

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180

УДК — 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: FEKKPE

**Н.Л. Старикова**ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет  
им. ак. Е.А. Вагнера МЗ РФ, Пермь, Россия

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ)

**N.L. Starikova**

The Neurology Department of E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

## Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice)

### Резюме

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) является распространенной вторичной цефалгией, развивающейся у пациентов с частыми и хроническими головными болями при злоупотреблении анальгетическими препаратами и приводящей к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Терапия ЛИГБ требует высокой степени комплаентности в отношениях врач-пациент и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Поэтому важной задачей является профилактика излишне частого применения симптоматических средств для купирования головной боли. В обзоре представлены современные данные о ЛИГБ, ее лечении и профилактике.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированная головная боль; анальгетические препараты; лечение; профилактика

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.01.2023 г.

Принята к публикации 10.04.2023 г.

**Для цитирования:** Старикова Н.Л. ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 175-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180. EDN: FEKKPE

### Abstract

Medication-overuse headache (MOH) is a highly prevalent secondary headache, developing in patients with frequent and chronic cephalalgias due to excessive use of "acute" medications for headache, and significantly affecting patients' quality of life. Treatment of MOH demands high compliance physician-patient, and the result is satisfactory not in all cases. For this reason, the prophylaxis of overuse of symptomatic medications for headaches is important. The review presents contemporary data on MOH, its treatment and prophylaxis.

**Key words:** medication-overuse headache, analgesic medications, treatment, prophylaxis

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.01.2023

Accepted for publication on 10.04.2023

**For citation:** Starikova N.L. Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 175-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180. EDN: FEKKPE

fMRI — функциональная МРТ, ГБ — головная боль, ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль

\*Контакты: Наталья Леонидовна Старикова, e-mail: nlsta@mail.ru

\*Contacts: Natalia L. Starikova, e-mail: nlsta@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

## Введение

Доступность лекарственных препаратов для симптоматического лечения болевых синдромов привела к распространению бесконтрольного употребления их пациентами с болью различной локализации. Учитывая высокую частоту головных болей в популяции (все виды головных болей — 47 %, мигрень — до 11 — 20 %, головная боль напряжения — около 42 % [1, 2]), значительное их влияние на повседневную жизнь пациентов, а также эмоционально-личностные особенности лиц, страдающих первичными цефалгиями, проблема лекарственно-индуцированной («абузусной») головной боли (ЛИГБ) приобретает всё большую актуальность. Частое бесконтрольное употребление пациентами симптоматических средств для терапии головной боли (ГБ) приводит к учащению цефалгических эпизодов, снижению эффективности симптоматических противоболевых препаратов и трансформации эпизодической головной боли в хроническую.

В Международной Классификации головных болей третьего пересмотра [3] лекарственно-индуцированной головной боли посвящен раздел 8.2.

## Диагностические критерии ЛИГБ [3]:

А. Наличие хронической головной боли на протяжении 15 и более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей головной болью;

В. Регулярное злоупотребление одним или более анальгетическим препаратом для симптоматического лечения головной боли в течение более трех месяцев;

С. Головная боль не может быть объяснена другим диагнозом Международной классификации.

Под злоупотреблением понимается прием препаратов анальгетического действия на протяжении 10 (триптаны, препараты эрготамина, комбинированные анальгетики) или 15 (простые анальгетики и НПВС) дней в месяц, в зависимости от препарата.

ЛИГБ классифицируется по принципу злоупотребления конкретными противобольными препаратами и может развиваться при частом приеме любого из них — эрготамина, триптанов, неопиоидных анальгетиков, парацетамола (ацетаминофена), нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе аспирина), комбинированных анальгетиков. Особый интерес представляет подраздел Классификации 8.2.6, посвященный злоупотреблению несколькими классами препаратов без злоупотребления каждым из них. Речь идет о часто встречающемся в клинической практике чередовании пациентом нескольких препаратов.

При этом, учитывая развитие ЛИГБ у пациента с предсуществовавшей головной болью, пациенту устанавливаются оба клинических диагноза — первичной цефалгии и ЛИГБ.

## Эпидемиология

Распространенность лекарственно-индуцированной головной боли в популяции оценивается как 1-7 % [4, 5],

с преобладанием среди пациентов лиц женского пола с соотношением 4:1 [6]. Однако среди пациентов с головными болями, в особенности с хронической мигренью, распространенность ЛИГБ намного выше [5].

По результатам международных исследований ЛИГБ считается глобальной проблемой, нарушающей повседневную жизнь около 60 миллионов пациентов, а социально-экономические последствия ЛИГБ (нетрудоспособность, лекарственная терапия, медицинская помощь) оцениваются в три раза выше, чем таковые при мигрени [7]. Следует заметить, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень входит в топ-10 заболеваний, негативно влияющих на жизнь пациентов.

## Этиология

ЛИГБ обычно развивается в результате прогрессирования частой эпизодической или хронической головной боли. Основной причиной ЛИГБ считается хроническая мигрень, приводящая к частому приему симптоматических противоболевых средств, в том числе триптанов и комбинированных анальгетиков, однако к возникновению ЛИГБ могут привести и другие варианты частых и хронических цефалгий (головная боль напряжения, головные боли при сосудистых заболеваниях и др.).

В 2020 году Salhofer-Polanyi S, et al. опубликовали результаты ретроспективного, за 32 года, анализа препаратов, которыми злоупотребляли 787 пациентов специализированного цефалгологического центра, страдавших ЛИГБ. В 2004-2015 гг. пациенты наиболее часто пользовались простыми анальгетиками (54,4 %) и комбинированными анальгетиками (33,5 %), реже триптанами (31,9 %) и препаратами эрготамина (8,2 %). Вместе с тем у 53 % пациентов диагностировано злоупотребление двумя или более классами препаратов [8]. Изучается также и риск развития ЛИГБ при приеме новых классов препаратов для купирования приступа мигрени — дитанов (не зарегистрированы в России) [9].

Следует отметить, что структура этого списка препаратов постепенно менялась: сократилось применение препаратов эрготамина, возросло количество пациентов, злоупотребляющих триптанами (в том числе, в России, благодаря появлению более дешевых отечественных препаратов-дженериков), а также злоупотребляющих несколькими классами препаратов.

НПВС и парацетамол считаются препаратами с меньшим риском развития ЛИГБ, в то время как триптаны приводят к развитию ЛИГБ быстро. Однако головная боль, связанная со злоупотреблением триптанами, быстрее, с более коротким периодом «головных болей отмены», отвечает на терапию [8, 10, 11].

Патогенез ЛИГБ до настоящего времени остается не вполне ясным. Предполагается роль генетических факторов, в частности, полиморфизмов генов дофаминергической системы (DRD4, DRD2, COMT, SLC6A3), а также генов, ассоциированных с механизмами аддитивных состояний [12]. Однако количество участников исследований и качество полученных доказательств не позволили сделать однозначных выводов при метаанализе [12].

Считается, что развитию частого и чрезмерного приема препаратов способствуют эмоциональные и личностные факторы, в числе которых [13]:

1. Желание пациента уменьшить боль и продолжать осуществлять повседневную активность;
2. Страх/тревога в отношении возникновения боли;
3. Наличие «головной боли отмены»;
4. Коморбидные депрессия и тревога;
5. Наличие/склонность к наличию аддитивных состояний.

В результате пациенты начинают принимать анальгетические препараты не только в самом начале возникновения головной боли, но и «впрок», с мифической «профилактической» целью.

Патофизиология ЛИГБ неясна. Возможно, анальгетические препараты создают основу для ЛИГБ, взаимодействуя с нейротрансмиссерными системами [5]. Предполагается, что избыточный прием препаратов, купирующих приступ головной боли, приводит к дисрегуляции нисходящего ингибирующего контроля ноцицепции [14,15], нарушению функциональных связей головного мозга с образованием патологических нейрональных сетей и изменением обработки ноцицептивной информации [16], снижению болевого порога, повышению экспрессии рецепторов серотонина 5HT<sub>2a</sub> в коре головного мозга и тригеминальном ганглии [11].

Ведущая роль в развитии хронических болевых синдромов принадлежит феномену центральной сенситизации, под которым понимается долговременное (но обратимое) повышение возбудимости нейронов центральных ноцицептивных структур в результате повторной ноцицептивной стимуляции. Среди механизмов этого феномена описаны дисбаланс между возбуждающими и тормозными нейротрансмиссерами, нейрональная и синаптическая пластичность и, как результат последних исследований, нарушение взаимоотношений глия-нейрон [15]. К синдромам центральной сенситизации могут быть отнесены и хронические цефалгии (хроническая мигрень, хроническая головная боль напряжения и ЛИГБ) [17]. Клиническим маркером центральной сенситизации считается наличие кожной аллодинии (болезненности кожи при воздействии неболевых раздражителей), которая выявляется у 50-80 % пациентов с мигренью и считается предиктором хронификации [11].

Поскольку не у всех пациентов, «злоупотребляющих» анальгетическими препаратами в соответствии с определением Международной классификации, развивается ЛИГБ, первостепенной задачей дальнейших исследований считается разработка маркера (биохимического либо нейровизуализационного), который позволил бы выявить пациентов с «истинной» или потенциальной ЛИГБ [18]. В частности, морфометрические исследования показали, что у пациентов с ЛИГБ, по сравнению с здоровыми субъектами, увеличен объем серого вещества головного мозга в вентральной части стриатума (зона, вовлеченная в поведенческие процессы вознаграждения и аддикции) [19] и уменьшен в области орбитофронтальной коры (часть мезокортиколимбической системы, также вовлеченная в аддитивное

поведение) [20]. Функциональная МРТ (fMRI) выявила повышенную нейрональную активность в таламусе [21]. При магнитно-резонансной спектроскопии Niddam et al. обнаружили изменения нескольких маркеров (N-ацетил-аспартат, мио-инозитол) у пациентов с ЛИГБ и сделали вывод о возможной их причастности к развитию заболевания [22].

К сожалению, в настоящее время ни структурные, ни биохимические маркеры не имеют клинического применения.

## Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ:

До настоящего времени по-прежнему не ясно, почему ЛИГБ развивается у одних пациентов с первичными цефалгиями и не развивается у других. Viana M, et al. [23] сообщили о результатах обследования 318 пациентов, длительно (более 10 лет) страдавших мигренью. Из них ЛИГБ выявлена у половины (162 пациента); при этом средняя длительность мигрени в группах с ЛИГБ и без нее не различалась. Среди факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, описаны как вполне ожидаемые (низкая физическая активность, депрессия в анамнезе, инсомния, черепно-мозговая травма), так и некоторые неожиданные, например, семейное положение (ЛИГБ встречалась чаще у проживающих в браке и разведенных, чем у одиноких пациентов) и более молодой возраст начала мигрени. В этом исследовании не обнаружено корреляций ЛИГБ с полом пациента, индексом массы тела, кофе, алкоголем и курением [23]. Также в качестве риск-фактора упоминаются низкий уровень образования и наличие хронических гастроинтестинальных жалоб.

Наиболее значимым риск-фактором ЛИГБ считается частота эпизодов первичной головной боли [24]. В связи с этим спорным остается вопрос: является ли частый прием анальгетических препаратов причиной хронизации головной боли, либо ее следствием [18, 23]? Тем не менее, доказанно эффективным методом лечения ЛИГБ является отмена «виновных» препаратов анальгетического действия, что подтверждает их роль в патогенезе заболевания.

В то же время в литературе широко обсуждается роль депрессии и тревоги в развитии хронических цефалгий и, в частности, ЛИГБ [13, 25]. По данным мультицентрового исследования COMOESTAS, высокие уровни тревоги выявлены у 57,7 %, а депрессии — у 40 % из 492 пациентов с ЛИГБ [26], но при этом не было выявлено ассоциации между наличием тревоги/депрессии и количеством дней с головной болью. По данным Park H-K et al. [27], депрессия выявлена у 83 % из 229 пациентов с ЛИГБ, тревога — у 62 %.

ЛИГБ рассматривается как биоповеденческое расстройство, в развитии которого важную роль играют личностные факторы и поведенческие паттерны пациентов [28, 29]. Отмечено, что до 50 % пациентов с ЛИГБ демонстрируют зависимое поведение, снижение или потерю контроля за применением противоболевых препаратов [5], что позволяет говорить о «ритуализированном» приеме анальгетиков [11].

## Терапевтическая стратегия при ЛИГБ:

В лечении ЛИГБ важнейшей задачей является создание доверительных отношений врач-пациент и объяснение пациенту в доступной форме механизма патологической связи приема лекарственных препаратов и учащения эпизодов головной боли.

В процессе информационной беседы рекомендуется осветить пациенту следующие моменты [13]:

1. Роль избыточного приема симптоматических противобольных препаратов в увеличении частоты и тяжести головных болей и в потенциальном снижении эффективности других видов лечения;
2. Возможность развития ЛИГБ уже при частоте приема анальгетиков 2-3 дня в неделю;
3. Объяснение феномена «головной боли отмены», то есть временного ухудшения состояния пациента при отмене «виновных» препаратов;
4. Сведения о максимальной частоте приема симптоматических препаратов и о недопустимости их приема «впрок».

Целью лечения ЛИГБ является снижение частоты головных болей, уменьшение приема анальгетических препаратов и улучшение терапевтического ответа на профилактическую и симптоматическую терапию. Лечебные мероприятия включают отмену (одномоментную или постепенную) «виновных» препаратов, назначение курсовой профилактической терапии и купирование «симптомов отмены».

Отмена препаратов может проводиться как одномоментно, так и с постепенным снижением частоты их приема. Обе стратегии имеют как преимущества, так и недостатки. Одномоментная отмена препаратов более эффективна, но, как правило, вызывает выраженные симптомы отмены, что снижает комплаентность пациентов. Постепенное снижение частоты приема препаратов легче переносится пациентом, но включает в себе вероятность произвольного учащения применения медикаментов и возвращения к прежнему паттерну злоупотребления. Nielsen M, et al. [30], изучив результаты отмены препаратов (полная отмена либо ограничение приема, срок наблюдения 6-12 месяцев) у 72 пациентов с ЛИГБ, пришли к выводу о наибольшей эффективности программы с полной отменой симптоматических противобольных медикаментов. Вместе с тем, исследования показали, что средняя результативность программ отмены анальгетических препаратов остается недостаточной, составляя около 30 % [31]. Поэтому был продолжен поиск способов повышения их эффективности.

Кроме отмены «виновных» препаратов, пациентам рекомендуется назначить курсовую профилактическую терапию препаратами с доказанной эффективностью. Перечень препаратов зависит от варианта первичной головной боли: топирамат, бета-адреноблокаторы, амитриптилин при мигрени; антидепрессанты (в первую очередь трициклические) при головной боли напряжения [18,32]. По данным международного мультицентрового анализа регистра ЛИГБ, в реальной практике при курсовом лечении наиболее часто назначаются

противоэпилептические препараты (25 %), бета-адреноблокаторы (13 %), трициклические антидепрессанты (12 %), ботулинический токсин А (9 %), моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам (7 %), блокаторы кальциевых каналов (6 %), антагонисты рецепторов ангиотензина II (2 %) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (1 %) [27]. Препаратами с наиболее высоким уровнем доказательности в отношении ЛИГБ считаются топирамат и онаботулотоксин А [18], а также моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам (фреманезумаб, эренумаб), являющиеся новыми таргетными препаратами для курсового лечения эпизодической и хронической мигрени, в том числе в сочетании с ЛИГБ [33]. Следует заметить, что часто назначаемые в российской практике препараты «нейрометаболического» действия не применяются в лечении ЛИГБ и первичных цефалгий.

Конкретные сроки назначения профилактической терапии обсуждаются. Она может быть начата в первый же день отмены анальгетиков или позже [18, 32]. Отсроченное начало курсового лечения обосновывается тем, что около половины пациентов в дальнейшем в нем не нуждается [34]. Большое значение имеет сопровождение пациента и поддержка его усилий по преодолению злоупотребления медикаментами.

Рекомендуются также терапевтические программы под собирательным названием «детокс» [32], включающие, наряду с отменой или ограничением анальгетических препаратов, назначение курсовой профилактической терапии, курс кортикостероидов (преднизолона) и регидратацию [34-36]. Такие программы могут проводиться как амбулаторно, так и в стационаре. Краткосрочное лечение в стационаре в особенности показано пациентам с коморбидными депрессией и тревогой, а также с хроническими стрессовыми ситуациями [8]. В первые дни после отмены симптоматических препаратов для облегчения «симптомов отмены» могут назначаться напроксен, ацетаминофен, прометазин, метоклопрамид. Сообщается о долгосрочной эффективности программ детоксикации при наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев [26] и 5 лет [37].

Из немедикаментозных неинвазивных методов лечения хронических головных болей вызывают интерес методика ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [38], методы обратной связи (компьютерное биоуправление и мобильные приложения поведенческой терапии) [39] и чрескожная электростимуляция тройничного нерва — Cefaly [40].

## Прогноз

Терапевтические мероприятия при ЛИГБ не всегда приводят к успеху в долгосрочной перспективе. Проспективные исследования показывают, что 20-30-50 % пациентов продолжают злоупотреблять препаратами [5, 23, 41], а также существует 25-45 %-ная вероятность рецидива ЛИГБ через годы после успешной отмены «виновных» анальгетиков [18,42]. Рецидивы обычно развиваются в течение первого года после отмены препаратов; при рецидиве большинство пациентов продолжают



злоупотреблять теми же препаратами, которыми злоупотребляли при постановке диагноза [43]. При этом повторная попытка отмены препаратов, как правило, встречает негативное отношение пациентов. Это дополнительно подчеркивает необходимость длительного и регулярного наблюдения за пациентами после проведенного лечения [44]. Кроме того, важно идентифицировать и корригировать коморбидные тревогу, психологическую зависимость, катастрофизацию боли [11].

Прогностически благоприятными факторами считаются успешная отмена «виновных» препаратов и отсутствие хронической головной боли к концу первого года после отмены [41, 43].

**Профилактика ЛИГБ** заключается в идентификации группы риска по развитию лекарственной зависимости и в индивидуальной работе с этими пациентами, включая образовательные мероприятия [5]. Считается, что в большинстве случаев развития ЛИГБ можно избежать при своевременном проведении профилактических мероприятий. Необходимо информировать пациентов о необходимости максимально сократить прием симптоматических препаратов для лечения головной боли. Национальная кампания по профилактике ЛИГБ, начатая в Дании, включает не только индивидуальную работу с пациентами, но и распространение информации о допустимом приеме анальгетических препаратов через средства массовой информации, онлайн-ресурсы, аптеки, а также медицинских профессионалов первичного звена [7]. В нашей стране телевизионный рекламный лозунг «нельзя терпеть головную боль» должен быть признан некорректным, и пациенты должны получить соответствующую информацию. Другим важным профилактическим методом является своевременное назначение курсовой профилактической терапии головных болей препаратами с доказанной эффективностью. Исследования показывают, что до обращения в специализированный центр лишь 21-38% пациентов принимают превентивную терапию по поводу цефалгии [8,27]; отсутствие превентивной терапии в конечном итоге приводит к трансформации частой эпизодической головной боли в хроническую.

## Заключение и рекомендации для практики:

Лекарственно-индуцированная головная боль является распространенной вторичной цефалгией, приводящей к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Терапия ЛИГБ требует высокой степени комплаентности в отношениях врач-пациент и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Поэтому важной задачей является профилактика излишнего частого применения симптоматических средств для купирования головной боли. Важнейшая часть этой работы — информирование населения о неблагоприятных последствиях частого приема анальгетических препаратов. Пациенты должны знать о том, что максимальная допустимая частота применения симптоматических средств для купирования головной боли, по

международным стандартам, составляет не более 2 дней в неделю, и о том, что не все варианты головной боли являются показанием для анальгетической терапии.

**Цель публикации** — повышение степени информированности специалистов терапевтического профиля о лекарственно-индуцированной головной боли.

## Список литературы / References:

1. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care* 2019;25(2 Suppl):s23-s34
2. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007; 27(3): 193–210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
3. The International Classification of headache disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalgia* 2018; 38(1): 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
4. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, et al. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7(4): 147-158. doi: 10.1177/2042098616653390
5. Diener H-C, Holle D, Solbach K, et al. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10): 575-583. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.124>
6. Diener H-C, Holle D, Dresler T, et al. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(22): 365-370. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0365>
7. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalgia* 2018; 38(7): 1316-1325. <https://doi.org/10.1177/0333102417736898>
8. Salhofer-Polanyi S, Zebenholzer K, Berndt T et al. Medication overuse headache in 787 patients admitted for inpatient treatment over a period of 32 years. *Cephalgia* 2020; 40(8): 808-817. doi: 10.1177/0333102420911210
9. Holland PR, Saenjaroenham C, Sureda-Gibert P, et al. Medication-overuse headache: Divergent effects of new acute antimigraine drugs. *Cephalgia* 2020; 40(9): 889-891. doi: 10.1177/0333102420938655
10. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol* 2019; 19(5): 399-403. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002048>
11. Takahashi TT, Ornello R, Quatrosi G et al. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. *J Headache Pain* 2021; 22: 32. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01224-8>
12. Cargnin S, Viana M, Sances G et al. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalgia* 2018; 38(7): 1361-1373. <https://doi.org/10.1177/0333102417728244>
13. Dodick DW, Silberstein SD. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache. *Cephalgia* 2008; 28(11): 1107-1242. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01737.x>
14. Nation KM, Dodick DW, Navratilova E, et al. Sustained exposure to acute migraine medications combined with repeated noxious stimulation dysregulates descending pain modulatory circuits: Relevance to medication overuse headache. *Cephalgia* 2019; 39(5): 617-525. <https://doi.org/10.1177/0333102418804157>
15. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular Pain*. 2018; 14. doi:10.1177/1744806918767697
16. Chanraud S, Di Scala G, Dilharreguy B, et al. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalgia* 2014; 34(8): 563-639. <https://doi.org/10.1177/0333102413519514>

17. Galvez-Sánchez CM, Montoro CI, Moreno-Padilla M, et al. Effectiveness of acceptance and commitment therapy in central pain sensitization syndromes: a systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 2706. <https://doi.org/10.3390/jcm10122706>
18. Chiang C-C, Schwedt TJ, Wang S-J, et al. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016; 36(4): 371-386. doi: 10.1177/0333102415593088
19. Riederer F, Marti M, Luechinger R et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(7): 517-525. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665175>
20. Lai T-H, Chou K-H, Fuh J-L, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2016; 36(14): 1305-1398. <https://doi.org/10.1177/0333102416630593>
21. Stankewitz A, Schulz E, May A. Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: an fMRI study. *Cephalalgia* 2012; 33(4): 256-265. doi: 10.1177/0333102412470215
22. Niddam DM, Lai K-L, Tsai S-Y et al. Brain metabolites in chronic migraine patients with medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020; 40(8): 851-862. <https://doi.org/10.1177/0333102420908579>
23. Viana M, Bottiroli S, Sances G, et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2018; 38(14): 2045-2057. doi: 10.1177/0333102418761047
24. Hagen K, Linde M, Steiner TJ et al. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain* 2012; 153: 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018>
25. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016; 17: 59. doi: 10.1186/s10194-016-0649-2
26. Bendtsen L, Munksgaard SB, Tassorelli C, and the COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014; 34(6): 426-433. doi: 10.1177/0333102413515338
27. Park H-K, Chu MK, Oh S-Y et al. Interim analysis of the registry for load and management of medication overuse headache (RELEASE): A multicenter, comprehensive medication overuse headache registry. *Cephalalgia* 2022; 42(6): 455-465. <https://doi.org/10.1177/03331024211057184>
28. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al. Medication overuse, healthy lifestyle behavior and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia* 2016; 36(1): 15-28. doi: 10.1177/0333102415578430
29. Ваганова ЮС, Амелин АВ, Готовчиков АА, Тимофеева АА, Ляшок ПА, Соколов АЮ и др. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. *Росс Журн Боли* 2019; 17(3): 22-28.  
Vaganova IS, Amelin AV, Gotovchikov AA, Timofeeva AA, Lyashok PA, Sokolov AI. Clinical characteristics of patients with medication overuse headache. *Russian J of Pain* 2019; 17(3): 22-28. [In Russian].
30. Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB et al. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2019; 39(7): 863-872. <https://doi.org/10.1177/0333102419828994>
31. Hagen K, Jensen R, Bøe MG et al. Medication overuse headache: A critical review of end points in recent follow-up studies. *J Headache Pain* 2010; 11: 373-377. doi: 10.1007/s10194-010-0221-4
32. Evers S, Jensen R. Treatment of medication-overuse headache — guideline of EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x.
33. Pensato U, Baraldi C, Favoni V et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia* 2022; 42(7): 645-653. <https://doi.org/10.1177/03331024211067791>
34. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018; 38(2): 225-236. doi: 10.1177/0333102417737779
35. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012; 32: 834-844. <https://doi.org/10.1177/0333102412451363>
36. Rabe K, Pageler L, Gaul C et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33: 202-207. <https://doi.org/10.1177/0333102412462638>
37. Andrasik F, Grazi L, Usai S et al. Disability in chronic migraine with medication overuse. Treatment effects through 5 years. *Cephalalgia* 2010; 30: 610-614. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01932.x>
38. Сорокина НД, Перцов СС, Савин ЛА, и др. Эффекты транскраниальной магнитной и электростимуляции в терапии болевого синдрома при мигрени и головной боли напряжения. *Росс Журн Боли* 2022; 20(3): 62-68.  
Sorokina ND, Pertsov SS, Savin LA, et al. Effects of neuromodulation of electro- and magnetic neurostimulation in the treatment of pain syndrome in migraine and tension headache. *Russian Journal of Pain*. 2022; 20(3): 62–68. [In Russian]. <https://doi.org/10.17116/pain20222003162>
39. Noser AE, Klages KL, Gamwell KL et al. A systematic evaluation of primary headache management apps leveraging behavior change techniques. *Cephalalgia* 2022; 42(6): 510-523. <https://doi.org/10.1177/03331024211053572>
40. Lauritsen CG, Silberstein SD. Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review. *Cephalalgia* 2019; 39(6): 750-760. <https://doi.org/10.1177/0333102418796781>
41. Bøe MG, Thortveit E, Vatne A, et al. Chronic headache with medication overuse: long-term prognosis after withdrawal therapy. *Cephalalgia* 2017; 37(13): 1215-1221. <https://doi.org/10.1177/0333102416672493>
42. Katsarava Z, Muessig M, Dzanidze A et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x>
43. Zidverk-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2018; 38(2): 265-273. <https://doi.org/10.1177/0333102416683918>
44. Diener H-C, Dodick D, Evers S et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019; 18(9): 891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2