

Д.А. Искра

## Современные представления о головной боли, вызванной применением лекарственных средств

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматриваются современные представления об этиопатогенезе головной боли, вызванной применением лекарственных средств, приводится существующая классификация этой цефалгии, освещается алгоритм её диагностики и лечения. Установлено, что головную боль вызывает большое количество фармакологических препаратов, в том числе средства, избыточно используемые для купирования цефалгии. Под избыточностью применения лекарственного средства понимают не только чрезмерную частоту его приема, но и регулярность нарушений режима дозирования. Чаще всего лекарственная головная боль наблюдается у пациентов, принимающих комбинированные анальгетики, а самые короткие сроки ее возникновения отмечены при избыточном приеме триптанов. В основе патогенеза головной боли, вызванной применением лекарственных средств, лежат как структурно-функциональные, так и психопатологические нарушения. Описан основной метод лечения цефалгии – отмена «виновного» препарата или препаратов. Приведены показания к стационарному лечению головной боли, вызванной применением лекарственных средств. Установлено, что в течение ближайших 4–6 лет у 40–60% пациентов наблюдаются рецидивы заболевания, приведен алгоритм профилактики повторного возникновения цефалгии. Понимание этиопатогенеза головных болей, вызванных применением лекарственных средств, их своевременная диагностика позволит существенно улучшить результаты лечения этих цефалгий, значительно снижающих качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов, головная боль, связанная с употреблением или воздействием веществ, головная боль, связанная с различными веществами или их отменой, абузусная головная боль, рикошетная головная боль, лекарственная головная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные анальгетики, триптаны, эрготы.

Головная боль (ГБ), вызванная применением лекарственных средств (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – G44.4) – это вторичная цефалгия, связанная с нежелательными (побочными) эффектами препаратов различных фармакологических групп, принимаемых в терапевтических дозах, или с избыточным приемом медикаментов по поводу ГБ [10].

Цефалгия, связанная с избыточным приемом лекарственных средств, является самой распространенной формой вторичных ГБ. Частота ее встречаемости от 1,5 до 6% в общей популяции населения. Эта краниалгия составляет не менее 10% всех ГБ и примерно половину случаев их хронических форм [5, 11, 15, 18].

В 3-й редакции Международной классификации головных болей 2013 г. (МКГБ-3) ГБ, вызванная применением лекарственных средств, описана в части 2 «Вторичные головные боли» в разделе (главе) 8 «Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой» [10].

Выделено два типа этой цефалгии:

- 1) ГБ, связанная с употреблением или воздействием веществ;
- 2) ГБ при избыточном применении лекарственных препаратов (ГБЛП).

К ГБ, связанной с употреблением или воздействием веществ, относятся те цефалгии, появление которых связано с побочными действиями лекарственных

средств из различных фармакологических групп, применяемых пациентами не по поводу ГБ [3, 4, 12–14, 17]. Перечень этих препаратов достаточно широк и постоянно увеличивается. Сюда относятся: доноры оксида азота (нитроглицерин, амилнитрат, нитропруссид натрия и др.); ингибиторы фосфодиэстеразы (силденафил, дипиридамол); гистамина дигидрохлорид; гормональные препараты, назначаемые в рамках заместительной терапии или контрацепции; атропин; производные наперстянки; дисульфирам; гидралазин; имипрамин; никотин; нифедипин; нимодипин. Некоторые лекарственные средства провоцируют ГБ не сразу, а только при длительном употреблении: анаболические стероиды, амиодарон, карбонат лития, налидиксовая кислота, гормоны щитовидной железы, тетрациклин, моноциклин (таблица).

Наиболее важным по причине чрезвычайной распространенности считается ГБЛП. Ранее в медицинской литературе эта цефалгия описывалась под названиями: «рикошетная» головная боль, лекарственная или лекарственно-индуцированная головная боль, абузусная головная боль, головная боль от злоупотребления медикаментами [10, 15, 18]. Описаны подтипы этой цефалгии в зависимости от избыточности применения эрготамина; триптанов; простых анальгетиков (парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, других нестероидных противовоспалительных препаратов); комбинированных анальгетиков; других лекарствен-

Таблица

**Лекарственные препараты, которые могут вызывать ГБ или усиливать существующую цефалгию**

Аджемалин	Морфин и его дериваты
Амантадин	Налидиксовая кислота
Антагонисты кальция	Нестероидные
Антигистаминные препараты	противовоспалительные
Ацетазоламид	препараты
Барбитураты	Нитраты
Бета-интерферон	Нитрофурантоин
Бромкриптин	Нифедипин
Витамин А	Октреотид
Гестагены	Омепразол
Гликозиды	Ондансетрон
Гризеофульвин	Пароксетин
Гуанетидин	Пентоксифиллин
Дигидралазин	Пергексиллин
Дигидроэрготамин	Примидон
Диданозин	Простациклины
Дизопирамид	Ранитидин
Дипиридамол	Рифампицин
Дисульфирам	Силденафил
Изониазид	Теофиллин и его дериваты
Иммуноглобулины	Тиамазол
Интерфероны	Триметоприм + Сульфаме-
Карбимазол	токсазол
Клофибрат	Триптаны
Кодеин	Хинидин
Кофеин	Циметидин
Мепробамат	Эрготамин
Метаквалон	Эстрогены
Метронидазол	Этофибрат

ных препаратов; лекарственных препаратов нескольких классов без избыточного применения какого-либо из них; неverified избыточного применения лекарственных препаратов нескольких классов [10]. Данное подразделение является описательным и основано на выделении специфических клинических характеристик цефалгии при избыточном использовании какого-либо определенного лекарственного средства или комбинаций препаратов.

ГБ является достаточно частым нежелательным эффектом применения многих лекарственных средств. В тех ситуациях, когда цефалгия связана с побочными действиями принимаемых препаратов, она самостоятельно купируется в течение 1–72 часов после прекращения их приема. Этот тип ГБ может возникать немедленно (в течение 1–2 часов) или отсроченно (2–12, обычно 5–6 часов после приема). В некоторых случаях, например, при хроническом применении нитратов, их повторные использования могут больше не вызывать цефалгию. И наоборот, ряд препаратов начинает провоцировать ГБ только после их длительного применения [12–15, 17].

Рассматривая этиологию ГБЛП, важно понимать, что под избыточностью применения лекарственного средства понимают не только чрезмерную частоту его приема, но и регулярность. Применение препарата с повторяемой периодичностью 3–4 раза в неделю, что составляет не менее 15 дней в месяц, гораздо чаще приводит к развитию цефалгии, чем чередование периодов частого использования с относительно продолжительными периодами без лечения [6, 15, 16].

Знание того, какие лекарственные препараты в терапевтических концентрациях или в избыточных дозировках способны вызывать ГБ, крайне важно. Но факт применения медикаментов не может считаться однозначной причиной развития цефалгии. Всегда существует вероятность другого ее происхождения. Например, при системных заболеваниях, одним из симптомов которых является ГБ, пациенты должны длительно принимать стероидные препараты, которые в свою очередь при таком применении способны сами вызывать цефалгию [17].

Чаще всего ГБЛП развивается у пациентов, страдающих мигренью или головной болью напряжения (ГБН), существенно реже она появляется на фоне исходно существующей хронической пучковой (кластерной) головной боли или новой ежедневной (изначально) персистирующей головной боли [1, 2]. Доказано, что длительный прием анальгетиков по поводу других заболеваний у пациентов без ГБ не вызывает у них появление этой формы цефалгии. Риск возникновения ГБЛП возрастает при утяжелении исходной первичной цефалгии, он напрямую зависит от вида, дозы и кратности приема используемых препаратов, существенно повышается при их комбинированном применении [11, 15, 18].

Дополнительным фактором риска развития ГБЛП считается низкий социально-экономический статус пациентов, сопряженный с малой доступностью использования адекватной медицинской помощи. Также отмечено, что колебания настроения и использование психоактивных веществ способствуют развитию этой формы цефалгии [7].

Механизмы развития ГБ, связанной с побочными действиями лекарственных препаратов, имеют как различия, так и ряд сходных черт. Например, доноры оксида азота повышают его концентрацию в эндотелии церебральных сосудов, что стимулирует его высвобождение. При взаимодействии с пресинаптическими терминалями болевых афферентов оксид азота усиливает выброс из них глутамата и нейрокининов, что активирует ноцицептивные нейроны тригемино-цервикального комплекса и центральных модулирующих систем. В то же время высвобождение оксида азота из эндотелия сосудов и запуск этих же нейротрансмиссивных механизмов могут быть также обусловлены активацией соответствующих синтаз после назначения гистамина или эстрогенов [13, 14, 17].

Ингибиторы фосфодиэстеразы повышают уровни циклических аденозин- и гуанозинмонофосфатов, предотвращая их расщепление. При этом по эффекту церебральной вазодилатации эти препараты очень напоминают нитраты [12]. Помимо нейрогенной церебральной вазодилатации описаны и другие механизмы развития ГБ, особенно актуальные при длительном приеме различных лекарственных средств, – вазоконстрикция церебральных сосудов на фоне повышения артериального давления, внутрисердечная гипертензия [6, 15].

Патогенез ГБЛП до конца не изучен. Выделяют структурно-функциональные и психопатологические нарушения. Описана перестройка ноцицептивного рецепторного аппарата нейронов тройничного ганглия и дорзального ядра шва ствола головного мозга, проноцицептивных рецепторов тромбоцитов, нарушения обмена серотонина, снижение уровня каннабиодов, гипометаболизм глюкозы в орбифронтальной коре [1, 2, 7, 18]. Выявленные изменения пока не позволяют сформировать целостную картину структурно-функциональных превращений в патогенезе ГБЛП.

Психопатогенные механизмы цефалгии обусловлены боязнью пациента потерять работу или неадекватно проявить себя в каком-либо значимом социальном событии (уход за ребенком, родителями и т.п.), страхом появления ГБ, опытом ухудшения при отмене препаратов [7]. Большое значение имеет вид избыточно применяемого лекарственного средства. Ко многим препаратам, например, барбитуратам, кодеину, кофеину, мепробамату, развивается очень быстрое привыкание. В большинстве случаев это связано с их побочными психотропными эффектами: седацией или легкой эйфорией. Риск развития быстрого привыкания существенно повышается при приеме комбинированных препаратов или при назначении медикаментозной терапии пациентам с длительным предварительным применением лекарственных средств какой-либо другой фармакологической группы. Отмечено, что ГБЛП при избыточном приеме триптанов возникает раньше, чем при нерациональном применении эрготов или нестероидных противовоспалительных препаратов. У женщин ГБЛП встречается примерно в 3,5 раза чаще, чем у мужчин [6, 11, 14, 15].

По своим клиническим характеристикам ГБ, связанные с различными веществами или их отменой, чаще всего напоминают мигрень или ГБН, их миксты, реже другие формы цефалгий [5, 11, 18]. Клиническими критериями постановки диагноза являются [10]:

1. Использование лекарственного средства, способного вызвать ГБ.
2. Доказательства причинной связи демонстрируют два из следующих признаков:
  - ГБ появилась во временной связи с использованием лекарственного препарата;
  - ГБ значительно улучшилась или разрешилась после прекращения приема лекарственного препарата;
  - ГБ имеет характеристики, типичные для использования данного лекарственного препарата;
  - Существуют другие доказательства причинно-следственной связи.

Дополнительными диагностическими критериями ГБЛП являются:

А. Возникновение ГБ 15 и более дней в месяц у пациента с исходно существующей цефалгией.

В. Регулярное избыточное применение в течение более 3 месяцев одного или нескольких лекарственных средств, которые используются для купирования острых приступов ГБ и/или ее симптоматического лечения.

Для эрготов, триптанов, комбинированных анальгетиков избыточным считается применение в течение не менее 10 дней в месяц. Для простых анальгетиков – не менее 15 дней в месяц. В случаях любых комбинаций всех перечисленных классов препаратов, а также при использовании лекарственных средств, не вошедших в перечисленный список, избыточным считается применение не менее 10 дней в месяц [10].

Не менее 40% пациентов с верифицированным диагнозом ГБЛП избыточно принимают комбинированные анальгетики, примерно в 30% случаев определяется некорректный прием простых анальгетиков, у 20% больных – триптанов, а у 4% – эрготов. В последние годы отмечается тенденция к изменению профиля лекарственных средств, вызывающих этот тип ГБ. Снижается число цефалгий, вызванных эрготами и комбинированными анальгетиками, при этом увеличивается количество пациентов с ГБ, связанной с избыточным приемом триптанов, простых анальгетиков и комбинаций препаратов различных фармакологических групп [15].

Формирование ГБ при избыточном приеме триптанов происходит достаточно быстро, в среднем за 1,7 года (при относительно низкой частоте приема – 18 разовых доз в месяц), эрготами – за 2,7 года (около 37 приемов в месяц), а анальгетиками – за 4,8 года (примерно 114 разовых доз в месяц). У пациентов с исходной мигренью триптан-индуцированные ГБ, как правило, мигренеподобные, в отличие от абзуса, вызванного избыточным приемом эрготов или простых анальгетиков, когда цефалгии могут напоминать ГБН [15, 18].

Когда ГБ возникает у пациента впервые, в тесной временной связи с началом приема лекарственного средства, способного вызвать цефалгию, диагноз не вызывает сомнений. Подобный диагностический алгоритм используется и в тех случаях, когда у пациента исходно существует первичная ГБ и она начинает трансформироваться в хроническую, или наблюдается ее выраженное ухудшение (увеличение частоты и/или тяжести болевых атак в два или более раз), или появляется новая форма цефалгии. Однако в этой ситуации выявление тесной причинно-временной связи между описанными изменениями клинических характеристик цефалгии и приемом препаратов может вызывать некоторые сложности, особенно в диагностике ГБЛП [5, 11].

Конечно, если первичная эпизодическая ГБ медленно трансформировалась в хроническую форму, а на фоне избыточного использования медикаментозных препаратов эта трансформация ускорилась, можно заподозрить ГБЛП. Однако резкое увеличение потребления лекарств может быть вызвано и спонтанным увеличением частоты приступов ГБ на фоне стресса, диссомний, депрессии и т. д. Поэтому при любом изменении характеристик существующей цефалгии следует исключить их органическую природу, для чего проводится комплексное клинко-инструментальное обследование. В рамках применяемого

диагностического алгоритма следует использовать специальные опросники и шкалы, в частности – шкалу степени тяжести зависимости [8].

В сложных клинических случаях диагноз подтверждается ретроспективно. Пациентам отменяют «виновный» препарат или препараты. Подобная одномоментная отмена, как правило, приводит к облегчению ГБЛП примерно через два месяца [9].

Терапия ГБ, связанных с побочными действиями лекарственных средств, не представляет существенных сложностей и сводится к отмене «виновного» препарата. В тех ситуациях, когда лекарственное средство является обязательным в терапии коморбидной патологии, осуществляется его замена на аналоги той же или другой фармакологической группы [12–14, 17].

Основным способом лечения ГБЛП является одномоментная отмена некорректно используемого препарата. Обязательно следует убедить пациента, что именно это лекарственное средство является причиной цефалгии, а его отмена приведет к положительному результату. В первые 2–10 дней (в среднем 3,5 дня) после отмены «виновного» лекарственного средства достаточно часто наступает ухудшение состояния пациента, о чем он должен быть предупрежден. В этот период помимо усиления ГБ могут наблюдаться другие типичные симптомы абстиненции: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения сна, беспокойство, тревожность. При выраженных абстинентных проявлениях пациент может временно утратить трудоспособность, иногда требуется его госпитализация. К стационарному лечению также прибегают, если ГБЛП длится более 5 лет или когда помимо избыточного приема препаратов для купирования цефалгии использовались транквилизаторы, барбитураты, опиоиды, или в тех случаях, когда пациент имеет сопутствующую выраженную тревогу или депрессию [9].

В условиях стационара проводят короткие (7–10 дней) курсы дезинтоксикационной терапии, включающие в себя внутривенные вливания физиологического раствора, глюкокортикоидов (дексаметазон 4–5 мг), сернокислой магнезии (10 мл 25% раствора). При необходимости в вечерние часы используются антидепрессанты или транквилизаторы. За 4 недели до отмены лекарственного средства назначается профилактическое лечение: при мигрени – неселективные блокаторы или противоэпилептические препараты, при головной боли напряжения – антидепрессанты. Для купирования приступов цефалгии подбирается альтернативное обезболивающее средство из других фармакологических групп. Ориентировочный срок наступления стойкого улучшения – примерно через два месяца после отказа от приема «виновного» препарата [9, 15, 18].

Пациенты, страдающие ГБЛП, требуют динамического наблюдения для оценки эффективности терапии и эмоциональной поддержки. Осуществляются повторные консультации с периодичностью в две-три недели в течение двух месяцев. В этот период

времени пациенту предлагается вести дневник ГБ. В последующем больной предупреждается о высокой частоте рецидивирования заболевания, в связи с чем рекомендуется максимально отсрочить прием «виновного» препарата. Он назначается только в случае крайней необходимости, не ранее, чем через два месяца после отмены и кратностью приема – не более 2 раз в неделю. Через 2 месяца у большинства пациентов, страдающих ГБЛП, наблюдается значительное улучшение в виде уменьшения частоты и выраженности ГБ. Однако в течение ближайших 4–6 лет в 40–60% случаев наблюдаются рецидивы заболевания [9, 16, 18].

Понимание этиопатогенеза головных болей, вызванных применением лекарственных средств, их своевременная диагностика позволит существенно улучшить результаты лечения этих цефалгий, значительно снижающих качество жизни пациентов.

### Литература

- Искра, Д.А. Транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры при головных болях напряжения / Д.А. Искра, Д.Н. Фрунза, Т.В. Бодрова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2. – С. 79–83.
- Искра, Д.А. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения / Д.А. Искра, Д.Н. Фрунза // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 3. – С. 34–38.
- Литвиненко, И.В. Клинические особенности формирования и возможности терапии посттравматических когнитивных расстройств / И.В. Литвиненко [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 60–66.
- Одинак, М.М. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом / М.М. Одинак [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 12–17.
- Aaseth, K. 3-years-follow-up of secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache / K. Aaseth [et al.] // Eur. J. Pain – 2011. – Vol. 15. – P. 186–192.
- Fritsche, G. Prevention of medication overuse in patients with migraine / G. Fritsche [et al.] // Pain – 2010. – Vol. 151. – P. 404–413.
- Fuh, J.L. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? / J.L. Fuh [et al.] // Pain – 2005. – Vol. 119. – P. 49–55.
- Grande, R.B. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache / R.B. Grande [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2009. – Vol. 80. – P. 784–789.
- Grande, R.B. Reduction of medication-overuse headache after modified brief intervention. The Akershus study on chronic headache / R.B. Grande [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 129–137.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 629–808.
- Katsarava, Z. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs / Z. Katsarava [et al.] // Neurology – 2001. – Vol. 57. – P. 1694–1698.
- Kruuse, C. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral blood flow or blood velocity, but nevertheless induces headache in healthy subjects / C. Kruuse [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2002. – Vol. 22. – P. 1124–1131.
- Kruuse, C. Dipyridamole dilates large cerebral arteries concomitant to headache induction in healthy subjects / C.

- Kruuse [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2000. – Vol. 20. – P. 1372–1379.
14. Leone, M. The serotonergic agent M-chlorophenylpiperazine induced migraine attacks: a controlled study / M. Leone [et al.] // Neurology – 2000. – Vol. 55. – P. 136–139.
15. Limmroth, V. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs / V. Limmroth [et al.] // Neurology – 2002. – Vol. 59. – P. 1011–1014.
16. Lundqvist, C. The severity of dependence scale predicts prognosis of medication overuse headache. The Akershus study of chronic headache / C. Lundqvist [et al.] // Pain – 2012. – Vol. 153. – P. 682–686.
17. Nappi, R.E. Course of primary headaches during hormone replacement therapy / R.E. Nappi [et al.] // Maturitas – 2001. – Vol. 38. – P. 157–163.
18. Rapoport, A.M. Transformed and medication overuse in a tertiary headache. Clinical characteristics and treatment outcomes / A.M. Rapoport, F.D. Sheftell // Cephalalgia – 2004. – Vol. 24. – P. 483–490.

---

D.A. Iskra

### Modern understanding of headache attributed to use of drugs

**Abstract.** *The modern understanding of etiopathogenesis of medication-overuse headaches is considered, the current classification of this cephalalgia is given and the algorithm of its diagnosis and treatment is described. It was found that the headache is caused by a large number of pharmacological agents, including drugs which are used excessively to relieve cephalalgia. The excessive use of a drug means not only the increased frequency of intake, but also regular violations of dosage schedule. Most frequently drug-induced headache is observed in patients taking combination analgesics, and the shortest time before the onset was noted when triptans were taken excessively. Medication-overuse headache pathogenesis is based on both structural and functional, and psychopathological disorders. The main method of treatment of cephalalgia is described, which is to discontinue the «guilty» drug or drugs. Indications for hospital treatment of medication-overuse headache are listed. It was found that within the next 4–6 years, 40–60% of patients have recurrences of the disease. The algorithm for preventing cephalalgia recurrence is outlined. Understanding of the etiopathogenesis of the headaches caused by the use of drugs, their timely diagnosis will significantly improve the treatment of these cephalalgia which significantly reduce patients' quality of life.*

**Key words:** *medication-overuse headache, headache attributed to use of or exposure to a substance, headache attributed to a substance or its withdrawal, drug abuse headache, rebound headache, drug-induced headache, non-steroidal anti-inflammatory drugs, combination-analgesics, triptans, ergots.*

Контактный телефон: +7-921-935-02-73; e-mail: iskradm@mail.ru