. В то же время, по данным K. Kaltseis и соавт. [15], ограничение позитивного опыта в исследованиях относительно целесообразности детоксикации с использованием глюкокортикоидов может быть связано с методологическими ограничениями: небольшим размером выборки, неоднородными дизайном исследования и популяцией пациентов, коротким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы. Следует отметить, что синдром отмены абьюзусных обезболивающих средств включает в себя возникновение сильной ГБ («рикошетной»), нарушений сна, тревожности и раздражительности, потливости, тошноты и рвоты [16]. Симптомы отмены обычно длятся от 2 до 10 дней и могут сохраняться в течение 2–4 нед. Поэтому в клинической практике для успешной отмены анальгетиков при ЛИГБ важным является как раз кратковременный эффект «детоксикационной терапии» в этот период. Именно успешная отмена абьюзусных анальгетиков значимо ассоциирована с эффективностью профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и снижением риска рецидива заболевания.

Анализ полученных результатов выявил достаточно высокую частоту использования таргетной анти-CGRP-терапии при ХМ в специализированном центре. В 1-й группе (ХМ с ЛИГБ) 28,2% пациентов получали лечение МАТ к CGRP, во 2-й группе (ХМ без ЛИГБ) – 30,4%. Отдельно необходимо отметить результаты, касающиеся эффективности терапии у пациентов обеих групп в зависимости от получаемого профилактического лечения. В нашем исследовании практически треть пациентов использовали МАТ ввиду удобства применения, скорости наступления ответа после первого введения, хорошего профиля переносимости. Согласно полученным результатам, можно отметить, что положительный эффект наступил у многих пациентов, однако при наличии ЛИГБ пациенты демонстрировали лучший результат в виде уменьшения числа дней с ГБ в месяц при использовании инъекционных методов лечения (анти-CGRP МАТ, ботулинотерапия) или при использовании комбинированного варианта терапии по сравнению с монотерапией венлафаксином или топираматом.

Также можно явно заметить, что более отчетливая положительная динамика наблюдается у пациентов 2-й группы (ХМ без ЛИГБ), что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ.

Согласно данным проведенного исследования, установлено, что использование топирамата как средства первой линии для лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ ограничено, вероятно, в связи со снижением возможности принимать терапевтические дозы из-за плохой переносимости, а также ввиду риска усиления выраженности расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов данных групп.

Таблица 3. Число дней с ГБ в месяц при различных вариантах профилактической фармакотерапии в группах исследования, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Number of days with HA per month in different preventive pharmacological treatments in the study groups, Me [25th; 75th percentile]

Терапия	1-я группа (ХМ+ЛИГБ)			2-я группа (ХМ)		
	до терапии	через 9 мес	p	до терапии	через 9 мес	p
Анти-CGRP МАТ	20 [19; 23]	5 [3; 6]	<0,001*	17 [16; 18]	3 [3; 4]	<0,001*
Ботулинотерапия	19 [17; 22]	4 [3; 7]	<0,001*	18 [15; 18]	3 [2; 3]	<0,001*
Топирамат	20 [19; 22]	11 [3; 17]	0,005*	15 [15; 17]	7 [3; 8]	0,021*
Венлафаксин	19 [17; 21]	4 [3; 14]	0,002*	16 [15; 17]	4 [2; 5]	0,003*
Комбинированная терапия	19 [17; 20]	3 [2; 5]	<0,001*	17 [15; 18]	3 [1; 4]	<0,001*

Эти данные согласуются с результатами современных исследований [4].

До настоящего время практически не проводилось изучение эффективности комбинированной терапии мигрени. В текущем исследовании впервые получены результаты, указывающие на значимую высокую эффективность применения комбинированного лечения ХМ с/без ЛИГБ. При этом использование комбинированной фармакотерапии приводило к значимому уменьшению числа дней с ГБ в месяц в группе пациентов с низким ответом на монотерапию в первые 3 мес.

Анализ предикторов рецидива ЛИГБ при ХМ выявил, что большое число доз обезболивающих средств, применяемых ежедневно, частота использования комбинированных препаратов и длительность избыточного приема анальгетиков являются факторами, значимо ассоциированными с низким ответом на лечение и высоким риском возврата ЛИГБ.

Заключение. Все препараты первого выбора для профилактического лечения хронической мигрени согласно клиническим рекомендациям Минздрава России достоверно эффективны, в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ. Большая часть пациентов с ХМ отдадут предпочтение инъекционным методам лечения, МАТ к CGRP и ботулинотерапии, в том числе из-за их эффективности и высокого уровня безопасности. Использование комбинированной терапии ХМ с/без ЛИГБ может быть эффективным даже при низком начальном ответе на любой вариант монотерапии. Частота приема обезболивающих средств, в особенности комбинированных анальгетиков, длительность избыточного приема препаратов, достоверные факторы неблагоприятного течения ЛИГБ связаны с высоким риском рецидива. Полученные данные еще раз подчеркивают важность информирования пациентов и врачей о рисках избыточного приема анальгетиков и необходимости своевременного назначения эффективной профилактической терапии ХМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- 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.
- 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.)].
- Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0
- Fischer MA, Jan A. Medication-Overuse Headache. 2023 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
- 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.)].
- 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.
- 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.)].
- 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.)].
- Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x
- 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.
- De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017 Jun;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005. Epub 2016 Dec 20.
- Pensato U, Baraldi C, Favoni V, et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2022 Jun;42(7):645-53. doi: 10.1177/03331024211067791. Epub 2022 Feb 9.
- Kaltseis K, Hamann T, Gaul C, Broessner G. Is prednisone still a reasonable option in the treatment of withdrawal headache in patients with chronic migraine and medication overuse headache in the age of CGRP antibodies? A narrative review. *Headache*. 2022 Nov;62(10):1264-71. doi: 10.1111/head.14415. Epub 2022 Nov 27.
- Boes CJ, Black DF, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):232-41. doi: 10.1055/s-2006-939924

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.06.2024/03.08.2024/04.08.2024

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.

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>

Качество жизни пациентов при персонализированном подходе к терапии хронической головной боли напряжения



Тлисова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н., Волець Б.А.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4

Цель исследования – оценка качества жизни при персонализированном подходе в лечении хронической головной боли напряжения (ХГБН) по сравнению со стандартным протоколом ведения.

Материал и методы. В исследование включен 61 пациент с ХГБН. Пациенты случайным образом были рандомизированы в две группы. Первую (основную) группу составили пациенты ($n=30$), к которым был применен персонализированный подход, заключающийся в ведении пациентов совместно с врачом-психотерапевтом. Контрольную группу составили пациенты ($n=31$), в лечении которых использовался стандартный протокол с консультацией и наблюдением врача-невролога. Выраженность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. Для анализа различий между группами был использован метод оценки индивидуальных изменений по отдельным восьми доменам опросника SF-36 для каждого пациента.

Результаты. В основной группе при применении персонализированного подхода к терапии ХГБН по истечении 6-месячного курса лечения, по результатам заполнения опросника SF-36, снизились параметры, характеризующие физическое (интенсивность боли), а также эмоциональное переживание болевого синдрома (психическое здоровье, социальное функционирование, жизненная активность; $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (со стандартным протоколом ведения пациентов).

Заключение. Персонализированный подход продемонстрировал улучшение качества жизни пациентов с ХГБН по сравнению со стандартным протоколом, что позволяет рекомендовать его для более широкого использования в клинической практике.

Ключевые слова: головная боль напряжения; персонализированный подход; тревожные расстройства; факторы риска.

Контакты: Камилла Магомедовна Тлисова; kami.0428@yandex.ru

Для ссылки: Тлисова КМ, Петелин ДС, Воскресенская ОН, Волець БА. Качество жизни пациентов при персонализированном подходе к терапии хронической головной боли напряжения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(Прил. 1):66–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-66-71

A personalized approach to the treatment of chronic tension-type headache: quality of life of patients

Тлисова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н., Волець Б.А.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the quality of life in a personalized approach to the treatment of chronic tension-type headache (CTTH) in comparison with a standard treatment protocol.

Material and methods. The study involved 61 patients with CTTH. Patients were randomly divided into two groups. The first (main) group consisted of patients ($n=30$) who received a personalized approach with a psychotherapist contributing to the treatment. The comparison group consisted of patients ($n=31$) who were treated according to a standard protocol with counselling and observation by a neurologist. Pain intensity was assessed using the visual analogue pain scale (VAS). The SF-36 questionnaire was used to assess quality of life. Differences between the groups were analyzed by assessing individual changes in eight different domains of the SF-36 questionnaire for each patient.

Results. In the main group, parameters characterizing the physical (pain intensity) and emotional experience of the pain (mental health, social functioning, life activity; $p<0.05$) decreased after 6 months of treatment when a personalized approach to the treatment of CTTH was applied, compared to the control group (with a standard patient management protocol).

Conclusion. The personalized approach showed an improvement of the quality of life of patients with CTTH compared with the standard protocol, allowing us to recommend it for a wider application in clinical practice.

Keywords: tension headache; personalized approach; anxiety disorders; risk factors.

Contact: Kamilla Magomedovna Tlisova; kami.0428@yandex.ru

For reference: Tlisova KM, Petelin DS, Voskresenskaya ON, Volec BA. A personalized approach to the treatment of chronic tension-type headache: quality of life of patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl. 1):66–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-66-71

Головная боль напряжения (ГБН) является самой частой формой первичной головной боли (ГБ), при этом, в зависимости от многих факторов, распространенность ГБН в общей популяции неоднородна и варьирует от 30 до 78% [1]. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 20–40 лет, чаще страдают лица женского пола [2]. Исходя из клинического опыта, можно констатировать, что пациенты, страдающие ГБН, зачастую имеют различные сопутствующие коморбидные расстройства, такие как тревога, депрессия, инсомния и др. [3–5]. Согласно действующей Международной классификации головных болей, ГБН делится на эпизодическую и хроническую. В патогенезе ГБН выделяют периферические и центральные механизмы. Периферические механизмы ответственны за возникновение эпизодической ГБН, тогда как центральная сенсбилизация обеспечивает трансформацию течения ГБ от эпизодического к хроническому [6]. Именно с хронической ГБН (ХГБН) связывают значительные экономические потери государства. В одном из популяционных исследований установлено, что пациенты с эпизодической ГБН в среднем 9 дней в году не выходят на работу по причине ГБ и еще в течение 5 дней имеют выраженное снижение работоспособности, в то время как для ХГБН эти показатели достигают 27 дней пропуска работы и 20 дней со сниженной эффективностью работы, а число дней нетрудоспособности особенно увеличивается при коморбидности ХГБН с депрессией, тревогой и нарушениями сна [7]. Знания, которыми располагает на сегодняшний день неврологическое сообщество, недостаточны для понимания полной картины этиопатогенетических механизмов, приводящих к возникновению, прогрессированию и хронизации ГБН, но все больше данных подтверждают факт причастности сопутствующих аффективных расстройств [8–10]. Невролог на этапе диагностирования ХГБН и старта терапии, даже проведя объективизацию тревожно-депрессивных нарушений при помощи психометрических шкал, не имеет возможности, а зачастую и специальных знаний, для определения конкретных форм и особенностей течения выявленных нарушений. Персонализированный терапевтический подход, учитывая важный патогенетический вклад аффективных расстройств в формирование ХГБН, может уже на этапе постановки диагноза предусмотреть назначение именно того вида лечения, который будет учитывать специфические клинические проявления у каждого пациента. В связи с этим исследования, направленные на сравнение эффективности подходов в оказании помощи пациентам, в том числе с привлечением специалистов из смежных областей, высоко востребованы.

Целью данного исследования являлась оценка качества жизни (КЖ) при лечении пациентов с ХГБН.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Клиники психосоматической медицины УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в период с октября 2020 г. по настоящее время. Всего в исследовании принял участие 61 пациент с ХГБН (46 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 23 до 58 лет.

Основным *критерием включения* в исследование стало наличие у пациента ГБ, удовлетворяющей критериям постановки диагноза ХГБН [11].

Критериями исключения выступили: выраженное когнитивное снижение, препятствующее полноценному клиническому обследованию, а также хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.

КЖ изучалась с использованием опросника качества жизни SF-36 [12].

Пациенты случайным образом были рандомизированы в две группы. К пациентам 1-й (основной) группы (n=30) был применен персонализированный подход, который заключался в совместном ведении с врачом-психотерапевтом. Стандартный протокол ведения пациентов с ХГБН с консультацией и наблюдением врача-невролога использовался у пациентов 2-й (контрольной) группы (n=31). Дизайн исследования представлен на рис. 1. Протокол исследования подразумевал 6-месячную терапию с оценкой эффективности через 3 и 6 мес после начала лечения. Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №3 от 13.10.2020).

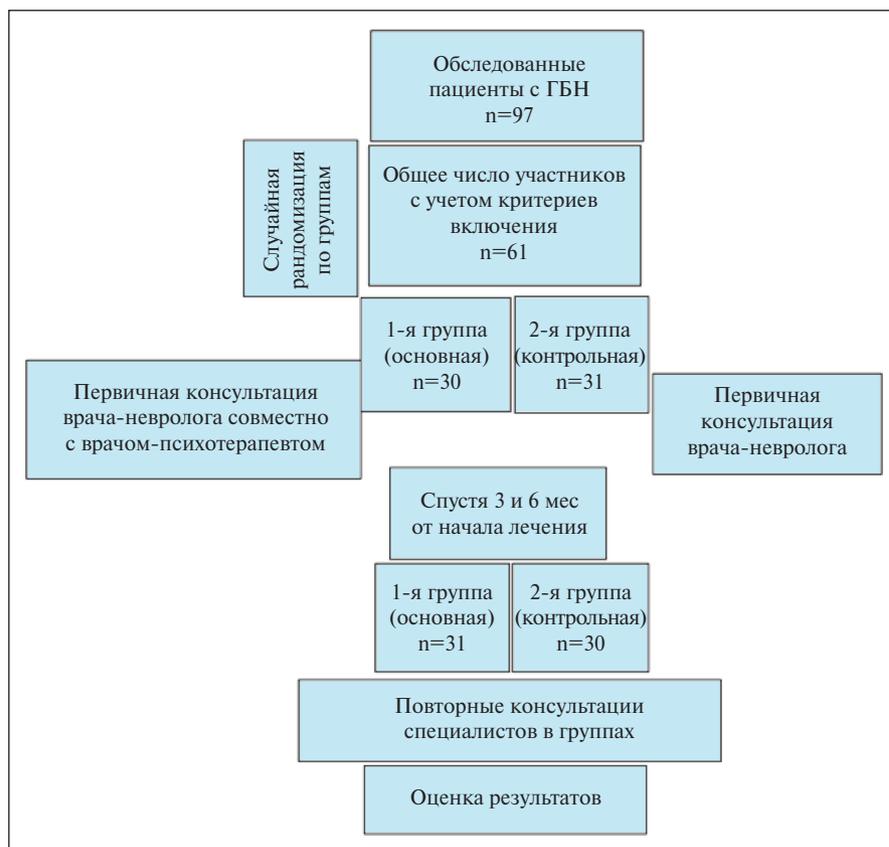


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Пациентам 1-й (основной) группы медикаментозные препараты были назначены исходя из сопутствующих коморбидных расстройств врачом-психотерапевтом. Использовались антидепрессанты (эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин), антиконвульсанты (габапентин), в ряде случаев – нейролептики (кветиапин). В ходе консультации врачом-психотерапевтом пациентам 1-й группы были даны соответствующие рекомендации в отношении различных методов аутотренинга и саморелаксации в качестве дополнения к назначенной фармакологической терапии (диафрагмальное дыхание, прогрессирующая мышечная релаксация и др.). Пациенты 2-й группы были проконсультированы врачом-неврологом по поводу ГБН с назначением соответствующей фармакотерапии, предусмотренной клиническими рекомендациями для лечения ХНБН, в качестве терапии в этой группе пациентам был назначен amitриптилин, при наличии противопоказаний или непереносимости которого использовался венлафаксин в стандартных дозах [11]. Оценка результатов исследования проводилась через 3–6 мес после начала терапии в обеих группах. Для анализа различий между группами (метода персонализированного подхода и стандартной схемы лечения ГБН) был использован метод оценки индивидуальных изменений по отдельным восьми доменам опросника SF-36 для каждого пациента.

Статистические расчеты осуществлялись с использованием программы R-statistics (version 4.2.2). Оценка степени значимости различий между непрерывными величинами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, различия для частотных признаков между группами – с помощью точного теста Фишера. Для учета наличия статистических различий между группами использовался анализ ковариаций (ANCOVA).

Результаты. Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, пациенты 1-й и 2-й групп не различались между собой по полу и возрасту ($p>0,05$). В основную группу ($n=30$) вошли 21 женщина и 9 мужчин, средний возраст которых составил $38,93\pm 3,48$

года, контрольную группу ($n=31$) составили 24 женщины и 6 мужчин, средний возраст – $39,48\pm 3,44$ года. По клиническим характеристикам ГБ группы различались по продолжительности боли; так, в 1-й группе среднее число дней с ГБ составило 14 ± 3 , в то время как во 2-й группе – 19 ± 7 ($p<0,001$). Группы не имели существенных различий по локализации болевого синдрома. Наиболее часто пациенты жаловались на двустороннюю лобно-височную, реже на шейно-затылочную локализацию боли. Среди основных характеристик боли превалировала боль давящего характера. При этом длительность болевого синдрома имела незначительные различия между группами исследования: в контрольной группе в среднем она составляла от 30 мин до 7 дней, в то время как в основной группе с одинаковой частотой встречались эпизоды болевого приступа длительностью и от 30 мин до 7 дней, и от 4 до 72 ч ($p=0,016$). Группы не имели статистически значимых различий по сопровождающим ГБ клиническим симптомам в виде тошноты или мышечного напряжения, зачастую пациенты обеих групп указывали на их отсутствие. Наиболее часто в качестве провоцирующих факторов выступали стрессовые ситуации, нарушения сна, психическое переутомление. По результатам оценки выраженности болевого синдрома группы имели различия по среднему баллу визуальной аналоговой шкалы: в основной группе средний балл оказался несколько ниже ($4,83\pm 1,70$) по сравнению с показателем контрольной группы ($6,29\pm 1,92$; $p=0,003$). Результаты по физическому (PCS) и психологическому (MCS) компонентам опросника SF-36 не имели различий до проведения лечения (рис. 2).

Единственным статистически значимым различием между группами стал показатель, характеризующий уровень жизненной активности (VT), – 41 ± 18 и 51 ± 10 ($p=0,013$), среднее значение которого было выше среди респондентов контрольной группы; также группы имели различия по показателю интенсивности боли (BP), где выраженность болевого синдрома была статистически значимо выше среди пациентов 1-й группы – 30 ± 17 (во 2-й группе – 22 ± 15 ; $p=0,053$).

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Characteristics of the patients included in the study

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=31)
Пол:		
мужчины	9	6
женщины	21	25
Возраст, годы, М±σ	$38,93\pm 3,48^*$	$39,48\pm 3,44^*$
Характер ГБ:		
давящая	16	21
давящая/сжимающая	2	7
сжимающая	12	3
Продолжительность ГБ:		
от 30 мин до 7 дней	15	25**
4–72 ч	15	6**

Примечание. Данные в таблице представлены в виде числа больных, если не указано иное. * – $p>0,05$; ** – $p=0,016$.

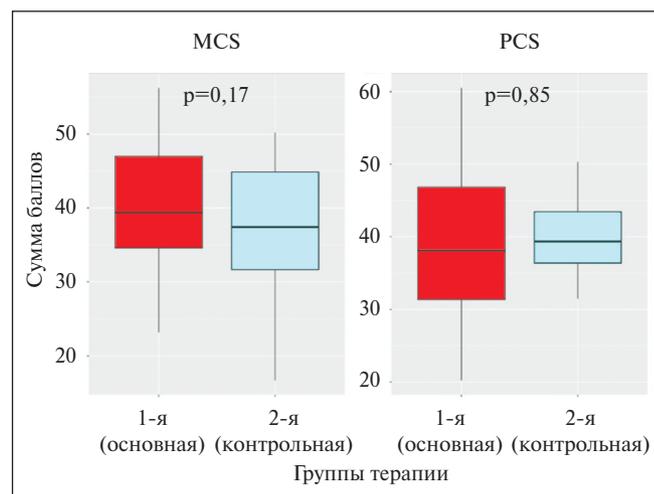


Рис. 2. Общий балл по доменам MCS и PCS опросника SF-36 до лечения в обеих группах
Fig. 2. Total score for MCS and PCS domains of SF-36 questionnaire before treatment in both groups

Согласно полученным данным (рис. 3), можно говорить о более существенных изменениях изучаемых параметров опросника в основной группе наблюдения. Наиболее выраженными стали межгрупповые индивидуальные различия в следующих доменах: RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием): -40,83 (95% ДИ от -51,62 до -30,04) в 1-й группе и -12,9 (95% ДИ от -23,69 до -2,11) во 2-й группе ($p < 0,05$); RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием): соответственно -33,33 (95% ДИ от -44,12 до -22,54) и -24,73 (95% ДИ от -35,52 до -13,94; $p < 0,05$); VT (жизненная активность): -27,33 (95% ДИ от -38,12 до -16,54) и -5,81 (95% ДИ от -16,6 до 4,98; $p < 0,05$); BP (интенсивность боли): -32,2 (95% ДИ от -42,99 до -21,41) и 15,39 (95% ДИ от -26,18 до -4,6; $p < 0,05$), а также по показателю SF, характеризующему социальное функционирование индивидуума: -27,35 (95% ДИ от -34,54 до -12,96) и -4,84 (95% ДИ от -15,63 до 5,95; $p < 0,05$).

Обсуждение. КЖ пациентов с ХГБН является предметом изучения на протяжении последних 20 лет. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ХГБН значительно ухудшает все показатели КЖ пациентов: страдает как физический, так и психологический компонент здоровья. Установлены гендерные различия: мужчины с ХГБН лучше оценивают свое КЖ по сравнению с женщинами. Самым значимым для КЖ коморбидным нарушением признается депрессия, которая играет особую роль в формировании ХГБН, в связи с чем терапия у данной категории пациентов должна прежде всего касаться эмоциональных расстройств [13–15]. Некоторые исследования демонстрируют, что физическая активность больных вследствие ХГБН ограничена умеренно, а показатели социального функциониро-

вания подтверждают, насколько ХГБН способна негативно повлиять на социальную активность и общение [16]. КЖ пациентов с ХГБН не зависит от интенсивности ГБ, более важной характеристикой является длительность самого заболевания. При ХГБН из социальных факторов наибольшее влияние, в основном на психологический компонент здоровья, оказывает место проживания [17]. При оценке связи показателей КЖ с частотой ГБ, инвалидизацией, чрезмерным приемом лекарств, самооценкой здоровья, сопутствующей психиатрической патологией и чувствительностью к боли было выяснено, что более низкие показатели ассоциированы с возрастом, женским полом, депрессией и плохой самооценкой здоровья [18]. У большинства пациентов с ХГБН выявлена атрофия задней малой прямой мышцы головы различной степени. Авторы подчеркивают, что чем больше степень атрофии, тем хуже показатели КЖ [19]. Результаты лечения ХГБН, полученные при использовании инъекционной рефлексотерапии, демонстрируют значительное уменьшение неблагоприятных явлений от лекарственной терапии и улучшение КЖ [20]. Применение методик по снижению стресса на основе осознанности сопряжено с улучшением показателей КЖ пациентов с ХГБН. Результаты исследования показали, что данная методика может использоваться в качестве немедикаментозного вмешательства для улучшения КЖ и разработки стратегий преодоления боли у пациентов с ХГБН, как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения [21]. После внедрения методик когнитивно-поведенческой терапии в лечение пациентов с ХГБН отмечается улучшение показателей КЖ по данным Опросника дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Four-Dimensional Symptom Questionnaire, 4DSQ) [22]. Применение биологической об-

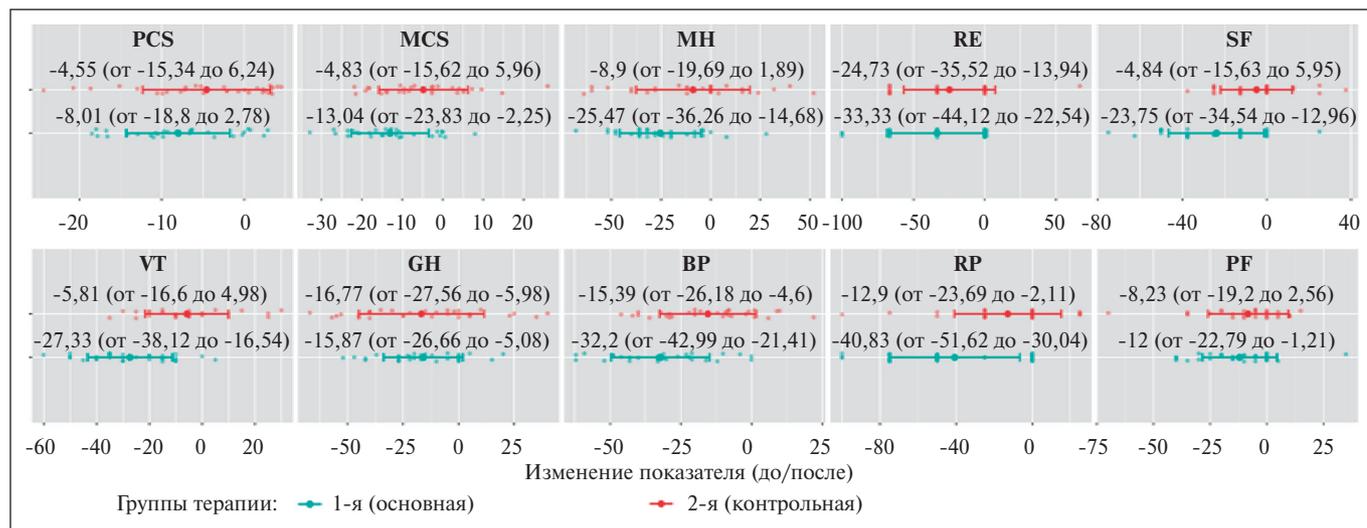


Рис. 3. Разброс индивидуальных изменений (до/после лечения) по группам по отдельным доменам опросника SF-36. MCS – психический компонент здоровья; PCS – физический компонент здоровья; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; SF – социальное функционирование; VT – жизненная активность; GH – общее состояние здоровья; BP – интенсивность боли; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; PF – физическое функционирование. В скобках – 95% ДИ

Fig. 3. Variation in individual changes (before/after treatment) by groups for the individual domains of SF-36 questionnaire. MCS – mental component score; PCS – physical component score; RE – role functioning due to emotional state; SF – social functioning; VT – vitality; GH – general health; BP – pain intensity (bodily pain); RP – role functioning due to physical state (role-physical); PF – physical functioning. In brackets – 95% CI

ратной связи сопровождается стабильным терапевтическим эффектом в течение 14 мес [23]. Как видно из представленных данных, оценка параметров КЖ фактически предлагается в качестве объективного маркера эффективности применения различных видов лечения и рекомендуется к систематическому использованию в рутинной клинической практике [14]. Основной проблемой эффективного ведения пациентов с ХГБН остается высокий уровень клинического полиморфизма, обусловленного, прежде всего, коморбидными психическими расстройствами. Между тем именно паттерн коморбидных нарушений может служить ориентиром при выборе стратегии профилактического лечения ХГБН. Однако четко выработанного практического алгоритма, построенного на полном анализе особенностей сопутствующих коморбидных нарушений, с последующей

«персонализацией» подхода в терапии конкретного пациента на сегодняшний день пока не предложено. Результаты проведенного исследования продемонстрировали улучшение показателей КЖ в группе применения протокола персонализированной терапии ХГБН, предусматривающего совместное ведение с врачом-психотерапевтом и использование пациентами методов аутотренинга и саморелаксации, по сравнению со стандартными подходами к ведению пациентов, что подтверждает эффективность и обоснованность комплексной терапии боли с привлечением специалистов смежных специальностей.

Заключение. Настоящее исследование свидетельствует в пользу того, что индивидуализированный подход к лечению ХГБН ассоциирован со статистически значимым улучшением КЖ у данной когорты пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Наприенко МВ, Филатова ЕГ, Сmekalkina ЛВ, Макаров СА. Головная боль напряжения. Повторение пройденного. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):79-85. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190281 [Naprienko MV, Filatova EG, Smekalkina LV, Makarov SA. Tension type headache. Repetition of the passed. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):79-85. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190281 (In Russ.)].
2. Головачева ВА, Табеева ГР. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. *Медицинский Совет*. 2021;(2):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100 [Golovacheva VA, Tabeeva GR. Neurotic disorder, headache, stress: the experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100 (In Russ.)].
3. Bansal B, Jiloha R. Psychiatric comorbidities in Patients with Tension Type Headache. *J Adv Res Psychol Psychother*. 2020;3(1):19-23. doi: 10.24321/2581.5822.2020004
4. Arpita J, Ekaansh S, Chinar S, et al. A comparative study of psychiatric comorbidity and quality of life between tension-type headache patients and healthy controls. *Asian J Med Sci*. 2022 Feb;13(2):131-5. doi: 10.3126/ajms.v13i2.40853
5. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 May 30;19(7):44. doi: 10.1007/s11910-019-0953-8
6. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Prim*. 2021 Mar 25;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2
7. Сергеев АВ. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы. *РМЖ*. 2014;22(22):1573-81. [Sergeev AV. Tension type headache: the current state of the problem. *RMJ*. 2014;22(22):1573-81 (In Russ.)].
8. Zebenholzer K, Lechner A, Broessner G, et al. Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain*. 2016;17:15. doi: 10.1186/s10194-016-0603-3. Epub 2016 Feb 27.
9. Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena M, Valera-Calero JA, et al. Understanding the interaction between clinical, emotional and psychophysical outcomes underlying tension-type headache: a network analysis approach. *J Neurol*. 2022 Aug;269(8):4525-34. doi: 10.1007/s00415-022-11039-5. Epub 2022 Mar 1.
10. Латышева НВ. Венлафаксин в лечении хронической боли. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013;(2):24-9. [Latysheva NV. Venlafaxine in the treatment of chronic pain. *Lechenie zabolevanii nervnoi sistemy*. 2013;(2):24-9 (In Russ.)].
11. Азимова ЮЭ, Алферова ВВ, Амелин АВ и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(23):428. doi: 10.17116/jnevro20221220234 [Azimova YuE, Alferova VV, Amelin AV, et al. Guidelines “Tension type headache (TTH)”. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(23):428. doi: 10.17116/jnevro20221220234 (In Russ.)].
12. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest*. 1995 Jun;107(6):1585-9. doi: 10.1378/chest.107.6.1585
13. Селянкина ЮН, Слюсарь ТА. Качество жизни и клинические особенности хронической головной боли напряжения у мужчин и женщин. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(4):958-61. [Selyankina YuN, Slyusar TA. Quality of life and clinical features of chronic tension type headache in men and women. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2012;8(4):958-61 (In Russ.)].
14. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalgia*. 2016 Jan;36(1):67-91. doi: 10.1177/0333102415580099
15. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to the treatment of depression in neurology (prospects for the use of agomelatine). *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
16. Касумова АА, Пospelova МЛ, Лепёхина АС и др. Клинико-нейропсихологическая оценка эффективности остеопатической коррекции пациентов с хронической головной болью напряжения. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(4):65. doi: 10.17513/spno.30981 [Kasumova AA, Pospelova ML, Lepyokhina AS, et al. Clinical and neuropsychological evaluation of the effectiveness of osteopathic correction of patients with chronic tension type headache. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;(4):65. doi: 10.17513/spno.30981 (In Russ.)].
17. Ахмадеева ЛР, Закирова ЭН, Воеводин ВА, Магжанов РВ. Влияние социальных факторов, клинических характеристик и коморбидных нарушений на качество жизни пациентов с головной болью напряжения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;7(5-1):34-9. [Akhmadeeva LR, Zakirova EN, Voevodin VA, Magzhanov RV. Influence of social factors, clinical characteristics and comorbid disorders on the quality of life of patients with tension type headache. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2008;7(5-1):34-9 (In Russ.)].

18. Ashina S, Buse DC, Bjorner JB, et al. Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study. *Scand J Pain*. 2021 Jan 25;21(4):778-87. doi: 10.1515/sjpain-2020-0166
19. Min X, Huo Y, Sun N, et al. Relationship Between Changes in Cranio-Cervical Extensor Muscles and Quality of Life: A Single-Center Study of 15 Patients with Chronic Tension-Type Headache. *Med Sci Monit*. 2023 Feb 13;29:e938574. doi: 10.12659/MSM.938574
20. Белимова ЛН, Баязин ВА. Влияние рефлексотерапии на качество жизни пациентов с хронической головной болью напряжения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(3):20-3. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-20-23 [Belimova LN, Balyazin VA. Effect of reflexotherapy on the quality of life of patients with chronic tension type headache. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2018;25(3):20-3. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-20-23 (In Russ.)].
21. Bakhshani NM, Amirani A, Amirifard H, et al. The Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction on Perceived Pain Intensity and Quality of Life in Patients With Chronic Headache. *Glob J Health Sci*. 2015 Aug 6;8(4):142-51. doi: 10.5539/gjhs.v8n4p142
22. Mohammad BK, Fariba H, Amir AQ, et al. The Impact of Life Quality Therapy on Tolerating Distress, Stress, Anxiety and Depression in Women Suffering from Tension Headache. *Glob J Health Sci*. 2016 Jul;9(3):148. doi: 10.5539/GJHS.V9N3P148
23. Рузинова ВМ, Долгополова ЮВ, Петелин ДС и др. Использование технологий биологической обратной связи в клинической практике. *Медицинский Совет*. 2023;7(13):288-96. doi: 10.21518/ms2023-245 [Ruzinova VM, Dolgoplova SE, Petelin DS, et al. The use of biofeedback technologies in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;7(13):288-96. doi: 10.21518/ms2023-245 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.06.2024/25.08.2024/26.08.2024

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.

Тлисова К.М. <https://orcid.org/0009-0003-3226-9549>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Волеель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Терапевтический потенциал напроксена при распространенных формах головной боли



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

Наиболее распространенными в клинической практике формами головной боли (ГБ) являются мигрень, головная боль напряжения (ГБН), цервикокраниалгии, лекарственно-индуцированная головная боль. Современные стратегии лечения ГБ предполагают назначение средств купирования с позиций их эффективности, безопасности, опыта применения, а также с учетом предпочтений пациентов и врачей. Нестероидные противовоспалительные препараты являются универсальными средствами контроля ГБ, что связано с высоким анальгетическим потенциалом, изученным практически при всех формах цефалгий. Опыт применения, подтвержденная эффективность и безопасность препарата Налгезин® форте (напроксен) в наблюдательных исследованиях в клинической практике делает его в том числе средством выбора при наиболее частых формах ГБ.

Ключевые слова: головная боль; мигрень; головная боль напряжения; цервикокраниалгия; боль в шее; купирование приступов; нестероидные противовоспалительные препараты; напроксен; Налгезин® форте.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Терапевтический потенциал напроксена при распространенных формах головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):72–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-72-80

Therapeutic potential of naproxen in common forms of headache

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 most common forms of headache (HA) in clinical practice are migraine, tension-type headache (TTH), cervicocranialgia and medication overuse headache. Modern strategies for the treatment of HA include the prescription of painkillers based on their efficacy, safety, experience of use, and patient's and physician's preference. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are a universal mean of controlling HA, associated with a high analgesic potential that has been studied in almost all forms of cephalgia. Introduction to practice, confirmed efficacy and safety of Nalgesin® forte (naproxen) in observational studies in clinical practice make it the drug of choice for the most common forms of HA, among others.

Keywords: *headache; migraine; tension headache; cervicocranialgia; neck pain; relief of attacks; non-steroidal anti-inflammatory drugs; naproxen; Nalgesin® forte.*

Contact: *Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com*

For reference: *Tabeeva GR. Therapeutic potential of naproxen in common forms of headache. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl. 1):72–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-72-80*

Головная боль (ГБ) относится к частым и весьма дезадаптирующим расстройствам. Популяционные эпидемиологические исследования демонстрируют, что около 50–75% взрослого населения в возрасте 18–65 лет испытывают рецидивирующую ГБ [1], что составляет более 3 млрд человек в год во всем мире, в том числе 1,89 млрд случаев приходится на головную боль напряжения (ГБН) и 1,04 млрд – на мигрень [2]. ГБ также часто наблюдается в клинической практике. В системе первичной медико-санитарной помощи на ГБ приходится 3–4,4% всех консультаций [3], и она является пятой по частоте причиной обра-

щений за неотложной помощью [4]. ГБ занимает 14-е место среди самых частых причин обращения к врачам общей практики [5], на ее долю приходится около 1,5% всех посещений врачей первичного звена [6]. Самой распространенной формой ГБ в клинической практике является первичная ГБ, которая составляет 50,1–86,7% всех случаев цефалгий в клинических выборках [7]. Среди первичных ГБ, несомненно, доминирует мигрень (от 41,6 до 80,8% случаев), на втором месте – ГБН (от 25,3 до 33,3% случаев), за ней следуют тригеминальные вегетативные цефалгии (от 2,9 до 3,5% случаев) [7]. Вторичная (симптоматиче-

ская) ГБ выявляется в целом у 20,1–47,1% пациентов, обратившихся за помощью с ведущей жалобой на ГБ. Среди них самой частой формой является лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), которая является третьей по распространенности, на ее долю приходится около 10,7% всех обращений. Отмечается также высокая частота цервикокраниалгий. Принимая во внимание, что от 73 до 90% пациентов с мигренью и ГБН жалуются одновременно на цервикальные боли, значение этой формы в клинических выборках пациентов с ГБ трудно преувеличить, хотя собственно цервикогенная ГБ встречается относительно редко (0,17%) [8].

Стратегии лечения распространенных форм ГБ

Несмотря на различия в клинических проявлениях, типах течения и специфических методах лечения разных форм цефалгий, существуют общие принципы ведения этих пациентов [9]. Общепринятыми подходами являются информирование и обучение пациента, формирование реалистичных ожиданий от лечения. Особое внимание уделяется рекомендациям по контролю провоцирующих факторов, ограничению избыточного приема анальгетиков, модификации стиля жизни, включая регулярную физическую активность, диету, соблюдение режима сна, а также значению психологических и поведенческих методов терапии, что в целом является непреложным условием успешного ведения пациентов с ГБ [10].

Фармакологическое лечение первичной ГБ традиционно подразделяют на купирование приступов и профилактическую терапию. Профилактическое лечение направлено на снижение частоты приступов ГБ, в некоторых случаях — на коморбидные расстройства (тревога, депрессия, повышение артериального давления) и улучшение качества жизни пациентов. Профилактическое лечение назначается пациентам с частыми приступами ГБ и высоким уровнем дезадаптации. Доля пациентов, которым показана профилактическая терапия, в частности при мигрени, составляет около 38% [11]. При этом стратегия купирования цефалгий является универсальной и соответствующие рекомендации должны быть даны всем обращающимся пациентам. Основной целью купирования приступов ГБ является облегчение боли, сопровождающих симптомов и быстрый возврат к полноценному функционированию.

Основные методы фармакологического лечения наиболее распространенных форм первичной ГБ представлены в таблице [9, 10, 12–14].

НПВП в терапии ГБ

Симптоматическое лечение ГБ — неотъемлемая стратегия лечения пациентов с любой формой ГБ. Наиболее широко используемым классом анальгетиков являются НПВП. В большом (n=2738) популяционном исследовании D. Motola и соавт. [15] показали, что 65% лиц использовали на прошедшей неделе по крайней мере одно лекарственное средство, в том числе 35% (n=633) использовали НПВП. Самой частой причиной их применения была ГБ (25%), среди менее частых причин названы суставная боль (19%), боль в спине (15%) и др. [15].

Хотя для некоторых форм цефалгий разработаны методы специфической терапии, НПВП являются универ-

сальными средствами купирования боли и наиболее часто используются врачами и пациентами. Например, у пациентов с мигренью триптаны используются при тяжелых приступах или при умеренной боли в случаях, когда НПВП неэффективны или противопоказаны [16, 17]. Клинические наблюдения, однако, показывают, что использование НПВП при мигрени наблюдается гораздо чаще, чем следует из формальных рекомендаций экспертных сообществ [18]. При ГБН НПВП являются симптоматическим лечением первой линии (вместе с простыми анальгетиками) [19, 20]. При смешанных формах цефалгий (например, мигрени и ГБН) часто бывает трудно определить характер приступа в его начале, что заставляет пациента предпочесть использование в первую очередь НПВП, поскольку они имеют потенциальную эффективность при обоих типах ГБ, а триптаны показаны только при мигренозной ГБ [21].

G. Affaitati и соавт. [22] провели ретроспективный анализ использования НПВП среди 6443 пациентов с ГБ, наблюдавшихся в Центре головной боли Университета Габриэле д'Аннунцио в течение 13 лет. Среди пациентов с мигренью 80% принимали НПВП в течение последнего года. На первой консультации НПВП были заменены триптанами у 53% пациентов при первом посещении, однако через год у 56% пациентов наблюдались спонтанное переключение и возврат к приему НПВП. Среди пациентов с ГБН 90% использовали НПВП; замена на другие анальгетики была проведена у 24% пациентов, но через год в 29% случаев наблюдался возврат к НПВП. Среди пациентов с комбинированной ГБ (мигренью и ГБН) 89% использовали НПВП. Замена на другие анальгетики была проведена у 31% пациентов, через год наблюдался возврат к НПВП в 37% случаев [22]. Авторы убедительно продемонстрировали, что в реальной клинической практике использование НПВП при ГБ существенно выше, чем можно было предположить на основе существующих рекомендаций, что требует анализа предпочтений пациентов в отношении средств для купирования различных форм цефалгий.

НПВП обладают противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами. Их основным эффектом является блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и, следовательно, подавление синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 подавляют активацию ноцицепторов твердой мозговой оболочки (ТМО) и периферическую ноцицептивную сенситизацию [23]. Эти результаты подчеркивают важность системы ЦОГ и предполагают, что НПВП могут быть эффективными при ГБ за счет воздействия на эти периферические ноцицепторы тригеминоваскулярной системы [23]. Основным действием традиционных НПВП является неселективное ингибирование обеих изоформ, в отличие от специфичных для ЦОГ-2 НПВП, которые также эффективны при мигрени [24]. Простагландины (PGE₂) участвуют в сенситизации периферических ноцицепторов, связанной с повреждением тканей или воспалением. Поскольку НПВП подавляют их синтез, их можно рассматривать как мягкие периферические анальгетики и они наиболее эффективны в местах, где воспаление приводит к снижению порога активации полимодальных тонких волокон ноцицепторов. Кроме то-

Основные средства фармакологического лечения наиболее распространенных форм ГБ
 The main pharmacological treatments of the most common forms of HA

Вид лечения	Мигрень	ГБН	Кластерная ГБ	ЛИГБ	Цервикалгия и цервикогенная ГБ
Купирование приступов	<i>Простые анальгетики и НПВП:</i> Ацетилсалициловая кислота 1000 мг Ибупрофен 200–800 мг Напроксен 500–1000 мг Диклофенак 50–100 мг Парацетамол 1000 мг <i>Антиэметики:</i> Метоклопрамид 10–20 мг Домперидон 20–30 мг <i>Триптаны:</i> Суматриптан 50–100 мг Элитриптан 40 мг Золмитриптан 2,5 мг	<i>Простые анальгетики и НПВП:</i> Ацетилсалициловая кислота 500–1000 мг Ибупрофен 200–800 мг Парацетамол 1000 мг Кетопрофен 25 мг Напроксен 550 мг Диклофенак 12,5–100 мг	Ингаляции 100% кислорода 7–15 л/мин в течение 15 мин Суматриптан п/к 6 мг или назальный спрей 20 мг Золмитриптан таблетки 5, 10 мг	Отмена абзусного препарата Купирование ГБ «альтернативными» анальгетиками <i>Антиэметики</i> Метоклопрамид 10 мг в/м или по 1 таблетке 1–3 раза в сутки Домперидон 30 мг ректально или 10 мг п/о <i>Анальгетики и НПВП:</i> Парацетамол 1000 мг Напроксен 500 мг Индометацин 100 мг <i>Триптаны:</i> Элетриптан 40 мг Суматриптан 100 мг Золмитриптан 2,5 мг	<i>Простые анальгетики и НПВП:</i> Парацетамол 500–1000 мг Ибупрофен 400–800 мг Кетопрофен 25 мг Напроксен 375–550 мг Диклофенак 12,5–100 мг Целекоксиб 200 мг Рофекоксиб 25–50 мг <i>Миорелаксанты:</i> Тизанидин 2–6 мг Баклофен 10–30 мг Трамадол 25–100 мг <i>Анестезирующие блокады</i>
Профилактическое лечение	<i>Бета-блокаторы:</i> Метопролол 50–200 мг Пропранолол 80–240 мг <i>Антиконвульсанты:</i> Вальпроевая кислота 500–2000 мг Топирамат 50–200 мг <i>БТА</i> 155–195 ЕД (при хронической мигрени) <i>мАТ к CGRP:</i> Фреманезумаб 225–675 мг Эренумаб 70–140 мг <i>Антидепрессанты:</i> Амитриптилин 50–150 мг Венлафаксин 75–225 мг <i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II:</i> Кандесартан 16–32 мг	<i>Антидепрессанты:</i> Амитриптилин 30–75 мг Венлафаксин 150 мг Миртазапин 30 мг Кломипрамин 75–150 мг Мапротилин 75 мг	Профилактическое лечение в начале кластерного периода: Преднизолон 60–100 мг утром Верапамил 240–960 мг Лития карбонат 600–1500 мг Топирамат 100 мг Вальпроевая кислота 600–1500 мг Мелатонин 10 мг	Детоксикационная терапия: Преднизолон 6 дней по схеме: 60 мг – 1-й и 2-й день, 40 мг – 3-й и 4-й день, 20 мг – 5-й и 6-й день Дезинтоксикационный мост (курс 7 дней): утром в/в капельно дексаметазон 4–8 мг на 200 мл физраствора и магния 10% 25 мл; вечером в/в капельно – амитриптилин 2,0 мл или реланиум на 100 мл физраствора Профилактика: Бета-адреноблокаторы Блокаторы кальциевых каналов ТЦА Антиконвульсанты БТА мАТ к CGRP Фреманезумаб 225–675 мг Эренумаб 70–140 мг	<i>Аниконвульсанты:</i> Габапентин 1200–2400 мг Прегабалин 150–600 мг <i>Антидепрессанты:</i> Амитриптилин 30–75 мг Венлафаксин 150 мг

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ТЦА – трициклические антидепрессанты; мАТ к CGRP – моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду или его рецепторам; БТА – ботулинический токсин типа А; п/к – подкожно; в/м – внутримышечно; п/о – перорально; в/в – внутривенно.

го, НПВП способны подавлять синтез простагландинов в центральной нервной системе, например на уровне задних рогов спинного мозга, и модулировать оборот серотонина и катехоламинов, что способствует их антиноцицептивному действию [24]. Экспериментальные результаты подтверждают роль циклооксигеназ в периферической активации тригеминоваскулярной системы. Изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 присутствуют в ТМО. ЦОГ-1 обнаружена в тучных клетках ТМО и сосудах малого и среднего разме-

ра, тогда как ЦОГ-2 может быть обнаружена в макрофагах ТМО и некоторых аксонах, содержащих CGRP [25]. Высвобождение PGE₂ из ТМО крыс наблюдалось после химической или электрической стимуляции [26].

Постоянная активация ноцицептивных нейронов второго порядка в ядре тройничного нерва приводит к центральной сенситизации, которая вызывает кожную аллодинию. Высвобождение CGRP из центральных окончаний сенсорных нейронов тройничного нерва модулиру-

ется PGE₂ [27]. Наблюдается экспрессия ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в спинном мозге, усиливающаяся после воспалительных стимулов. Независимо от периферической блокады воспаления НПВП способны ослаблять активацию нейронов тройничного нерва второго порядка, снижать активацию c-fos в тригеминальном каудальном ядре [28]. Интратекальное введение ингибиторов ЦОГ снижает аллодинию, вызванную активацией нейронов тригеминального ганглия [29].

Существуют неоспоримые доказательства, полученные в результате исследований с использованием нейровизуализации, что приступ мигрени связан с активацией областей ствола мозга, включая дорсальное ядро шва, большое ядро шва, голубое пятно и околоспинальное серое вещество (ОСВ) [30]. Являются ли эти области, относящиеся к системе контроля боли, «генераторами», как предполагают некоторые, или просто модуляторами ГБ, остается спорным. ЦОГ-1 присутствует в ОСВ [31], тогда как ЦОГ-2 можно обнаружить в голубом пятне и дорсальных ядрах шва [32]. В нейронах ОСВ ЦОГ-2 является важным модулятором ионных токов, вызванных глицином и глутаматом, что предполагает ее участие в контроле боли [33]. Более того, ингибиторы ЦОГ могут усиливать опиоидное ингибирование в ОСВ [34]. Также есть доказательства того, что ЦОГ-1 в ОСВ может объяснить центральный компонент антиноцицептивных эффектов НПВП [35].

В качестве еще одной потенциальной мишени НПВП может рассматриваться распространяющаяся корковая депрессия (РКД), которая лежит в основе транзиторных неврологических проявлений и способна активировать тригемино-вазодилаторные афференты и вызывать экстравазацию белков плазмы в ТМО [36]. Во многих исследованиях была обнаружена положительная корреляция между РКД и экспрессией ЦОГ-2 в мозге. Предполагается, что простагландины играют важную роль в следующих за РКД сосудистых событиях и, таким образом, представлять собой еще одну мишень для НПВП. В совокупности экспериментальные данные свидетельствуют о том, что как периферические, так и центральные части тригемино-вазодилаторной системы являются целями для НПВП, и позволяют объяснить их эффективность в экспериментальных моделях ГБ [24]. Таким образом, НПВП являются патогенетически обоснованным классом лекарственных средств для купирования ГБ.

Клиническая эффективность и место напроксена (Налгезин® форте) в терапии распространенных форм ГБ

Налгезин® форте (напроксен) является эффективным неселективным ингибитором ЦОГ, его действие основано на ингибировании синтеза простагландина, опосредованного как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Напроксен относится к классу производных пропионовой кислоты [37]. Натриевая соль напроксена быстрее всасывается после перорального приема за счет улучшения его растворимости [38] и, таким образом, обеспечивает более быстрое начало действия, что является важнейшим свойством анальгетика для облегчения острой боли. Напроксен натрия (Налгезин® форте) достигает максимальной концентрации (t_{max}) через 1–2 ч [39]. Скорость обезболивания

является ключевой характеристикой средства для купирования ГБ, а при мигрени, например, приоритетным является использование препарата, обладающего временем достижения пиковой концентрации в плазме (t_{max}) менее 2 ч [40].

Пероральный напроксен натрия был одобрен в США как рецептурный препарат 30 лет назад и в 1994 г. получил одобрение как безрецептурный анальгетик [37] для временного облегчения болей, связанных с простудой, головной, зубной, мышечной боли, боли в спине, артрита и менстуральных болей, а также для снижения температуры у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Одобрение напроксена натрия для безрецептурного применения было подкреплено более чем 18-летним опытом применения рецептурного напроксена и напроксена натрия, а его эффективность и профиль безопасности были подтверждены в целом ряде исследований [41]. Клиническая эффективность и безопасность напроксена в купировании ГБ при мигрени изучались в нескольких исследованиях. Напроксен продемонстрировал эффективность по основным параметрам, традиционно анализируемым в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) при мигрени: доли пациентов с отсутствием и облегчением боли в течение 2 и 24 ч после приема препарата, а также с наличием сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, фото- и фонофобии) [40].

E.S. Johnson и соавт. [42] провели анализ эффективности напроксена натрия по сравнению с плацебо (ПЛ) в купировании приступов мигрени у 77 пациентов. Начальная доза напроксена натрия составляла 825 мг, а через час допускался прием еще 550 мг, если интенсивность боли не снижалась. Пациенты оценивались с интервалом в месяц на предмет изменений тяжести и продолжительности ГБ, продромальных симптомов, фотофобии, тошноты и рвоты. Анализировалось до десяти последовательных приступов. В результате терапии авторы наблюдали значительное улучшение, касающееся тяжести и продолжительности ГБ и сопутствующих симптомов, когда пациенты принимали напроксен натрия. Доля пациентов, которые отмечали улучшение этих проявлений, была значимо больше в группе напроксена по сравнению с ПЛ. Десять пациентов в группе ПЛ и шесть в группе напроксена натрия сообщили о каких-либо побочных эффектах [42].

Сходные результаты получены K. Nestvold и соавт. [43], которые провели двойное слепое перекрестное рандомизированное исследование напроксена в сравнении с ПЛ в купировании приступов мигрени у 41 пациента. Начальная доза напроксена составляла 750 мг, с возможностью приема дополнительно 250–500 мг препарата в течение 24 ч. Напроксен статистически значимо превосходил ПЛ в снижении тяжести ГБ, тошноты и светобоязни, а также в сокращении продолжительности ГБ, выраженности тошноты, рвоты, светобоязни и головокружения и в снижении потребности в дополнительном обезболивании. Как пациенты, так и врачи отдали предпочтение напроксену. Побочные эффекты наблюдались у семи пациентов при приеме ПЛ и у пяти пациентов при лечении напроксеном. Только один пациент отказался от лечения из-за побочного эффекта, возникшего при приеме ПЛ [43].

В метаанализе 16 РКИ С.С. Suthisisang и соавт. [44] оценивали эффективность напроксена натрия в лечении острых приступов мигрени. Напроксен натрия был более эффективен, чем ПЛ, в снижении интенсивности боли и обеспечении отсутствия боли в течение 2 ч у пациентов с умеренными или тяжелыми приступами мигрени. Он также был эффективен в достижении облегчения ГБ через 4 ч, облегчения симптомов, связанных с мигренью, устойчивого (в течение 24 ч) отсутствия боли [44]. Причем эффект напроксена натрия остался неизменным, когда исследование с использованием высоких доз (825 мг) было исключено из анализа. В целом данные плацебоконтролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что напроксен натрия обеспечивает эффективное облегчение ГБ при мигрени [24, 40, 42]. Напроксен в суточной дозе 500–1000 мг входит в клинические рекомендации уровня А по мигрени [45].

Проблема купирования приступов мигрени состоит в наличии 30% пациентов, у которых специфические антимигренозные средства не эффективны или их действие ограничивается влиянием на некоторые из симптомов мигрени. Одним из путей повышения эффективности в этих случаях является использование комбинаций анальгетиков [46]. В случае мигрени оптимальным является использование комбинации триптана и НПВП. Учитывая отчетливо различные механизмы действия этих препаратов, предполагается, что в обезболивании в этих случаях участвуют несколько уникальных патофизиологических механизмов. Это предположение находится в соответствии с клиническими наблюдениями о более высокой эффективности комбинаций препаратов [47]. Основываясь на клинических исследованиях, демонстрирующих, что комбинация суматриптана и напроксена более эффективна в качестве abortивного средства при мигрени, чем любой из ее компонентов, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило к клиническому применению комбинированный продукт, содержащий 85 мг суматриптана и 500 мг напроксена натрия [47]. Суматриптан и напроксен имеют независимые механизмы действия и нацелены на различные мишени при мигрени. Суматриптан действует на рецепторы 5-НТ_{1В} и 5-НТ_{1D}, тогда как напроксен ингибирует ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Поскольку суматриптан и напроксен оба купируют мигренозную боль, но взаимодействуют с различными клеточными мишенями, логично предположить, что между этими препаратами существует уникальная синергия, которая улучшает терапевтический потенциал [47].

При ГБН НПВП являются основным классом препаратов, рекомендованным для купирования эпизодов ГБ, эффективность которых в целом выше, чем при применении ацетаминофена [19, 48]. При ГБН терапевтические эффекты напроксена изучались в нескольких исследованиях [23, 49, 50]. Напроксен значительно превосходил ПЛ по основным конечным точкам: степени снижения среднего балла интенсивности боли относительно исходного уровня, снижения максимальной интенсивности боли, доли пациентов с облегчением и купированием боли как при легких, так и при умеренных приступах [49]. При этом отмечаются хорошая переносимость и низкая

частота побочных эффектов, которые не отличаются от таковых в группе ПЛ [49].

В комплексной терапии мышечно-скелетной боли НПВП рассматриваются как эффективные в целом средства обезболивания, особенно при острой боли [51]. В большом систематическом обзоре обобщены доказательства в соответствии с контрольным списком AGREE II европейских клинических рекомендаций по болям в шее и пояснице (NLBP) [52]. Было выявлено 17 рекомендаций (11 – по боли в пояснице, пять – по боли в шее, одна – по обоим нозологиям). Для цервикальной боли были сформулированы различной убедительности рекомендации о целесообразности информирования, психологической поддержки и обучения пациентов, применения мануальной терапии, лечебной физкультуры, пероральных анальгетиков (в том числе НПВП) и местных препаратов [52].

J.J. Wong и соавт. [53] провели анализ 14 систематических обзоров, опубликованных с 2000 по 2014 г., с целью оценки эффективности НПВП для лечения боли в шее и связанных с ней расстройств, таких как хлыстовая травма и неспецифическая боль в пояснице с радикулопатией или без нее. Установлено, что для цервикалгий пероральные НПВП могут быть более эффективными, чем ПЛ.

При острой неспецифической боли в шее в качестве обезболивания рекомендуется применение НПВП в эффективных дозах на срок, необходимый для контроля интенсивной скелетно-мышечной боли [14]. Хотя в настоящее время не установлено значимого преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения боли [53], при выборе НПВП необходимо учитывать наличие показаний и противопоказаний для их использования, а также сочетанных заболеваний, факторы риска лекарственных осложнений, наличие и возможность негативного фармакологического взаимодействия с другими лекарственными средствами [14].

О.С. Левин и соавт. [54] оценивали эффективность и безопасность препарата Налгезин® форте 550 мг 2 раза в день у пациентов с неспецифической болью в спине. На 7-й день терапии клинически значимое уменьшение болевого синдрома было отмечено у 77 (88,5%) пациентов, а к 14-му дню исследования – у 81 (93,1%). Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале снизилась в 6,2 раза от исходного уровня (на 52,9 мм). Согласно опроснику Освестри влияние боли на повседневную активность уменьшилось в 4,78 раза. За весь период исследования отмечено только 5 (5,7%) нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, из них 80% характеризовались легкой степенью выраженности.

В наблюдательном исследовании «Налгезин® форте (напроксен) в реальной клинической практике: терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью» приняли участие 12 434 пациента с острой неспецифической болью в спине. В структуре боли в спине преобладала боль в поясничной области (люмбагия – 25,5%, люмбоишиалгия – 26,28%) и шейной области (цервикалгия – 33,03%), реже боль локализовалась в грудном отделе (торакалгия – 15,18%).

Большинство (75,9%) пациентов получали препарат Налгезин® форте в дозе 550 мг 2 раза в сутки, 14,3% – 550 мг 1 раз в сутки и 9,8% – 550 мг 3 раза в сутки. Длительность те-

рапии у большинства (80,03%) пациентов была в пределах 6–14 дней, при этом более чем у трети пациентов (37,2%) она не превышала 1 нед. На фоне лечения средняя интенсивность боли уменьшилась с $6,6 \pm 1,60$ до $1,82 \pm 1,32$ балла по цифровой рейтинговой шкале ($p < 0,001$). Большинство врачей (91,7%) были удовлетворены результатами лечения, большинство пациентов (94,5%) и врачей (95,7%) – переносимостью лечения [55].

На российском рынке напроксен представлен в виде препарата Налгезин® по 275 мг в 1 таблетке, а также Налгезин® форте с дозой 550 мг. Препарат Налгезин® форте быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта с биодоступностью 95% (прием пищи практически не влияет ни на полноту, ни на скорость всасывания). Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови – 1–2 ч, период полувыведения – 12–15 ч. Такая фармакодинамика обеспечивает препарату Налгезин® форте высокую эффективность при приеме 2 раза в сутки. Средняя терапевтическая доза – 550 мг 2 раза в сутки. При сильном болевом синдроме максимальная суточная доза препарата Налгезин® форте может быть увеличена до 1650 мг/сут сроком до 2 нед [56].

Несколько метаанализов показали, что напроксен имеет благоприятный профиль безопасности по сравнению с ПЛ [57, 58], хотя риск желудочно-кишечных нежелательных явлений, вызванных НПВП, при приеме напроксена был классифицирован как умеренный [59]. Согласно результатам РКИ, напроксен (Налгезин® форте) обладает наименьшим по сравнению со всеми другими НПВП риском развития кардиоваскулярных осложнений. Сегодня это имеет принципиальное значение, поскольку опасность развития кардиоваскулярных катастроф рассматривается как основной фактор, ограничивающий применение всего класса НПВП [57, 60]. Ретроспективный анализ восьми РКИ продемонстрировал, что профиль безопасности напроксена был сопоставим с таковым ПЛ и не было различий между пожилыми и молодыми участниками исследования. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренными и были связаны с желудочно-кишечной системой (диспепсия) [61].

Заключение

НПВП являются наиболее широко применяемым классом препаратов для терапии распространенных форм цефалгий и цервикокраниалгий. Их повсеместное использование обусловлено доказательствами их эффективности и безопасности, а также предпочтениями пациентов и врачей [62]. Даже при мигрени, несмотря на приоритет-

ное назначение таргетных антимигренозных средств [63], НПВП используются гораздо чаще, чем триптаны, несмотря на специфические свойства последних и рекомендации их предпочтительного применения при умеренных и тяжелых приступах. Более половины пациентов с мигренью и опытом использования триптанов тем не менее отдают предпочтение НПВП. Для купирования эпизодов ГБН использование НПВП является базовым подходом, применимым при любой тяжести ГБ и обеспечивающим эффективный контроль боли у большинства пациентов [48–50].

При некоторых формах ГБ НПВП можно использовать не только для купирования отдельных приступов, но также в режиме краткосрочного профилактического лечения. Так, терапия пациентов с мигренью напроксеном в течение 3 мес сопровождается снижением тяжести приступов у 52% пациентов по сравнению с 19% в группе ПЛ [64]. Высокий анальгетический потенциал и профилактический эффект напроксена (например, Налгезин® форте) обуславливает предпочтения врачей и выбор его пациентами [65]. В этих исследованиях авторами отмечается, что побочные эффекты были минимальными и наблюдались с частотой, сопоставимой с группой ПЛ.

НПВП являются изученным классом препаратов, используемым для краткосрочной профилактики менструальной мигрени, которая отличается особой тяжестью, резистентностью к терапии [66]. G. Sances и соавт. [67] оценивали эффективность напроксена натрия в дозе 550 мг два раза в день по сравнению с ПЛ в течение 3 мес в профилактике менструальной мигрени по сравнению с ПЛ у 40 женщин. Интенсивность и продолжительность ГБ, а также число дней с ГБ и потребление анальгетиков были значительно ниже при приеме напроксена.

Сходные результаты получены G. Allais и соавт. [68], которые изучали ежедневный пероральный прием напроксена натрия в дозе 550 мг в течение 7 дней до менструации и 7 дней после ее начала в течение трех менструальных циклов, а также за 5 дней до менструации и в течение 5 дней после начала менструации в течение следующих трех менструальных циклов. Авторы показали значимое снижение числа приступов и длительности ГБ, и этот эффект нарастал от 3-го к 6-му месяцу терапии и сопровождался снижением уровней 6-кето-PGF_{1α}, TXB₂ и PGE₂ в плазме женщин с менструальной мигренью. Эти очевидные преимущества напроксена натрия (например, препарата Налгезин® форте) позволяют рассматривать его как средство выбора при распространенных формах цефалгий и цервикокраниалгий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden; 2011. ISBN 9789241564212
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):385–7. doi: 10.1136/jnnp.2005.073221
- Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*. 2013 Mar;53(3):427–36. doi: 10.1111/head.12074
- Green LA, Phillips RL, Fryer GE. The nature of primary medical care. In: Oxford Textbook of Primary Medical Care. Oxford, UK: Oxford University Press; 2005.

6. Becker LA, Iverson DC, Reed FM, et al. Study of Headache in North America in primary care. *J R Coll Gen Pract.* 1987 Sep;37(302):400-3.
7. Genc H, Baykan B, Bolay H, et al; Head-MENAA study group. Cross-sectional, hospital-based analysis of headache types using ICHD-3 criteria in the Middle East, Asia, and Africa: the Head-MENAA study. *J Headache Pain.* 2023 Mar 13;24(1):24. doi: 10.1186/s10194-023-01555-8
8. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144
9. Стайнер ТДж, Пемелера К, Йенсен Р и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей: Пер. с англ. Москва: ООО «ОГГИ.РП»; 2010. 56 с. [Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, et al European principles of management of common headache disorders in primary care. Practical guide for doctors: Transl. from Eng. Moscow: LLC "OGGI.RP"; 2010. 56 p. (In Russ.).]
10. Табеева ГР. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.).]
11. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1505-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32342-4
12. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019 May 21;20(1):57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2
13. Phero JC, Dionne RA. Pharmacological management of head and neck pain. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Dec;36(6):1171-85. doi: 10.1016/s0030-6665(03)00131-2
14. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-4-12 (In Russ.).]
15. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Dec;60(10):731-8. doi: 10.1007/s00228-004-0826-0
16. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:15-27. doi: 10.1007/s11940-010-0107-4
17. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.).]
18. Silberstein SD, Stirpe JC. COX inhibitors for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1863-74. doi: 10.1517/14656566.2014.937704
19. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17:1318-25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
20. Wrobel Goldberg S, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the treatment of tension-type headache in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:797-804. doi: 10.1007/s40266-014-0220-2
21. Diener HC. Headache: insight, understanding, treatment and patient management. *Int J Clin Pract Suppl.* 2013;178:33-6. doi: 10.1111/ijcp.12049
22. Affaitati G, Martelletti P, Lopopolo M, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Symptomatic Treatment of Episodic Headache. *Pain Pract.* 2017 Mar;17(3):392-401. doi: 10.1111/papr.12461
23. Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen. *Eur J Neurosci.* 2008 Feb;27(4):917-22. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x
24. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Jun 17;3(6):1966-87. doi: 10.3390/ph3061966
25. Zhang XC, Kainz V, Jakubowski M, et al. Localization of COX-1 and COX-2 in the intracranial dura mater of the rat. *Neurosci Lett.* 2009 Mar 6;452(1):33-6. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.032
26. Ebersberger A, Aeverbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation *in vitro*. *Neuroscience.* 1999 Mar;89(3):901-7. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00366-2
27. Beiche F, Scheuerer S, Brune K, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett.* 1996 Jul 22;390(2):165-9. doi: 10.1016/0014-5793(96)00604-7
28. Goppelt-Strube M, Beiche F. Cyclooxygenase-2 in the spinal cord: localization and regulation after a peripheral inflammatory stimulus. *Adv Exp Med Biol.* 1997;433:213-6. doi: 10.1007/978-1-4899-1810-9-45
29. Yang GY, Lee MK, Bae YC, Ahn DK. Intracisternal administration of COX inhibitors attenuates mechanical allodynia following compression of the trigeminal ganglion in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Jun 15;33(4):589-95. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.02.010. Epub 2009 Feb 23.
30. Diener HC. Positron emission tomography studies in headache. *Headache.* 1997 Nov-Dec;37(10):622-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3710622.x
31. Breder CD, Smith WL, Raz A, et al. Distribution and characterization of cyclooxygenase immunoreactivity in the ovine brain. *J Comp Neurol.* 1992 Aug 15;322(3):409-38. doi: 10.1002/cne.903220309
32. Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol.* 1995 May 1;355(2):296-315. doi: 10.1002/cne.903550208
33. Shin MC, Jang MH, Chang HK, et al. Modulation of cyclooxygenase-2 on glycine- and glutamate-induced ion currents in rat periaqueductal gray neurons. *Brain Res Bull.* 2003 Jan 15;59(4):251-6. doi: 10.1016/s0361-9230(02)00872-9
34. Vaughan CW. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission by cyclo-oxygenase inhibitors in rat periaqueductal grey neurones. *Br J Pharmacol.* 1998 Apr;123(8):1479-81. doi: 10.1038/sj.bjp.0701818
35. Leith JL, Wilson AW, Donaldson LF, Lumb BM. Cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the periaqueductal gray differentially control C- versus A-fiber-evoked spinal nociception. *J Neurosci.* 2007 Oct 17;27(42):11296-305. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2586-07.2007
36. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002 Feb;8(2):136-42. doi: 10.1038/nm0202-136
37. Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Aug;322(2):453-60. doi: 10.1124/jpet.107.122283. Epub 2007 May 1.

38. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther*. 1995 Jul-Aug;17(4):587-601; discussion 586. doi: 10.1016/0149-2918(95)80036-0
39. Sevelius H, Runkel R, Segre E, Bloomfield SS. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Sep;10(3):259-63. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01753.x
40. Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. P. 449-57.
41. Weisman SM, Ciavarrá G, Cooper G. What a pain in the ... back: a review of current treatment options with a focus on naproxen sodium. *J Pharm Pharm Sci*. 2024 Feb 7;27:12384. doi: 10.3389/jpps.2024.12384
42. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1985 Mar;5(1):5-10. doi: 10.1046/j.1468-2982.1985.0501005.x
43. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia*. 1985 Jun;5(2):115-9. doi: 10.1046/j.1468-2982.1985.0502115.x
44. Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010 May;50(5):808-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01635.x. Epub 2010 Mar 5.
45. Клинические рекомендации. Мигрень у взрослых. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295> [Clinical guidelines. Migraine in adults. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295> (In Russ.)].
46. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
47. Blumenfeld A, Gennings C, Cady R. Pharmacological synergy: the next frontier on therapeutic advancement for migraine. *Headache*. 2012 Apr;52(4):636-47. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02058.x. Epub 2012 Jan 6.
48. Клинические рекомендации. Головная боль напряжения у взрослых. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/162> [Clinical guidelines. Tension headache in adults. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/162> (In Russ.)].
49. Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2002 Nov;22(9):740-8. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00419.x
50. Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache*. 1987 Jul;27(7):392-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2707392.x
51. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2
52. Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275-95. doi: 10.1002/ejp.1679
53. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jan;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4
54. Левин ОС, Скоромец АА, Табеева ГР и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбагии: результаты открытого многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):27-31. doi: 10.17116/jnevro201911905127 [Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR, et al. The efficacy and safety of naproxen in the treatment of nonspecific lumbalgia: the results of an open multi-center study (NEST). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5):27-31. (In Russ.)].
55. Парфенов ВА. Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):88-95. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-88-95 [Parfenov VA. Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE (ФОРТЕ) observational study. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):88-95. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-88-95 (In Russ.)].
56. Шестель ЕА, Данилов АБ. Боли в шее у лиц пожилого возраста. *РМЖ. Болевой синдром*. 2015;29:19-21.
- [Shestel EA, Danilov AB. Neck pain in the elderly. *RMJ. Pain syndrome*. 2015;29:19-21 (In Russ.)].
57. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;41(2):127-38. doi: 10.1177/00912700122009935
58. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;2009(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3
59. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563
60. Каратеев АЕ. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. *Современная ревматология*. 2016;10(2):70-7. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-70-77 [Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):70-7. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-70-77 (In Russ.)].
61. Кьерематенг К, Трулос Е, Пареде-Диаз А. Safety of naproxen compared with placebo, ibuprofen and acetaminophen: a pooled analysis of eight multiple-dose, short-term, randomized controlled studies. *Curr Med Res Opin*. 2019 Oct;35(10):1671-6. doi: 10.1080/03007995.2019.1612338. Epub 2019 Jun 5.
62. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Selfmedication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012;19:1093-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03681.x
63. Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 [Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116 (In Russ.)].
64. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology*. 1985 Sep;35(9):1304-10. doi: 10.1212/wnl.35.9.1304
65. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol*. 1985 Jun;42(6):582-4. doi: 10.1001/archneur.1985.04060060084014
66. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86

[Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].

67. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache*. 1990 Nov;30(11):705-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3011705.x

68. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, et al. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurol Sci*. 2007 May;28 Suppl 2:S225-8. doi: 10.1007/s10072-007-0783-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.07.2024/03.09.2024/04.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «КРКА». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by KRKA. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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