



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Нарушения сна и головная боль: соотношение и взаимовлияние

Е.А. Корабельникова, д.м.н., проф.¹, М.В. Журавлева, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Елена Александровна Корабельникова, e_korabel@mail.ru

Для цитирования: Корабельникова Е.А., Журавлева М.В. Нарушения сна и головная боль: соотношение и взаимовлияние // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 39. С. 36–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-39-36-46

В обзоре представлены данные относительно коморбидности головных болей и нарушений сна. Рассмотрены патофизиологические и психологические механизмы их влияния друг на друга. Приведена характеристика различных типов головных болей в континууме цикла «сон – бодрствование». Подробно описаны лекарственные и нелекарственные подходы к лечению с указанием биохимических основ действия лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, головные боли, фармакотерапия, нелекарственные методы лечения

Сон – неотъемлемая часть жизни и одна из основных потребностей человека, а расстройство сна – значимая клиническая проблема. Почти 50% населения страдает теми или иными нарушениями сна. Парадигма медицины сна предполагает изучение различных патологических феноменов в цикле «сон – бодрствование». И с этой точки зрения большой интерес представляют головные боли, входящие в число самых распространенных жалоб: по данным Всемирной организации здравоохранения, ими страдают 50–75% взрослого населения. Именно поэтому и головная боль, и нарушения сна приобрели статус глобальной проблемы здравоохранения. В Международной классификации головной боли третьего пересмотра (2018) сон упоминается 38 раз [1]. А в Международной классификации нарушений сна головная боль указывается среди симптомов расстройств сна [2].

Головную боль, ассоциированную со сном, Американская академия медицины сна называет одним из характерных симптомов при головной боли (мигрени или другого типа) [3].

Отношения между головной болью и нарушениями сна сложны и многогранны. У пациента, страдающего расстройством сна и головной болью, трудно установить, что является причиной, а что следствием. Тем более что головная боль и нарушения сна – обоюдно направленный процесс. Будучи коморбидными, синдромы способствуют хронизации и утяжеляют течение друг друга, обуславливают ухудшение состояния и качества жизни пациента, увеличивают частоту осложнений и снижают эффективность терапии.

Исторические сведения

Тесная и сложная взаимосвязь сна и головной боли беспокоила многих клиницистов на протяжении веков. Еще в 1853 г. М. Romberg

писал, что «приступ (мигрени) обычно заканчивается глубоким и освежающим сном» [4]. А в 1873 г. E. Liveing в книге «Влияние сна на облегчение головной боли» указал на то, что приступы мигренозной головной боли коррелируют со сном [5]. В качестве наиболее ранних публикаций можно отметить следующие: концепция S. Freud о головной боли во сне и ее психодинамическая интерпретация (1926) [6], упоминание R. Bing (1945) о головных болях, возникающих при пробуждении от сна [7], данные M. Gans (1951) о снижении приступов мигрени после селективного лишения сна [8], особенно глубокого [9], и открытие J. Dexter и E. Weitzman (1970) о связи ночных болей со стадиями сна [9].

Одну из первых работ, направленных на системный многосторонний анализ соотношения головной боли и сна, выполнили в 1990 г. P.K. Sahota и J.D. Dexter [10]. В дальнейшем акцент на взаимовлиянии сна и головной боли был сделан во втором издании Международной классификации расстройств сна (руководство по диагностике и кодированию) 2005 г. [2].

В 2014 г. в Дании проведено первое масштабное эпидемиологическое исследование, которое оценивало частоту коморбидности головной боли и нарушений сна [11]. Согласно полученным результатам, 18,1% человек жаловались на головную боль и инсомнию



одновременно, 16,3% страдали только от головной боли, а 21,1% имели только проблемы со сном. Коморбидная патология чаще наблюдалась у женщин и лиц среднего возраста. Среди факторов риска отмечались низкий уровень социально-экономического статуса, нездоровый образ жизни (лишний вес/ожирение), высокий уровень стресса, тревога и депрессия. Авторы пришли к выводу о высокой степени коморбидности головных болей и нарушений сна, необходимости активного выявления в клинической практике пациентов с данными состояниями с целью своевременной терапии, а также о важности профилактических мер. Среди них изменение образа жизни, снижение влияния стресса, скрининг на депрессию и тревогу, которые могут иметь большое значение для лечения и профилактики сочетания головной боли и нарушений сна [3, 12, 13].

Нейробиологические механизмы соотношения головной боли и сна

Сон и болевая перцепция

Переход из состояния бодрствования в состояние сна сопровождается развитием своеобразной деафферентации, когда повышается порог реагирования на звуковые, тактильные и проприоцептивные стимулы [14]. Было показано, что такая модуляция осуществляется на уровне таламуса. При этом таламокортикальные нейроны, обеспечивающие передачу сенсорной информации к соответствующим соматотопическим зонам, демонстрируют урежение частоты импульсации с переходом в пачечный режим, что, по-видимому, позволяет ограничить объем пропускаемой информации и обеспечить увеличение порога пробуждения на афферентные стимулы [15]. Предполагается, что модификация афферентной информации осуществляется и на стволовом, и на спинальном уровне: чувствительных тригеминальных ядер, ядер одиночного пути и задних рогов спинного мозга. Это подтверждается данными

оценки компонентов ноцицептивного флексорного рефлекса при переходе от бодрствования ко сну [16]. Исследования, проводившиеся на здоровых добровольцах, продемонстрировали снижение болевых порогов при сокращении времени сна [17] и чувствительности к боли на фоне увеличения времени сна [18]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на животных [19].

Многие из структур, путей и нейромедиаторов, участвующих в формировании нарушений сна, также вовлечены в патофизиологию головной боли. Конвергенция между путями сна и головной болью в первую очередь локализуется в диэнцефальных и стволовых структурах головного мозга (рис. 1) [20]. Ключевой структурой, связывающей головную боль и сон, является гипоталамус – релейная станция всех видов чувствительности и вместе с тем циркадианный пейсмейкер. Изучение патофизиологии и функции гипоталамуса одновременно при головной боли и расстройствах сна может объяснить, как восприятие боли с участием тройничного нерва коррелирует с индукцией сна. Тригемино-цервикальный комплекс, играющий важную роль в формировании головной боли,

соединен с целым рядом стволовых структур. Ноцицептивная информация поступает в ядра таламуса, активация которого имеет большое значение в развитии мигрени и кластерной головной боли. Тройничный нерв отправляет афферентные импульсы в интра- и экстракраниальные структуры и кровеносные сосуды, спинальный тригемино-цервикальный комплекс [21]. При переходе ко сну орексинергическая система активирует вентролатеральное преоптическое ядро. Прямое торможение системы и снижение орексинергической поддержки состояния сна определяют быстрые переходы от сна к бодрствованию и наоборот. Орексинергическая система, включающая нейропептиды (орексины, или гипокретины, А и В), представлена в заднем, латеральном и паравентрикулярном гипоталамусе [22]. Орексиновые рецепторы располагаются в префронтальной коре, таламусе и подкорковых областях и участвуют не только в обеспечении бодрствования, но и в модуляции болевой чувствительности, терморегуляции, нейроэндокринных и вегетативных функций [23]. Эти зоны задействованы и в модуляции ноцицептивной активации тригемино-васкулярного комплекса [24].

- Структуры, вовлеченные в патофизиологию боли и нарушений сна
- Структуры, вовлеченные в патофизиологию боли
- Структуры, вовлеченные в патофизиологию нарушений сна



Рис. 1. Ключевые структуры, участвующие в патофизиологии нарушений сна и головной боли

Неврология



Нарушение деятельности центров сна в переднем гипоталамусе приводит к нестабильной работе таламической «релейной станции», причем естественная для сна блокада проведения по чувствительным путям оказывается не столь эффективной, и порог боли снижается [15, 25].

Среди других структур, участвующих в двух рассматриваемых патофизиологических процессах, можно выделить голубоватое место, вентральную часть околоводопроводного серого вещества и дорсальное ядро шва. Эти клеточные структуры посылают моноаминергические проекции к таламическим ядрам, латеральному гипоталамусу, базальному переднему мозгу и коре головного мозга. Они важны для поддержания возбуждения и активности в часы бодрствования [25, 26]. Кроме того, вентролатеральная часть околоводопроводного серого вещества играет специфическую роль в выключении быстрого сна (то есть это зона быстрого сна) и иннервируется орексинергическими нейронами латерального гипоталамуса [21]. Эти структуры ствола мозга имеют важное значение не только для возбуждения, но и для модуляции восприятия головной боли, действуя как эндогенная «антиноцицептивная система» [27].

Говоря о нейрохимии взаимодействия «головная боль – нарушения сна», необходимо отметить особую роль прежде всего таких нейромодуляторов, как орексин и мелатонин.

Орексин – возбуждающий нейропептидный гормон, который способствует бодрствованию и подавляет быстрый сон [21]. Дефицит орексина отмечается при нарколепсии. Вместе с тем до 80% пациентов с нарколепсией жалуются на головную боль, особенно часто на головную боль напряжения и мигрень [28]. Исследования показывают, что орексин участвует в модуляции болевой активности, в том числе в каудальном ядре тройничного нерва. Полиморфизм гена рецеп-

тора орексина 2 связывают с кластерной головной болью [29].

Мелатонин – нейромодулятор, продуцируемый преимущественно шишковидной железой и регулируемый супрахиазматическим ядром. Он играет решающую роль в регулировании циркадианных ритмов, включая инициацию сна и поддержание его ритмов. Секретия мелатонина подвержена суточному циклу: она усиливается в темное время суток и подавляется в присутствии света, процесс регулируется посредством супрахиазматических ядер гипоталамуса. Одновременно с этим мелатонин обладает обезболивающими свойствами, а нарушение секреции мелатонина может привести к головной боли. Механизмы, лежащие в основе связи мелатонина и головной боли, могут включать потенцирование ГАМКергического ингибирования болевых путей, модуляцию 5-НТ-сигналикации, снижение продукции провоспалительных цитокинов, ингибирование синтазы оксида азота, антиоксидантные эффекты и индукцию цитокинов, действующих на опиоидные рецепторы (мелатонин-индуцированные опиоиды) [27, 30]. У пациентов с хронической мигренью и коморбидной бессонницей в дополнение к задержке фазы сна был значительно снижен уровень мелатонина [31].

Имеются данные, показывающие задержку и снижение секреции мелатонина у пациентов с кластерной головной болью и менструальной мигренью, а также высокую распространенность неспецифических головных болей у пациентов с нарколепсией [32]. Снижение секреции мелатонина предложено рассматривать в качестве патофизиологического объяснения того факта, что гипническая головная боль возникает исключительно в среднем и пожилом возрасте [25, 27].

Еще одним нейромедиатором, играющим роль в патофизиологии как головной боли, так и расстройств сна, является аденозин, действующий на рецепторы A1 и A2A в центральной нерв-

ной системе. Стимулирование A1-рецепторов характеризуется антиноцицептивным эффектом, A2A-рецепторов – вызывает боль. Эффекты аденозина, связанные с регуляцией сна, в основном опосредованы активацией рецептора A1, с некоторым вкладом активации рецептора A2A [33]. Введение аденозина может вызвать мигрень у восприимчивых пациентов [26]. Вместе с тем во время приступов мигрени были зарегистрированы повышенные циркулирующие уровни аденозина [34]. Головную боль и сон могут связывать также аномальные серотониновые сигналы в стволе мозга. Основным серотонинергическим ядром центральной нервной системы является дорсальное ядро шва – ключевая антиноцицептивная структура, которая тоже участвует в стимулировании бодрствования [35]. Кроме того, уже давно высказываются предположения о важной роли серотонина в патофизиологии мигрени [36, 37].

Психологические факторы

Взаимовлияние головной боли и нарушений сна опосредовано не только биологическими, но и психологическими факторами. Прежде всего их связывают общие эмоционально-личностные предпосылки: тревожность, уязвимость к воздействию стресса, заниженная самооценка, дезадаптивный тип отношения к болезни. По результатам недавнего датского кросс-секционного популяционного исследования [11], установлено, что головная боль, коморбидная нарушениям сна, значительно увеличивала уровень тревоги, депрессии и ухудшала качество жизни. M. Engström и соавт. показали, что повышение уровня тревожности ассоциировалось с более поверхностным сном как у больных мигренью, так и у здоровых лиц, но в достоверно большей степени у пациентов с мигренью [38].

Была предложена биоповеденческая модель механизмов связи хронической инсомнии и хронической головной боли [39]. Она



предполагает, что попытки преодоления головной боли могут ускорять и усиливать нарушения сна, а нарушение физиологии сна увеличивает склонность к головной боли. Со временем эти циклы начинают влиять друг на друга, результатом чего становится преобразование или переход эпизодической головной боли в хроническую (рис. 2) [3].

Хроническая головная боль может рассматриваться как условие для развития нарушений сна также потому, что побуждает к использованию дезадаптивных стратегий, например увеличение дневного сна, проведение большего количества времени в спальне во время бодрствования и приступа боли, прием снотворных медикаментозных препаратов перед сном и стимулирующих напитков в дневное время [40, 41].

Боль еще в большей степени ухудшает сон, становясь источником стресса и создавая «порочный круг» [40]. Нарушения сна способны изменить отношение пациентов к своей головной боли в сторону драматизации и катастрофизации [42]. Как нарушение сна, так и хроническая боль значительно увеличивают риск депрессии и тревоги, что еще больше влияет на сложные отношения сна и головной боли.

Варианты взаимовлияния головной боли и нарушений сна

Расстройство сна и боль нередко выступают в качестве сочетанной патологии, серьезно ухудшая здоровье и снижая качество жизни пациентов (табл. 1) [1, 42–50]. Во многих исследованиях отмечена положительная корреляция между интенсивностью боли и степенью

нарушения сна [51]. Кроме того, показано, что структура нарушения сна при хронической боли и первичной инсомнии похожа [52].

Рассматриваются различные варианты взаимосвязи головных болей и нарушений сна. Во-первых, оба явления могут развиваться на общей почве системной патологии (анемии, гипоксемии), быть независимо коморбидными с целым рядом обменных расстройств (ожирением, сахарным диабетом 2-го типа), иметь общие причины и провокаторы (эмоциональный стресс, тревожно-депрессивные расстройства).

Во-вторых, оба состояния могут влиять друг на друга, однако нет единого мнения о том, в какой степени. Одни исследователи считают, что нарушения сна в большей мере увеличивают риск разви-

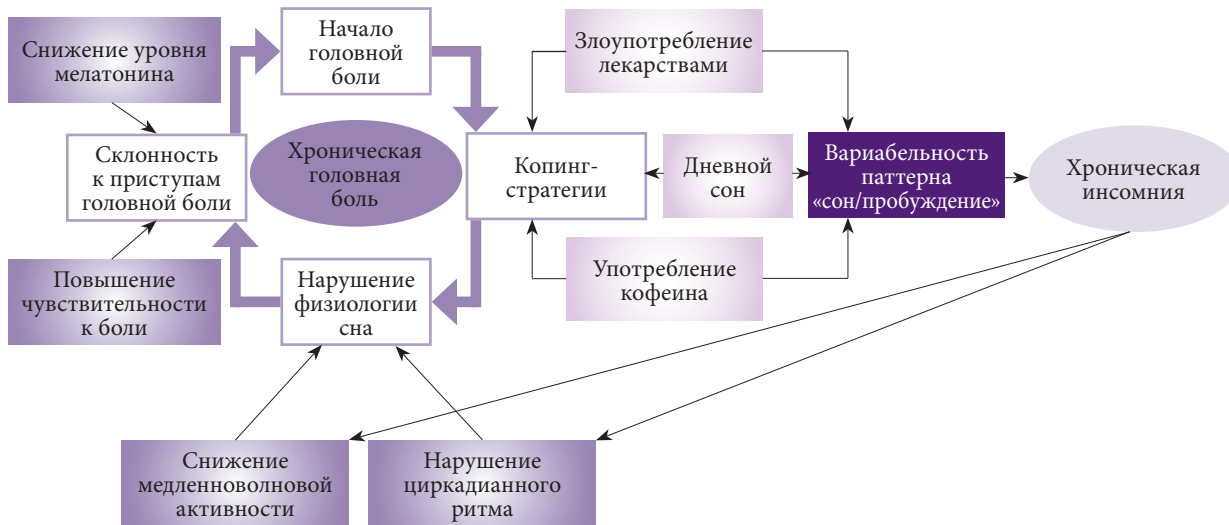


Рис. 2. Биоповеденческая модель механизмов связи хронической инсомнии и хронической головной боли

Таблица 1. Соотношение различных типов головной боли и нарушений сна

Тип головной боли	Нарушение сна
Мигрень	Инсомния [42] Парасомнии (ночные страхи, сомнамбулизм) [43] Синдром беспокойных ног [43] Бруксизм [43]
Кластерная головная боль	Синдромы центрального и обструктивного апноэ сна [44, 45]
Гипническая головная боль	Ночные пробуждения (гипническая головная боль связана с нарушениями сна по определению) [46]
Головная боль напряжения	Инсомния [1, 46, 47]
Хроническая ежедневная головная боль	Инсомния [42, 48] Синдром обструктивного апноэ сна [49, 50]



тия головной боли, нежели болевой синдром провоцирует нарушение сна. Типичный пример – гипническая головная боль [53]. У пациентов с инсомнией в два-три раза повышается риск развития мигрени и головной боли напряжения [47, 54, 55], а также хронической

ежедневной головной боли [48]. Другие полагают, что боль воздействует на процесс сна сильнее, чем нарушение сна на развитие болевого синдрома [56, 57]. По данным Р.Н. Finan, при хроническом болевом синдроме расстройства сна регистрировались у 67–88% па-

циентов, а при инсомнии жалобы на боль предъявляли только 50% участников [58]. Показано, что степень проявления нарушений сна коррелирует с увеличением распространенности головной боли [46]. Однако сами по себе болевые раздражители не объясняют наруше-

Таблица 2. Характеристика мигрени, кластерной головной боли в континууме цикла «сон – бодрствование»

Параметр	Мигрень	Кластерная головная боль
<i>Роль сна</i>		
Сон как «облегчитель»	В большинстве случаев	–
Сон как провокатор	Возможна «мигрень выходного дня»	Характерно
Недостаток сна	Усиливает частоту приступов в два раза, является триггером и фактором хронизации	Облегчает состояние
Избыток сна	В ряде случаев усиливает боль	Провоцирует боль
<i>Время возникновения боли</i>		
День	Для боли типичны фазность, аура (возможно), односторонний характер, нередко развиваются тошнота, рвота, фото- и фонофобия	Атаки пучковой боли. Приступообразная односторонняя резчайшая боль сверлящего, жгучего, распирающего характера в области глаза, лобно-глазничной или височно-глазничной области с иррадиацией в щеку, ухо, зубы. Сопровождается вегетативными проявлениями на стороне боли, ажитацией. Длится в типичных случаях в течение двух – шести недель, затем исчезает на несколько месяцев или лет
Ночь	Возможно. Боль чаще возникает ранним утром, для нее типичны большая интенсивность, наличие ауры, левосторонняя локализация, эмоциональная лабильность, астенизация, выраженные нарушения сна	Характерно (частота более 75%). «Будильниковая боль», чаще с четырех до семи часов утра, ежедневно в одно и то же время. Боль преимущественно левосторонняя, ярче выражены вегетативные симптомы
<i>Расстройства сна</i>		
Нарушения сна	Часто (у 60–80% пациентов). Могут наблюдаться инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, сновидения устрашающего характера	Характерно. Могут наблюдаться синдромы центрального и обструктивного апноэ сна
Дневная сонливость	Часто	Часто
<i>Лечение</i>		
Фармакотерапия	Нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные анальгетики (не более двух раз в неделю), неселективные антагонисты 5HT ₁ -рецепторов, триптаны (например, Амигренин). Профилактика: антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов	Триптаны, вдыхание кислорода, местные анестетики, антиконвульсанты, карбонат лития, верапами́л
Немедикаментозные методы	Избегание стресса и перегрузок, алкоголя, в частности красного вина, ограничение крепкого чая и кофе, яркого света и резких звуков. Когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь, рефлексотерапия, фитотерапия	Избегание приема алкоголя и вазодилаторов. Нейромодуляция
Рекомендации в отношении сна и организации цикла «сон – бодрствование»	Достаточный сон, избегание депривации сна и избытка сна в выходные	Избегание избытка сна, возможно применение метода депривации сна, выявление и лечение синдрома апноэ сна



Таблица 3. Характеристика гипнической головной боли, головной боли напряжения, вторичных головных болей в континууме цикла «сон – бодрствование»

Параметр	Гипническая головная боль	Головная боль напряжения	Вторичные головные боли
<i>Роль сна</i>			
Сон как «облегчитель»	–	Характерно	В большинстве случаев
Сон как провокатор	Всегда	Редко (сон в неудобной позе)	Возможно
Недостаток сна	Нет данных	Часто провоцирует боль	Чаще провоцирует боль
Избыток сна	Нет данных	Может провоцировать боль	В ряде случаев усиливает боль
<i>Время возникновения боли</i>			
День	–	Диффузная двусторонняя боль давящего, сжимающего характера, уменьшающаяся при отдыхе. Возможно с напряжением перикраниальных мышц	Преобладает. Боль разнообразна по характеристикам
Ночь	Всегда. Боль развивается только в период ночного сна. Впервые появляется после 50 лет и прогрессирует с возрастом. Возникает в середине или второй половине сна и приводит к пробуждению	Редко. Менее интенсивная и продолжительная боль	Возможно. Чаще «утренние головные боли», возникающие сразу после пробуждения, распирающего характера. Сопровождаются дневной сонливостью, неудовлетворенностью сном, повышением диастолического артериального давления в утренние часы
<i>Расстройства сна</i>			
Нарушения сна	Часто. Может наблюдаться синдром обструктивного апноэ сна	Часто (у 50–60% пациентов)	Часто
Дневная сонливость	Возможно	Характерно	Часто
<i>Лечение</i>			
Фармакотерапия	Литий, кофеин, мелатонин, нестероидные противовоспалительные препараты	Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, антидепрессанты	Нестероидные противовоспалительные препараты, литий, кофеин, мелатонин
Немедикаментозные методы	–	Регулярные физические упражнения, лечебная физическая культура, физиотерапия, массаж, рефлексотерапия, психотерапия	Регулярные физические упражнения (допустимые в рамках основного заболевания), лечебная физическая культура, физиотерапия, массаж, рефлексотерапия, психотерапия
Рекомендации в отношении сна и организации цикла «сон – бодрствование»	Адекватный режим сна – бодрствования	Достаточный сон, избегание депривации сна, соблюдение правил гигиены сна	Соблюдение правил гигиены сна, избегание депривации сна

Неврология

ния сна в той степени, в какой о них сообщают пациенты с головной болью. Это обусловлено тем, что болезненные стимулы во время сна у здоровых людей приводят только к кратковременным корковым возбуждениям и постуральным корректировкам без значительного

нарушения сна или воспоминания о плохом сне на следующий день. Хроническая боль ассоциируется с повышенной активностью систем, модулирующих восходящую активацию и ноцицепцию, а также нарушает микроархитектонику сна [40, 59, 60]. Немаловажный аспект – на-

рушения сна, вызванные приемом препаратов для лечения головной боли [61].

Сон по отношению к головной боли может выступать в качестве «облегчителя», провокатора и модификатора (табл. 2 и 3). Наиболее ярким примером «облегчитель-



ного» эффекта сна в отношении головных болей служит мигрень, атака которой купируется, если пациенту удается заснуть. Однако существует особая форма мигрени – «мигрень выходного дня», когда головная боль, возникающая после пробуждения, развивается в результате избытка сна. Недостаток же ночного сна, неудовлетворенность им часто приводят к утренним головным болям. Провоцирующая роль сна отчетливо просматривается у пациентов с кластерными головными болями, поскольку сон является основной причиной их возникновения. При таких симптомах пациентам показана депривация (кратковременное лишение) сна, что приводит к улучшению их состояния и отсутствию болевых симптомов примерно в течение пяти суток.

Известен вариант головной боли, развивающейся только во сне, – так называемая гипническая головная боль [53], на долю которой приходится 0,07–0,35% в структуре головных болей, наблюдаемых в специализированных клиниках. Она развивается у людей старше 50 лет и прогрессирует с возрастом. Большинство пациентов отмечают единичный эпизод головной боли, который возникает в середине или второй половине сна (с двух до четырех часов утра) в одно и то же время и приводит к пробуждению.

Авторы, изучавшие головные боли сна, рассматривают их различные варианты по времени возникновения по отношению ко сну: во время сна [7], после сна [62, 63] и в различных стадиях сна [53, 64]. Одни варианты головных болей сна (гипническая головная боль) связаны со сном напрямую, а другие (кластерная головная боль) – через общие нейробиологические механизмы.

При головной боли больные видят сны драматического и устрашающего характера, но без сцен собственной смерти. Вместе с тем сновидения с подобными сюжетами не служат триггерами для мигренозных атак. Как правило,

сами приступы головных болей прерывают сон только на момент атаки, но не лишают сна на всю ночь, поэтому жалобы пациентов, страдающих головными болями, на полное отсутствие сна – определенный признак других заболеваний (тревоги и депрессии), которые и служат причиной нарушения сна. Другие нарушения, например синдром обструктивного апноэ сна, могут стать причиной вторичных головных болей и в свою очередь влиять на проявление первичной головной боли. Следовательно, такие коморбидные состояния, как головная боль и нарушения сна, воздействуя одно на другое, способны модифицировать, утяжелять течение и приводить к хронизации друг друга.

Терапия

Взаимосвязь головной боли и нарушений сна должна учитываться при выборе терапевтической тактики.

Во-первых, рекомендации по режиму дня должны формироваться с учетом специфики головной боли. При одних формах цефалгии (мигрени, головной боли напряжения) недопустимо провоцировать боль депривацией сна, при других формах (кластерной головной боли) – избытком сна.

Во-вторых, назначая лечение пациентам с головной болью и нарушениями сна, необходимо руководствоваться пониманием степени и характера взаимоотношений этих состояний. Нельзя недооценивать значение мер по восстановлению сна в реабилитации пациентов с головной болью, с одной стороны, и важность купирования цефалгии для улучшения сна – с другой. Следовательно, терапевтическая программа для таких пациентов должна быть комплексной, учитывать специфику сочетания данных синдромов у конкретного пациента, а также нюансы влияния каждого рекомендуемого метода лечения на коморбидные синдромы (см. табл. 2). Сказанное справедливо прежде всего в отношении фармако-

рапии. В связи с этим приоритет имеют лекарственные средства, позитивно воздействующие на сон и одновременно с этим оказывающие противоболевой эффект, в частности препараты мелатонина. Ввиду того что на фоне их приема нормализуется циркадианный ритм и повышается продолжительность сна, они могут назначаться пациентам с различными вариантами головной боли (мигренью, кластерной головной болью, гипнической головной болью) как дополнительное средство медикаментозной терапии. Применение мелатонина в течение трех месяцев у пациентов с нарушениями сна и коморбидной головной болью позволило уменьшить интенсивность и частоту приступов [65]. У пациентов с мигренью прием мелатонина способствовал снижению выраженности болевого синдрома [66]. По результатам пилотного исследования с участием взрослых пациентов, страдающих мигренью и головной болью напряжения, после шестимесячного лечения мелатонином частота приступов головной боли и уровень влияния головной боли на качество жизни статистически достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем [67]. Особая роль нейромедиаторов серотонина и аденозина в патогенезе и головной боли, и нарушений сна открывает дополнительные перспективы для использования препаратов, воздействующих на их метаболизм. С учетом связи между аденозином, сном и ноцицепцией, было изучено терапевтическое применение как агонистов аденозина, так и его антагонистов при первичных головных болях [68]. Уже давно известен противоболевой эффект антидепрессантов. Предполагают, что он вызван усилением активности норадренергических и серотонинергических систем, тормозящих проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям в центральной нервной системе. Препараты из группы трициклических антидепрессантов обладают более выраженной противоболевой активностью, в то



время как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина вызывают меньше побочных эффектов. При этом антидепрессанты с двойным механизмом действия демонстрируют более длительный обезболивающий эффект, чем те, что влияют только на одну из аминергических систем [69, 70].

Доказано, что антидепрессанты улучшают сон и оказывают психомодулирующим эффектом, что особенно важно с учетом особой роли тревожно-депрессивных расстройств в этиопатогенезе как цефалгий, так и расстройств сна [71]. Антиконвульсанты (топирамат и вальпроаты) применяются при профилактическом лечении мигрени и в терапии кластерных головных болей. Их действие связывают с влиянием на альфа-2-дельта-субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов типа N, выражающимся в уменьшении высвобождения глутамата и норадреналина. Препараты оказывают анальгетический эффект, снижая интенсивность боли непосредственно, а также опосредованно через улучшение сна [61].

Препараты для лечения головных болей сна и бодрствования идентичны, однако их прием должен быть по-разному распределен в течение суток. Это прежде всего касается не купирования приступа, а систематического профилактического лечения. С целью профилактики ночных приступов головных болей рекомендуется сдвигать время приема препаратов ко второй половине дня, постепенно увеличивая дозу.

Следует уделить особое внимание противоболевым препаратам, фармакокинетика которых позволяет эффективно использовать их для купирования ночных приступов, в частности анальгетикам пролонгированного действия. Одним из таких препаратов является нестероидный противовоспалительный препарат Бруфен СР. Его противоболевой эффект реализуется за счет неизбирательной блокады циклооксигеназы 1 и 2 и ингибирующего

влияния на синтез простагландинов. Бруфен СР с пролонгированным действием достаточно принимать один раз в сутки (рекомендуется раннее вечернее время – 20:00 часов). В результате продолжительной фазы абсорбции в системном кровотоке дольше поддерживаются плазменные концентрации ибупрофена, что позволяет сохранить противоболевой эффект на протяжении всего ночного сна с последующей пролонгацией в дневное время. В результате улучшается качество сна и обеспечивается поддержание достаточной активности днем.

По данным клинических исследований, препарат Бруфен СР привел к значительному снижению показателя ночной боли (у 78% пациентов) и превзошел по эффективности ибупрофен немедленного высвобождения (58% пациентов, результаты достоверны) [72]. Кроме того, при сравнении с диклофенаком с пролонгированным высвобождением препарат Бруфен СР показал себя с более выгодной стороны и по степени улучшения качества ночного сна, и по уровню дневной активности (рис. 3) [73]. Следует также отметить хорошую переносимость препарата: о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта пациенты, принимавшие Бруфен СР, сообщали значительно реже, чем те больные, кто получал диклофенак (13 и 50% соответственно, $p = 0,002$) [74].

В то же время некоторые препараты, проявляя эффект при одном состоянии, могут негативно влиять на другое. Так, бета-блокаторы, которые относятся к препаратам первой линии профилактической терапии частых приступов мигрени, снижают секрецию эндогенного мелатонина, что приводит к подавлению сигнала ко сну и может вызвать нарушения сна и его фрагментацию. Поэтому их прием ассоциируется с тяжелыми сновидениями и ночными пробуждениями. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин), применяемые в терапии частых приступов мигрени, не только сокращают общую продолжительность сна, но и увеличивают утреннюю и дневную сонливость, а также нередко провоцируют ночные кошмары. Триптаны (например, Амигренин) – селективные специализированные препараты для купирования приступов мигрени – могут приводить к повышенной сонливости, что, по-видимому, является результатом прямого влияния на серотонинергическую систему. Бензодиазепины, назначаемые при нарушениях сна, могут не только усиливать головную боль, но и быть причиной ее возникновения. Головная боль из-за злоупотребления лекарственными средствами усиливается при применении препаратов, действующих на центральную нервную систему [61].

Наряду с фармакологическими препаратами существуют другие методы, с одной стороны, сни-

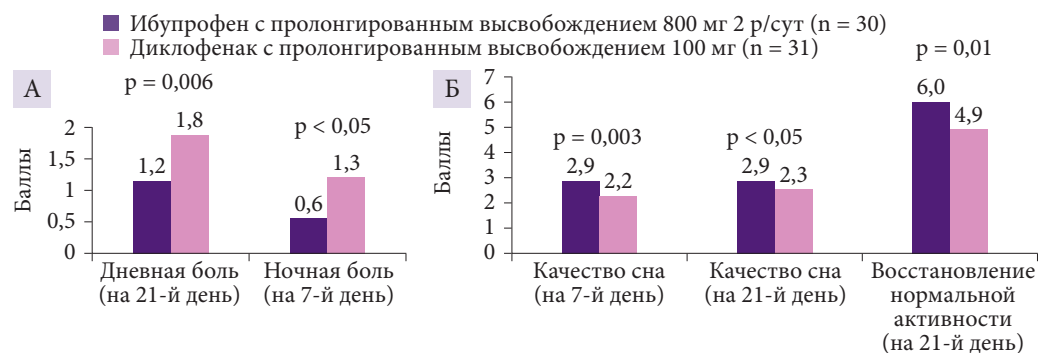


Рис. 3. Сравнительная характеристика препарата Бруфен СР и диклофенака с пролонгированным высвобождением по визуальной аналоговой шкале: А – анальгетическая эффективность; Б – влияние на качество сна и бодрствования (оценка качества сна за предыдущие два дня от 0 (отсутствие сна) до 4 (крепкий сон) баллов, оценка активности в течение дня от 0 (значительно снижена) до 8 (очень хорошая) баллов)



жающие частоту и степень выраженности боли, с другой – нормализующие сон. Так, показано положительное влияние метода поведенческой модификации (правила гигиены сна) у пациентов с мигренью [75]. Метод подразумевает соблюдение следующих основных правил:

- планирование времени сна;
- исключение просмотра телепередач, чтения или музыки в постели;
- использование метода визуализации;
- ограничение приема пищи и жидкости перед сном;
- исключение дневного сна.

Улучшение гигиены сна способствовало сокращению частоты мигренозных приступов (трехкратному снижению) у детей дошкольного и школьного возраста [76].

Положительную роль при головных болях могут сыграть рекомендации об изменении образа жизни, соблюдении четкого графика сна – бодрствования (см. табл. 2), отказ от употребления алкоголя и стимулирующих напитков [77].

Среди методов, эффективных в комплексной терапии рассматриваемых коморбидных синдромов, необходимо выделить пси-

хотерапию, что подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными на группах пациентов с различными вариантами головных болей и нарушений сна [78, 79]. Данный метод считается основным методом лечения инсомнии и эффективен в терапии головных болей, в частности мигрени, головной боли напряжения, хронической боли. Когнитивно-поведенческая психотерапия подразумевает использование специфических методик, направленных на изменение поведения, связанного со сном/головной болью (поведенческая терапия) и представлений о своем сне/головной боли (когнитивная терапия). Это обусловлено тем, что техники, применяемые в том, и другом случае, направлены, по сути, на одни и те же мишени: уменьшение уровня мышечного напряжения и стрессовых реакций, определение дисфункциональных убеждений в отношении проблемы и устранение катастрофизации и т.д. Эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии наиболее высока и имеет высокий уровень доказательности, подтвержденный результатами многочисленных исследований и метаанализов.

В качестве других нелекарственных методов лечения можно отметить рефлексотерапию, фототерапию, массаж, дозированную физическую нагрузку.

Заключение

Нарушения сна и головной боли взаимообусловлены и могут инициировать развитие и/или усугублять течение друг друга, что во многом определяется общностью нейробиологического субстрата, а также опосредуется эмоционально-личностными расстройствами. Общие вызывающие их и сопутствующие заболевания (в частности, тревожно-депрессивные расстройства) еще больше видоизменяют и усложняют эту взаимосвязь, приводя к снижению качества жизни больных. Это диктует необходимость выявлять и учитывать коморбидность головных болей и нарушений сна в клинической практике и при подборе терапии. Развитие новых медикаментозных стратегий, воздействующих на целевые специфические рецепторы, может дать новое понимание одновременно механизмов регуляции сна и отношений между системами сна и бодрствования и системами, генерирующими головную боль. *

Литература

1. The international classification of headache disorders, 3rd edition / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. № 1. P. 1–211.
2. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Корешкина М.И. Взаимосвязь нарушений сна и головной боли // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 35. С. 72–79.
4. Romberg M. A manual of the nervous diseases of man. London: Sydenham Society, 1853.
5. Liveing E. On megrim, sick-headache and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London: Churchill, 1873.
6. Freud S. The interpretation of dreams. Special edition. Birmingham, Alabama: The Classics of Medicine Library, Division of Gryphon Editions, 1988.
7. Bing R. Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Basel: Schwabe Press, 1945.
8. Gans M. Treating migraine by «sleep-rationing» // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1951. Vol. 113. № 5. P. 405–429.
9. Dexter J.D., Weitzman E.D. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns // *Neurology*. 1970. Vol. 20. № 5. P. 513–518.
10. Sahota P.K., Dexter J.D. Sleep and headache syndromes: a clinical review // *Headache*. 1990. Vol. 30. № 2. P. 80–84.
11. Lund N., Westergaard M.L., Barloese M. et al. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 833–845.
12. Goyal M., Singh N., Sahota P. Headache syndromes and sleep // *Sleep Medicine* / ed. by S. Chokroverty, M. Billiard. New York, NY: Springer, 2015.
13. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T. et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? // *J. Headache Pain*. 2018. Vol. 19. № 1. ID 17.
14. Кукушкин М.Л., Полуэктов М.Г. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 4-2. С. 19–27.
15. Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain // *Science*. 1993. Vol. 262. № 5134. P. 679–685.



16. Peever J.H., Sessle B.J. Sensory and motor processing during sleep and wakefulness chapter // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 239–249.
17. Ødegård S.S., Omland P.M., Nilsen K.B. et al. The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects // Clin. Neurophysiol. 2015. Vol. 126. № 10. P. 1979–1987.
18. Roehrs T.A., Harris E., Randall S., Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss // Sleep. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1667–1672.
19. Cooperman N.R., Mullin F.J., Kleitman N. Studies on the physiology of sleep. XI. Further observations on the effects of prolonged sleeplessness // Am. J. Physiol. 1934. Vol. 107. P. 589–593.
20. O'Hare M., Cowan R.P. Sleep and headache // Sleep and neurologic disease. Elsevier Inc., 2017. P. 201–225.
21. Holland P.R. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms // Cephalalgia. 2014. Vol. 34. № 10. P. 725–744.
22. Gotter A.L., Roecker A.J., Hargreaves R. et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets // Prog. Brain Res. 2012. Vol. 198. P. 163–188.
23. Holland P.R., Goadsby P.J. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches // Headache. 2007. Vol. 47. № 6. P. 951–962.
24. Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D. et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. № 20. P. 8827–8840.
25. Brennan K.C., Charles A. Sleep and headache // Semin. Neurol. 2009. Vol. 29. № 4. P. 406–418.
26. Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T. et al. Control of sleep and wakefulness // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. № 3. P. 1087–1187.
27. Dodick D.W., Eross E.J., Parish J.M., Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache // Headache. 2003. Vol. 43. № 3. P. 282–292.
28. Evers S., Group T.D.S. Migraine and idiopathic narcolepsy: a case-control study // Cephalalgia. 2003. Vol. 23. № 8. P. 786–789.
29. Bartsch T., Levy M.J., Knight Y.E., Goadsby P.J. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area // Pain. 2004. Vol. 109. № 3. P. 367–378.
30. Peres M.F. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders // Cephalalgia. 2005. Vol. 25. № 6. P. 403–411.
31. Peres M.F., Sanchez del Rio M., Seabra M.L. et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001. Vol. 71. № 6. P. 747–751.
32. Williams G.S. What's the relationship between sleep and headache? // Neurol. Rev. 2010. Vol. 18. № 4. ID 7.
33. Landolt H.P. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? // Biochem. Pharmacol. 2008. Vol. 75. № 11. P. 2070–2079.
34. Guieu R., Devaux C., Henry H. et al. Adenosine and migraine // Can. J. Neurol. Sci. 1998. Vol. 25. № 1. P. 55–58.
35. Wang Q.P., Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation // Brain Res. Bull. 1994. Vol. 34. № 6. P. 575–585.
36. Ferrari M.D., Saxena P.R. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review // Cephalalgia. 1993. Vol. 13. № 3. P. 151–165.
37. Silberstein S.D. Serotonin (5-HT) and migraine // Headache. 1994. Vol. 34. № 7. P. 408–417.
38. Engstrøm M., Hagen K., Bjørk M.H. et al. Sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study // J. Headache Pain. 2013. Vol. 14. ID 12.
39. Ong J.C., Park M. Chronic headaches and insomnia: working toward a biobehavioral model // Cephalalgia. 2012. Vol. 32. № 14. P. 1059–1070.
40. Smith M.T., Haythornthwaite J.A. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature // Sleep Med. Rev. 2004. Vol. 8. № 2. P. 119–132.
41. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment // Psychiatr. Clin. North Am. 1987. Vol. 10. № 4. P. 541–553.
42. Kelman L., Rains J.C. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs // Headache. 2005. Vol. 45. № 7. P. 904–910.
43. Guidetti V., Dosi C., Bruni O. The relationship between sleep and headache in children: implications for treatment // Cephalalgia. 2014. Vol. 34. № 10. P. 767–776.
44. Graff-Radford S.B., Newman A. Obstructive sleep apnea and cluster headache // Headache. 2004. Vol. 44. № 6. P. 607–610.
45. Chervin R.D., Zallek S.N., Lin X. et al. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache // Neurology. 2000. Vol. 54. № 12. P. 2302–2306.
46. Ødegård S.S., Engstrøm M., Sand T. et al. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study // J. Headache Pain. 2010. Vol. 11. № 3. P. 197–206.
47. Spierings E.L., Ranke A.H., Honkoop P.C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache // Headache. 2001. Vol. 41. № 6. P. 554–558.
48. Cho S.J., Chu M.K. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine // Curr. Pain Headache Rep. 2015. Vol. 19. № 1. ID 465.
49. Mitsikostas D.D., Vikelis M., Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome // Cephalalgia. 2008. Vol. 28. № 2. P. 139–143.
50. Scher A.I., Lipton R.B., Stewart W.F. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache // Neurology. 2003. Vol. 60. № 8. P. 1366–1368.
51. Buenaver L.F., Quartana P.J., Grace E.G. et al. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance // Pain. 2012. Vol. 153. № 6. P. 1159–1166.
52. Smith M.T., Perlis M., Smith M.S. et al. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain // J. Behav. Med. 2000. Vol. 23. № 1. P. 1–13.



53. Holle D., Naegel S., Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 806–812.
54. Yeung W.F., Chung K.F., Wong C.Y. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women // *J. Headache Pain*. 2010. Vol. 11. № 3. P. 187–195.
55. Langemark M., Olesen J., Poulsen D.L., Bech P. Clinical characterization of patients with chronic tension headache // *Headache*. 1988. Vol. 28. № 9. P. 590–596.
56. Тардов М.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна при хронических болевых синдромах // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 4-2. С. 107–112.
57. Stepanski E.J., Walker M.S., Schwartzberg L.S. et al. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer // *J. Clin. Sleep Med*. 2009. Vol. 5. № 2. P. 132–136.
58. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: an update and a path forward // *Pain*. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1539–1552.
59. Foo H., Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking // *Sleep Med Rev*. 2003. Vol. 7. № 2. P. 145–154.
60. Drewes A.M., Nielsen K.D., Arendt-Nielsen L. et al. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep – an experimental study // *Sleep*. 1997. Vol. 20. № 8. P. 632–640.
61. Evers S. Special issue on headache and sleep // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 723–724.
62. Dexter J.D. The relationship between stage III + IV + REM sleep and arousals with migraine // *Headache*. 1979. Vol. 19. № 7. P. 364–369.
63. Kaye K., Sjaastad O. Nocturnal and early morning headache // *Ann. Clin. Res*. 1985. Vol. 17. № 5. P. 243–246.
64. Singh N.N., Sahota P. Sleep-related headache and its management // *Curr. Treat. Options Neurol*. 2013. Vol. 15. № 6. P. 704–722.
65. Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C. et al. Melatonin responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations // *Headache*. 1998. Vol. 38. № 4. P. 303–307.
66. Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F. et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 4. ID 757.
67. Bougea A., Spantideas N., Lyras V. et al. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study // *Funct. Neurol*. 2016. Vol. 31. № 1. P. 33–37.
68. Deboer T., van Diepen H.C., Ferrari M.D. et al. Reduced sleep and low adenosinergic sensitivity in cacna1a R192Q mutant mice // *Sleep*. 2013. Vol. 36. № 1. P. 127–136.
69. Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Антидепрессанты в лечении боли // *Российский журнал боли*. 2016. № 3-4. С. 74–84.
70. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.
71. Wilson S., Angyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature // *Drugs*. 2005. Vol. 65. № 7. P. 927–947.
72. Flavell Matts S.G., Hazelman B.L., Houben H. et al. Controlled study of once-daily, sustained-release ibuprofen in osteoarthritis // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp*. 1993. Vol. 53. № 4. P. 394–400.
73. Baumgartner H., Schwartz H.A., Bloom V. et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once-daily sustained-release NSAID formulations // *Curr. Med. Res. Opin*. 1996. Vol. 13. № 8. P. 435–444.
74. Driessens M., Famaey J.P., Orloff S. et al. Efficacy and tolerability of sustained release ibuprofen in the treatment of patients with chronic back pain // *Curr. Therapeutic Res*. 1994. Vol. 55. № 11. P. 1283–1292.
75. Calhoun A.H., Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine // *Headache*. 2007. Vol. 47. № 8. P. 1178–1183.
76. Eidlitz-Markus T., Haimi-Cohen Y., Steier D., Zeharia A. Effectiveness of nonpharmacologic treatment for migraine in young children // *Headache*. 2010. Vol. 50. № 2. P. 219–223.
77. Stepanski E.J., Wyatt J.K. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia // *Sleep Med. Rev*. 2003. Vol. 7. № 3. P. 215–225.
78. Корабельникова Е.А. Психотерапия инсомнии: роль сомнолога и психотерапевта // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 22. С. 36–43.
79. Корабельникова Е.А., Данилов А.Б. Когнитивно-поведенческая терапия эронической боли. М.: Перо, 2015.

Sleep Disorders and Headache: Correlation and Mutual Influence

E.A. Korabelnikova, MD, PhD, Prof.¹, M.V. Zhuravleva, MD, PhD, Prof.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Contact person: Elena A. Korabelnikova, e_korabel@mail.ru

The review provides information on the comorbidity of headaches and sleep disorders. Pathophysiological and psychological mechanisms of their mutual influence on each other are considered. The characteristic of different types of headaches in the continuum of the cycle 'sleep-wakefulness' is given. Drug and non-drug approaches to treatment with indication of biochemical bases of action of drugs are considered in detail.

Key words: sleep, sleep disorders, headaches, pharmacotherapy, non-drug methods of treatment