

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ИЗБЫТОЧНЫМ ПРИЕМОМ АНАЛЬГЕТИКОВ: КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОДА ОТМЕНЫ

Сергеев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р.

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Резюме: по данным эпидемиологических исследований, от 1 до 2% населения развитых стран страдает от головной боли (ГБ), связанной с злоупотреблением анальгетиков. Отсутствие структурированного понимания патогенеза абзусной головной боли (АГБ), трудности своевременной диагностики и подбора эффективного лечения приводит в 30-50% случаев к рецидиву АГБ в течение 1-5 лет. Целью исследования явилось изучение клинических и психофизиологических особенностей АГБ и течения периода отмены абзусного препарата на фоне «детоксикационной» терапии. Согласно полученным данным, большинство пациентов с АГБ злоупотребляли комбинированными анальгетиками (88%). Установлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов с АГБ. Течение периода отмены отличалось в группах с мигренью и с головной болью напряжения (ГБН) (в группе с мигренью отмечалась более низкая интенсивность ГБ), а также в группах с постепенной и одномоментной отменой препарата (одномоментная отмена протекала клинически легче). Выявлено увеличение общей амплитуды ответа N75/P100 с акцентом в период отмены препарата, а также дефицит габитуации N75/P100 в группе пациентов с АГБ, что может указывать на повышение корковой возбудимости за счет снижения ингибирующих таламо-кортикальных и интракортикальных влияний. Анализ результатов терапии доказывает эффективность использования «детоксикационной» терапии в острый период отмены и дает основания рекомендовать ее к практическому применению совместно с назначением профилактического лечения.

Ключевые слова: абзусная головная боль, период отмены, лекарственная зависимость, корковая гипервозбудимость, «детоксикационная» терапия.

Современные данные эпидемиологических исследований указывают на медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы избыточного и бесконтрольного употребления анальгетиков среди населения. Результаты популяционного исследования, проведенного в Германии, показывают, что до 1% населения страны принимает около 10 таблеток обезболивающих препаратов ежедневно [31]. При этом, по данным различных источников, от 1 до 2% населения развитых стран страдает от головной боли, связанной с злоупотреблением анальгетиков (АГБ). В настоящее время установлено, что АГБ составляет до 20% случаев среди всех видов ГБ [2,10]. В группе пациентов с хронической ежедневной головной болью (ХЕГБ) пациенты с АГБ составляют от 30 до 70%. При этом женщины страдают чаще мужчин (соотношение М:Ж=1:3–5) [1,23].

Чрезмерно частое употребление любых обезболивающих средств, применяемых для купирования головной боли (простые анальгетики, НПВП, эрготамин, триптаны, опиоиды), приводит к трансформации первичных головных болей (чаще мигрени) во вторичную головную боль – АГБ. Согласно современной международной классификации головных болей (МКГБ-II) 2-го пересмотра (2004) с последующими дополнениями (2006), термин АГБ заменен на определение: головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков (Medication Overuse Headache – МОН) [18,32]. АГБ развивается только на фоне первичных головных болей, преимущественно у пациентов с мигренью. В соответствии с дополненными диагностическими критериями МКГБ-II (2006) диагноз АГБ выставляется в случае хронической головной боли с частотой 15 и более дней в месяц на фоне регулярного избыточного приема одного или более обезболивающих препаратов в течение 3-х месяцев [32]. Полные диагностические критерии АГБ представлены на рисунке 1.

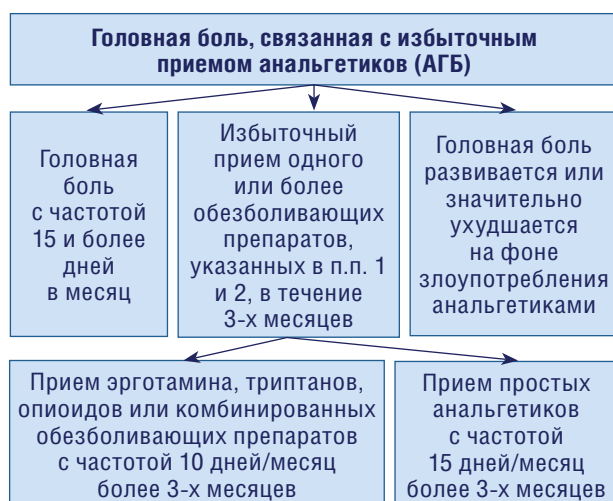


Рисунок 1. Современные диагностические критерии головной боли, связанной с избыточным приемом анальгетиков (АГБ).

В недавно завершившемся 5-летнем проспективном исследовании 8219 пациентов с мигренью показано, что не все классы препаратов, применяющихся для купирования головной боли, обладают одинаковым потенциалом хронификации мигрени [6]. Достоверно установлен более высокий риск хронификации при приеме опиоидов и барбитуратов в сравнении с триптанами или НПВС. В другом подобном исследовании отмечается, что при равных показателях по полу, возрасту, типу головной боли, количеству принимаемых препаратов для купирования головной боли прием опиатов был ассоциирован с ХЕГБ, в то время как прием аспирина и ибупрофена – нет [29]. Скорость, с которой злоупотребление анальгетиков может приводить к хронификации ГБ и развитию АГБ, также различна и зависит от класса препарата. Для прогрессирования мигрени необходимо достоверно меньше доз триптанов и короче промежутков времени формирования АГБ в сравнении с эрготамином и комбинированными анальгетиками. V. Limmroth с соавт., установили временной интервал между первым приемом препарата и развитием ХЕГБ: 1,7 лет для триптанов, 2,7 лет для эрготамин и 4,8 лет для комбинированных анальгетиков [23]. Более того, клинические проявления ХЕГБ отличались в зависимости от класса используемого анальгетика. У пациентов, избыточно принимающих триптаны, ежедневная ГБ носила мигренозные черты и/или значительно увеличивалась частота типичных приступов мигрени. При этом ГБ периода отмены абзусного препарата была достоверно меньше по интенсивности и продолжительности у пациентов с избыточным приемом триптанов (4,1 день) в сравнении с эрготамином (6,7 дней) и комбинированными анальгетиками (9,5 дней; $p < 0,002$). Известно, что пациенты с мигренью наиболее чувствительны к развитию АГБ [20].

Полученные результаты указывают на схожесть нейробиологических механизмов развития и хронификации мигрени, связанной с избыточным приемом

триптанов. С одной стороны, хронический прием анальгетиков увеличивает активность проноцицептивных систем, которая на фоне тригеминальной гипервозбудимости, характерной для мигрени, может приводить к повышенной чувствительности к экзо- и эндогенным триггерам. С другой стороны, согласно результатам современных исследований, длительное применение обезболивающих препаратов модулирует основные патогенетические механизмы мигрени (корковая распространяющаяся депрессия, нейрогенное воспаление, центральная сенситизация, снижение активности нисходящих антиноцицептивных влияний), играя важную роль в провокации приступов и хронификации заболевания [25].

В настоящее время отмена абзусного препарата рассматривается большинством специализированных центров головной боли как основной принцип лечения [37]. Чаще применяется полная и быстрая отмена препарата. Постепенная отмена рекомендуется только при злоупотреблении барбитуратами [16]. Отказ от привычных обезболивающих средств сначала ведет к усилению ГБ. Типичные симптомы периода отмены развиваются в течение 2-14 дней отмены и проявляются головной болью отмены, тошнотой, рвотой, гипотонией, тахикардией, нарушениями сна и тревогой. В ряде случаев возникает необходимость в фармакологической «детоксикационной» терапии в условиях стационара [7,17,37]. Этот метод позволяет быстро (в течение 7-10 дней) уменьшить клинические проявления АГБ, в том числе симптомы периода отмены: тошноту, беспокойство, тревогу, нервозность, нарушение сна. Отмена может проводиться как амбулаторно, так и стационарно (или в режиме дневного стационара). Стационарный режим признан наиболее эффективным [4,14-17,28]. В некоторых исследованиях показана эффективность амбулаторной отмены в случаях злоупотребления одного анальгетика или препаратов, не содержащих барбитуратов, у мотивированных пациентов с низким уровнем депрессии и тревоги [19]. Несмотря на существующие рекомендации, единого алгоритма и подхода к терапии АГБ в настоящее время не выработано. Продолжается активная дискуссия о целесообразности «детоксикационной» терапии, не определены сроки назначения, длительность и выбор профилактической терапии.

Отсутствие структурированного понимания патогенеза АГБ, трудности своевременной диагностики и подбора эффективного лечения приводит в 30-50% случаев к рецидиву АГБ в течение 1-5 лет [9,39]. Статистика рецидивов, выраженные социально-экономические затраты, стойкое снижение качества жизни пациентов с формированием психологической зависимости обуславливает приоритетность изучения головных болей, связанных с избыточным употреблением анальгетиков среди других проблем клинической неврологии и психиатрии.

Цель исследования

Анализ клинических и психофизиологических особенностей АГБ и течения периода отмены абзусного препарата на фоне «детоксикационной» терапии.

Материал и методы

Обследовано 70 пациентов с ХЕГБ в возрасте от 20 до 65 лет. Выделено две группы: (I) 45 человек с АГБ (средний возраст $54,7 \pm 8,9$ лет) и (II) 25 пациентов с ХЕГБ без абзуса (средний возраст $37,9 \pm 13,8$ лет). Диагноз ХЕГБ устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головных болей 2-го пересмотра (2004, с дополнениями 2006 года для АГБ) [18, 32]. Критерии исключения из исследования: грубая соматическая или психиатрическая патология.

Всем пациентам проводилось клинко-психологическое и нейрофизиологическое обследование. Интенсивность головной боли, фото-, фоно- и осмофобии определялись с помощью десятибалльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Оценка уровня депрессии проводилась при помощи шкалы Бека. Анализ реактивной и личностной тревожности осуществлялся по шкале Ч. Спилбергера. Анализировалась шкала оценки качества сна. Кроме того, изучались показатели: степень влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (индекс HIT-6), время нетрудоспособности, связанной с головной болью (индекс HALT), уровень зависимости от анальгетиков (Лидский опросник зависимости - LDQ) [13]. С целью оценки периода отмены абзусного препарата применялся специально разработанный дневник периода отмены.

«Детоксикационная» терапия проводилась в течение 10 дней в условиях стационара и включала в себя парентеральное введение амитриптилина (50 мг/сутки), дексаметазона (8 мг/сутки) и 25% магния сульфата (20,0 мл/сутки).

Оценка возбудимости коры головного мозга проводилась с использованием метода зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн (ЗВП-ШП). Исследование проводилось в группе ХЕГБ без абзуса однократно (до курса профилактической терапии), у пациентов с АГБ запись ЗВП выполнялась

дважды (до отмены абзусного препарата и на 7-8 день отмены). Протокол исследования соответствовал рекомендациям Международного общества по изучению головной боли (Научная группа Eurohead 2007); анализировалась амплитуда N75-P100 в 5-ти последовательных сериях стимулов, общая амплитуда N75-P100 – результат всех 500 усреднений – и индекс габитуации (ИГ – процентное изменение амплитуды N75/P100 серии 5 в сравнении с амплитудой N75/P100 серии 1).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова-Смирнова. Сравнение показателей амплитуды N75-P100 между группами проводилось с использованием Student's t-test и Wilcoxon w-test. С целью сравнительной оценки изменения показателей амплитуды N75-P100 и оценки габитуации применялся однофакторный анализ ANOVA. Для корреляционного анализа использовался тест Пирсона (для нормальной выборки) и тест Спирмена (тест ранговой корреляции). Результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Неврологический анализ показал, что в группу АГБ (соотношение по полу М:Ж=1:1,35) вошли 30 пациентов с хронической мигренью и злоупотреблением лекарственных средств («абзусом») (ХМа) и 15 человек с хронической головной болью напряжения и «абзусом» (ХГБНа). Группа ХЕГБ без «абзуса» (ХЕГБба, соотношение по полу МЖЖ=1:1,36) состояла из ХМба (n=10) и ХГБНба (n=15). Пациенты с АГБ были достоверно старше и характеризовались большей длительностью заболевания, интенсивностью и частотой головной боли в сравнении с группой ХЕГБба (табл. 1).

При рассмотрении структуры абзусного фактора в группе АГБ установлено, что в подавляющем большинстве случаев (88%) пациенты злоупотребляли комбинированными анальгетиками, 6% – триптанами и по 3% – НПВП и эрготаминами. Сочетанный абзус

	АГБ (n=45)		ХЕГБба (n=25)	
	Мигрень(n=30)	ГБН(n=15)	Мигрень(n=9)	ГБН(n=15)
Средний возраст пациентов	$51,4 \pm 10^*$	$58 \pm 7,9^{**}$	$35,5 \pm 14$	$40,2 \pm 13,5$
Длительность ГБ	$24,5 \pm 4,8^*$	$27,7 \pm 4,5^{**}$	$8,5 \pm 6,7$	$11,1 \pm 8$
Дни ГБ в месяц	$24,58 \pm 4,8^*$	$27,7 \pm 4,5^{**}$	$15,5 \pm 1,3$	$17,8 \pm 6,6$
Интенсивность ГБ, ВАШ	$8,2 \pm 1,5^*$	$6,6 \pm 1,7^{**}$	$6 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,4$

Таблица 1. Сравнительный анализ клинических характеристик ХЕГБ.

Примечания: * - достоверные различия между группами ХМа и ХМба, $p < 0,05$;

** - достоверные различия между группами ХГБНа и ХГБНба, $p < 0,05$.

Показатель	АГБ	ХЕГБба
Лидский опросник зависимости	17,06±5**	5,9±4,23
Опросник Спилберга:		
Реактивная тревожность	38,8±14,4**	26,5±9,9
Личностная тревожность	45,43±11,8**	30,66±12,4
Степень снижения качества жизни	48,82±10,25**	26,04±13,19
Опросник Бека		
(уровень депрессии)	17,6±8,57**	9,7±10,43
НIT6 (индекс влияния головной боли)	63,73±10,2**	45,45±10,5
HALT(время, потерянное из-за головной боли, дни)	66,86±41,2**	20,75±20,5
Степень диссомнических расстройств	14,45±4,6**	7,79±4,15

Таблица 2. Нейропсихологические сопоставления АГБ и ХЕГБ.

Примечания: * - достоверные различия между группами АГБ и ХЕГБба, $p < 0,05$.

зус (избыточное употребление 2-х и более обезболивающих препаратов различных фармакологических групп) наблюдался у 31% обследованных.

Детальное изучение нейропсихологических показателей позволило выявить достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов, злоупотребляющих обезболивающими препаратами. Тяжесть хронического болевого синдрома и психоэмоциональных расстройств на фоне длительного избыточного приема анальгетиков приводили у пациентов с АГБ к выраженному снижению качества жизни и высокому уровню влияния ГБ на повседневную активность (данные индексов НIT-6 и HALT, достоверные отличия в сравнении с ХЕГБ, $p < 0,05$) (таблица 2).

В ходе сравнительного анализа клинических характеристик ХМа и ХГБНа установлены достоверные отличия по следующим показателям: количество потребляемых таблеток анальгетиков в сутки ($4,48 \pm 2,3$ vs $6,5 \pm 2,4$; $p = 0,02$); дебют головной боли ($17,8 \pm 9,8$ vs $32 \pm 13,7$ лет; $p = 0,04$); частота ГБ в месяц ($24,6 \pm 4,8$ vs $27,7 \pm 4,5$; $p = 0,01$); интенсивность ГБ ($8,2 \pm 1,5$ vs $6,6 \pm 1,7$ баллов по ВАШ; $p = 0,008$); интенсивность осмофобии ($6,1 \pm 1,3$ vs $1,3 \pm 0,7$ баллов по ВАШ; $p = 0,01$). Выявлено статистически значимое повышение уровня личностной тревоги у пациентов с ХМа в сравнении с группой ХГБНа ($45 \pm 10,2$ vs $39 \pm 2,1$ баллов; $p < 0,05$). Уровень депрессии, степень нарушения качества жизни и показатели времени нетрудоспособности были сопоставимы в исследуемых подгруппах.

Ретроспективный анализ изменений паттерна ГБ на фоне избыточного приема анальгетиков у пациентов с ХМа позволил выделить следующие основные клинические черты: присоединение ночных головных болей (90,5%), увеличение частоты и интенсивности мигренозных ГБ (57%), нарастание частоты, интенсивности, а также присоединение цефалгии по паттерну, напоминающему таковой при ГБН (28,6%).

Результаты изучения периода отмены абзусного препарата показали, что из 45 пациентов с АГБ одно-

моментная отмена (ОО) выполнена у 33 пациентов (27 ХМа и 6 ХГБНа), постепенная отмена (ПО) – у 12 наблюдаемых (3 ХМа и 9 ХГБНа). До периода отмены группы ОО и ПО достоверно отличались по следующим показателям: количество доз анальгетиков принимаемых в сутки ($4,2 \pm 2,8$ и $5,8 \pm 2,3$; $p = 0,031$), частоте ГБ ($24,2 \pm 6,2$ и $28,1 \pm 3,3$ дней ГБ в месяц, $p = 0,034$) и времени нетрудоспособности, связанной с головной болью ($62,77 \pm 12$ и $77,6 \pm 11$ баллов по индексу HALT, $p = 0,01$). При этом интенсивность ГБ, частота и выраженность сопутствующих симптомов, степень зависимости в исследуемых группах достоверно не отличались.

Период отмены протекал достоверно легче у пациентов с ОО в сравнении с ПО: частота ГБ ($3,2 \pm 1,4$ и $6,3 \pm 1,8$ дней ГБ за период наблюдения 10 суток, соответственно; $p = 0,01$), интенсивность ГБ ($3,5 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 1,7$ баллов по ВАШ, $p = 0,02$) (рисунок 2). Кроме того, в группе ОО отмечалась тенденция к снижению частоты и выраженности таких сопутствующих симптомов, как фото-, фоно- и осмофобия.

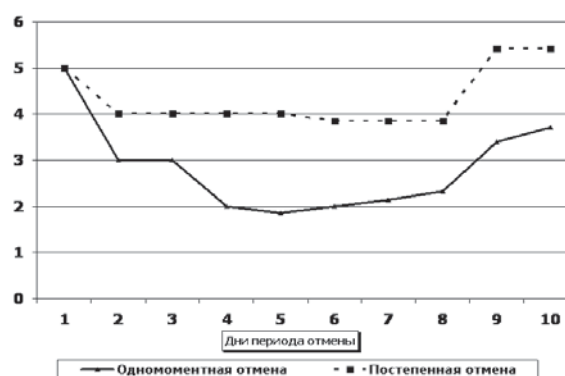


Рисунок 2. Анализ интенсивности головной боли периода отмены в зависимости от типа отмены абзусного препарата.

В большинстве случаев (67%) у пациентов с ХМа в течение периода отмены отмечалось сочетание приступов мигрени и фоновой ГБ, которая имела следу-

ющие характеристики: двусторонняя, распирающая, средней интенсивности ($4,5 \pm 1,2$ баллов по ВАШ), сопровождалась умеренной фоно-, фото- и осмофобией. 33% пациентов с ХМа испытывали только фоновую головную боль. В неврологическом статусе обращало внимание наличие тактильной аллодинии в зоне боли в межприступный период у 75% пациентов с ХМа. Период отмены у пациентов с АГБ характеризовался меньшей интенсивностью ГБ ($3,8 \pm 1,1$ и $6,3 \pm 1,7$ баллов по ВАШ, соответственно; $p=0,02$) и повышенной частотой ГБ ($5,1 \pm 1,2$ и $3,2 \pm 0,9$ дней ГБ за период наблюдения 10 суток, $p=0,03$) в сравнении с группой ХМа.

При анализе показателей ЗВП-ШП выявлено увеличение общей амплитуды N75/P100 у пациентов с АГБ ($7,12 \pm 1,1$ мкВ) и ХЕГБба ($7,48 \pm 1,0$ мкВ) в сравнении со здоровыми испытуемыми ($5,78 \pm 0,8$ мкВ, $p<0,05$) (таблица 3). Кроме того, установлено статистически значимое повышение общей амплитуды N75/P100 на 7-8 день периода отмены абзусного препарата (до отмены $7,12 \pm 1,1$ мкВ и во время отмены $9,54 \pm 1,3$ мкВ; $p=0,001$). Достоверное снижение габитуации отмечено только у пациентов с АГБ (-2,7%) в сравнении с ХЕГБба (-11,2%) и группой контроля (-12,5%). При этом значимых изменений дефицита габитуации до отмены (-2,7%) и на фоне отмены (-4,5%) абзусного препарата выявлено не было. Следует отметить, что ИГ у пациентов с ХЕГБба (-11,2%) не отличался от группы здоровых лиц (-12,5%).

	Общая амплитуда N75/P100 мкВ	Индекс габитуации %
АГБ до отмены	$7,12 \pm 1,1^*$	-2,7%**
на фоне отмены	$9,54 \pm 1,3\&$	-4,5%
ХЕГБба	$7,48 \pm 1,0^*$	-11,2%
Группа контроля	$5,78 \pm 0,8$	-12,5%

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей ЗВП-ШП.

Примечания: * - достоверные различия между группами АГБ, ХЕГБба и контролем, $p<0,05$; ** - достоверные различия между группами АГБ и контролем, $p<0,05$; & - достоверные различия между фоном и периодом отмены у пациентов с ХЕГБба, $p=0,001$.

Корреляционный анализ позволил установить достоверную положительную связь длительности злоупотребления анальгетиками с интенсивностью ГБ (+0,63) и уровнем зависимости (+0,55 по данным Лидского опросника). Статистически значимые прямые корреляционные отношения выявлены в группе АГБ между количеством потребляемых в день обезболивающих препаратов и следующими показателями: возраст пациента (+0,34), интенсивность ГБ (+0,37), уровень зависимости (+0,67). Феномен аллодинии у пациентов с АГБ имел положительную корреляционную связь с длительностью заболевания (+0,72).

Обсуждение

Полученные данные позволили уточнить клинико-психологические и нейрофизиологические отличия между АГБ и ХЕГБба, ХМа и ХГБна, а также выявить характеристики периода отмены абзусного препарата на фоне «детоксикационной» терапии в зависимости от типа отмены и формы первичной головной боли. Анализ показателей ЗВП-ШП показал изменения возбудимости коры головного у пациентов с АГБ, отличные не только от группы контроля, но и от ХЕГБба.

Согласно данным нашего исследования большинство пациентов с АГБ злоупотребляли комбинированными анальгетиками (88%), что является отличительной особенностью российской популяции и может быть связано с безрецептурной продажей и обширной рекламой этого класса препаратов в России [1,3]. При этом сочетанный «абзус» (избыточное употребление 2-х и более обезболивающих препаратов различных фармакологических групп) наблюдался у 31% обследованных.

По результатам зарубежных исследований 34,7% пациентов с ХЕГБ злоупотребляют простыми анальгетиками; 22,2% - производными эрготамин; 12,5% - опиоидами; 2,7% - триптанами; 27,8% - комбинированными препаратами, содержащими, в том числе, и барбитураты [5]. Опиоиды (преимущественно кодеин), барбитураты и кофеин наиболее часто встречаются в составе комбинированных анальгетиков для лечения острой головной боли и имеют наиболее выраженные психотропные эффекты [12]. Системный анализ, проведенный Dodick D. и Freitag F., показал, что комбинации опиоидов, эрготамин, барбитуратов и кофеина обладают «высоким риском» развития АГБ и приводят к развитию наиболее тяжелой формы заболевания [11].

В ходе данного исследования установлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов, злоупотребляющих обезболивающими препаратами. Тяжесть хронического болевого синдрома и психоэмоциональных расстройств на фоне длительного избыточного приема анальгетиков приводили у пациентов с АГБ к выраженному снижению качества жизни и высокому уровню влияния ГБ на повседневную активность. Полученные результаты можно интерпретировать с двух позиций. С одной стороны, коморбидные аддиктивные особенности личности пациентов на фоне частых ГБ могут быть основой злоупотребления препаратами, содержащими психоактивные субстанции (кодеин, фенотропил, кофеин). Анализ исследований психопатологических особенностей лиц с АГБ показал, что у значительной части пациентов отмечаются поведенческие паттерны, свойственные лекарственной зависимости. С другой стороны, длительный прием комбинированных анальгетиков является достоверным фактором хронификации первичных ГБ. При этом хронический болевой синдром приво-

дит к психоэмоциональным и личностным расстройствам, а также увеличивает употребление болеутоляющих средств с возможным формированием комбинированного «абзуса» с изменением паттерна ГБ [8,13,27,38].

Согласно полученным данным, на фоне избыточного приема анальгетиков у пациентов с ХМа отмечается: присоединение ночных головных болей (90,5%), увеличение частоты и интенсивности мигренозных ГБ (57%), нарастание частоты, интенсивности мигрени, а также присоединение цефалгии по паттерну, напоминающему ГБН (28,6%). Достоверное увеличение частоты встречаемости ночных ГБ и феномена аллодинии может указывать на значимую роль избыточного приема анальгетиков в формировании центральной сенситизации и хронификации ГБ. В настоящее время в патофизиологии АГБ обсуждаются персистирующие проноцицептивные изменения на фоне применения анальгетиков, которые проявляются в увеличении чувствительности к экзо- и эндогенным раздражителям. В экспериментальных исследованиях показано, что хроническое применение парацетамола увеличивает корковую возбудимость, что проявляется нарастанием частоты волн корковой распространяющейся депрессии (КРД) и экспрессии с-Fos в церебральной коре, а также приводит к потенцированию тригеминальной ноцицепции. Гипервозбудимость корковых и тригеминальных нейронов происходит одновременно с увеличением экспрессии рецепторов 5-HT_{2A} [25,35]. Эти данные подтверждают предыдущие результаты, которые показали увеличение плотности 5-HT_{2A} рецепторов в церебральной коре после хронического применения анальгетиков [33,34]. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что экспрессия этих рецепторов преобладает в орбитофронтальной, медиальной нижней фронтальной, первичной сенсо-моторной, задней цингулярной областях коры, что может указывать на формирование системы болевого поведения на фоне злоупотребления анальгетиками [21].

В рамках подтверждения данной концепции можно рассматривать полученные нами изменения показателей ЗВП-ШП у пациентов с АГБ. Увеличение общей амплитуды ответа N75/P100 с акцентом в период отмены препарата, а также дефицит габитуации в группе пациентов с АГБ указывает на повышение корковой возбудимости, вероятно, за счет снижения ингибирующих таламо-кортикальных и интракортикальных влияний. Следует отметить, что подобной динамики не отмечается в группе ХЕГБба, что позволяет сделать вывод о влиянии избыточного употребления анальгетиков на процессы корковой возбудимости. Кроме того, можно предположить снижение преактивационного уровня нейронов коры головного мозга в период отмены у пациентов с ХМа (достоверное увеличение амплитуды N75/P100), что может быть связано с дисфункцией серотонинергических

таламокортикальных проекций. При этом сочетание выраженных депрессивных расстройств и абзусного фактора может приводить к дефициту серотонинергических таламокортикальных влияний и снижению преактивационного порога нейронов коры головного мозга, что, вероятно, отражается в повышении амплитуды N75/P100 [25,26].

Согласно экспериментальным исследованиям, длительный прием анальгетиков приводит к повышению чувствительности коры к развитию КРД и активации центральных структур тригеминальной ноцицептивной системы. При этом весомую роль в формировании проноцицептивного статуса отводят кальцитонин ген-родственному пептиду (CGRP) и оксиду азота (NO) [24,25]. Обсуждается роль опосредованного нейтрофическим фактором мозга (BDNF) механизма активации CGRP и NO при хронических болевых синдромах. Однако, в настоящее время нет четкого объяснения, каким образом злоупотребление обезболивающими препаратами вызывает активацию CGRP, NO и экспрессию рецепторов 5-HT_{2A}. Возможно, эти изменения носят вторичный и неспецифический характер [35,36].

Анализ результатов периода отмены показал, что у четверти пациентов (26,6%) не удалось одномоментно отменить абзусный препарат. Все пациенты, которым была необходима постепенная отмена, злоупотребляли комбинированными анальгетиками, имели более высокую частоту ГБ, а также принимали достоверно большее количество доз анальгетиков в сутки. Течение периода отмены отличается в группах с мигренью и с ГБН (в группе с мигренью отмечается более низкая интенсивность ГБ), а также в группах с постепенной и одномоментной отменой препарата (одномоментная отмена протекает легче).

По данным литературы, на первой неделе отказа от злоупотребления анальгетиками отмечается усиление ГБ. Типичные симптомы периода отмены развиваются в течение 2-14 дней отмены и проявляются «головной болью отмены», тошнотой, рвотой, гипотонией, тахикардией, нарушениями сна и тревогой [22,30]. У пациентов могут выявляться симптомы нарушений в психической и эмоциональной сферах, а также признаки психической и физической зависимости. В ходе нашего исследования всем пациентам на фоне отмены абзусного препарата проводилась «детоксикационная» терапия. При использовании лечения в острый период отмены не наблюдалось увеличения частоты и интенсивности ГБ, отмечалась тенденция к снижению частоты и выраженности таких сопутствующих симптомов, как фото-, фоно-, осмофобия и тошнота. Полученные результаты убедительно доказывают эффективность использования «детоксикационной» терапии в острый период отмены и дают основания рекомендовать ее к практическому применению совместно с назначением профилактического лечения.

АГБ можно отнести к спектру заболеваний, кото-

рые проявляются лекарственной и психической зависимостью. При этом необходимо учитывать, что психическая зависимость не всегда имеет место при АГБ. Наличие хронического болевого синдрома, склонности к аддиктивному поведению, лекарственной зависимости требует длительного приема профилактической терапии, а также наблюдения за па-

циентами после проведения отмены препарата, которое должно включать в себя образовательные программы, мотивационную и поведенческую терапию. Важно помнить, что средства для купирования боли, содержащие психоактивные вещества (кодеин, фенотербитал, кофеин), не должны быть препаратами выбора для лечения пациентов с частыми ГБ.

Литература:

- Айзенберг И.В., Кацарава З. Хроническая абзусная головная боль. Российский журнал «Боль» №1(6), 2005, 57-65
- Куцемелов И. Б., Табеева Г. Р. Эпидемиология первичной головной боли (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). Журнал «Боль» – 2004. – 4(5). – С.25–31.
- Табеева Г.Р. Яхно Н.Н. Мигрень. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011 – С. 223-245.
- Табеева Г.Р., Азимов Ю.Э., Маргулис М.И. Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии. Российский медицинский журнал. 2010.-N 16.- С.981-985.
- Bigal ME, Rapaport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia. 2004; 24: 483-490.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. Headache. 2008; 48: 1157-1168.
- Bøe MG, Mygland Å, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache. A randomized, double-blind study. Neurology. 2007; 69: 26-31.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. Neurology 2001; 56: 350-354.
- Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. Neurology 2004; 62: 1338–1342.
- Diener HC, Limmroth V Medication-overused headache: a worldwide problem. Lancet Neurol. 2004; 3:475-483
- Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: Clinical implications. Headache. 2006; 46 (Suppl. 4): 202-211.
- Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. J Neurol. 1999; 246: 802-809.
- Ferrari A, Cicero AFG, Bertolini A, Leone S, Pasciullo G, Sternieri E. Need for analgesics/drugs of abuse: A comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ).
- Cephalalgia. 2005; 26: 187-193.
- Freitag F, Lake AL III, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. Headache. 2004; 44:342–360.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass S, Bussone G (2002) Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. Headache 2002; 42:483–490.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine patients with medication overuse: Treatment effects at 1 year follow-up. Headache 2004; 44:678–683
- Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. In-patient vs day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one year follow-up. Neurol sci. 2008; 29(Suppl. 1):S161–S163
- Headache Classification. Subcommittee of the International Headache Society. The International classification of headache disorders II Ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl. 1): 9-160.
- Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. Lancet 1991; 337:1442–1443.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology 2001; 57: 1694–1698.
- Kupers R, Frokjaer VG, Naert A, et al. A PET [18F] altanserin study of 5-HT_{2A} receptor binding in the human brain and responses to painful heat stimulation. Neuroimage. 2009; 44:1001-1007.
- Lake AE, Saper J, Madden S, Kreeger C. Comprehensive inpatient treatment for intractable migraine: a prospective long-term outcome study. Headache. 1993; 33:55–62
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002; 59: 1011-1014.
- Mackowiak M, Chocyk A, Sanak M, Czyrak A, Fijał K, Wedzony K. DOI, an agonist of 5-HT_{2A/2C} serotonin receptor, alters the expression of cyclooxygenase-2 in the rat parietal cortex. J Physiol Pharmacol. 2002; 53:395-407.
- Meng EL, Dodick D, Ossipov M., Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. Cephalalgia. 2011; 31(7):851-60.
- Mesharina M.I., Tabeeva G.R., Sergeev A.V., Osipova V.V. Visual evoked potentials during withdrawal period in patients with medication overuse headache. Abstract of 15th International Headache Congress. Berlin 2011.
- Monzon M, Lainez M Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. Cephalalgia 1998; 18:638–643.
- Pini LA, Bigarelli M, Vitale G, Sternieri E. Headaches associated with chronic use of analgesic: a therapeutic approach. Headache. 1996; 36:433–439.
- Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: Results from the frequent headache epidemiology study. Cephalalgia. 2010; 30(3): 321-8.
- Schneider P, Aull S, Baumgartner C. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: Five-year follow-up. Cephalalgia. 1996;16:481-485.
- Schwarz A, Farber U, Glaeske G. Daten zu Analgetikakonsum und Analgetikanephropathie in der Bundesrepublik. Öffentliches Gesundheitswesen 1985;47:298.
- Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-II)-revision of criteria for Medication-overuse headache. Cephalalgia. 2005;25: 460-465.
- Srikiatkachorn A, Suwattanasophon C, Ruanpattanasawee U, Phasuwan-Pujito P. 5-HT_{2A} receptor activation and nitric oxide synthesis: A possible mechanism determining migraine attacks. Headache. 2002; 42:566-574.
- Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system. A possible mechanism of analgesic abuse headache. Headache. 2000; 40:343-350.
- Supornsilpchai W., Supang M.G., Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. Headache 2010; 50:185-197.
- Thibault K, Van Steenwinckel J, Brisorgueil MJ, et al. Serotonin 5-HT_{2A} receptor involvement and Fos expression at the spinal level in vincristine induced neuropathy in the rat. Pain. 2008; 140: 305-322.

37. Trucco M; Meineri P; Ruiz L, Gionco M. Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010;50:989-997.
38. Kaji Y, Hirata K. Characteristics of Mood Disorders in Japanese Patients with Medication-Overuse Headache. *Inter Med.* 48: 981-986, 2009.
39. Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Medication overuse headache: Clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia.* 2007; 27:1219-1225.

HEADACHE ASSOCIATED WITH EXCESSIVE USAGE OF ANALGESICS: CLINICAL-PSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS, AND SPECIFICS OF THE PERIOD OF THE PERIOD OF DRUG WITHDRAWAL

Sergeev A.V., Meshcherina M.I., Tabeeva G.R.

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, SIC, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)

Abstract: according to epidemiological studies, in developed countries from 1 to 2% of the population suffering from headache associated with the abuse of analgesics. The lack of a structured understanding of the abuse headache pathogenesis, the difficulty of well-timed diagnostics and choice of effective treatment resulting of the relapse in 30-50% within 1-5 years. The aim of the study was to investigate the clinical and psycho-physiological characteristics of abuse headache and during the period of withdrawal abuse medication with "detoxification" therapy. According to the study, most patients with abuse headache abused combined analgesics (88%). We are observed a statistically-valid higher level of drug dependence, reactive and personal anxiety, depression and sleep disorders in patients with abuse headache. Development of drug withdrawal period was different in the groups with migraine and tension-type headache (lower intensity of headache was observed in the group with migraines), as well as in groups with one-stage and gradual drug withdrawal (headache course with one-stage withdrawal clinically was more easily). Increase in the overall amplitude response N75/P100, with an emphasis in the period of drug withdrawal and lack of habituation N75/P100 in patients with AGB were detected. This may indicate the increase in cortical excitability due to reducing the inhibitory thalamo-cortical and intracortical influences. Analysis of the results proves the effectiveness of the usage «detoxification» therapy in the acute phase of abuse drug withdrawal, and gives reason to recommend it to practical use in conjunction with the prescription of preventive treatment.

Key words: *abuse headache, headache, the period of drug withdrawal, drug dependency, cortical hyperexcitability, «detoxification» therapy*