

DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.4.15708>

УДК 615.213:616.857–085.22(048.8)

**ЗНИЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКІВ ПРИ ГОЛОВНОМУ БОЛЮ:
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ****Є. Р. Луців, О. М. Олещук, М. І. Луканюк**

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
lukanuyc@tdmu.edu.ua*

ІНФОРМАЦІЯНадійшла до редакції / Received:
07.10.2025Після доопрацювання / Revised:
30.10.2025Прийнято до друку / Accepted:
14.11.2025**Ключові слова:**

головний біль,
менеджмент головного болю,
медикаментозно-індукований біль,
фармакологічна толерантність,
лікарська залежність,
залежноподібна поведінка.

АНОТАЦІЯ

Мета дослідження – проаналізувати сучасні дані щодо фармакодинаміки лікарських засобів для менеджменту головного болю, оцінити можливі причини зниження їх ефективності та безпеки, а саме розвитку медикаментозно-індукованого болю та залежності/залежноподібної поведінки.

Матеріали і методи. За допомогою пошукових баз Google Scholar, PubMed та Consensus було відібрано й проаналізовано метааналізи, дані реєстрів, оглядові та оригінальні дослідження, опубліковані у 2020–2025 роках.

Результати й обговорення. Результати аналізу літератури свідчать, що ефективність лікарських засобів у разі головного болю значною мірою залежить від його типу, тяжкості перебігу та своєчасності прийому, проте навіть за дотримання рекомендованих схем лікування спостерігається поступове зниження результативності у разі частого або неконтрольованого застосування. Надмірне чи неправильне використання лікарських засобів для менеджменту головного болю, зокрема анальгетиків, у тому числі опіоїдів, нестероїдних протизапальних засобів, триптанів, сприяє розвитку медикаментозно-індукованого головного болю, толерантності, залежності чи залежноподібної поведінки. Важливу роль у хроніфікації больового синдрому відіграють центральна сенситизація, нейроімунні та епігенетичні механізми, які підтримують патологічну збудливість нейронів навіть після усунення первинного подразника. Дані міжнародного реєстру DMKG підтверджують тенденцію до зниження ефективності анальгетиків і триптанів зі збільшенням частоти нападів головного болю, незалежно від наявності абзусного синдрому.

Висновки. Часте або неконтрольоване застосування лікарських засобів у разі головного болю призводить до зниження їх ефективності та розвитку медикаментозно-індукованого головного болю, що асоціюється із виникненням залежності/залежноподібної поведінки.

Вступ. Головний біль є однією з найпоширеніших неврологічних скарг у світі, що суттєво знижує якість життя, працездатність та соціальне функціонування людини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 50–75% дорослого населення

хоча б раз на рік відчувають головний біль різного ступеня тяжкості, а у 2–5% випадків він має хронічний характер із частотою понад 15 днів на місяць [1]. Часті епізоди такого болю супроводжуються фізичним дискомфортом, порушенням сну, зниженням

концентрації та емоційною напруженістю, що негативно впливає на навчання, роботу та соціальні контакти. Незважаючи на широкий вибір лікарських засобів, що застосовуються для менеджменту больового синдрому, проблема контролю ефективності та безпеки залишається актуальною, оскільки надмірне або неправильне використання препаратів може призводити до зниження їх ефективності, появи побічних ефектів, у тому числі медикаментозно-індукованого головного болю. Поширеність самолікування створює ще більший ризик формування залежноподібної поведінки та психофізіологічної толерантності, що робить головний біль не лише медичною, а і соціальною проблемою, що потребує комплексного підходу до профілактики та терапії цього стану.

Аналізуючи поширеність застосування різних груп ліків у разі головного болю, слід зазначити, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (ібупрофен, напроксен, диклофенак) та ненаркотичні анальгетики (наприклад, ацетамінофен) становлять понад 60% від загального обсягу використання усіх груп лікарських препаратів у разі головного болю [2]. При цьому селективні інгібітори COX-2 (коксиби) займають найменшу частку, але останніми роками блискучино швидко зростає тенденція до їх використання. Дані щодо використання наркотичних анальгетиків варіюють залежно від регіону, де здійснювалася оцінка – від 6% до 17%. Приблизно 26% використання припадають на триптани [3], а на інші групи препаратів – менше 10%. Протягом останнього десятиліття спостерігається стрімке зростання використання нових класів препаратів, таких як моноклональні антитіла до CGRP, гепантів та дітанів, що демонструють високу ефективність у менеджменті нападів мігрені та головного болю напруги.

Мета – провести комплексний фармакологічний аналіз сучасних наукових даних щодо ефективності та безпеки лікарських засобів, застосовуваних у терапії головного болю, з урахуванням механізмів толерантності та розвитку медикаментозно-індукованого головного болю; визначити роль фармакокінетичних і фармакодинамічних факторів у зниженні клінічної результативності анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів і триптанів.

Матеріали і методи. За допомогою пошукових баз Google Scholar, PubMed та Consensus було відібрано й проаналізовано метааналізи, дані реєстрів, оглядові та оригінальні дослідження, опубліковані у 2020–2025 роках.

Ефективність лікарських засобів у разі головного болю значною мірою визначається його типом, тяжкістю перебігу та своєчасністю прийому препарату. Наприклад, у разі епізодичних головних болів напруги найчастіше застосовують неопіоїдні анальгетики (наприклад, ацетамінофен) і НПЗП (зокрема, ібупрофен), які демонструють подібну клінічну дію, оскільки обидва препарати значно перевищують ефективність плацебо у когортних дослідженнях, забезпечуючи зменшення болю щонайменше на 50% у більшості пацієнтів [4]. При цьому вищі дози НПЗП

можуть дещо підвищувати швидкість і повноту знеболення, але супроводжуються зростанням ризику побічних ефектів, переважно з боку шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи [5].

У випадку мігрені золотим стандартом лікування протягом багатьох років залишаються триптани. За сучасними даними, вони забезпечують усунення нападу у 70–80% пацієнтів протягом перших 30–90 хвилин після прийому, причому раннє застосування значно підвищує ймовірність досягнення повного знеболення. Метааналіз 2025 року показав, що різні представники цього класу (алмотримтан, фловатриптан, суматриптан, ризатриптан, золмітриптан та ласмідитан) у когортних дослідженнях перевищують плацебо за показником відсотка пацієнтів, у яких повністю зник головний біль через 2 години після прийому препарату, без використання додаткових знеболювальних засобів, при цьому демонструють стійкий ефект, що зберігається протягом доби [6]. Подібні високі результати були підтверджені і в інших аналогічних клінічних дослідженнях [7; 8].

Використання опіоїдних анальгетиків у разі головного болю, зокрема під час мігрені, не рекомендується через обмежену ефективність та низку негативних явищ, що виникаються навіть після нетривалого застосування. Таким чином, хоча деякі опіоїди, такі як трамадол, кодеїн та буторфанол, можуть тимчасово зменшувати біль, доведено, що їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком розвитку медикаментозно-індукованого болю, особливо у разі частого використання. Згідно з даними Американської академії неврології, опіоїди не рекомендуються для лікування мігрені через високий потенціал до зловживання та виникнення фармакофізичної залежності [9]. Крім того, дослідження показали, що використання опіоїдів у разі головного болю в екстрених відділеннях медичної допомоги пов'язане з підвищеним ризиком побічних ефектів, таких як сонливість, запаморочення та нудота. Тому їх призначення обмежується випадками, коли інші методи лікування неефективні або протипоказані, і завжди потребує ретельного медичного контролю [10; 11].

Тривале застосування препаратів для лікування первинного головного болю, особливо мігрені та головного болю напруги, може поступово знижувати ефективність дії згаданих груп препаратів. Доведено, що явище виникнення толерантності зумовлене складною взаємодією нейрофізіологічних, молекулярних та поведінкових механізмів.

Одним з основних явищ є так звана центральна сенсibilізація, яка фактично посилює активацію та підвищує збудливість ноцицептивних нейронів другого порядку в тригеміно-цервікальному комплексі (ТЦК), таламусі та інших областях ЦНС, пов'язаних з болем. Постійний потік ноцицептивних імпульсів внаслідок частих нападів головного болю, підсилений регулярним прийомом анальгетиків, призводить до патологічного зниження больового порогу, розвитку гіпералгезії (посилене сприйняття болю) та алодинії (біль при звичайних, не больових подразниках)

[12]. Ці зміни значною мірою опосередковані підвищенням вивільненням збуджувальних нейромедіаторів, зокрема глутамату, та посиленою активацією NMDA-рецепторів (іонотропних рецепторів глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат), що беруть участь у нейрональній пластичності, у тому числі в процесі нейротрансмісії [13].

Ситуація додатково ускладнюється й порушенням низхідної антиноцицептивної модуляції, оскільки із тривалим прийомом триптанів, НПЗП або опіоїдів відбувається виснаження серотонінових запасів та зниження експресії 5-HT_{1B/1D}-рецепторів, що знижує контроль, який здійснюють низхідні шляхи (зокрема, з періакведуктальної сірої речовини та розсередованої вентромедіальної довгастої частини мозку) над висхідною передачею болю відповідно [14]. Водночас порушення серотонінергічної регуляції спричиняє підвищення рівня CGRP (пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну), субстанції Р та оксиду азоту, які беруть участь у нейрогенному запаленні, вазодилатації та хроніфікації болю загалом [15].

Ще одним із важливих механізмів зниження сприйнятливості до препаратів можна вважати фармакодинамічну толерантність. За умов тривалого прийому препарати стають менш ефективними через втрату чутливості рецепторів, фосфорилування та інтерналізацію відповідних рецепторів (зокрема, серотонінових та опіоїдних) [12]. У випадку опіоїдних рецепторів толерантність доволі часто супроводжується розвитком опіоїд-індукованої гіпералгезії, тобто стану підвищеної чутливості до болю, що характеризується надмірною активацією NMDA-рецепторів, вивільненням прозапальних цитокінів, підвищенням рівня динорфінів у спинному мозку та активацією мікроглії [16]. За розвитку гіпералгезії підвищення дози препарату не лише не покращує стан пацієнта, а може його значно погіршити.

У 2023 році проводився аналіз даних з Реєстру головного болю Німецького товариства з мігрені та головного болю (DMKG Headache Registry), було включено 1756 пацієнтів з мігренню (жінки – 85%, вік: $39,5 \pm 12,8$ року, кількість днів головного болю на місяць: $13,5 \pm 8,1$), з них 93% використовували препарати для лікування гострих нападів мігрені, найчастіше триптани (59,3%) та/або неопіоїдні анальгетики (56,4%). З отриманих даних 58,5% оцінили ефективність як «добру» або «дуже добру» (за 6-бальною шкалою Лікерта). Найкращі показники ефективності у разі застосування триптанів – 75,4%, натомість для неопіоїдних анальгетиків – 43,6% ($p < 0,001$). Серед неопіоїдних анальгетиків напроксен був оцінений як найефективніший (61,9% як дуже добрий або добрий, $p < 0,001$ порівняно з ібупрофеном, ацетилсаліциловою кислотою та парацетамолом), а серед триптанів – суматриптан та золмітриптан (включно з парентеральними формами). Однак ефективність, оцінена пацієнтами, значно знижувалася зі збільшенням частоти виникнення головного болю і, відповідно, частоти прийому препаратів ($p < 0,001$), і цей показник залишався значним навіть після виключення зі статистики пацієнтів, які

надмірно використовували препарати для лікування гострої мігрені [17].

Таким чином, дані DMKG Headache Registry свідчать, що навіть у разі дотримання рекомендованих режимів застосування неопіоїдних анальгетиків і триптанів у пацієнтів із мігренню простежується виразна тенденція до зниження суб'єктивно-оцінюваної ефективності препаратів із наростанням частоти нападів головного болю, причому цей ефект зберігається навіть за відсутності ознак медикаментозно-індукованого головного болю (абузусного), що, своєю чергою, вказує на участь додаткових патофізіологічних механізмів, таких як центральна сенситизація, нейропластичні зміни та потенційний розвиток саме фармакодинамічної толерантності.

Як згадувалося раніше, порушення серотонінергічної регуляції сприяє хроніфікації болю, виникненню медикаментозно-індукованого головного болю (абузусного). Міжнародна класифікація головного болю, 3-тє видання (ICHD-3), визнає головний біль, спричинений надмірним вживанням ліків, вторинним патологічним станом, що класифікується як хронічне захворювання. Виникає у пацієнтів з первинним головним болем (зазвичай мігрень або головний біль напруги) на тлі регулярного надмірного прийому ліків для купірування нападів. Діагноз встановлюється у разі вживання певних груп препаратів ≥ 10 або ≥ 15 днів/місяць протягом довше, аніж трьох місяців з урахуванням протоколу ICHD-3 [18].

Поширеність медикаментозно-індукованого головного болю у загальній популяції оцінюють приблизно в 0,5–7%, а у підгрупах, які звертаються безпосередньо до медичних закладів з метою менеджменту болю, – до 30–50%. Таким чином, абузусний біль є суттєвим джерелом інвалідизації, частою причиною госпіталізації та чималим сегментом витрат у суспільстві [19].

Якщо говорити про механізми виникнення, умовно можна виділити певну чотирирівневу систему, оскільки хроніфікація болю, зокрема у разі абузусного головного болю, є складним патологічним процесом. Він формується через взаємодію нейроімунних, епігенетичних, нейропластичних та психосоціальних механізмів, які разом створюють своєрідну самопідтримувану систему.

На нейроімунному рівні активація мікрогліальних та астроцитарних клітин призводить до секреції прозапальних цитокінів (таких, як TNF- α , IL-1 β , IL-6) і хемокінів, які, своєю чергою, підвищують збудливість ноцицептивних рецепторів, модифікують роботу потенціалзалежних іонних каналів та підтримують периферичну й центральну сенситизацію [20].

Наступним етапом патогенетичної системи вважають перманентну експресію генів, залучених до рецепції та модуляції больових сигналів (зокрема, SCN9A, CACNA1B, BDNF). Цей рівень підтримується епігенетичними механізмами, такими як метилювання ДНК, посттрансляційні модифікації гістонів (ацетилювання, фосфорилування, убіквітинуювання), а також регуляція з боку некодуючих

РНК – мікроРНК (miRNA) та довгих некодуючих РНК (lncRNA), які пригнічують або, навпаки, стабілізують транскрипти ключових больових генів. Саме ці процеси формують «молекулярну пам'ять» больового стану, що зберігає гіперзбудливість нейронів навіть після зникнення первинного ноцицептивного стимулу [21; 22].

На нейропластичному рівні хронічний біль пов'язаний із патологічною перебудовою синаптичних мереж у ділянках ЦНС, що відповідають за біль. Це виявляється у посиленні збуджувальних сигналів та ослабленні гальмівних, а також у зміні соматосенсорних карт кори й організації функціональних нейронних зв'язків. Внаслідок таких змін формуються специфічні автономні нейрональні ланцюги, які можуть самостійно підтримувати больову активність, навіть коли відсутні периферичні подразники [20].

Психосоціальний рівень охоплює афективні та когнітивні фактори (катастрофізація, тривожність, депресивні симптоми і т. д.), які через дисфункцію низхідних антиноцицептивних шляхів та активацію системи «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники» додатково підсилюють сенситизацію й персистенцію болю [23].

Сумарно ця чотирирівнева модель механізмів виникнення відображає, що вторинний біль не обмежується лише феноменом фармакологічної толерантності та зниженням рецепторної сприйнятливості. Можна зробити висновок, що це стійкий, поліетіологічний стан, що формується завдяки комплексній взаємодії імунних, епігенетичних, нейрональних і психосоціальних факторів, які взаємно підсилюють один одного, створюючи своєрідне замкнене коло хронічного болю.

Зрозуміло, що частота виникнення проявів толерантності варіює залежно від обраного для лікування препарату. До прикладу, хоч триптани вважаються найменш «ризиковими» щодо розвитку абзусного болю порівняно з комбінованими препаратами та наркотичними анальгетиками, але у разі частого застосування (поріг, як правило, не більше 10 днів/міс) все ж виникають випадки виникнення вторинного головного болю. За даними метааналізів приблизно 30–40% пацієнтів вважають ефект триптанів недостатнім у лікуванні гострих проявів мігрені або утримуються від відповіді на запитання щодо ефективності, а у разі збільшення частоти прийому препарату внаслідок почастішання виникнення приступів болю цей відсоток зростає приблизно на 10–15% [24; 25]. У популяційних дослідженнях ризик виникнення цього стану у разі надмірного вживання НПЗП та неопіїдних анальгетиків (у тому числі ацетамінофену) (поріг – ≥ 15 днів/міс) вищий, ніж у триптанів, за умов еквівалентної частоти нападів болю та прийому, але значно нижчий, ніж у комбінованих препаратів із барбітуратами/опіїдами. Також доречно згадати ерготаміни, які доволі часто використовуються у лікуванні мігрені. Сучасні дані вказують на нижчий ризик, ніж у застосуванні комбінованих опіїдних/буталбітал-вмісних препаратів, проте у разі

хронічного застосування вони також можуть індукувати хроніфікацію [26].

Власне, найвищий ризик розвитку медикаментозно-індукованого головного болю і найгірший прогноз у разі хронічного застосування спостерігається під час прийому комбінованих з буталбіталом/опіїдами анальгетиків та некомбінованих наркотичних анальгетиків. Довгострокові когортні дані показують, що опіїд- або барбітурат-асоційовані препарати пов'язані з більш ніж подвійним підвищенням ризику переходу епізодичної мігрені в хронічну (порівняно з триптанами та ненаркотичними анальгетиками) [19; 26]. Також тут варто згадати про опіїд-індуковану гіпералгезію. Клінічно це явище виявляється як зростання частоти й інтенсивності болю всупереч збільшенню доз, і за різними даними спостерігається у 6–8 пацієнтів з аналізу річного опитування, але все ж точні популяційні показники у хворих з головним болем варіюють залежно від доз та тривалості прийому [27].

Залежність від лікарських засобів, зокрема тих, що застосовуються для знеболення, є серйозною медичною та соціальною проблемою сучасності. Її поширення зростає у зв'язку з широкою доступністю препаратів та тенденцією до самолікування, що підвищує ризик формування як фізичної, так і психологічної залежності. Хоч це явище не вважається поширеним у контексті застосування засобів, що не містять опіїдів чи їх похідних, проте все ж спостерігається певна тенденція виникнення, здебільшого в осіб із хронічним болем різної етіології.

Загальновідомий факт, що наркотичні анальгетики і їх похідні мають здатність викликати залежність навіть після недовготривалого застосування, оскільки використання опіїдів у разі головного болю пов'язане з високим ризиком розвитку як фармакологічної залежності, так і феноменів, що ускладнюють клінічну картину (таких як опіїд-індукована гіпералгезія (ОІГ), посилення хроніфікації головного болю, вищий ризик рецидиву після детоксикації тощо). Це підтверджують сучасні огляди, когортні та клінічні дослідження [28].

Якщо коротко згадати про механізми виникнення, найважливішим складником є класична нейрональна толерантність – тривала стимуляція μ -опіїдних рецепторів, що призводить до їх фосфорилювання, інтерналізації та зниження ефективності передачі больових імпульсів, що сприяє тому, що для досягнення того самого анальгетичного ефекту після певного періоду застосування (спостерігається пряма залежність між тривалістю і дозою препарату та виникненням) потрібні вищі дози, а це вже, своєю чергою, підвищує ризик виникнення фізичної залежності. Також у виникненні беруть участь модифікаційні процеси на молекулярно-епігенетичному рівні, нейрозапалення і гліальна активація та поведінкова, або ж так званий нейроадаптаційний адиктивний складник [29]. У випадку останньої опіїди впливають на мезолімбічну систему винагороди та префронтальну ділянку (орбітофронтальна кора), що сприяє психологічній залежності, компульсивному

застосуванню препаратів і складності детоксикації, яка часто виявляється неефективною у разі тривалого чи високодозного застосування. Зазначені зміни поєднуються з біологічними механізмами толерантності та ОІГ, згаданими раніше [28].

Якщо ж говорити про ненаркотичні анальгетики та НПЗП, дослідження щодо виникнення залежності проводились найчастіше за участю пацієнтів із уже діагностованим медикаментозно-індукованим головним болем. В одному з таких аналізів зазначається, що більшість осіб з абзусним болем зловживають популярними анальгетиками (наприклад, ацетомінофеном, ібупрофеном...) – доступними без рецепта – і при цьому відповідають критеріям DSM-IV для «залежності» (оцінку здійснювали за шкалою SDS (Severity of Dependence Scale), що характеризує поведінку, схожу на залежність [30]. Гіпотеза, що зловживання простими анальгетиками – наслідок хронічного болю, а не залежності, підтримується, але дослідження показують: навіть у разі відсутності психоактивної дії надмірне самостійне застосування може мати поведінкові ознаки залежності (частий пошук ефективного засобу, ритуалізація застосування, регулярність навіть без болю тощо). Іншими словами, наявність фармакологічної залежності у контексті ненаркотичних анальгетиків та НПЗП наразі досить не обґрунтована.

У випадку з триптанами, які класично застосовуються для менеджменту нападів мігрені, ризик виникнення медикаментозної залежності невисокий, але все ж присутній, проте механізм ризику виникнення у цих препаратів зумовлений не стільки класичним фармакодинамічним складником (як, наприклад, при опіоїдах), скільки поєднанням біологічних і поведінкових факторів, тому доречніше говорити саме про залежноподібну поведінку.

Фармакологічні ефекти на серотонінергічну систему (ці препарати модулюють 5-HT-рецептори) можуть призводити до рецепторної адаптації і зниження ефективності у повторній стимуляції, а також у випадку швидкого клінічного полегшення після прийому підкріплюється поведінкове повторення, що формує рутинне застосування. Таке повторення у «вразливих» пацієнтів поєднується з активацією «системи винагороди» й порушенням висхідного та низхідного контролю передачі імпульсів, що створює мотивоване прагнення до частого прийому і страх припинення, тобто залежноподібну поведінку [31].

Таким чином, хоча триптани не викликають класичної опіоїдної залежності, сучасні дані фармаконагляду й клінічних спостережень підтверджують їхній реальний ризик формування залежноподібної поведінки, що виявляється підвищеною частотою зловживання, повторними епізодами вживання більшої дози, ніж необхідно та високим рівнем рецидивів болю і бажання приймати ліки після припинення

лікування порівняно з особами, що приймали лише НПЗП чи неопіоїдні анальгетики [32]. Отже, природа цього феномену є відмінною від опіоїдної залежності, але має значущі клінічні наслідки.

Зважаючи на ці дані, важливим є вивчення особливостей застосування знеболювальних засобів у разі головного болю серед молоді як однієї з груп, схильних до самолікування та неконтрольованого прийому ліків. З цією метою у Тернопільському національному медичному університеті було проведено анонімне опитування 181 студента щодо епідеміології головного болю та застосування лікарських засобів для його менеджменту. Більшість респондентів (55%) відзначили епізоди головного болю кілька разів на місяць, переважно головний біль напруження (37,2%) із помірною інтенсивністю (4–6 балів за 10-бальною шкалою). Основним методом лікування залишаються неопіоїдні анальгетики (56,5%), однак частина опитаних використовує антидепресанти та заспокійливі засоби (по 10,5%). Виявлено залежність між частотою прийому анальгетиків і зниженням їхньої суб'єктивної ефективності, що свідчить про ризик розвитку медикаментозно-індукованого головного болю та необхідність формування раціональної стратегії фармакотерапії серед молоді [33].

Висновки. Аналіз сучасних публікацій показав, що ефективність лікарських засобів у разі головного болю значною мірою залежить від його типу, своєчасності та частоти прийому препаратів. Хоча неопіоїдні анальгетики та триптани залишаються основними засобами менеджменту больового синдрому, їх ефективність поступово знижується у разі частого застосування, що пов'язано з розвитком толерантності, центральної сенситизації та порушення серотонінергічної регуляції. Надмірне використання анальгетиків, зокрема триптанів та НПЗП, підвищує ризик медикаментозно-індукованого головного болю, тоді як тривале застосування опіоїдів супроводжується ще й високою ймовірністю розвитку залежності та опіоїд-індукованої гіпералгезії. Навіть у випадку триптанів описано формування залежноподібної поведінки, що має суттєві клінічні наслідки. Результати анкетування студентів Тернопільського національного медичного університету підтвердили поширеність самолікування і тенденцію до зниження суб'єктивної ефективності анальгетиків у разі частого застосування, що вказує на ризик формування абзусного болю. Отримані результати підкреслюють необхідність посилення фармакологічної обізнаності серед молоді, удосконалення підходів до раціонального використання знеболювальних засобів та впровадження профілактичних заходів для запобігання медикаментозно-індукованому головному болю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

DECREASED EFFECTIVENESS AND SAFETY OF HEADACHE MEDICINES: A LITERATURE REVIEW

Ye. R. Lutsiv, O. M. Oleshchuk, M. I. Lukanyuk

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
lukanuyk@tdmu.edu.ua*

The aim of the work – to analyze current data on the pharmacodynamics of drugs used in the management of headache, and to assess possible factors contributing to reduced efficacy and safety, particularly the development of medication-overuse headache and dependence or dependence-like behavior.

Materials and methods. A comprehensive selection and analysis of relevant literature was conducted, encompassing meta-analyses, registry data, review articles, and original studies published between 2020 and 2025. These were retrieved and analysed using the Google Scholar, PubMed, and Consensus search engines.

Results and Discussion. The results of the literature review show that the effectiveness of drugs for headaches largely depends on the type of headache, its severity, and the timeliness of administration. However, even when following the recommended treatment regimens, a gradual decrease in effectiveness is observed with frequent or uncontrolled use. Excessive or improper use of analgesics, in particular nonsteroidal anti-inflammatory drugs, triptans, or opioids, contributes to the development of medication-induced headaches, tolerance, dependence, or addictive behavior. Central sensitization, neuroimmune and epigenetic mechanisms that maintain pathological excitability of neurons even after the removal of the primary stimulus play an important role in the chronicity of pain syndrome. Data from the DMKG international registry confirm a trend toward decreased efficacy of analgesics and triptans with increased frequency of headache attacks, regardless of the presence of abuse syndrome.

Conclusions. Frequent or uncontrolled use of medications for headaches has been demonstrated to result in a decrease in their effectiveness and the development of medication-induced headaches. This is associated with the onset of dependence/dependence-like behaviour.

Keywords: headache, headache management, medication-induced pain, pharmacological tolerance, drug dependence, addictive behavior.

Перелік бібліографічних посилань

1. Migraine and other headache disorders URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
2. Acute medications' intake for migraine: a one-year report in patients undergoing first evaluation at a third level Italian headache center / A. Bonura et al. *Frontiers in Neurology*. 2024. Vol. 15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1450039>.
3. Which migraine medications are most helpful? Harvard Health. Harvard Health Publishing, 2024. URL: <https://www.health.harvard.edu/blog/which-migraine-medications-are-most-helpful-202402053014>.
4. Paracetamol versus ibuprofen in treating episodic tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis / A. Alnasser et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48910-y>.
5. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.G. Tawfik et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.70054>.
6. Lasmiditan and Different Triptans in Menstrual Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis / Z. Song et al. *Pain and Therapy*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-025-00705-x>.
7. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis / C.C.-W. Khoo et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2024. Vol. 25, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01848-6>.
8. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults / J.H. VanderPluym et al. *JAMA*. 2021. Vol. 325, No. 23. P. 2357. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>.
9. Burden of increasing opioid use in the treatment of migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment Study / R.B. Lipton et al. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.14018>.
10. Critical Assessment of Effectiveness and Safety of Tramadol and Evaluation of its Market in Ukraine / O. Oleshchuk et al. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2024. Vol. 17, No. 4. P. 2087–2109. DOI: <https://doi.org/10.13005/bpj/3010>.
11. Drugs for migraine. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2023. Vol. 65, No. 1678. P. 89–96. DOI: <https://doi.org/10.58347/tml.2023.1678a>.
12. Hird M.A., Sandoe C.H. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01278-y>.
13. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance are driven by HCN ion channels / X. Han et al. *The Journal of Neuroscience*. 2023. P. JN–RM–1368–23. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1368-23.2023>.
14. Li L., Chen J., Li Y.-Q. The Downregulation of Opioid Receptors and Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 6. P. 5981. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065981>.
15. Induction of more severe central sensitization in a medication overuse headache model mice through active ingestion of rizatriptan / Z. Ma et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2025. Vol. 26, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02066-4>.
16. The role of neuroinflammation in the transition of acute to chronic pain and the opioid-induced hyperalgesia and tolerance / M. Echeverria-Villalobos et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1297931>.

17. What do patients' efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry / R. Ruscheweyh et al. *Cephalalgia*. 2023. Vol. 43, No. 5. P. 033310242311748. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024231174855>.
18. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache / H. C. Diener et al. *European Journal of Neurology*. 2020. Vol. 27, No. 7. P. 1102–1116. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14268>.
19. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies / Y.T. Kebede et al. *Frontiers in Pain Research*. 2023. Vol. 4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1194134>.
20. Decoding pain chronification: mechanisms of the acute-to-chronic transition / Shunwei Zhang et al. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2025. No. 18. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2025.1596367>.
21. Epigenetic Landscapes of Pain: DNA Methylation Dynamics in Chronic Pain / H.-Y. Xiong et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, No. 15. P. 8324. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25158324>.
22. The Epigenetics of Migraine / F. Zobdeh et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 11. P. 9127. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119127>.
23. Neurobehavioral features in medication-overuse headache / F. Riederer et al. *eNeurologicalSci*. 2024. Vol. 37. P. 100538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2024.100538>.
24. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review / E. Leroux et al. *Advances in Therapy*. 2020. Vol. 37, No. 12. P. 4765–4796. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01494-9>.
25. Prevalence, characteristics and management of migraine patients with triptan failure in primary care: the EMR France-Mig study / M. Lanteri-Minet et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2025. Vol. 26, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02086-0>.
26. A Descriptive Review of Medication-Overuse Headache: From Pathophysiology to the Comorbidities / S. Ljubisavljevic et al. *Brain Sciences*. 2023. Vol. 13, No. 10. P. 1408. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci13101408>.
27. Sampaio-Cunha T.J., Martins I. Knowing the Enemy Is Halfway towards Victory: A Scoping Review on Opioid-Induced Hyperalgesia. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 20. P. 6161. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11206161>.
28. Characterizing opioid use in a US population with migraine / R.B. Lipton et al. *Neurology*. 2020. Vol. 95, No. 5. P. e457-e468. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009324>.
29. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022 / D. Dowell et al. *MMWR. Recommendations and Reports*. 2022. Vol. 71, No. 3. P. 1–95. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>.
30. Severity of Analgesic Dependence and Medication-overuse Headache / C. Lundqvist et al. *Journal of Addiction Medicine*. 2019. Vol. 13, No. 5. P. 346–353. DOI: <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000504>.
31. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective / T.T. Takahashi et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2021. Vol. 22, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01224-8>.
32. Drug dependence associated with triptans and ergot derivatives: a case/non-case study / F. Beau-Salinas et al. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009. Vol. 66, No. 4. P. 413–417. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0769-6>.
33. Луців Є., Луканюк М. Застосування лікарських засобів при головному болю: тенденції та ризики. *Майбутнє за наукою : матеріали ХХІХ Конгресу студентів та молодих учених*. Тернопіль : Укрмедкнига, 2025. С. 379–380.

References

1. World Health Organization (WHO). *Migraine and other headache disorders* [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
2. Bonura A, Alesina A, Sapio E, Brunelli N, Marcosano M, Altamura C, Vernieri F. Acute medications' intake for migraine: a one-year report in patients undergoing first evaluation at a third level Italian headache center. *Front Neurol*. 2024 Aug 29 ; 15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1450039>
3. Harvard Health Publishing. *Which migraine medications are most helpful?* Boston (MA): Harvard Health Publishing; 2024. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/which-migraine-medications-are-most-helpful-202402053014>
4. Alnasser A, Alhumrran H, Alfehaid M, Alhamoud M, Albu-naian N, Ferwana M. Paracetamol versus ibuprofen in treating episodic tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Dec 6; 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48910-y>
5. Tawfik AG, Gomez-Lumbreras A, Del Fiol G, Kawamoto K, Trinkley KE, Reese T, Jones A, Malone DC. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Amp Ther*. 2025 Sep 7. <https://doi.org/10.1002/cpt.70054>
6. Song Z, Guo Y, Gu J, Yang C, Qu R, Li J, Chen Z, Wang Z. Lasmiditan and Different Triptans in Menstrual Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis. *Pain Ther*. 2025 Feb 24. <https://doi.org/10.1007/s40122-025-00705-x>
7. Khoo CC, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024 Sep 4 ;25(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01848-6>
8. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, Farah MH, Hasan B, Saadi S, Shah S, Abd-Rabu R, Daraz L, Prokop LJ, Murad MH, Wang Z. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults. *JAMA*. 2021 Jun 15 ;325(23):2357. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>
9. Lipton RB, Buse DC, Dodick DW, Schwedt TJ, Singh P, Munjal S, Fanning K, Bostic BS R, Reed ML. Burden of increasing opioid use in the treatment of migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2020 Dec 16. <https://doi.org/10.1111/head.14018>
10. Oleshchuk O, Pinyazhko O, Klantsa M, Posokhova K, Lukanyuk M, Mahanova T, Shanida M. Critical Assessment of Effectiveness and Safety of Tramadol and Evaluation of its Market in Ukraine. *Biomed Pharmacol J*. 2024 Dec 30; 17(4):2087–109. <https://doi.org/10.13005/bpj/3010>

11. Drugs for migraine. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2023;65(1678):89–96. DOI: 10.58347/tml.2023.1678a
12. Hird MA, Sandoe CH. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Jun 5. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01278-y>
13. Han X, Pinto LG, Vilar B, McNaughton PA. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance are driven by HCN ion channels. *J Neurosci*. 2023 Dec 18; JN–RM–1368–23. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1368-23.2023>
14. Li L, Chen J, Li YQ. The Downregulation of Opioid Receptors and Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 22;24(6):5981. <https://doi.org/10.3390/ijms24065981>
15. Ma Z, Li C, Bai W, Xie W, Zhang M, Xiao H, Chen C, Li Y, Zhang W, Zhai D, Liu Y, Zhao D, Tang W, Dong Z, Liu R, Yu S. Induction of more severe central sensitization in a medication overuse headache model mice through active ingestion of rizatriptan. *J Headache Pain*. 2025 May 20;26(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02066-4>
16. Echeverria-Villalobos M, Tortorici V, Brito BE, Ryskamp D, Uribe A, Weaver T. The role of neuroinflammation in the transition of acute to chronic pain and the opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Front Pharmacol*. 2023 Dec 15; 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1297931>
17. Ruscheweyh R, Dresler T, Förderreuther S, Gaul C, Gossrau G, Jürgens TP, Ruschil V, Straube A, Scheidt J. What do patients' efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. *Cephalalgia*. 2023 May; 43(5):033310242311748. <https://doi.org/10.1177/03331024231174855>
18. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, Kristoffersen ES, Tassorelli C, Ryliskiene K, Petersen JA. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 May 19; 27(7):1102–16. <https://doi.org/10.1111/ene.14268>
19. Kebede YT, Mohammed BD, Tamene BA, Abebe AT, Dhugasa RW. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies. *Front Pain Res*. 2023 Aug 8;4. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1194134>
20. Zhang S, et al. Decoding pain chronification: mechanisms of the acute-to-chronic transition. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2025;18:1596367. DOI: 10.3389/fnmol.2025.1596367
21. Xiong H-Y, et al. Epigenetic landscapes of pain: DNA methylation dynamics in chronic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8324. DOI: 10.3390/ijms25158324
22. Zobdeh F, et al. The epigenetics of migraine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9127. DOI: 10.3390/ijms24119127
23. Riederer F, et al. Neurobehavioral features in medication-overuse headache. *eNeurologicalSci*. 2024;37:100538. DOI: 10.1016/j.ensci.2024.100538
24. Leroux E, et al. Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: a systematic literature review. *Advances in Therapy*. 2020;37(12):4765–4796. DOI: 10.1007/s12325-020-01494-9
25. Lanteri-Minet M, et al. Prevalence, characteristics and management of migraine patients with triptan failure in primary care: the EMR France-Mig study. *The Journal of Headache and Pain*. 2025;26(1):20. DOI: 10.1186/s10194-025-02086-0
26. Ljubisavljevic S, et al. A descriptive review of medication-overuse headache: from pathophysiology to the comorbidities. *Brain Sciences*. 2023;13(10):1408. DOI: 10.3390/brainsci13101408
27. Sampaio-Cunha TJ, Martins I. Knowing the enemy is halfway towards victory: a scoping review on opioid-induced hyperalgesia. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(20):6161. DOI: 10.3390/jcm11206161
28. Lipton RB, et al. Characterizing opioid use in a US population with migraine. *Neurology*. 2020;95(5):e457–e468. DOI: 10.1212/wnl.00000000000009324
29. Dowell D, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022. *MMWR Recommendations and Reports*. 2022;71(3):1–95. DOI: 10.15585/mmwr.rr7103a1
30. Lundqvist C, et al. Severity of analgesic dependence and medication-overuse headache. *Journal of Addiction Medicine*. 2019;13(5):346–353. DOI: 10.1097/adm.0000000000000504
31. Takahashi TT, et al. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):12. DOI: 10.1186/s10194-021-01224-8
32. Beau-Salinas F, et al. Drug dependence associated with triptans and ergot derivatives: a case/non-case study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;66(4):413–417. DOI: 10.1007/s00228-009-0769-6
33. Lutsiv Ye, Lukanyuk M. Use of medications for headache: trends and risks. *Future of Science: Proceedings of the XXIX Congress of Students and Young Scientists*. Ternopil: Ukrmedknyha. 2025, p. 379–38.

Відомості про авторів

Луців Є. Р. – здобувач вищої освіти ОПП «Лікувальна справа», Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна. E-mail: lutsiv_elyrus@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5675-6622>.

Олещук О. М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>.

Луканюк М. І. – кандидат фармацевтичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна. E-mail: lukanuyk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7419-7385>.

Information about the authors

Lutsiv Ye. R. – Medicine Student, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. E-mail: lutsiv_elyrus@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5675-6622>.

Oleshchuk O. M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>.

Lukanyuk M. I. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: lukanuyk@tdmu.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7419-7385>.