

Тревога и первичные головные боли

Г.Р. Табеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Первичные головные боли (ПГБ) являются одними из самых частых расстройств в клинической практике. Несмотря на разработанность принципов их диагностики и лечения, ведение пациентов остается неудовлетворительным. Одной из наиболее значимых причин, усложняющих своевременную диагностику и затрудняющих эффективное лечение пациентов с ПГБ, являются коморбидные психические расстройства. Тревога и депрессия выступают хорошо установленными факторами риска хронификации ПГБ, прежде всего мигрени и головной боли напряжения (ГБН). Наряду с этим они вносят существенный вклад в клиническую картину заболевания, видоизменяя фенотип головной боли, что затрудняет верификацию типа цефалгии. Кроме того, коморбидные психические расстройства предопределяют в значительной мере снижение качества жизни пациентов, приводят к длительному персистированию цефалгического синдрома и требуют самостоятельного лечения. Среди психических расстройств тревога занимает лидирующее положение не только из-за ее высокой представленности у пациентов с ПГБ, особенно с мигренью и ГБН, но и вследствие формирования особых, подчас специфических для отдельных форм цефалгий клинических проявлений и поведенческих особенностей. К наиболее дезадаптирующим для пациентов феноменам можно отнести цефалалгобилю, которая особенно характерна для пациентов с мигренью и существенно затрудняет их повседневное функционирование. Не менее тяжелыми у больных с ПГБ являются проявления кинезио- и когнифобии. Учитывая значимую роль тревожных расстройств в формировании симптомов и течения ПГБ, возникает необходимость использования анксиолитиков у этих больных. Выбор анксиолитика в общеклинической практике, особенно у пациентов с коморбидностью, чаще осуществляется в пользу небензодиазепиновых препаратов, среди которых одним из оптимальных средств является этифоксин (Анкзилера), обладающий полимодальными эффектами, учет которых может дать преимущества для терапии больных с ПГБ и коморбидной тревогой.

Ключевые слова: первичные головные боли, мигрень, головная боль напряжения, тревожные расстройства, анксиолитики, этифоксин

Для цитирования: Табеева ГР. Тревога и первичные головные боли. *Медицинский совет*. 2025;19(22):55–65.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-511>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety and primary headaches

Gyuzyal R. Tabeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0206-5679>, grtabeeva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Primary headaches (PH) are among the most common disorders in clinical practice. Despite the development of diagnostic and treatment principles, patient management remains unsatisfactory. Comorbid mental disorders are among the most significant factors complicating timely diagnosis and hindering effective treatment of patients with PH. Anxiety and depression are well-established risk factors for the chronicity of PH, particularly migraine and tension-type headache. They also significantly contribute to the clinical presentation of the disease, altering the headache phenotype and complicating the verification of the type of headache. Furthermore, comorbid mental disorders significantly reduce patients' quality of life, lead to prolonged persistence of the headache syndrome, and require independent treatment. Among mental disorders, anxiety occupies a leading position not only due to its high prevalence in patients with PH, particularly migraine and tension-type headaches, but also due to the development of specific clinical manifestations and behavioral characteristics, sometimes specific to individual forms of headache. Among the most disabling phenomena for patients is cephalalgophobia, which is particularly characteristic of patients with migraine and significantly impairs their daily functioning. Equally severe in patients with PH are manifestations of kinesiophobia and cognitophobia. Given the significance of anxiety disorders in the development of symptoms and the course of PDH, the use of anxiolytics in these patients is necessary. The choice of anxiolytic in general clinical practice, especially in patients with comorbidity, is often made in favor of nonbenzodiazepine drugs. Among these, one of the optimal agents is etifoxine, which has polymodal effects, which, when taken into account, may provide advantages for the treatment of patients with PH and comorbid anxiety.

Keywords: primary headaches, migraine, tension headache, anxiety disorders, anxiolytics, etifoxine

For citation: Tabeeva GR. Anxiety and primary headaches. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(22):55–65. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/ms2025-511>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Головные боли являются одной из главных причин снижения качества жизни людей, что свидетельствует об их значительном влиянии на общественное здравоохранение [1]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, травм и факторов риска (GBD 2019), головные боли занимают третье место среди 369 состояний по количеству лет, прожитых с инвалидацией (YLD), и первое место у людей в возрасте 15–49 лет, составляя 8% от всех причин YLD, а мигрень занимает второе место и составляет 7,3% YLD [1]. Более 90% всех форм цефалгий представлены первичными головными болями (ПГБ), которые включают такие распространенные формы, как головная боль напряжения (ГБН) и мигрень. При этом мигрень значительно превалирует над другими заболеваниями по своему вкладу в дезадаптацию, особенно у женщин репродуктивного возраста [1].

Хорошо известно, что одним из наиболее трудных аспектов проблемы головных болей является высокая сопряженность с целым рядом заболеваний. Наличие сопутствующих заболеваний усугубляет течение ПГБ и осложняет ведение пациентов, особенно при хронических формах, где симптомы сосуществующих расстройств часто перекрываются [2]. Коморбидность может выступать в роли фактора риска хронификации или триггера головной боли, а может быть следствием повторных тяжелых приступов цефалгий или следствием лечения головной боли, а также иных общих факторов [2, 3]. Сопутствующие заболевания при ПГБ включают неврологические, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, например, инсульт, эпилепсию, рассеянный склероз, ожирение, диабет, гипертонию, нарушения сна. Однако среди них психические заболевания, такие как депрессия или тревога, имеют особое значение [4–6]. Обширный метаанализ, охватывающий исследования с 2000 по 2020 г., продемонстрировал высокую распространенность сопутствующих психических заболеваний у пациентов, страдающих ПГБ, среди которых лидировали расстройства настроения (включая депрессию), тревожные расстройства и нарушения сна [5]. Коморбидные психические расстройства не только видоизменяют клиническую картину ПГБ, но и вносят существенный вклад в снижение качества жизни пациентов, приводят к длительному персистированию цефалгического синдрома и требуют самостоятельного лечения. Проблема ведения пациентов с коморбидными психическими расстройствами осложняется низким уровнем их верификации в повседневной практике, что нередко требует квалифицированной оценки. Среди психических расстройств тревога занимает лидирующее положение не только из-за ее высокой представленности у пациентов с ПГБ, особенно с мигренью и ГБН, но и вследствие формирования особых, подчас специфических для отдельных форм цефалгий клинических проявлений и поведенческих особенностей, а также в силу влияния противотревожной терапии на течение головных болей у коморбидных пациентов [7].

МИГРЕНЬ И ТРЕВОГА

Популяционные исследования показывают, что тревожные расстройства, включая генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и специфические фобии (СФ), встречаются у пациентов с мигренью значительно чаще, чем в общей популяции [8, 9]. Исследование 1991 г. показало, что распространенность ГТР у лиц с мигренью почти вдвое превышала аналогичный показатель в общей популяции [8]. Более того, согласно самоотчету, у людей с мигренью была более высокая распространенность ПР в течение жизни, чем у людей без мигрени (11,4% против 1,8%) [8]. В большом когортном исследовании молодых людей с мигренью и без нее K.R. Merikangas et al. показали, что тревожные расстройства более чем в два раза чаще встречались у респондентов с мигренью по сравнению с лицами без мигрени (31,2% против 14,1%) [8]. ГТР примерно в пять раз чаще выявлялось у лиц с мигренью (9,8% против 2,0%), а ПР у пациентов с мигренью встречалось примерно в три раза чаще, чем в контрольной группе (4,9% против 1,5%) [9]. N. Breslau et al., исследуя выборку молодых людей, выявили, что по сравнению с лицами, не страдающими мигренью, респонденты с мигренью значительно чаще испытывали тревожные расстройства (50,7–57,6% против 27,0%), при этом 5,8–17,0% респондентов с мигренью имели симптомы ПР [8]. Более позднее исследование, проведенное J.A. Zwart et al., подтвердило эти результаты [10]. По сравнению с респондентами, не испытывающими головной боли, у лиц с мигренью и немигренозной головной болью вероятность тревожности была выше [10].

Как и в случае с депрессией, распространенность тревожности выше среди лиц с хронической мигренью (ХМ), чем среди лиц с эпизодической мигренью (ЭМ) [2, 11]. Результаты исследования American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) показали, что тревожность значительно чаще встречалась у лиц с ХМ, чем у лиц с ЭМ (30,2% против 18,8%) [2]. Другое масштабное исследование, International Burden of Migraine Study (IBMS), также обнаружило, что умеренная или тяжелая тревожно-депрессивная симптоматика значительно чаще регистрировалась у лиц с ХМ, чем у лиц с ЭМ (47,0% против 25,1%) [11]. Наконец, ретроспективное когортное исследование, проведенное Y.C. Chen et al., подтвердило эти результаты. Тревожность, которая оценивалась в том числе по наличию как минимум трех амбулаторных визитов или одной госпитализации по поводу тревоги в течение 1 года, имела более высокий риск у лиц с ХМ [12].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) также чаще встречается у страдающих мигренью, чем в общей популяции [13, 14]. В клиническом исследовании 593 человек с головной болью в шести специализированных центрах было установлено, что частота ПТСР у этих пациентов составила 25% по сравнению с предполагаемой частотой от 1% до 12% в общей популяции [14]. Исследователи обнаружили, что ПТСР чаще встречается среди лиц с хроническими ПГБ (30,3%), чем среди лиц с ЭМ (22,4%).

Другое небольшое клиническое исследование с участием 60 человек также показало, что ПТСР встречается значительно чаще у лиц с ХМ по сравнению с ЭМ (43% против 9%) [15]. ПТСР может быть вызвано жестоким обращением, насилием, пренебрежением или другими травмирующими жизненными событиями [16]. Несколько исследований продемонстрировали, что жестокое обращение в детстве и повторная виктимизация во взрослом возрасте связана с развитием мигрени [16]. Опрос и ретроспективный анализ медицинских карт 183 пациентов с хронической ПГБ и мигренью на предмет наличия истории физического и/или сексуального насилия в любой период жизни показали, что жестокое обращение, физическое и сексуальное насилие связаны с мигренью [16]. Из 1 348 пациентов с мигренью, обследованных в нескольких клиниках головной боли в США и Канаде, 781 человек (58%) сообщил о жестоком обращении или пренебрежении в детстве [16]. Выявляемая тревожность была достоверно связана со всеми категориями жестокого обращения и пренебрежения в детстве. Эмоциональное насилие наиболее тесно было связано с ХМ и с трансформацией ЭМ в ХМ [16].

Также изучалась связь между злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) (например, наркотиками и алкоголем) и мигренью [17]. В ходе Национального исследования коморбидности (NCS-R), поперечного популяционного исследования психических расстройств в США, сравнивалась распространенность злоупотребления наркотиками и алкоголем в течение жизни у респондентов с ЭМ или ХМ и у респондентов без головной боли. Распространенность злоупотребления ПАВ в течение жизни была значительно выше у респондентов с ХМ по сравнению с респондентами без головной боли (14,6% против 7,3%), а также у пациентов с ЭМ по сравнению с теми, у кого не было головной боли (11,2% против 7,3%).

Было предложено несколько гипотез для объяснения коморбидности мигрени и психических расстройств, включая односторонние и двунаправленные причинно-следственные модели, общие экологические или генетические факторы риска и модели, основанные на исследованиях функциональной нейровизуализации [18]. Связь между тревожными расстройствами и мигренью двунаправленная: частота мигрени увеличивает риск тревоги и наоборот [19], или их могут связывать общие механизмы развития. Коморбидность тревожных расстройств и мигрени может быть объяснена общими генетическими и средовыми факторами, нейротрансмиттерными нарушениями (например, серотонинергической дисфункцией), колебаниями уровня гормонов яичников или нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [20].

Причинно-следственные модели предполагают, что индексное заболевание провоцирует и вызывает коморбидное расстройство. Связь может быть односторонней или двунаправленной. Также возможно, что сопутствующие заболевания взаимосвязаны вследствие общих экологических или генетических факторов риска [18]. В 10-летнем лонгитюдном исследовании K.R. Merikangas et al. обнаружили, что как мигрень, так и тревожные расстройства имеют семейную предрасположенность, поскольку

родственники пробандов с любым из этих расстройств имели повышенный риск развития того же расстройства. Однако не было выявлено значимой связи между мигренью у пробандов и аффективно-тревожными расстройствами у их родственников. Аналогичным образом, аффективно-тревожные расстройства у пробандов не увеличивали риск мигрени у их родственников. Показатели тревоги и депрессии были повышенены только в сочетании с мигренью у отдельных лиц. Эти результаты предполагают возможность синдромальной связи между мигренью и аффективными/тревожными расстройствами [21].

Появляется все больше доказательств в поддержку моделей изменения функционального состояния мозга, объясняющих коморбидность мигрени и психических расстройств. Было высказано предположение, что экологические и генетические факторы риска могут обуславливать латентные функциональные изменения мозга, которые провоцируют оба состояния [18]. R. Burstein и M. Jakubowski предположили, что несколько областей мозга, включая гипоталамическую, лимбическую и корковую, активируются во время мигрени [22]. Болевые сигналы передаются через тригеминоваскулярные проекции в области мозга, которые компетентны в продуцировании симптомов мигрени, а также эмоционально-аффективных реакций [22]. В соответствии с этой гипотезой некоторые исследователи предполагают, что серотонинергическая и дофаминергическая дисфункция лежит в основе психической коморбидности при мигрени. Поскольку во время приступов мигрени часто наблюдается изменение уровня серотонина, головные боли при мигрени купируются селективными агонистами серотонина (т.е. триптанами) [23]. Более того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что у людей с тревогой и у людей с мигренью имеется полиморфизм гена транспортера 5-HT [24]. Взаимосвязь между депрессией/тревогой и серотонинергической дисфункцией хорошо известна, поэтому логично предположить, что биологическая сопряженность мигрени и расстройств настроения и тревожности заключается в аномальной активации нейронов головного мозга и, следовательно, в нарушении серотонинергической нейротрансмиссии. Более того, мигрень часто сопровождается дофаминергическими симптомами, включая тошноту и рвоту. Экспериментальные данные показывают, что уровни дофаминовых рецепторов на периферических лимфоцитах у пациентов с мигренью выше, чем у контрольных лиц, что свидетельствует о гиподофаминергическом состоянии при мигрени [25].

Тревожные расстройства и мигрень воспринимаются как самостоятельные модификаторы, которые могут усугублять как интенсивность боли, так и нарушения функционирования пациентов [20]. Более того, тревожные симптомы могут быть связаны с более высокой чувствительностью к возникновению мигренозной головной боли и/или могут снижать порог инициации мигренозной атаки. Измененная болевая чувствительность, вызванная тревогой или депрессивными симптомами, может быть результатом снижения болевого порога и повышенной возбудимости коры головного мозга, вызванной

нейролимбической дисфункцией [20]. Терапевтические интервенции, направленные на эти изменения, приводят к улучшению симптомов тревоги и ХМ [20]. Тревога может модулировать симптомы мигрени, воздействуя на тригеминоваскулярные таламические нейроны [20]. Отрицательная корреляция между размером областей гиппокампа и степенью тревожности может иметь значение для рассмотрения взаимосвязи мигрени, боли и тревоги [20]. В этом контексте также целесообразно учитывать, что при развитии тревожного расстройства (прежде всего ПР) интероцептивное обусловливание и концепция страха боли, чувствительность к тревоге или избегающее поведение могут рассматриваться как факторы уязвимости для тревоги при мигрени [20].

Страх боли и избегающее поведение при мигрени обсуждаются с позиций их формирования при хронической боли в целом. Страх боли – это понятие, описывающее различные формы страха, связанного с болью [26]. Фобия боли, или алгофобия, может вызывать беспокойство, панику или депрессию при мысли о боли [27]. Метаанализ, основанный на 46 исследованиях ($n = 9\,579$) с участием пациентов с различными формами хронической боли, показал, что страх боли положительно связан со степенью инвалидизации при всех типах боли [28]. Эти результаты согласуются с когнитивно-поведенческой моделью и моделью избегания страха, которые предполагают, что страх приводит к более выраженному избеганию и, в долгосрочной перспективе, к более выраженной инвалидизации [5]. Некоторые исследования показывают, что страх боли усиливается у пациентов с более частыми или непрерывно «персистирующими» головными болями [29]. Следовательно, роль алгофобии следует также рассматривать с точки зрения прогрессирования мигрени или поддержания высокочастотной ЭМ или ХМ. Благодаря отрицательному подкреплению, также известному как оперантное обусловливание, со временем у пациентов возникает активация страха просто из-за ожидания боли, что в последующем способствует поддержанию этого цикла, сохраняя повышенную чувствительность к тревоге [29].

Чувствительность к тревоге относится к степени убежденности в том, что симптомы тревоги или возбуждение могут иметь пагубные последствия. В этом случае люди неверно оценивают тревогу и телесные ощущения с точки зрения их физических, социальных или когнитивных влияний, катастрофически искажая потенциальные последствия. Предполагается, что чувствительность к тревоге может способствовать коморбидности мигрени, тревоги и депрессивной симптоматики, а также большей тяжести мигрени [30]. Результаты исследования S.G. Farris et al., включавшего 100 женщин с мигренью, свидетельствуют о том, что чувствительность к тревоге и когнитивные проблемы связаны с более высокой вероятностью избегания умеренной и интенсивной физической активности [31]. Чувствительность к тревоге была связана с более интенсивной болью при мигрени. С другой стороны, избегающее поведение, являющееся частью дезадаптивного процесса, поддерживающего и усиливающего боль, положительно коррелирует со страхом боли, и поэтому

страх боли косвенно способствует ее хронификации [32]. Повышенная тревожность также может косвенно способствовать хронификации, поскольку усиливает страх боли. Кроме того, выявлена сильная связь между страхом и избегающим поведением [32].

Конкретный механизм, вызывающий тревогу, может быть чертой личности пациента. Исследования по выявлению специфических черт личности, связанных с мигренью, часто указывают на ее связь с нейротизмом [33]. Нейротизм характеризуется как черта, связанная с тенденцией к высокой эмоциональной нестабильности или негативной эмоциональности и часто определяется как склонность к широкому спектру негативных чувств, включая дистресс, тревогу, неуверенность в себе и другие негативные чувства (особенно импульсивность, уязвимость, внушаемость, аффективную лабильность, тревогу разлуки, враждебность, подозрительность и настойчивость). Метаанализ, проведенный U. Balottin et al., показал, что дети с мигренью и/или ГБН по сравнению с детьми без головной боли чаще демонстрировали тревожные расстройства и заторможенное поведение, а также агрессивные и антисоциальные проявления [34]. Исследование F. Galli et al., сравнивающее группу пациентов с ХМ с пациентами с ЭМ, показало, что пациенты с ЭМ в детстве и в текущий момент испытывали меньше травматических и стрессовых ситуаций (физических и эмоциональных) [35]. Клиническое исследование, включающее 80 пациентов с ХМ, 44 пациентов с ЭМ и 67 контрольных лиц, выявило статистически значимые различия между всеми тремя группами по способности выражать свои чувства словами, при этом группа с ХМ имела наивысший балл по алекситимическим признакам [35]. Алекситимия – это состояние, при котором человек испытывает трудности в выражении своих чувств или эмоций словами и в различении чувств и физических ощущений, связанных с эмоциональным возбуждением. Некоторые данные указывают на связь алекситимии со страхом в целом. ХМ и чрезмерное использование лекарств ассоциированы с отдельными признаками алекситимии, которые часто предшествуют дебюту мигрени [9].

В целом фобии могут возникать у половины лиц с мигренью [9]. Они генетически связаны через аллель дофаминового рецептора DRD2. Исследование, проведенное в 1980-х гг. с последующим наблюдением через 12–15 лет, включало сбор анамнеза, фокусирующийся на головных болях, и оценку интенсивности головных болей при последующем наблюдении. Была оценена связь между мигренью и психиатрическими диагнозами. В группе риска, состоящей из 1 343 человек, было зарегистрировано 118 случаев мигрени. Исследование продемонстрировало, что наличие фобии на исходном уровне предсказывает высокий риск развития мигрени [36].

Существует определенная закономерность взаимоотношений страха с избегающим поведением при мигрени, что привело к использованию термина «цефалалгофобия» [37]. Цефалалгофобия – это страх головной боли или приступа мигрени, который может побуждать пациентов принимать анальгетики при отсутствии боли для предотвращения головных болей, что может приводить

к чрезмерному их использованию, а также быть связано с тревогой, избегающим поведением, страхом и негативным влиянием на качество жизни. Распространенность цефалалгофобии среди пациентов с ХМ может достигать 60% [37]. В проспективном когортном исследовании G. Giannini et al. с участием 126 человек с ХМ и чрезмерным использованием лекарств было показано, что у них были значительно более высокие показатели цефалалгофобии, чем у пациентов с ХМ без чрезмерного использования анальгетиков [38]. Одним из объяснений этого наблюдения является то, что тревога ожидания заставляет пациентов преждевременно использовать анальгетики, и этот сниженный порог применения анальгетиков может привести к порочному кругу головной боли и злоупотребления лекарственными средствами (ЛС) [37].

Другой характерной формой фобий при мигрени является когнифобия¹ [39]. Этот феномен связан с избеганием умственного напряжения из-за страха головной боли или приступа мигрени. Некоторые пациенты с мигренью весят или беспокоятся, что интенсивное мышление является для них триггером приступа, и у них развивается когнифобия². Когнифобия была впервые описана в контексте посттравматических головных болей, однако она также может быть связана со страхом провоцирования или обострения приступа мигрени³. Исследование, включавшее 74 молодых человека с мигренью и головными болями, показало связь между когнифобией и более высоким уровнем катастрофизирования, а также избеганием боли [39]. Те же закономерности наблюдаются при кинезиофобии, которая характеризуется одновременным существованием страха и избегания физического движения и активности из-за страха боли, травмы или повторной травмы⁴. Эти формы рассматриваются как дисфункциональный стиль совладания со стрессом. Страх и связанное с ним избегание триггеров могут быть непродуктивными при лечении мигрени, а также способствовать инвалидизации и сужению диапазона рутинных повседневных действий.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И ТРЕВОГА

ГБН является наиболее распространенной головной болью, которую испытывают в какой-либо период своей жизни около 75% лиц в популяции [40]. Хроническая ГБН (ХГБН) связана со значительными нарушениями повседневной деятельности и снижением работоспособности [40]. В клинических выборках пациенты с ХГБН демонстрируют снижение качества жизни, сопоставимое или даже более выраженное, чем при других хронических болях, таких как артрит и боль в спине [41].

Лечение ГБН представляет собой сложную задачу, что во многом обусловлено высокой частотой сопутствующих расстройств [42, 43]. К наиболее частым при ГБН коморбидным расстройствам относят мышечно-скелетные боли, фибромиалгию, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава,

нарушения сна и психические заболевания [41]. В этом ряду психические расстройства, прежде всего депрессия и тревога, вносят, по-видимому, наиболее существенный вклад в формирование наиболее тяжелых форм ГБН, способствуя ее хронификации или длительному персистированию с формированием устойчивых к терапии форм.

Популяционные исследования показывают вариабельные данные о частоте различных психических расстройств при ГБН, но наиболее заметные ассоциации между ними регистрируются в клинических выборках [40, 44]. Кроме того, представленность психических расстройств выше при ХГБН, чем при эпизодической ГБН (ЭГБН), хотя эти показатели различаются в зависимости от клинических условий. Например, у пациентов с ЭГБН чаще диагностируют расстройства настроения (13–29%) или тревожные расстройства (18–51%), чем в популяционных исследованиях, где годовая распространенность депрессии составляет 9,5%, а тревожного расстройства – 13% [44]. У пациентов с ХГБН чаще диагностируют расстройство настроения или тревожное расстройство, чем у пациентов с ЭГБН, и у них отмечаются более выраженные симптомы депрессии и тревоги. При этом уровни тревожности у пациентов с ГБН сопоставимы с таковыми у пациентов с тревожными расстройствами [44]. Также эта частота психических расстройств у пациентов с ХГБН сопоставима, а иногда и выше, чем у пациентов с мигренью [45–47]. При обоих типах головных болей хронические (или трансформированные) формы более тесно связаны с эмоционально-аффективными нарушениями, что позволяет предположить, что аффективный дистресс может обуславливать в большей степени высокую частоту цефалгических эпизодов и инвалидизацию, связанную с головной болью, чем сама форма ПГБ [44].

Тревожные расстройства, по-видимому, являются наиболее распространенным психическим расстройством, выявляемым у пациентов с ХГБН [47–50], причем наиболее часто диагностируется ГТР [48, 51]. Поперечное исследование, проведенное A.S. Ghogare et al. на большой популяционной выборке, показало, что у 70,6% пациентов с ГБН имелось сопутствующее ГТР, а у 54,1% было диагностировано большое депрессивное расстройство (БДР) [52]. С другой стороны, психопатологические синдромы, особенно личностные расстройства, также значительно более распространены среди пациентов с ГБН, чем в контрольной группе без головной боли [34]. Между тем K.D. Juang et al. [53] сообщили, что у 64% пациентов с ХГБН были диагностированы психиатрические заболевания, при этом наиболее распространенными были БДР (51%) и ПР (22%). Сходные данные получены в ходе большого многоцентрового исследования, проведенного в Италии [54]. R. Romero-Godoy et al. была проведена оценка связи ХГБН с тревогой, депрессией, позитивной и негативной аффективностью и эмоциональным контролем у пациентов, не имевших ранее диагностированных психических расстройств и не принимавших психотропные препараты или не злоупотреблявших анальгетиками. Авторы выявили, что у 84,8% пациентов с ГБН был как минимум один психосоциальный стрессор или психическое расстройство, причем наиболее распространенными

¹ Seng EK. Cogniphobia in Migraine: Fear and Avoidance of Thinking. Neurology Advisor. 2017. Available at: <https://www.neurologyadvisor.com/features/cogniphobia-in-migraine-the-fear-and-avoidance-of-thinking/>.

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

были ГТР и дистимия [54]. Несмотря на то что у пациентов с ХГБН в этом исследовании ранее не были диагностированы депрессивные и/или тревожные расстройства, авторы обнаружили значительное увеличение симптомов депрессии и тревоги как коморбидных состояний по сравнению со здоровыми лицами.

ХГБН была ассоциирована с более высокими показателями депрессии, ситуативной и личностной тревожности и негативных ситуативных аффектов [54]. То есть ХГБН напрямую связана с депрессией, тревогой и признаками негативной аффективности, несмотря на отсутствие ранее диагностированного психического расстройства или приема психофармакологических препаратов. У пациентов с ГБН по сравнению с контрольной группой симптомы ситуативной и личностной тревожности наблюдались у 27,5% и 32,5% соответственно, в то время как у пациентов с ХГБН эти показатели были значительно выше – 87,5% и 75,5% соответственно. Таким образом, у пациентов с ХГБН симптомы тревоги встречаются в 2,5–3 раза чаще, чем у здоровых людей. Схожие результаты также были ранее опубликованы многими авторами [26, 33, 34], при этом большинство из них использовали психометрические тесты оценки, аналогичные тем, что использовались в исследовании R. Romero-Godoy et al. [54].

Выявление этих коморбидных психоаффективных расстройств необходимо для понимания формирования клинических проявлений сложного симптомокомплекса ХГБН и выработки эффективных стратегий их контроля. Они в большой степени связаны с расстройствами эмоционального выражения и в то же время предполагают нарушения обработки и регуляции негативного мыслительного процесса [55]. У этих пациентов наблюдается торможение мышления, меньшее использование когнитивной переоценки и большее использование экспрессивного подавления, а также большая склонность к руминациям с трудностью удаления нерелевантных негативных мыслей из памяти [56]. Руминация негативных мыслей порождает состояние постоянного напряжения, которое может способствовать манифестации ГБН. Таким образом, высокий уровень повторяющихся негативных мыслей связан не только с дефицитом эмоциональной регуляции, но и с наличием собственно ГБН [56]. Эта ситуация может персистировать и трансформироваться в хроническую форму, вызывая функциональные нарушения, часто проявляющиеся в виде «катастрофической боли», которая может сохраняться даже после исчезновения провоцирующих факторов.

Выявляемые при ХГБН эмоциональные нарушения могут выступать как причинные детерминанты и/или оказывать влияние на течение этого расстройства [54]. По-видимому, ХГБН связана не только с депрессией и тревогой, но и с негативным аффективным состоянием, что подразумевает, что у этих субъектов, как правило, наблюдается эмоциональная ситуация, где преобладают эмоции с негативной тенденцией (такие как гнев, презрение, отвращение, вина, страх) [56]. Высокий уровень негативного мышления связан с более выраженным дефицитом эмоциональной регуляции [56]. Повторяющиеся негативные мысли (будь то размышления о событиях, которые уже произошли,

неопределенность или страх неизвестного будущего из-за чрезмерного беспокойства) заставляют людей сталкиваться с ситуациями, вызывающими более сильное состояние тревоги и расстройства настроения, усиливая боль. Более высокая частота ХГБН наблюдается у пациентов с алекситимией (трудностью дифференциации эмоций). Следует также учитывать, что 55–70% пациентов, обращающихся в клинику из-за головных болей, обычно систематически и часто принимают ЛС, и большинство из них злоупотребляют ими [56]. Пациенты с ХГБН обычно применяют симптоматическое лечение, часто прибегая к ПАВ из-за симптомов тревоги, депрессии и других сопутствующих психических расстройств, а также хронически злоупотребляя анальгетиками для купирования головной боли, что может приводить к фармакологической зависимости, которая сама по себе влияет на хронификацию боли и плохой контроль ее симптомов [57]. Использование или чрезмерное использование ПАВ и анальгетиков может усугублять аффективные состояния во время их приема, при отмене или в результате их хронического использования.

Современные представления о закономерностях развития ГБН включают различные патофизиологические процессы, охватывающие как периферические, так и центральные механизмы, которые различаются при ЭГБН и ХГБН [40]. Одной из распространенных гипотез формирования ЭГБН является роль напряжения перикраниальных мышц, что подтверждается как клинически, так и с помощью нейрофизиологических методов исследования [40]. Этот феномен имеет тесную связь с клинической тяжестью ГБН и рассматривается как возможный фактор ее хронификации. Однако при хронической форме заболевания основную роль играют центральные механизмы. Доказательства в пользу центрального происхождения ХГБН включают прежде всего психосоматические факторы, которые способствуют активации структур центральной нервной системы в начале и во время приступа ГБН [40]. С другой стороны, было замечено, что эмоционально-аффективные нарушения, такие как тревога и депрессия, могут повышать чувствительность к восприятию боли [40].

Поперечные исследования показывают, что депрессия и тревога связаны с частотой и тяжестью приступов ГБН. Однако причинно-следственную связь между психосоматическими факторами и ГБН демонстрируют проспективные исследования [58]. Лонгитюдные исследования выявляют возможные двунаправленные эффекты между психосоматическими факторами и ГБН [59]. В этом контексте корреляция между депрессивными и тревожными расстройствами и ПГБ, такими как ГБН и мигрень, была подробно задокументирована в клинических условиях. Хотя психические расстройства редко являются единственной причиной головной боли, их коморбидность может значительно влиять на стратегии и результаты лечения. Пациенты с ПГБ и сопутствующими множественными психическими расстройствами требуют тщательной оценки психического статуса, верификации эмоционально-аффективных расстройств и часто самостоятельного их лечения, особенно в случаях, связанных с избыточным потреблением анальгетиков или недостаточным ответом на

традиционные методы лечения головной боли [60]. В проспективном исследовании, посвященном анализу взаимоотношений нейротизма, депрессии и болевой перцепции у пациентов с ГБН, S. Ashina et al. подтвердили предложение о том, что эмоциональные факторы играют важную роль в восприятии боли. Высокий уровень депрессии и нейротизма был связан с повышенной чувствительностью к боли в цефалической и экстрацефальной зонах как у пациентов с ГБН, так и у пациентов с мигренью [61], что подтверждает тот факт, что эмоциональные факторы влияют на восприятие боли, оказывают модулирующее влияние на ее проявления и способы ее преодоления у пациентов с ГБН [62].

Предполагаемым биологическим механизмом, лежащим в основе ХГБН, является центральная сенситизация, обычно определяемая перикраниальной болезненностью или аллодинией [58]. Аллодиния связана с депрессией и тревогой у пациентов с ХГБН и у лиц без боли, что может указывать на нарушение регуляции общих или взаимозависимых биологических механизмов модуляции боли и аффекта. Механизмы, посредством которых реализуются взаимодействия между эмоционально-аффективными нарушениями и болевыми феноменами при ГБН, связаны с особенностями функционирования некоторых нейромедиаторных систем. Исследования серотонинергической системы демонстрируют, что у пациентов с ГБН выявляется повышение уровня серотонина в тромбоцитах и плазме, а также снижение его захвата тромбоцитами по сравнению с контрольной группой [63]. Было показано, что уровень серотонина в спинномозговой жидкости у пациентов с ГБН значительно ниже, чем у здоровых людей, что позволяет предположить, что дефицит серотонина может играть важную роль в патогенезе ГБН [64]. Кроме того, некоторые препараты, повышающие уровень серотонина, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), продемонстрировали свою эффективность при лечении ГБН [64]. Серотонин также влияет на регуляцию настроения, сна, тревожности, аппетита и восприятия боли. В отношении ГБН было высказано предположение, что снижение уровня серотонина в определенных областях мозга у этих пациентов может быть связано с психосоматическими факторами и нарушениями сна, факторами, которые могут способствовать центральному происхождению приступа ГБН [64].

Нейровизуализационные исследования у пациентов с ГБН выявили фундаментальную роль функциональной активности передней поясной извилины и островка [65, 66]. Обе эти области, как известно, участвуют в когнитивной и аффективной обработке сенсорной информации. В связи с этим стресс рассматривается как один из наиболее признанных провоцирующих психосоматических факторов в начале приступа ГБН [45, 67]. Кроме того, было показано, что когнитивный стресс может усиливать мышечную боль у пациентов с ГБН по сравнению с контрольной группой [46]. Физиологически стресс может спровоцировать или усугубить головную боль, усиливая мышечное сокращение, высвобождая катехоламины и кортизол, сенсибилизируя периферически и/или влияя

на центральную обработку боли [68]. Длительное высвобождение кортикоидов у пациентов с хроническим стрессом может вызывать изменения болевой перцепции и, соответственно, усиление восприятия боли [69]. Было показано, что при ГБН стресс вызывает более высокую частоту перикраниальной мышечной боли по сравнению с контрольной группой [46]. Однако, вопреки этой теории, некоторые авторы не обнаружили связи между стрессом и изменением диффузного ноцицептивного ингибирующего контроля, поэтому патофизиологический механизм, посредством которого стресс может действовать как триггер ГБН, и его роль в отношении лимбической системы и супраспинальных механизмов до сих пор не выяснены [58]. Нет никаких доказательств связи между стрессом и повышенной перикраниальной ЭМГ-активностью у пациентов с ГБН, поэтому его роль в патофизиологии ГБН остается неопределенной [58].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОГОЙ И ПЕРВИЧНЫМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

Терапия тревожных расстройств у пациентов с ПГБ основывается на необходимости самостоятельного лечения сопутствующих тревожных расстройств [70]. Поскольку большинство фармакологических подходов к лечению ПГБ предполагает использование различных классов ЛС, основной мишенью которых являются собственно болевые проявления цефалгий, попытка их использования для коррекции сопутствующих расстройств возможна лишь в редких случаях [71]. Например, выбор трициклического антидепрессанта для профилактического лечения мигрени может быть рациональным для контроля симптомов тревоги и депрессии. Однако это имеет мало практической пользы, поскольку используемые при лечении мигрени дозы ЛС оказываются, как правило, недостаточными для терапии тревоги и депрессии. Другим примером может быть традиционный подход использования бета-адреноблокаторов для профилактики мигрени. Однако и в этом случае терапевтический потенциал бета-адреноблокаторов оказывается недостаточным для коррекции тревожных расстройств. В условиях коморбидности, даже если одно из существующих расстройств определено как инициальный или причинный фактор, оптимальный терапевтический подход предполагает лечение всех имеющихся состояний [72]. В этом контексте ключевым аспектом построения эффективной терапевтической стратегии является верификация тревожного расстройства, что позволит адекватно обсуждать с пациентом план терапии и повысить его приверженность к лечению в целом.

План лечения начинается с информирования пациента о сложном взаимодействии тревоги с ПГБ и необходимости устранения любых страхов, связанных с потенциальными причинами головных болей, такими как опухоли или сосудистая патология мозга. Несмотря на всю сложность практического осуществления этого подхода, необходимо отметить его ключевую роль, предопределяющую эффективность лечения и улучшение качества жизни в целом [73]. Пациенты должны понимать, что, хотя лечение

в этих случаях может представлять трудности, этот комплексный подход определенно даст лучшие результаты, улучшит прогноз и объяснит рефрактерность к предшествующему лечению, не учитывавшему взаимосвязи коморбидных состояний [74]. Кроме того, эффективная терапия сопутствующего тревожного расстройства является неотъемлемой стратегией оптимизации лечения пациентов с ПГБ, осложненными злоупотреблением ЛС [75].

У пациентов с ПГБ и коморбидными эмоционально-аффективными расстройствами нефармакологические стратегии, включая модификацию образа жизни, физическую активность и упражнения, когнитивно-поведенческую терапию, показали эффективность в улучшении каждого из этих расстройств [76]. Управление стрессом с помощью терапии осознанности, йоги или медитации может значительно повлиять на течение ПГБ, в том числе нивелируя влияние ее триггеров. Эти практики способствуют расслаблению, улучшают механизмы адаптации и улучшают общее самочувствие. Обучение пациентов гигиене сна может смягчить диссомнические нарушения [76].

Одним из ключевых аспектов ведения пациентов с ПГБ является эффективное обезболивание, которое не только обеспечивает контроль над приступами головной боли, но и вносит существенный вклад в предотвращение хронификации ПГБ. Универсальной стратегией симптоматической фармакотерапии ПГБ является использование нестероидных противовоспалительных препаратов, доказавших свою эффективность у пациентов с ПГБ. Лорноксикам в этом ряду занимает ведущее место, доказав высокую эффективность, скорость обезболивания и хороший профиль переносимости [77].

Фармакотерапия тревожных расстройств у пациентов с хронической болью может включать группу препаратов, известных как адьювантные анальгетики – ЛС, основное назначение которых не связано обезболиванием, но которые обладают анальгетическими свойствами. Эта стратегия может быть особенно полезна для пациентов с тревожным расстройством, которые страдают клинически значимой хронической болью [78]. К адьювантным анальгетикам относят средства для лечения множественных типов боли (например, трициклические антидепрессанты, 2-адренорецепторы, кортикостероиды, СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина), средства для лечения нейропатической боли (например, противосудорожные препараты, агонисты α -аминомасляной кислоты и нейролептики), средства для лечения мышечно-скелетной боли (например, миорелаксанты и некоторые бензодиазепины) и др. Однако при лечении ПГБ большинство из этих препаратов не применяется. Учитывая же значимость тревожных расстройств для формирования симптомов и течения ПГБ, возникает необходимость использования противотревожных ЛС у таких пациентов. Выбор анксиолитика в общеклинической практике, особенно у пациентов с коморбидностью, чаще делается в пользу небензодиазепиновых ЛС, поскольку использование бензодиазепинов связано с риском развития толерантности, зависимости, когнитивных нарушений и синдрома отмены, что ограничивает их долгосрочное применение [78].

Этифоксин (6-хлор-2-этиламино-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид) – небензодиазепиновый анксиолитик с противосудорожным действием. Анксиолитический эффект этифоксина заключается в прямом потенцировании активации ГАМК-рецепторов через сайт, отличный от классического бензодиазепинового места связывания [79]. Известно, что этифоксин действует преимущественно на ГАМК-рецепторы, содержащие субъединицу $\beta 2$ или $\beta 3$. Он также модулирует ГАМК-рецепторы путем стимуляции продукции нейростероидов после связывания этифоксина с 18 кДа транслокаторным белком (TSPO) наружной митохондриальной мембранны, ранее известным как периферический бензодиазепиновый receptor (ПРБ). ПРБ связывается с высокоаффинными лекарственными лигандами и холестерином. Основные функции ПРБ включают: 1) регуляцию транспорта холестерина и синтеза стероидных гормонов; 2) транспорт порфиринов и синтез гема; 3) апоптоз; 4) пролиферацию клеток; 5) транспорт анионов; 6) регуляцию функций митохондрий; 7) иммуномодуляцию. При этом этифоксин потенцирует функцию ГАМК-рецептора не только за счет прямого аллостерического эффекта, но и опосредованно, через активацию TSPO [80].

На экспериментальной модели нейропатической боли, индуцированной винкристином, этифоксин продемонстрировал обезболивающий эффект, который является результатом действия 3 α -восстановленных нейростероидов на основе TSPO [81]. Этифоксин также стимулирует синтез аллопрегнанолона в спинном мозге, вызывая анальгезию при экспериментальной мононевропатии. Он может уменьшать боль при экспериментальном моноартрите за счет комбинированного действия, которое защищает спинальное торможение и ограничивает центральные воспалительные процессы. Эти процессы включают активацию микроглии и спинальное растормаживание. Он не только усиливает спинальное ГАМК-ergicическое торможение, но и предотвращает глицинергическое растормаживание, вызванное простагландином E2, и восстанавливает нормальную обработку боли [82]. Этифоксин ослабляет стресс-индуцированную активацию кортикотропин-рилизинг-гормона. Следовательно, он может быть полезен при лечении отдельных тревожных пациентов с множественной вегетативной симптоматикой.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность этифоксина в симптоматическом лечении тревожности, особенно у пациентов с расстройствами адаптации при суточной дозе 150–200 мг. Кроме того, в сравнительных исследованиях этифоксин показал анксиолитическую активность, сопоставимую с бензодиазепинами (лоразепам и феназепам) и превышающую активность буспирона [83]. Не меньшая эффективность этифоксина по сравнению с алпразоламом также была продемонстрирована в сравнительном исследовании [83].

Профиль переносимости этифоксина лучше, чем у бензодиазепинов, в частности за счет отсутствия влияния на память и внимание. Кроме того, прекращение лечения не вызывает лекарственной зависимости, синдрома отмены или рецидива тревожности. После резкого прекращения

приема этифоксина наблюдается значительно меньшее количество случаев рецидива тревоги по сравнению с лоразепамом или алпразоламом, что свидетельствует, по-видимому, о низком потенциале формирования зависимости при применении этифоксина. Также, в отличие от лоразепама, он не влияет на психомоторную активность, внимание или свободное воспроизведение. Тяжелые побочные эффекты, как правило, редки [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшие трудности в практическом ведении пациентов с ПГБ возникают при наличии коморбидного психического расстройства. Тревожные расстройства являются самыми частыми коморбидными состояниями, особенно при мигрени и ГБН. Специфической особенностью коморбидности ПГБ и тревоги является формирование характерных поведенческих проявлений у пациентов, таких как цефалалгофобия, кинезиофобия и когнифобия, что значительно нарушает их повседневное функционирование. Клиническое значение тревоги у пациентов с ПГБ усугубляется по мере учащения приступов цефалгии, что приводит к хронификации исходной формы головной боли.

Наряду с этим изменение фенотипа головной боли под влиянием коморбидного расстройства зачастую вызывает трудности верификации формы головной боли и создает ощущимые диагностические проблемы. При этом традиционная терапия, применяемая при мигрени и ГБН, часто оказывается неэффективной при наличии сопутствующей тревоги. Все вышеперечисленные обстоятельства убедительно демонстрируют необходимость самостоятельного лечения тревожного расстройства. Выбор конкретного препарата требует рассмотрения всего спектра ЛС, применяемых для лечения основного заболевания, а также учета потенциального лекарственного взаимодействия. Доказанная клиническая эффективность в лечении тревожных расстройств, хорошая переносимость и предпочтения пациентов с ПГБ должны предопределять этот выбор. Мультимодальные анксиолитические свойства этифоксина (Анкзилера), а также его способность модулировать болевые сигналы и способствовать таким образом анальгезии могут обеспечить дополнительные преимущества пациентам с ПГБ и тревожными расстройствами.



Поступила / Received 27.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2025

Принята в печать / Accepted 15.11.2025

Список литературы / References

- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428–432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>.
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(3):305–310. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000169750.52406.a2>.
- Yu X, Tan G. Role of Psychological Factors in Migraine. *Cureus*. 2024;16(12):e75858. <https://doi.org/10.7759/cureus.75858>.
- Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, Koutsokera M, Pozzilli V, Galati C et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2021;22(1):71. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01281-z>.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):354–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0).
- Табеева ГР. Тревожные расстройства, ассоциированные с хронической болью. *Поведенческая неврология*. 2025;1(1):12–21. https://doi.org/10.46393/27129675_2025_1_12-21.
Tabeева ГР. Anxiety disorders associated with chronic pain. *Behavioral Neurology*. 2025;1(1):12–21. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27129675_2025_1_12-21.
- Brestau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res*. 1991;37(1):11–23. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90102-u](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90102-u).
- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849–853. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810210057008>.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):147–152. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x>.
- Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK, Buse D, Kawata AK, Manack A et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalgia*. 2011;31(3):301–315. <https://doi.org/10.1177/0333102410381145>.
- Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain*. 2012;13(4):311–319. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0447-4>.
- Peterlin BL, Tietjen GE, Brandes JL, Rubin SM, Drexler E, Lidicker JR, Meng S. Posttraumatic stress disorder in migraine. *Headache*. 2009;49(4):541–551. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01368.x>.
- Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl. 5):4–12. Available at: <https://www.psychiatrist.com/jcp/posttraumatic-stress-disorder-burden-individual-society/>.
- Peterlin BL, Tietjen G, Meng S, Lidicker J, Bigal M. Posttraumatic stress disorder in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2008;48(4):517–522. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.00917.x>.
- Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR et al. Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronicification. *Headache*. 2010;50(1):32–41. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01557.x>.
- Peterlin BL, Rosso AL, Sheftell FD, Libon DJ, Mossey JM, Merikangas KR. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Cephalgia*. 2011;31(2):235–244. <https://doi.org/10.1177/0333102410378051>.
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960–1969. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6725-x>.
- Raudenská J, Macko T, Vodičková Š, Buse DC, Javůrková A. Anxiety Disorders, Anxious Symptomatology and Related Behaviors Associated With Migraine: A Narrative Review of Prevalence and Impact. *Curr Pain Headache Rep*. 2025;29(1):40. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01312-9>.
- Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikköö T et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>.
- Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res*. 1993;27(2):197–210. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90008-p](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90008-p).
- Burstein R, Jakubowski M. Neural substrate of depression during migraine. *Neurol Sci*. 2009;30(Suppl. 1):S27–S31. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0061-7>.
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalgia*. 2007;27(11):1293–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x>.
- Smitherman TA, Penzien DB, Maizels M. Anxiety disorders and migraine intractability and progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):224–229. <https://doi.org/10.1007/s11916-008-0039-9>.
- Barbanti P, Fabbri G, Ricci A, Pascali MP, Bronzetti E, Amenta F et al. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes. *Cephalgia*. 2000;20(1):15–19. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00001.x>.
- Mittinty MM, McNeil DW, Brennan DS, Randall CL, Mittinty MN, Jamieson L. Assessment of pain-related fear in individuals with chronic painful conditions. *J Pain Res*. 2018;11:3071–3077. <https://doi.org/10.2147/JPR.S163751>.

27. Chen Z, Chen X, Liu M, Ma L, Yu S. Lower hippocampal subfields volume in relation to anxiety in medication-overuse headache. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918761257. <https://doi.org/10.1177/1744806918761257>.
28. Zale EL, Lange KL, Fields SA, Ditre JW. The relation between pain-related fear and disability: a meta-analysis. *J Pain*. 2013;14(10):1019–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.05.005>.
29. Rogers DG, Protti TA, Smitherman TA. Fear, Avoidance, and Disability in Headache Disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(7):53. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00865-9>.
30. Farris SG, Burr EK, Abrantes AM, Thomas JG, Godley FA, Roth JL et al. Anxiety sensitivity as a risk indicator for anxiety, depression, and headache severity in women with migraine. *Headache*. 2019;59(8):1212–1220. <https://doi.org/10.1111/head.13568>.
31. Farris SG, Thomas JG, Abrantes AM, Lipton RB, Burr EK, Godley FA et al. Anxiety sensitivity and intentional avoidance of physical activity in women with probable migraine. *Cephalgia*. 2019;39(11):1465–1459. <https://doi.org/10.1177/0333102419861712>.
32. Norton PJ, Asmundson GJ. Anxiety sensitivity, fear, and avoidance behavior in headache pain. *Pain*. 2004;111(1-2):218–223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.06.018>.
33. Davis RE, Smitherman TA, Baskin SM. Personality traits, personality disorders, and migraine: a review. *Neurol Sci*. 2013;34(Suppl. 1):S7–S10. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1379-8>.
34. Balottin U, Fusar Poli P, Termine C, Molteni S, Galli F. Psychopathological symptoms in child and adolescent migraine and tension-type headache: a meta-analysis. *Cephalgia*. 2012;33(2):112–122. <https://doi.org/10.1177/0333102412468386>.
35. Galli F, Caputi M, Sances G, Vigni E, Bottiroli S, Nappi G, Tassorelli C. Alexithymia in chronic and episodic migraine: a comparative study. *J Ment Health*. 2017;26(3):192–196. <https://doi.org/10.3109/09638237.2015.1124404>.
36. Swartz KL, Pratt LA, Armenian HK, Lee LC, Eaton WW. Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample: results from the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):945–950. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.945>.
37. Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, Corchis F, Bernik MA, Zukerman E, Silberstein SD. Cephalalgiaphobia: a possible specific phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007;8(1):56–59. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0361-3>.
38. Giannini G, Zanigni S, Grimaldi D, Melotti R, Pierangeli G, Cortelli P, Cevoli S. Cephalalgiaphobia as a feature of high-frequency migraine: a pilot study. *J Headache Pain*. 2013;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-49>.
39. Suhr J, Spickard B. Pain-related fear is associated with cognitive task avoidance: exploration of the cognophobia construct in a recurrent headache sample. *Clin Neuropsychol*. 2012;26(7):1128–1141. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.713121>.
40. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):23. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00263-4>.
41. Pan LH, Ling YH, Wang SJ, Al-Hassany L, Chen WT, Chiang CC et al. Hallmarks of primary headache: part 2 – Tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025;26(1):164. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02098-w>.
42. de Tommaso M, Fernández-de-Las-Penas C. Tension Type Headache. *Curr Reumatol Rev*. 2016;12(2):127–139. <https://doi.org/10.2174/157339711266151231113625>.
43. Repiso-Guardeno Á, Moreno-Morales N, Labajos-Manzanares MT, Rodríguez-Martínez MC, Armenta-Peñado JA. Does Tension Headache Have a Central or Peripheral Origin? Current State of Affairs. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(11):801–810. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01179-2>.
44. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(6):439–447. <https://doi.org/10.1007/s11916-006-0075-2>.
45. Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *J Head Face Pain*. 2001;41(6):554–558. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041006554.x>.
46. Leistad R, Sand T, Westgaard R, Nilsen K, Stovner L. Stress induced pain and muscle activity in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalgia*. 2006;26(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00997.x>.
47. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantonio AS, Napoli L, Bruni O, Trillo S. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalgia*. 1998;18(7):455–462. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9793697/>.
48. Puca F, Genco S, Prudenzano MP, Savarese M, Bussone G, D'Amico D et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. The Italian Collaborative Group for the Study of Psychopathological Factors in Primary Headaches. *Cephalgia*. 1999;19(3):159–164. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1903159.x>.
49. Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*. 2000;40(1):3–16. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00001.x>.
50. Mongini F, Ciccone G, Dereginus A, Ferrero L, Mongini T. Muscle tenderness in different headache types and its relation to anxiety and depression. *Pain*. 2004;112(1-2):59–64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.025>.
51. Giri S, Tronvik EA, Hagen K. The bidirectional temporal relationship between headache and affective disorders: longitudinal data from the HUNT studies. *J Headache Pain*. 2022;23(1):14. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01388-x>.
52. Ghogare AS, Patil PS. A cross-sectional study of co-morbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder in patients with tension-type headache attending tertiary health care centre in central rural India. *Nigerian Postgrad Med J*. 2020;27(3):224–229. https://doi.org/10.4103/npmj.npm_25_20.
53. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000;40(10):818–823. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2000.00148.x>.
54. Romero-Godoy R, Romero-Godoy SR, Romero-Acebal M, Gutiérrez-Bedmar M. Psychiatric comorbidity and emotional dysregulation in chronic Tension-Type headache: A Case-Control study. *J Clin Med*. 2022;11(17):5090. <https://doi.org/10.3390/jcm1175090>.
55. Hu T, Zhang D, Wang J, Mistry R, Rao G, Wang X. Relation between emotion regulation and mental health: A meta-analysis review. *Psychol. Rep.* 2014;114(2):341–362. <https://doi.org/10.2466/03.20.PRO.114k22w4>.
56. Haratian A, Amjadi MM, Ghandehari K, Hatamian H, Kiani S, Habibi M et al. Emotion Regulation Difficulties and Repetitive Negative Thinking in Patients with Tension Headaches and Migraine. *Casp J Neurol Sci*. 2020;6(3):147–155. <https://doi.org/10.32598/CJNS.6.22.3>.
57. Nauser JW, Nelson CI, Gross RT, Vargovich AM. Pain Experiences and Their Relation to Opioid Misuse Risk and Emotion Dysregulation. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7234625. <https://doi.org/10.1155/2020/7234625>.
58. Steel SJ, Robertson CE, Whealy MA. Current Understanding of the Pathophysiology and Approach to Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(10):56. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01138-7>.
59. Fuensalida-Novó S, Palacios-Ceña M, Fernández-Muñoz JJ, Castaldo M, Wang K, Catena A et al. The burden of headache is associated to pain interference, depression and headache duration in chronic tension type headache: a 1-year longitudinal study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):119. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0829-8>.
60. Smitherman TA, Baskin SM. Headache secondary to psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(4):305–310. <https://doi.org/10.1007/s11916-008-0051-0>.
61. Ashina S, Bendtsen L, Buse D, Lyngberg A, Lipton R, Jensen R. Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(5):470–476. <https://doi.org/10.1111/ane.12751>.
62. Accogli G, Nicolardi V, Ferrante C, Carlucci G, Scoditti S, Trabacca A. Beyond the Pain: A Critical Examination of the Psychopathological and Neuropsychological Dimensions of Primary Headaches in Pediatric Populations. *Life*. 2025;15(10):1641. <https://doi.org/10.3390/life15101641>.
63. D'Andrea G, Hasselmark L, Cananzi A, Alecci M, Perini F, Zamberlan F, Welch KM. Metabolism and menstrual cycle rhythmicity of serotonin in primary headaches. *Headache*. 1995;35(4):216–221. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3504216.x>.
64. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. *Cephalgia*. 2000;20(5):486–508. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>.
65. Chen WT, Chou KH, Lee PL, Hsiao FJ, Niddam DM, Lai KL et al. Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018;19(1):4. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0834-6>.
66. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kampfe N, Draganski B, Diener HC et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005;65(9):1483–1486. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80>.
67. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993;53(1):65–72. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90057-V](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90057-V).
68. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalgia*. 2010;30(10):1250–1267. <https://doi.org/10.1177/0333102410362927>.
69. Choi J, Chung M, Lee Y. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia*. 2012;67(10):1146–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07267.x>.
70. Sousa-Santos PEM, Peres MFP. Practical issues in the management of sleep, anxiety, and mood disorders in primary headaches. *Arq Neuropsiquiatr*. 2025;83(7):s00451809881. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1809881>.
71. Lipton RB, Fanning KM, Buse DC, Martin VT, Reed ML, Adams AM, Goadsby PJ. Identifying Natural Subgroups of Migraine Based on Comorbidity and Concomitant Condition Profiles: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2018;58(7):933–947. <https://doi.org/10.1111/head.13342>.
72. Табеева ГР, Артеменко АР, Корешкина МИ, Осипова ВВ, Сергеев АВ, Латышева НВ и др. Преодолевая барьеры на пути эффективного ведения пациентов с мигренью (заявление экспертной группы по оптимизации помощи пациентам с мигренью). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-4-14>.

- Tabeeva GR, Artemenko AR, Koreshkina MI, Osipova VV, Sergeev AV, Latysheva NV et al. Overcoming obstacles to effective treatment of patients with migraine (Statement of the expert group on optimizing treatment of patients with migraine). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-4-14>.
73. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Оценка эффективности профилактической терапии хронический мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):59–65. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.
74. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1S):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65>.
75. Табеева ГР, Косицкова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):76–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2-76-86>.
76. Табеева ГР, Косицкова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Refractory migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):76–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2-76-86>.
77. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):44–51. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-44-51>.
78. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Analyzing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-44-51>.
79. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
80. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ, Осипова ВВ, Артеменко АР, Ахмадеева ЛР et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-4-15>.
81. Табеева ГР, Амелин АВ, Ваганова ЮС, Ковальчук НА, Тринитатский ЮВ, Хайбуллина ДХ и др. Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):49–59. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-3-49-59>.
82. Табеева ГР, Амелин АВ, Ваганова ЮС, Ковальчук НА, Тринитатский ЮВ, Хайбуллина ДХ et al. Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):49–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-3-49-59>.
83. Asmundson GJ, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety*. 2009;26(10):888–901. <https://doi.org/10.1002/da.20600>.
84. Hamon A, Morel A, Hue B, Verleye M, Gillardin JM. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA(A) receptors are mediated by the beta subunit. *Neuropharmacology*. 2003;45(3):293–303. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(03\)00187-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(03)00187-4).
85. Schlichter R, Rybalkchenko V, Poisbeau P, Verleye M, Gillardin J. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine. *Neuropharmacology*. 2000;39(9):1523–1535. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00253-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00253-1).
86. Aouad M, Charlet A, Rodeau JL, Poisbeau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3alpha-reduced neurosteroids. *Pain*. 2009;147(1–3):54–59. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.001>.
87. Aouad M, Zell V, Juif PE, Lacaud A, Goumon Y, Darbon P et al. Etifoxine analgesia in experimental monoarthritis: a combined action that protects spinal inhibition and limits central inflammatory processes. *Pain*. 2014;155:403–412. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.003>.
88. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1781–1795. <https://doi.org/10.2147/NDT.S200568>.

Информация об авторе:

Табеева Гюзяль Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; grtabeeva@gmail.com

Information about the author:

Gyuzyal R. Tabeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; grtabeeva@gmail.com