

УДК 616-009.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.6.63><https://elibrary.ru/PCFKXR>

Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли: литературный обзор

Яна Алексеевна Князева^{1✉}, Елена Разумовна Лебедева^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия», Екатеринбург, Россия

✉ neuro_k@mail.ru

Аннотация

Введение. В большинстве стран распространенность лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) составляет 1–2 %, однако в России она встречается значительно чаще — 7,6 %. ЛИГБ становится причиной социальной дезадаптации пациентов, снижает качество жизни и повышает экономическое бремя здравоохранения за счет частых обращений и затрат на диагностику и лечение. В связи с этим необходим анализ факторов, связанных с развитием ЛИГБ, для ее профилактики.

Цель работы — провести анализ данных о факторах, ассоциированных с развитием ЛИГБ, представленных в современной научной литературе.

Материалы и методы. Поиск информации осуществлялся в следующих базах данных: «КиберЛенинка», eLibrary.ru, PubMed, Scopus и Web of Science (на русском и английском языках). Используемые ключевые слова: «лекарственно-индуцированная головная боль»; «абузусная головная боль»; «факторы риска ЛИГБ»; medication overuse headache; medication overuse; МОН risk factors. Оценка публикаций проводилась за период с 2006 по 2025 г.

Результаты и обсуждение. Известными на момент публикации факторами, ассоциированными с развитием ЛИГБ, являются: женский пол; возраст 30–50 лет; отсутствие высшего образования и низкое социально-экономическое положение; семейный статус «разведен (-а)»; наличие мигрени как исходного вида головной боли; предшествующая частота головной боли 7–14 дней в месяц; кожная аллодиния; семейный анамнез ЛИГБ и (или) злоупотребления психоактивными веществами; боли другой локализации; метаболический синдром; низкий уровень физической активности; кишечный дисбиоз; наличие зависимости; сопутствующие тревога и депрессия; когнитивные нарушения.

Заключение. Для профилактики развития ЛИГБ необходимо учитывать факторы, ассоциированные с развитием этого заболевания, описанные в литературном обзоре.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль, абузусная головная боль, факторы риска, коморбидная патология, мигрень, головная боль напряжения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Князева Я. А., Лебедева Е. Р. Факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли: литературный обзор // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 6. С. 63–81. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.63>. EDN: <https://elibrary.ru/PCFKXR>.

Factors Associated with the Development of Medication Overuse Headache: A Literature Review

Iana A. Kniazeva^{1✉}, Elena R. Lebedeva^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² International Headache Centre "Europe-Asia", Ekaterinburg, Russia

✉ neuro_k@mail.ru

Abstract

Introduction. In most countries, the prevalence of medication overuse headache (MOH) is 1–2 %, but in Russia, its prevalence is significantly higher — 7.6 %. MOH causes social maladaptation of patients, reduces the quality of life and increases the economic burden of healthcare due to frequent visits and the cost of diagnosis and treatment. It is necessary to analyse the factors associated with the development of MOH to prevent its development.

Objective is to provide up-to-date data on the factors associated with the development of MOH based on a literature review.

Materials and methods. The information was searched in the following databases: CyberLeninka, eLibrary.ru, PubMed, Scopus, Web of Science (in Russian and English). Keywords used: medication overuse headache; medication overuse; MOH risk factors. The evaluation of publications was carried out for the period from 2006 to 2025.

Results and discussion. At the time of publication, the factors known to be associated with the development of MOH included: female gender; age 30–50 years; absence of high education and low socio-economic status; marital status "divorced"; the presence of migraine; the previous headache frequency 7–14 days per month; skin allodynia; family history of MOH and (or) substance use disorder; the presence of pain of other localization; metabolic syndrome; low level of physical activity; intestinal dysbiosis; the presence of dependence; anxiety, depression or other psychiatric diseases; cognitive impairments.

Conclusion. In the prevention of medication-overuse headache, it is necessary to consider factors associated with its development, as described in this review.

Keywords: medication overuse headache, medication overuse, risk factors, comorbid pathology, migraine, tension headache

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Kniazeva IA, Lebedeva ER. Factors associated with the development of medication overuse headache: A literature review. *Ural Medical Journal*. 2025;24(6):63–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.63>. EDN: <https://elibrary.ru/PCFKXR>.

© Князева Я. А., Лебедева Е. Р., 2025

© Kniazeva I. A., Lebedeva E. R., 2025

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АТФ — аденозинтрифосфат

ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль

ОШ — отношение шансов

ACE — ангиотензинпревращающий фермент (англ. angiotensin-converting enzyme)

BDNF — нейротрофический фактор мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor)

COMT — катехол-О-метилтрансфераза (англ. catechol-O-methyltransferase)

DBH — дофамин-β-гидроксилаза (англ. dopamine-β-hydroxylase)

DRD2 — дофаминовый рецептор D2 (англ. dopamine receptor D2)

ФААН — гидролаза амидов жирных кислот (англ. fatty-acid amide hydrolase)

НИТ-6 — тест влияния головной боли 6 (англ. Headache Impact Test-6)

MAST — исследование «Симптомы и лечение мигрени в Америке» (англ. Migraine in America Symptoms and Treatment Study)

MIDAS — тест оценки утраты трудоспособности при мигрени (*англ.* Migraine Disability Assessment Test)
SLC6A4 — член 4 семейства транспортеров растворенных веществ 6 (*англ.* solute carrier family 6 member 4)
SNP — однонуклеотидный полиморфизм (*англ.* single nucleotide polymorphism)
TAS-20 — Торонтская шкала алекситимии (*англ.* Toronto Alexithymia Scale)

Введение

В соответствии с критериями Международной классификации головных болей, лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — это головная боль, возникающая на протяжении 15 дней и более в месяц у пациента с существующей первичной головной болью и развивающаяся как следствие регулярного чрезмерного использования обезболивающих препаратов для купирования боли (в течение 10–15 дней и более в месяц в зависимости от класса лекарственного средства) в течение не менее 3 месяцев [1]. Для эрготамина, триптанов, опиоидов, комбинированных анальгетиков и комбинаций лекарственных средств количество дней приема препарата составляет ≥ 10 дней в месяц; ненаркотических анальгетиков, парацетамола, нестероидных противовоспалительных средств, ацетилсалициловой кислоты и неопиоидных анальгетиков ≥ 15 дней в месяц [2].

Жалобы на наличие головной боли предъявляет около 80 % населения во всем мире [3, 4]. В большинстве стран распространенность ЛИГБ составляет 1–2 % [4, 5], однако в России она встречается значительно чаще — 7,6 % [3]. ЛИГБ несет в себе значительное бремя: по уровню расходов она является одним из самых экономически затратных неврологических заболеваний [6]. Так, по данным The Eurolight Project [7], средняя годовая стоимость ЛИГБ на человека составляет 3 561 €, что в 3 раза больше таковой при мигрени и более чем в 10 раз больше, чем при головной боли напряжения. При этом сама мигрень является второй среди причин нетрудоспособности населения в мире и первой среди причин нетрудоспособности среди женщин в возрасте до 50 лет [3]. Косвенные затраты, связанные с пропусками рабочих дней и снижением производительности труда при ЛИГБ, составляют 92 % от общей годовой стоимости головных болей [7]. ЛИГБ становится причиной социальной дезадаптации пациентов, снижает их качество жизни и повышает экономическое бремя здравоохранения за счет частых обращений и затрат на диагностику и лечение.

В проведенных исследованиях описаны демографические (включая семейное положение и социально-экономический статус), клинические (частота и интенсивность головной боли), коморбидные (боли другой локализации, метаболический синдром, низкий уровень физической активности, кишечный дисбиоз, психические заболевания) и генетические факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ. Факторы, связанные с ЛИГБ, могут быть как модифицируемыми, так и немодифицируемыми. Основываясь на имеющихся данных, трудно сделать вывод, представляют ли эти факторы риска косвенную или прямую связь с ЛИГБ. Многие из факторов, ассоциированных с ЛИГБ, — результат сложных социально-экономических условий.

ЛИГБ — это биоповеденческое расстройство с гетерогенными патогенетическими механизмами и генетической предрасположенностью [2]. Она является одним из самых сложных для лечения видов головной боли и требует лечения в специализированном центре. Выявление и устранение факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, позволят профилактировать развитие этого заболевания.

Материалы и методы

Поиск информации осуществлялся в следующих базах данных: «КиберЛенинка», eLibrary.ru, PubMed, Scopus и Web of Science (на русском и английском языках). Используемые ключевые слова: «лекарственно-индуцированная головная боль»; «ЛИГБ»; «абузусная головная боль»; «факторы риска»; medication overuse headache; medication overuse; МОН; risk factors. Оценка публикаций проводилась за период с 2006 по 2025 г. На момент написания обзора литературы выявлено более 146 статей по заявленной теме. После исключения дублирующих и несоответствующих целям исследования работ отобрано 74 публикации, одобренные авторами. В обзор вошли только релевантные материалы с точно описанной методологией, позволяющей подтвердить достоверность и надежность полученных данных. Предпочтение отдавалось работам, проведенным на базе специализированных центров лечения головной боли. Стратегия поиска была нацелена на проведенные в этой области исследования у людей старше 18 лет. Исследования на животных были исключены.

Результаты и обсуждение

Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ, можно разделить на несколько групп.

Демографические факторы

Пол пациента

Среди пациентов с ЛИГБ преобладают женщины [8], они составляют до 70 % пациентов [9]. Это объясняется превалированием мигрени в женской популяции [4]. Именно мигрень является основным видом головной боли, на фоне которого развивается ЛИГБ [2]. Предполагается, что циклическое снижение уровня эстрогенов у указанной категории пациентов способствует развитию ЛИГБ [10]. Понижение уровня эстрогена в конце лютеиновой и начале фолликулярной фазы менструального цикла приводит к уменьшению уровня серотонина и чувствительности серотониновых рецепторов¹, что провоцирует развитие приступа головной боли [10]. Эстроген также стимулирует выработку пролактина (вызывает сенсibilизацию ноцицепторов у женщин) и усиленное высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина (*англ.* calcitonin gene-related peptide), что тоже повышает риск развития приступа мигрени [10]. Вместе со снижением уровня эстрогена понижается и уровень окситоцина. Этот нейропептид обладает противоболевым эффектом — как на уровне первичного афферентного волокна, так и в центральной нервной системе [11].

Менструальная мигрень характеризуется большими продолжительностью и интенсивностью приступа и меньшей эффективностью триптанов по сравнению с мигренью, не связанной с менструацией [12]. Эти особенности течения повышают риск развития повторного приступа мигрени и, соответственно, ЛИГБ у женщин. Снижение продолжительности менструального цикла в перименопаузальном периоде приводит к учащению приступов менструальной мигрени, что также способствует развитию ЛИГБ [13].

В исследованиях, где проводилась оценка нейровизуализационных изменений у пациентов с мигренью, описаны аномалии серого вещества в нейронных сетях, отвечающих за обработку боли у женщин: снижение объема серого вещества в задней островково-оперкулярной области, префронтальной коре и передней поясной извилине [14]; эти изменения могут способствовать хронизации головной боли у женщин и развитию у них ЛИГБ.

¹ Также известны как 5-НТ-рецепторы (от *англ.* 5-hydroxytryptamine receptors — 5-гидрокситриптаминовые рецепторы).

Головная боль напряжения также чаще встречается среди женщин (соотношение женщин и мужчин 3 : 1) [15]. Это объясняется воздействием половых гормонов на ноцицепцию [15]. Изменение уровня половых гормонов влияет и на эмоциональное состояние женщин (способствует развитию тревоги и депрессии), что приводит к изменению болевой чувствительности и хронизации боли за счет супраспинальных механизмов и эмоциональной модуляции боли [15]. Женщины имеют более низкий порог механической болевой чувствительности, а гиперчувствительность к механическим болевым стимулам является клинической особенностью головной боли напряжения [15]. Это может способствовать увеличению количества триггерных точек у женщин при головной боли напряжения [15]. Поскольку количество таких точек у женщин коррелирует с уровнем тревоги, эмоциональные факторы могут приводить к более высоким мышечным реакциям у женщин с головной болью напряжения, чем у мужчин с аналогичным диагнозом [15].

Пусковые факторы развития головной боли напряжения имеют свои особенности. Социальные и культурные факторы различны у мужчин и женщин. Женщины чаще просят о поддержке других людей, в т. ч. семью и друзей [15]. С одной стороны, это повышает вероятность получения помощи, но, с другой — увеличивает уровень социальной тревожности за счет потенциального давления общества [15]. Мужчины в некоторых культурах могут рассматривать статус «пациент» или «больной» как проявление слабости [16] и, следовательно, реже обращаться за медицинской помощью.

Низкий социально-экономический статус женщины в большей степени влияет на развитие головной боли напряжения, чем у мужчин [15]. Проживание в сельской местности и наличие высшего образования снижает риск развития головной боли напряжения у женщин [15].

Женщины больше, чем мужчины, подвержены развитию тревоги, депрессии и нарушений сна [15]. Это связывают с потенциальным эффектом половых гормонов [15]. Интенсивность головной боли и тяжесть депрессии коррелируют с ее тяжестью у женщин, но не у мужчин [15]. Стратегии борьбы со стрессом и реакции на болевые стимулы у мужчин и женщин тоже отличаются. Гендерные различия в реакции на болевые стимулы частично объясняются особенностями личностных качеств мужчин и женщин [15]. Мужчины с жалобами на головную боль реже обращаются за медицинской помощью, хотя частота визитов в медицинские учреждения у мужчин и женщин с болью в спине не различается [16]. Все эти особенности могут способствовать хронизации головной боли и развитию ЛИГБ.

Связь между отсутствием физической активности и количеством принимаемых анальгетиков более выражена у женщин, чем у мужчин [17], что объясняется эффектом физических упражнений на противоболевые системы [18].

Возраст пациента

Средний возраст развития ЛИГБ составляет 30–50 лет [9], что может быть связано с наибольшей распространенностью эпизодической мигрени в возрасте от 30 до 39 лет и переходом эпизодической мигрени в хроническую у части пациентов в более позднем возрасте [13]. Чрезмерный прием обезболивающих препаратов имеет около 35 % пациентов в возрасте старше 64 лет [19]. Рост числа принимаемых анальгетиков для купирования приступа головной боли и более другой локализации, высокая распространенность лекарственной зависимости и случаев ЛИГБ являются особенностями клинической картины мигрени пациентов старшего возраста (50 лет и старше) [13]. У пожилых людей увеличивается количество сопутствующих состояний, включающих в себя депрессию, тревогу и многие другие болевые расстройства, что повышает риск хронизации головной боли [13].

Дебют мигрени в детском возрасте (до 13 лет) повышает риск лекарственного злоупотребления — приема препаратов для купирования острого приступа головной боли 2 и более дней в неделю [20]. Это может быть связано с высокой частотой приступов и, как следствие, чрезмерным приемом обезболивающих препаратов для купирования приступа головной боли [21].

Уровень образования и социально-экономический статус

Риск развития ЛИГБ в 2 раза выше среди пациентов с начальным уровнем образования [8, 9]. Основную роль играет отсутствие высшего и среднего специального образования. Риск развития ЛИГБ также повышается среди пациентов с низким уровнем дохода [9, 22]. По данным Т. Хеденруд и др. (англ. T. Hedenrud et al.), риск развития ЛИГБ был в 3 раза выше для группы с самым низким доходом (менее 25 025 \$ в год) по сравнению с группой с самым высоким доходом (более 100 100 \$ в год) [22].

Авторы указанных исследований не могут определить, являются ли эти связи прямыми или обратными. Скорее всего, наличие ЛИГБ приводит к ограничению профессионального и экономического роста пациентов, в то время как уровень образования может отражать наличие дополнительных психосоциальных факторов, которые повышают риск учащения головной боли и злоупотребления анальгетиками.

Семейный статус

Семейный статус «не состоял (-а) в браке» или «разведен (-а)» повышает риск развития хронической головной боли в целом [9]. При этом, по данным М. Вьяны и др. (англ. M. Viana et al.) [21], при сравнении 162 пациентов с хронической мигренью и лекарственным злоупотреблением и 156 пациентов с эпизодической мигренью выявлен повышенный риск злоупотребления обезболивающими препаратами у женатых пациентов в сравнении с неженатыми (ОШ 3,65; 95 % ДИ¹ 1,63–8,19; $p = 0,002$), а также проживающих отдельно, разведенных или овдовевших в сравнении с неженатыми (ОШ 4,19; 95 % ДИ 1,13–15,47; $p = 0,031$). Этот фактор риска требует уточнения. Полученные результаты могут быть связаны со стрессом в отношениях между семьей и партнером, вызванным обидой, что описано в литературе у пациентов с мигренью при частых и интенсивных приступах головной боли [23]. 17,0 % респондентов с мигренью сообщили о неприязни к любимому человеку [23].

Факторы, ассоциированные с исходным видом головной боли

Вид головной боли, на фоне которого развивается лекарственно-индуцированная головная боль

Из всех видов головной боли мигрень чаще всего осложняется ЛИГБ [8]. 78 % пациентов с ЛИГБ имеют мигрень в качестве исходного первичного вида головной боли [2], хотя 42 % населения страдает головной болью напряжения и только 11 % мигренью [24]. Преобладание пациентов с хронической мигренью среди больных с ЛИГБ (до 70 %) позволяет предположить общие механизмы в патогенезе их развития [25].

Частота и интенсивность головной боли

По данным американского исследования MAST², посвященного оценке факторов, ассоциированных с лекарственным злоупотреблением [26], проведенного в 2017 г., частота головной боли 7–14 дней в месяц и ее высокая интенсивность (7 баллов и выше по визуальной аналоговой шкале) являются факторами, ассоциированными с развитием лекарственного злоупотребления.

¹ ОШ — отношение шансов. 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

² MAST — исследование «Симптомы и лечение мигрени в Америке» (англ. Migraine in America Symptoms and Treatment Study).

уса за счет повышения потребности приема обезболивающих препаратов с целью купировать головную боль, а также последующим развитием ЛИГБ.

Препарат, применяемый для купирования приступа головной боли

По данным систематического обзора литературы, посвященного оценке зависимости риска развития ЛИГБ от типа лекарственного средства, принимаемого для купирования приступа, из всех препаратов анальгетики и опиоиды показали самый высокий риск развития рассматриваемого заболевания [27]. Авторы связали это с непосредственным влиянием этих препаратов на ноцицепторы в отличие от триптанов, обладающих общей серотонинергической агонистической активностью [27]. В связи с ограниченной доступностью опиоидов в России их место занимают комбинированные анальгетики [28]. Предполагается, что повторное использование препаратов для купирования приступа головной боли может провоцировать усиление интенсивности и увеличение количества эпизодов головной боли как следствие нейрональной пластичности за счет повышения чувствительности к триггерам [27].

Кожная аллодиния

В вышеупомянутом исследовании MAST пациенты, злоупотребляющие анальгетиками, имели более высокие показатели кожной аллодинии по сравнению с больными, не злоупотребляющими анальгетиками (53,7 % против 37,5 %, $p < 0,001$). Кожная аллодиния увеличивала риск лекарственного злоупотребления на 61 % у мужчин, но не повышала его у женщин [26]. В проведенном ранее исследовании [29] женщины с аллодинией имели более высокий риск развития лекарственного злоупотребления. Причины таких противоречий могут быть связаны с биологическими различиями влияния кожной аллодинии, в т. ч. на решение о приеме анальгетиков, и влиянием лекарственного злоупотребления на развитие аллодинии [26]. Для оценки значения этого фактора необходимы дальнейшие исследования.

Генетические факторы

Дофаминергическая система

Дофаминергический комплекс играет роль в развитии продромальной и постдромальной фаз приступа мигрени, а также модуляции работы тригеминоvascularной системы [30]. Уровень и активность основных структурных элементов последней (дофамин- β -гидроксилаза (*англ.* dopamine- β -hydroxylase, DBH), дофаминовые рецепторы, транспортер дофамина) имеют генетическую предрасположенность [30]. Вариант AA однонуклеотидного полиморфизма (*англ.* single nucleotide polymorphism, SNP) rs2097629 гена *DBH* выявлен у 50 % пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ [30]. Наличие аллели AA повышает риск развития ЛИГБ и хронической мигрени, тревожного и (или) депрессивного расстройства и импульсивного приема анальгетиков [30].

По данным исследования, проведенного в Италии, ассоциация SNP гена *DBH* при хронической мигрени и ЛИГБ у пациентов также подтвердилась [31]. Авторы предполагают, что мутация гена *DBH* приводит к снижению дофаминергической активности и повышает предрасположенность к развитию хронической мигрени и ЛИГБ [31].

Вариант CC SNP rs6275 гена *DRD2*¹ связан с высокой амплитудой коркового компонента P100 и феноменом дисабиутации, а также высокой частотой приступов мигрени, что может указывать на влияние дофаминергической системы на корковую гипервозбудимость и таламокортикальную дизритмию [30].

¹ DRD2 — дофаминовый рецептор D2 (*англ.* dopamine receptor D2).

Описана связь генотипа ТТ гена *DRD2* с низкой эффективностью курса детоксикационной терапии при ЛИГБ [32]. Носительство варианта GG SNP rs4680 гена *COMT*¹ достоверно связано с наличием хронической мигрени и ЛИГБ, а также резистентной формой заболевания [30].

Другие системы

Предполагается, что в развитии ЛИГБ могут играть роль дефекты генов ренин-ангиотензиновой и серотонинергической систем и гены, ассоциированные с повышением риска развития зависимости.

Экспрессия гена *FAAH*² — фермента, участвующего в деградации основного эндоканнабиноида, — достоверно ниже, а уровни белка *FAAH* достоверно выше у пациентов с ЛИГБ по сравнению с лицами без ЛИГБ [33]. У этой группы пациентов обнаружена отрицательная корреляция между экспрессией гена *FAAH* и оценками по тестам влияния головной боли 6 (англ. Headache Impact Test-6, HIT-6) и оценки утраты трудоспособности при мигрени (англ. Migraine Disability Assessment Test, MIDAS), шкале Гамильтона для оценки тревоги и депрессии (англ. Hamilton Depression Rating Scale) и Торонтской шкале алекситимии (англ. Toronto Alexithymia Scale, TAS-20) [33]. Предполагается, что *FAAH* играет роль в регулировании восприятия боли, влияя на эндогенные уровни эндоканнабиноидов [33]. Экспрессия гена *FAAH*, возможно, связана с сопутствующими психическими заболеваниями у пациентов с мигренью [33]. Среди больных с хронической мигренью при ЛИГБ также выявлен дефицит эндоканнабиноидов в тромбоцитах и спинномозговой жидкости [33].

Инсерционные или делеционные полиморфизмы гена *ACE*³ повышают риск развития ЛИГБ [34]. Ренин-ангиотензиновая система в головном мозге играет важную роль в нейронной пластичности и развитии зависимости [34]. Мутация Val66Met в гене *BDNF*⁴ влияет на превращение валина 66 в метионин и связана с расстройствами поведения и злоупотреблением психоактивными веществами [35]. Предполагается, что наличие гена *SLC6A4*⁵ и повышает риск развития ЛИГБ и ее неблагоприятного исхода (неудачная детоксикация и рецидив в течение нескольких месяцев [36].

Влияние на серотониновую и дофаминовую системы с применением когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с ЛИГБ при хронической мигрени положительно сказывается на лечении хронической боли. Хвостатое и прилежащее ядра содержат серотониновые рецепторы в большом количестве. Изменения в серотониновой системе при хронической мигрени с ЛИГБ были связаны с гипервозбудимостью коры головного мозга, сенсibilизацией ноцицепторов тройничного нерва, хронизацией мигрени и облегчением восприятия боли. Прилежащее ядро участвует в работе системы вознаграждения и в формировании поведенческих привычек. Островковая доля экспрессирует дофаминовые рецепторы D1 в большом количестве, а также отвечает за эмоциональную обработку болевых стимулов и играет ключевую роль в хронизации боли. Передача дофамина участвует в модуляции аддиктивного поведения и механизмах отмены наркотиков [37].

В исследовании Д. Федели и др. (англ. D. Fedeli et al.) проводилось сравнение пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ с использованием когнитивно-поведенческой терапии в процесс лечения и без нее. Авторы провели оценку изменений на функциональной маг-

¹ COMT — катехол-О-метилтрансфераза (англ. catechol-O-methyltransferase).

² FAAH — гидролаза амидов жирных кислот (англ. fatty-acid amide hydrolase).

³ ACE — ангиотензинпревращающий фермент (англ. angiotensin-converting enzyme).

⁴ BDNF — нейротрофический фактор мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor).

⁵ SLC6A4 — член 4 семейства транспортеров растворенных веществ 6 (англ. solute carrier family 6 member 4).

нитно-резонансной томографии в состоянии покоя до начала лечения и через год. У пациентов, проходивших лечение с применением когнитивно-поведенческой терапии, наблюдалось увеличение функциональных связей между серотониновыми нейронами в хвостатом и прилежащем ядрах, а также увеличение функциональных связей в дофаминовых нейронах в правой островковой коре. Эти области участвуют в эмоциональном, когнитивном и сенсорном регулировании боли и зависимости. Применение когнитивно-поведенческой терапии в лечении пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ приводит к клиническому улучшению и перестройке функциональных нейрональных связей [37].

Коморбидные соматические заболевания

Сопутствующие болевые синдромы

Хронические болевые синдромы повышают вероятность злоупотребления обезболивающими препаратами [38]. Распространенность хронического болевого синдрома увеличивается с возрастом, он чаще выявляется среди женщин и людей с низким социально-экономическим статусом. Наличие хронической боли связано с высоким уровнем разводов и самоубийств, а также повышенным риском злоупотребления психоактивными веществами и наличием психопатологии вне зависимости от локализации [38]. Жалобы на боли другой локализации помимо головной боли могут быть фактором риска развития ЛИГБ за счет увеличения потребности в приеме обезболивающих препаратов, особенно у пожилых людей [19]. Выявлено, что 40 % лиц с хронической мигренью предъявляют жалобы на боли экстракраниальной локализации [39]. Помимо сопутствующих заболеваний наличие хронических болевых синдромов у пациентов с ЛИГБ может быть связано с проявлениями тревоги и депрессии. Так, К. Хагеном и др. (англ. K. Hagen et al.) [8] выявлено, что риск развития ЛИГБ повышался в 5 раз среди пациентов, имеющих сочетание хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии ≥ 11 .

Уровень физической активности

В работе М. Вьяны и др. [21] с применением многофакторного анализа отсутствие физической активности было фактором, связанным с хронической мигренью и чрезмерным употреблением лекарств (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,19–0,91; $p = 0,029$). Под физической активностью подразумевались активные движения телом, требующие больше энергии, чем отдых, 30 минут и более, хотя бы 1 раз в неделю [21]. На основании проспективного исследования среди жителей Нур-Трёнделага (Норвегия; норв. Nord-Trøndelag) выявлено, что отсутствие физической активности удваивает риск развития ЛИГБ через 11 лет [8].

Пациенты с низким уровнем физической активности в 1,5–4 раза чаще принимают безрецептурные анальгетики ежедневно [40]. Регулярное выполнение физических упражнений более 4 часов в неделю снижает частоту приема анальгетиков вне зависимости от локализации боли [41]. Кроме того, есть исследования, подтверждающие положительное влияние физических упражнений на частоту приема обезболивающих препаратов у пациентов с неспецифической острой болью в пояснице [42], мигренью и головной болью напряжения [18]. Авторы связывают эти результаты с эффектом физической активности на противоболевую систему мозга.

Метаболический синдром

В своем исследовании Цз. Хэ и др. (англ. Z. He et al.) выявили многократное повышение риска развития ЛИГБ у пациенток с мигренью, имеющих метаболический синдром

(ОШ 12,68; $p = 0,007$) [43]. Определены отдельные ассоциации с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией [43]. Такая взаимосвязь может объясняться дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с ЛИГБ, что подтверждается сниженным ответом на выработку гормона роста и тиреотропного гормона и повышением концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола [44]. В ликворе пациентов с ЛИГБ выявлены повышенные концентрации орексина А и кортикотропин-рилизинг-фактора [45]. В недавнем исследовании впервые описаны изменения перфузии гипоталамуса во время головной боли при ЛИГБ с применением трехмерной магнитно-резонансной томографии с псевдонепрерывной маркировкой артериального давления (англ. pseudo-continuous arterial spin labeling). Нарушение работы гипоталамуса может приводить к дерегуляции оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», эндокринным нарушениям и развитию депрессии [46].

Х. Лю и др. (англ. H. Liu et al.) в исследовании с применением многофакторного логистического регрессионного анализа описали связь ЛИГБ с индексом массы тела ≥ 28 кг/м². Его повышение ассоциировалось с ЛИГБ среди пациентов старше 50 лет, а также младшего школьного возраста без депрессии и тревоги [47]. В литературе также описана связь между ожирением и чрезмерным употреблением анальгетиков, что может быть объяснено низким уровнем физической активности у этой группы пациентов [41].

Гипокалиемия натошак

По данным Ч. Юй и др. (англ. Z. Yu et al.) [25], 21,6 % пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ имеют гипокалиемию натошак (уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л). Предполагается, что больные с мигренью выделяют с мочой больше калия, чем здоровые люди. В некоторых исследованиях показано, что калий может играть роль в патогенезе мигрени. Левкромалим — активатор, открывающий АТФ-чувствительный¹ калиевый канал (англ. adenosine triphosphate-sensitive potassium channel), может вызывать ауру и мигреноподобные головные боли у пациентов с мигренью, а также является потенциальной мишенью для ее лечения. Кроме того, низкий уровень калия может быть следствием злоупотребления лекарственными средствами при хронической мигрени и ЛИГБ. Низкий уровень калия может повлиять на синтез АТФ и увеличить уровень активных форм кислорода. Нарушение окислительного фосфорилирования митохондрий и снижение концентрации АТФ в головном мозге описаны у пациентов с мигренью во время и между приступами головной боли [25]. В указанном исследовании не выявлена связь между уровнем калия и типом лекарств, принимаемых для купирования головной боли, в т. ч. включающих в себя кофеин, и приемом вальпроевой кислоты и топирамата. Однако избыточный вес (индекс массы тела >24 кг/м²) снижал риск гипокалиемии. Авторы связали этот феномен с более высоким потреблением питательных веществ у представленной группы пациентов, что увеличило потребление калия и снизило риск гипокалиемии [25].

Изменение микробиоты кишечника

Для пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ характерно наличие воспалительного дисбиоза в микробиоме кишечника, о чем свидетельствует обилие *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Dorea longicatena*, *Blautia luti* и истощение *Ruminococcus* сравнительно с лицами с хронической мигренью без ЛИГБ [48]. Дисбактериоз кишечника снижает целостность кишечного барьера и увеличивает его проницаемость, а также нарушает регуляцию иммунных реакций, что приводит к развитию воспаления и окислительного стресса. Кроме того, измене-

¹ АТФ — аденозинтрифосфат.

ния в составе микробиоты коррелируют с пищевыми триггерами мигрени. Изменения микрофлоры кишечника также были связаны с показателями тревоги, депрессии и наличием симптомов синдрома раздраженного кишечника [48].

Исследования объясняют полученные данные с чрезмерным приемом нестероидных противовоспалительных средств, воспалительной активностью бактерий *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Blautia luti*, способностью *Dorea longicatena* нарушать целостность кишечного барьера и эффектом, оказываемым снижением количества *Ruminococcus* на работу нервной системы (наблюдается у пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами, синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника) [48].

Психические нарушения и психиатрические заболевания

Зависимость и употребление психоактивных веществ

Для пациентов с ЛИГБ характерны толерантность к анальгетикам или потеря контроля над использованием лекарств, что является чертой зависимости [49, 50]. Наличие в семье родственников с ЛИГБ или злоупотребляющих психоактивными веществами повышает риск развития ЛИГБ [51]. Около 2/3 пациентов с ЛИГБ [49] и 90 % женщин с рассматриваемым заболеванием соответствуют критериям зависимости от психоактивных веществ [52]. Эта категория пациентов может злоупотреблять не только анальгетиками, но и бензодиазепинами, барбитуратами, никотином, алкоголем и наркотиками [53].

В исследовании, проведенном Е.-Ф. Ван и др. (англ. Y.-F. Wang et al.) [53], показатель Лидского опросника зависимости (англ. Leeds Dependence Questionnaire) ≥ 7 повышал риск развития ЛИГБ при мигрени в 10 раз. Предполагается наличие общих для этого заболевания и зависимости нейробиологических путей (например, в эндоканнабиноидной системе), играющих роль в обработке болевых стимулов [54]. При рассмотрении ответов на Лидский опросник зависимости в исследовании, проведенном А. В. Сергеевым и др., пациенты с ЛИГБ при мигрени с генотипом AA полиморфизма rs2097629 гена *DBH* имели более высокую оценку в сравнении с контрольной группой ($2,5 \pm 0,5$) против ($0,4 \pm 0,13$), $p < 0,0001$) при ответе на 3-й вопрос («Вы чувствуете, что Ваша потребность принять обезболивающее слишком сильна, чтобы ее контролировать?»), что дополнительно подтверждает склонность этой группы пациентов к потере контроля над использованием лекарств [30].

При оценке данных нейровизуализации описаны стойкое снижение метаболизма в области орбитофронтальной коры головного мозга, сохраняющееся после детоксикации у пациентов с ЛИГБ при хронической мигрени, и уменьшение объема серого вещества в указанной области. Эти характеристики являются неблагоприятным прогностическим фактором ответа на лечение [53]. Структурные или функциональные изменения в области орбитофронтальной коры являются важными признаками расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и соотносятся с влечением, компульсивным повторяющимся поведением и рецидивом таких состояний [53].

В исследовании И. Сунь и др. (англ. Y. Sun et al.) [55] применялась мультимодальная магнитно-резонансная томография, сочетающая структурную, диффузионно-тензорную и функциональную визуализацию для определения характеристик аномалий головного мозга у пациентов при хронической мигрени с ЛИГБ и без нее. По сравнению с пациентами с хронической мигренью без ЛИГБ у лиц с хронической мигренью при ЛИГБ наблюдались снижение объема серого вещества в парагиппокампальной извилине и латеральной затылочной извилине, а также изменения фракционной анизотропии в левой поясной извилине. Кроме того, значения фракционной амплитуды низкочастотных колебаний

(англ. fractional amplitude of low-frequency fluctuations) в скорлупе справа были снижены и демонстрировали отрицательную корреляцию с частотой применения лекарств для купирования головной боли. Анализ функциональной взаимосвязи также выявил увеличение функциональных связей между скорлупой справа и такими областями, как лобная доля, средняя поясная извилина, язычная извилина и прекунеус, что положительно коррелировало с частотой применения анальгетиков [55].

У пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ также описано повышенное количество отложений железа в хвостатом ядре, скорлупе и бледном шаре [56]. Дорсальные отделы полосатого тела (включая скорлупу и хвостатое ядро) играют важную роль во многих функциях, включая обработку болевых стимулов. Авторы связали накопление железа в этих структурах с наличием повторяющихся эпизодов нейровоспаления и изменений в метаболизме головного мозга у пациентов с хронической мигренью. Повышенное количество отложений железа в хвостатом ядре, скорлупе и бледном шаре у пациентов с хронической мигренью при ЛИГБ объясняется наличием мигрени с высокой частотой приступов и приема лекарственных средств для купирования приступа головной боли [56].

Железо является важным элементом для синтеза дофамина и играет роль в нейронных механизмах, лежащих в основе потенциального аддиктивного поведения. Связь между потенциальной зависимостью и дорсальными отделами полосатого тела подтверждается выявлением повышенного отложения железа в бледном шаре, увеличения объема и наличия нейронных связей между хвостатым ядром и скорлупой у лиц с расстройствами, связанными с употреблением кокаина. Снижение объема бледного шара выявлено при расстройствах, связанных с употреблением героина [56].

Для пациентов с ЛИГБ характерны структурные аномалии в полосатом теле и изменение взаимосвязи между ключевыми областями системы «боль — вознаграждение» (прилежащее ядро, хвостатое ядро, гиппокамп, периаквадуктальное серое вещество, прекунеус и островок). В этом контексте аномалии в отложении железа, наблюдаемые в дорсальных отделах полосатого тела и бледном шаре, могут способствовать механизмам, лежащим в основе чрезмерного употребления лекарств при ЛИГБ. Эти изменения, вероятно, могут быть объяснены нейротоксическим эффектом чрезмерного приема обезболивающих препаратов у пациентов с ЛИГБ, нарушающих целостность гематоэнцефалического барьера, способствуя накоплению железа. Дорсальные отделы полосатого тела и бледный шар — важнейшие области, участвующие в работе системы вознаграждения, активируемые приятными стимулами, такими как еда или предвкушение выгоды. Эти области получают дофаминергическую информацию на уровне синапсов и поддерживают привычку к чрезмерному приему лекарственных средств [56].

Уровень импульсивности (оценка с применением сокращенной версии шкалы Барратта (англ. Barratt Impulsivity Scale)) у пациентов с ЛИГБ значительно выше, чем у здоровых людей [57]. Деструктивные когнитивные модели (катастрофизация боли, предвосхищающая тревога и навязчивое поведение, связанное с употреблением анальгетиков), приводящие к неконтрольному приему психоактивных веществ, могут стать причиной компульсивного приема обезболивающих и развитию ЛИГБ [58, 59].

Курение является фактором, ассоциированным с развитием ЛИГБ у мужчин [60]. Также факторами, связанными с ЛИГБ, являются регулярное употребление транквилизаторов [8] и снотворных ≥ 3 дней в неделю [60]. В исследовании О. Дале и др. (англ. O. Dale et al.) курение увеличивало риск ежедневного использования безрецептурных анальгетиков

у пациентов с хронической болью вне зависимости от ее локализации. Авторы связали это с возможностью курения усиливать интенсивность и частоту боли [40, 41].

Тревога, депрессия и другие психологические расстройства

По данным The Eurolight Project [7], ЛИГБ связана с наличием тревоги и депрессии вне зависимости от пола. Эти результаты подтверждаются и в других исследованиях [8]. В литературе описана связь между наличием депрессии и частым приемом обезболивающих препаратов [61]. Это может быть объяснено нарушением выработки нейромедиаторов, характерным для таких заболеваний [62]. За счет этого наличие депрессии снижает болевой порог и уменьшает эффективность обезболивающих средств [63].

Пациенты с хронической мигренью и лекарственным злоупотреблением имеют отличающийся профиль социально-когнитивных способностей, для них характерно наличие черт алекситимии и аутизма [64]. Лица с ЛИГБ имеют трудности с регуляцией эмоций [45]. До 12,5 % больных с ЛИГБ при хронической мигрени имеют клинически значимые обсессивно-компульсивные расстройства [45], в то время как 42 % могут иметь суицидальные мысли, а 16,7 % — попытки самоубийства в прошлом [65].

Все эти психологические особенности указанной группы пациентов являются специфическим состоянием, предрасполагающим к деструктивному поведению, а наличие мигрени может дополнительно повышать риск развития депрессии, однако связь между этими двумя заболеваниями является двунаправленной, т. к. одно состояние повышает риск развития другого [23]. Распространенность обсессивно-компульсивного расстройства среди лиц с ЛИГБ может быть связана с наличием общих нейробиологических путей и структур, отвечающих за зависимое поведение [65]. Наличие суицидальных мыслей и попыток самоубийства среди больных с ЛИГБ объясняется склонностью этих пациентов к зависимому поведению и наличием хронического болевого синдрома. Употребление алкоголя и наркотиков повышают риск развития суицидальных мыслей и суицидальных попыток [65]. Однако суицидальные риски при ЛИГБ ниже, чем при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [65]. Тревожные и депрессивные расстройства могут вносить свой вклад в каскад психологических и нейробиологических реакций [45].

Нарушения сна

Хронические нарушения сна повышают риск хронизации головной боли [15, 66]. Нарушения сна имеют 67,7 % пациентов с хроническими головными болями [66]. У больных с мигренью существует статистически значимая положительная корреляция между ежемесячной частотой головной боли и степенью нарушений сна [67]. При головной боли напряжения недостаточный сон или его плохое качество связаны с более высокой интенсивностью головной боли и большей потерей трудоспособности [15]. При этом наличие инсомнии и обструктивного апноэ сна являются факторами риска развития таких заболеваний, как депрессия, деменция, инсульт, артериальная гипертензия, ожирение, диабет и онкологические заболевания [68].

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования боли оказывает влияние на развитие инсомнии [69]. Прием аспирина, ибупрофена и индометацина повышает количество пробуждений ночью и длительность бодрствования, снижая при этом эффективность сна [69]. Прием ибупрофена приводит к более позднему наступлению глубоких стадий сна [69]. Такие эффекты связывают с прямыми и косвенными результатами ингибирования синтеза простагландина (включая простагландин D2), снижением ночного уровня мелатонина и изменением температуры тела [69].

Учащение головной боли может приводить к нарушениям сна, в то время как нарушения сна могут быть причиной учащения головной боли [70]. Наличие ночных головных болей и прием обезболивающих ночью могут быть причиной или фактором, способствующим прогрессированию хронической инсомнии у пациентов с ЛИГБ.

Хроническая инсомния может менять циркадный паттерн головных болей и влиять на их развитие ночью. Об этом могут говорить трудности засыпания и (или) поддержания сна. К. Альстахауг и др. (англ. K. Alstadhaug et al.) выявили, что 29 % эпизодических приступов мигрени связаны с инсомнией [71]. Такие приступы имели двухфазный временной паттерн с одним пиком в предутренние часы (возникал чаще) и пиком после полудня [71]. Таким образом, хроническая инсомния может способствовать повышению степени тяжести головных болей за счет повышения болевой чувствительности ночью и, следовательно, росту распространенности ночных головных болей и ночного приема обезболивающих. Однако исследования нарушений сна при ЛИГБ еще не проводились.

Когнитивные нарушения

Наличие когнитивных нарушений может затруднять понимание пациентом инструкций врача и соблюдение схем лечения, что оттягивает выздоровление (ремиссию) и нарушает качество жизни.

В исследовании Ю. Сян и др. (англ. Y. Xiang et al.) [72] продемонстрировано, что продолжительность ЛИГБ и количество дней с головной болью в месяц являются статистически значимыми предикторами объективных когнитивных нарушений у пациентов с ЛИГБ (оценка проводилась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (англ. Montreal Cognitive Assessment)) и сопровождаются наличием перивентрикулярных поражений белого вещества головного мозга, изменением объема мозжечка и областей, связанных с эмоциями и когнитивной обработкой (правая латеральная орбитальная извилина), зрительным (левая шпорная борозда, средняя затылочная извилина с двух сторон, правая верхняя теменная доля, хиазма зрительного нерва) и слуховым восприятием (правая височная поперечная извилина), что может быть морфологической основой для когнитивных нарушений [72]. Такая группа пациентов имела более высокие баллы по шкале Гамильтона для оценки тревоги, шкале Гамильтона для оценки депрессии и Питсбургскому индексу качества сна (англ. Pittsburgh Sleep Quality Index). Однако значения указанных шкал у пациентов с ЛИГБ с когнитивными нарушениями и пациентов с ЛИГБ без них не показали существенной разницы [72]. Это дополнительно подчеркивает многофакторность в формировании представленного фактора риска.

Жалобы на нарушение памяти и внимания, снижение скорости обработки информации, затруднения при планировании и субъективный когнитивный дефицит имеются у пациентов с хронической мигренью [73]. Оценка субъективного когнитивного дефицита среди пациентов с ЛИГБ на момент публикации не проводилась.

Когнитивные нарушения являются следствием нейрохимических, электрических и атрофических изменений в зонах мозга, отвечающих за контроль боли и обеспечение когнитивных функций, аналогично процессам, происходящим в головном мозге при длительно существующей депрессии [73]. Поскольку депрессия коморбидна с мигренью и другими типами хронической боли, в т. ч. головной болью напряжения и вторичными цефалгиями, предполагается, что когнитивная дисфункция у этой группы пациентов частично вызвана наличием депрессии [73]. Указывается, что самостоятельный вклад в нарушение когнитивных функций вносит и перестройка нервной системы, происходящая на фоне хронической

боли [73]. Предполагается, что когнитивные изменения во время приступа мигрени вызваны обратимой дисфункцией мозга [73] на фоне центральной сенситизации, что приводит к нейропластическим изменениям в областях мозга, отвечающих за анализ болевых и неболевых сигналов (снижение объема серого вещества дорсолатеральной префронтальной коры) [74]. По мере формирования хронической центральной сенситизации (хроническая мигрень) когнитивные нарушения становятся постоянными и сохраняются в межприступный период [73]. Таким образом, дисфункция ноци- и антиноцицептивных систем у пациентов с мигренью является субстратом не только для хронизации головной боли, но и формирования когнитивного дефицита.

Выводы

По данным литературы выявлены следующие факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ:

- демографические: женский пол, возраст 30–50 лет, низкий уровень образования и дохода, семейный статус «разведен (-а)»;
- ассоциированные с исходным видом головной боли: наличие мигрени, частота головной боли 7–14 дней в месяц и высокая интенсивность головной боли, кожная аллодиния;
- генетические: семейный анамнез ЛИГБ и (или) злоупотребления психоактивными веществами;
- коморбидные соматические заболевания: сопутствующие болевые синдромы, метаболический синдром, низкий уровень физической активности, гипокалиемия натощак и кишечный дисбиоз;
- психические нарушения и психиатрические заболевания: зависимость и употребление психоактивных веществ, тревога и депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, суицидальные мысли или суицидальные попытки, нарушение сна и когнитивных функций.

С учетом роли представленных факторов в развитии ЛИГБ активное выявление и профилактика факторов, поддающихся модификации, позволит избежать развития ЛИГБ, ее влияния на жизнь и здоровье пациента, а также социальных и экономических последствий заболевания.

Список источников | References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
2. Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, Azimova YuE, Amelin AV, Artemenko AR, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4–13. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, et al.; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–381. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>.
4. 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. *The Journal of Headache and Pain*. 2022; 23(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>.
5. Gosalia H, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: A narrative review. *The Journal of Headache and Pain*. 2024;25(1):89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01755-w>.

6. Shewale AR, Brandenburg JA, Burslem K, Lipton RB, Doshi JA. Health care resource utilization and costs associated with diagnosed medication overuse headache and potential acute medication overuse in individuals with migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(2):3331024241235139. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024241235139>.
7. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JM, Lanteri-Minet M, et al. Headache, depression and anxiety: Associations in the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17:59. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>.
8. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*. 2012;153(1):56–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018>.
9. 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;155(10):2005–2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.002>.
10. Martinez CI, Liktors-Busa E, Largent-Milnes TM. Molecular mechanisms of hormones implicated in migraine and the translational implication for transgender patients. *Frontiers in Pain Research*. 2023;4:1117842. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1117842>.
11. Godley F 3rd, Meitzen J, Nahman-Averbuch H, O'Neal MA, Yeomans D, Santoro N, et al. How sex hormones affect migraine: An interdisciplinary preclinical research panel review. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(2):184. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14020184>.
12. van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, MaassenVanDenBrink A. Sex differences in response to triptans: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(4):162–170. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011216>.
13. Hugger SS, Do TP, Ashina H, Goicochea MT, Jenkins B, Sacco S, et al. Migraine in older adults. *The Lancet Neurology*. 2023;22(10):934–945. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00206-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00206-5).
14. Dai Z, Zhong J, Xiao P, Zhu Y, Chen F, Pan P, et al. Gray matter correlates of migraine and gender effect: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neuroscience*. 2015;299:88–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.066>.
15. Fuensalida-Novo S, Jiménez-Antona C, Benito-González E, Cigarán-Méndez M, Parás-Bravo P, Fernández-De-Las-Peñas C. Current perspectives on sex differences in tension-type headache. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20(7):659–666. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1780121>.
16. Rossi P, Nappi G. Migraine in men: Fact sheet. A publication to mark European Migraine Day of Action 2014. *Functional Neurology*. 2014;29(3):149–151. PMID: <https://pubmed.gov/25473733>.
17. Müller B, Gaul C, Glass Á, Reis O, Jürgens TP, Kropp P, et al. Physical activity is associated with less analgesic use in women reporting headache—a cross-sectional study of the German Migraine and Headache Society (DMKG). *Pain And Therapy*. 2022;11(2):545–560. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00362-4>.
18. Machado-Oliveira L, da Silva Gauto YO, de Santana Neto FJ, da Silva MG, Germano-Soares AH, Diniz PRB. Effects of different exercise intensities on headache: A systematic review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;99(5):390–396. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001349>.
19. de Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients. *Headache*. 2018;58(4):525–533. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13247>.
20. Osipova VV, Golubeva VV. The problem of drug abuse in patients with chronic forms of headache. *Neuropsychiatry*. 2013;(1–3):74–81. EDN: <https://elibrary.ru/RURJNN>.
21. Viana M, Bottiroli S, Sances G, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2018;38(14):2045–2057. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102418761047>.
22. Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: Self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache*. 2014;54(6):1019–1025. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12350>.
23. Awaki E, Takeshima T, Matsumori Y, Hirata K, Miyazaki N, Takemura R, et al. Impact of migraine on daily life: Results of the Observational Survey of the Epidemiology, Treatment, and Care of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. *Neurology and Therapy*. 2024;13(1):165–182. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00569-3>.
24. Taşçatan G, Atasoy HT, Demirel EA, Kardeş VÇ, Açıkgöz M, Çelebi U, et al. Evaluation of risk factors in patients with chronic daily headache and medication-overuse headache. *Brain and Behavior*. 2025;15(3):e70407. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.70407>.
25. Yu Z, Xu J, Wang R, Dong Z, Liu R, He K, et al. Hypokalemia in chronic migraine with medication overuse headache: A retrospective cross-sectional study. *BMC Neurology*. 2025;25(1):265. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04282-6>.
26. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: Results from the 2017 Migraine in America Symptoms and Treat-

- ment (MAST) Study. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0865-z>.
27. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0696-8>.
 28. Sergeev AV, Meshcherina MI, Tabeeva GR. Headache associated with excessive usage of analgesics: Clinical-psychological and neurophysiological analysis, and specifics of the period of the period of drug withdrawal. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2011;3(3):21–28. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OKLBXZ>.
 29. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Fanning KM, Bennett A, Reed ML. Predicting inadequate response to acute migraine medication: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2016;56(10):1635–1648. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12941>.
 30. Sergeev AV, Guziy EA, Kovalchuk NA, Sokolov EA, Ostroukhova IO, Rudko OI, et al. The role of dopaminergic genes in chronic migraine and medication-overuse headache. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(4):24–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/pain20242204124>.
 31. Barbanti P, Guadagni F, De Marchis ML, Ialongo C, Egeo G, Fofi L, et al. Dopamine-beta hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication over use in patients with chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2019;40(8):1717–1724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03865-9>.
 32. Cargnin S, Viana M, Sances G, Bianchi M, Ghiotto N, Tassorelli C, et al. Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(10):1195–1202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1726-6>.
 33. Romozzi M, Scipioni L, Di Tella S, Silveri MC, Cupini LM, Vollono C, et al. Genetic characterization of the endocannabinoid system and psychiatric features in patients with migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2025;45(7):3331024251314460. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024251314460>.
 34. Di Lorenzo C, Coppola G, Currà A, Grieco G, Santorelli FM, Lepre C, et al. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia*. 2012;32(16):1189–1197. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102412461890>.
 35. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Grieco GS, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *The Journal of Headache and Pain*. 2009;10(5):349–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0136-0>.
 36. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, et al. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *European Journal of Neurology*. 2014;21(7):989–995. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.12424>.
 37. Fedeli D, Ciullo G, Demichelis G, Medina Carrion JP, Bruzzzone MG, Ciusani E, et al. Neurotransmitter-related functional connectivity changes in serotonin and dopamine systems after mindfulness in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2025;45(6):3331024251332561. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024251332561>.
 38. Galli F. Understanding nociplastic pain: Building a bridge between clinical psychology and medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(2):310. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13020310>.
 39. Tatarinova KV, Artemenko AR. Quality of life in patients with chronic migraine: Relation to migraine severity, depression and sleep disturbances. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(1):43–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53>.
 40. Dale O, Borchgrevink PC, Fredheim OM, Mahic M, Romundstad P, Skurtveit S. Prevalence of use of non-prescription analgesics in the Norwegian HUNT3 population: Impact of gender, age, exercise and prescription of opioids. *BMC Public Health*. 2015;15:461. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1774-6>.
 41. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015;16:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0028-7>.
 42. Lingner H, Blase L, Großhennig A, Schmiemann G. Manual therapy applied by general practitioners for nonspecific low back pain: Results of the ManRück pilot-study. *Chiropractic & Manual Therapies*. 2018;26:39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12998-018-0202-2>.
 43. He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: A clinic-based study in China. *European Journal of Neurology*. 2015;22(8):1228–1234. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.12732>.
 44. Rainero I, Ferrero M, Rubino E, Valfrè W, Pellegrino M, Arvat E, et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache*. 2006;46(4):597–603. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00409.x>.
 45. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, Cupini LM, Bernardi G, Bono G, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: A multicentre clinical study. *European Journal of Neurology*. 2016;23(1):85–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.12794>.

46. Liu M, Liu M, Chen Z. Hypoperfusion of hypothalamic subunits in medication-overuse headache using a 3D PCASL MRI. *Scientific Reports*. 2024;14(1):18106. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69349-9>.
47. Liu H, Zhao H, Liu K, Jia Z, Dong M, Cheng Y, et al. Association between body mass index and medication-overuse headache among individuals with migraine: A cross-sectional study. *Obesity Facts*. 2024;17(3):286–295. DOI: <https://doi.org/10.1159/000538528>.
48. Vuralli D, Ceren Akgor M, Dagidir HG, Onat P, Yalinay M, Sezerman U, et al. Microbiota alterations are related to migraine food triggers and inflammatory markers in chronic migraine patients with medication overuse headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2024;25(1):192. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01891-3>.
49. Bottiroli S, Galli F, Ballante E, Pazzi S, Sances G, Guaschino E, et al. Validity of the Severity of Dependence Scale for detecting dependence behaviours in chronic migraine with medication overuse. *Cephalalgia*. 2022;42(3):209–217. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024211039817>.
50. Cesur E, Yavuz BG, Acar E, Özdemir Z, Soyukibar TE, Aydınlar EI. Somatic amplification and addiction profile as risk factors for medication overuse headache with chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2024;45(11):5375–5383. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07639-w>.
51. Ljubisavljevic S, Ljubisavljevic M, Damjanovic R, Kalinic S. A descriptive review of medication-overuse headache: From pathophysiology to the comorbidities. *Brain Sciences*. 2023;13(10):1408. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci13101408>.
52. Riederer F, Pirrotta R, Soelch CM, Gantenbein AR, Scutelnic A, Klein A, et al. Neurobehavioral features in medication-overuse headache. *eNeurologicalSci*. 2024;37:100538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2024.100538>.
53. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, Ling YH, Chen SP, Lai KL, et al. Clinical utility of leeds dependence questionnaire in medication-overuse headache. *Diagnostics*. 2023;13(3):472. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030472>.
54. Rouw C, Munksgaard SB, Engelstoft IMS, Nielsen M, Westergaard ML, Jensen RH, et al. Dependence-like behaviour in patients treated for medication overuse headache: A prospective open-label randomized controlled trial. *European Journal of Pain*. 2021;25(4):852–861. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.1715>.
55. Sun Y, Ma L, Wang S, Duan C, Wang X, Bian X, et al. Neuroimaging differences between chronic migraine with and without medication overuse headache: A 7 Tesla multimodal MRI study. *The Journal of Headache and Pain*. 2025;26(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01988-3>.
56. Pei X, Bai X, Zhang X, Hu Z, Wang W, Zhang X, et al. Excessive iron accumulation in the striatum associated with addictive behaviors of medication-overuse headache: A prospective study. *BMC Medicine*. 2025;23(1):300. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04125-8>.
57. Simsekoglu R, Keskin N, Cankay T, Cakmak S, Tombul T. Impulsiveness levels among patients with medication-overuse headache accompanying chronic migraine or tension-type headache. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2025;83(4):s00451807716. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0045-1807716>.
58. van den Hoek TC, Pijpers JA, van Zwet EW, de Boer I, Terwindt GM. Pain coping in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Brain and Behavior*. 2025;15(8):e70739. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.70739>.
59. Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, Caponnetto V, Grazi L, Raggi A, et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: Rationale and clinical implications. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01471-3>.
60. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, Ling YH, Chen SP, Lai KL, et al. Sex differences in the clinical manifestations related to dependence behaviors in medication-overuse headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):145. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01685-z>.
61. Hena M, Leung C, Clausson EK, Garmy P. Association of depressive symptoms with consumption of analgesics among adolescents. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;45:e19–e23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.12.008>.
62. Nicolson SE, Caplan JP, Williams DE, Stern TA. Comorbid pain, depression, and anxiety: Multifaceted pathology allows for multifaceted treatment. *Harvard Review of Psychiatry*. 2009;17(6):407–420. DOI: <https://doi.org/10.3109/10673220903463226>.
63. Thompson T, Correll CU, Gallop K, Vancampfort D, Stubbs B. Is pain perception altered in people with depression? A systematic review and meta-analysis of experimental pain research. *Journal of Pain*. 2016;17(12):1257–1272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.08.007>.
64. Bottiroli S, Renzi A, Ballante E, De Icco R, Sances G, Tanzilli A, et al. Personality in chronic headache: A systematic review with meta-analysis. *Pain Research & Management*. 2023;2023:6685372. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6685372>.
65. Wang YF, Yu CC, Kuan AS, Chen SP, Wang SJ. Association between suicidal risks and medication-overuse headache in chronic migraine: A cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01248-0>.

66. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: A case-control study. *Headache*. 2010;50(9):1464–1472. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x>.
67. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Dini E, Giampietri L, Siciliano G, et al. Fatigue, sleep-wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: Analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients. *Neurological Sciences*. 2016;37(6):987–989. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2505-1>.
68. Vorster AP, van Someren EJ, Pack AI, Huber R, Schmidt MH, Bassetti CL. Sleep health. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):159–178. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.159>.
69. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiology & Behavior*. 1994;55(6):1063–1066. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90388-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90388-3).
70. Andrijauskis D, Ciauskaite J, Vaitkus A, Pajediene E. Primary headaches and sleep disturbances: A cause or a consequence? *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 2020;34(1):61–66. DOI: <https://doi.org/10.11607/ofph.2405>.
71. Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S. Insomnia and circadian variation of attacks in episodic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1184–1188. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00858.x>.
72. Xiang Y, Chen S, Lin H, Xiong W, Zheng Z. Cognitive function and white matter lesions in medication-overuse headache. *Journal of Pain Research*. 2021;14:1845–1853. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S310064>.
73. Latysheva N, Filatova E, Osipova D, Danilov AB. Cognitive impairment in chronic migraine: A cross-sectional study in a clinic-based sample. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020;78(3):133–138. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190159>.
74. Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. Predicting transition to chronic pain. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(4):360–367. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836336ad>.

Информация об авторах

Яна Алексеевна Князева  — аспирант кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: neuro_k@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Елена Разумовна Лебедева — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; руководитель, невролог, Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия», Екатеринбург, Россия.

E-mail: cosmos@k66.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

Information about the authors

Iana A. Kniazeva  — Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: neuro_k@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Elena R. Lebedeva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head, Consultant Neurologist, International Headache Centre “Europe-Asia”, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: cosmos@k66.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

Рукопись получена: 23 августа 2025. Одобрена после рецензирования: 25 сентября 2025. Принята к публикации: 30 октября 2025.

Received: 23 August 2025. Revised: 25 September 2025. Accepted: 30 October 2025.