



М. И. Корешкина

## Головные боли и расстройства сна

**М. И. Корешкина**, д.м.н., невролог, член Международной ассоциации по изучению головной боли (IHS), рук. центра

Центр лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВ-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург

### **Headaches and sleep disorders**

M. Koreshkina

Centre for the Treatment of Headache of 'Scandinavia' Clinic, AVA-PETER Co., St. Petersburg, Russia

#### Резюме

Эпидемиологические исследования показывают взаимосвязи головных болей и нарушений сна. В статье рассмотрены патофизиологические и поведенческие механизмы развития хронической инсомнии при головной боли. Особое внимание уделено влиянию нарушений сна на первичные головные боли — мигрень и кластерную головную боль. В статье приведены данные по применению мелатонина в комплексном лечении хронических головных болей.

Ключевые слова: **расстройство сна, головная боль, мигрень, кластерная головная боль, мелатонин.**

#### Summary

Epidemiological studies show the relationship of headaches and sleep disorders. The article deals with the pathophysiological and behavioral mechanisms of chronic insomnia in headache. Particular attention is paid to the effect of sleep disorders in primary headaches — migraine and cluster headache. The article presents data on using of melatonin in the complex treatment of chronic headaches.

Key words: **sleep disorders, headache, migraine, cluster headache, melatonin.**

Эпидемиологические исследования показывают взаимосвязи головных болей и нарушений сна. Головные боли значительно снижают работоспособность: например, мигрень, по данным последнего обзора Всемирной организации здравоохранения, занимает первое место по снижению трудоспособности в возрастной группе от 19 до 49 лет [1]. Нарушения сна затрагивают более 45% населения на земном шаре и в последние десятилетия становятся глобальной проблемой здравоохранения [2]. Роль сна для головных болей известна: хороший сон может купировать приступ, недостаточность сна является триггером для развития головной боли. Влияние сна на развитие головной боли описывалось на протяжении нескольких веков. Так, в 1873 году Эдвард Ливинг сказал, что «легче всего прекратить приступ мигрени, погрузившись в сон» [3], а Морис Ромберг в 1853 году предположил, что «приступ (мигрени) обычно заканчивается глубоким и освежающим сном» [4]. В Международной классификации головной боли третьего издания сон упоминается 38 раз [4], и, наоборот, головная боль часто упоминается в Международной классификации нарушений сна как один из симптомов расстройств сна [6]. Головная боль, связанная со сном, определена Американской академией медицины сна как одна из характерных жалоб при головной боли (мигрени или другого типа).

### **Нейроанатомические структуры, обеспечивающие связи формирования головной боли и сна**

Изучение патофизиологии и функции гипоталамуса одновременно при головной боли и расстройствах сна может объяснить взаимосвязь восприятия боли с участием тройничного нерва и индукции сна. Тригеминоцervикальный комплекс, играющий большую роль в формировании головной боли, связан с целым рядом стволовых структур.

Ноцицептивная информация поступает в ядра таламуса, активация которого играет ведущую роль в развитии мигрени и кластерной головной боли. Тригеминальный ганглий посылает афферентные импульсы в интра и экстракраниальные структуры и кровеносные сосуды, а также в спинальный тригеминоцervикальный комплекс (рис. 1 а) [7]. В модуляции сенсорной тригеминальной активации большое значение играют такие вазоактивные вещества, как кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) и субстанция Р. Вторичные нейроны тригеминальной системы посылают восходящие импульсы к таламокортикальным нейронам, также существуют прямые и непрямые связи с околососудопроводным серым веществом и гипоталамусом. Третий таламокортикальный нейрон, в свою очередь, имеет синаптическую связь с корой, включая моторную (M1/M2), соматосенсорную (S1/S2) и визуальную кору (V1/V2). Моноаминергические нейроны, включающие норадренергические, серотонинергические, дофаминергические нейроны и околососудопроводное серое вещество воздействуют на таламус (орексин) и базальные части мозга (холин и ГАМКергические). Таким образом передается возбуждение при развитии головной боли (рис. 1 б). Тригеминоvascularный комплекс получает прямые и непрямые модулирующие импульсы, прямые идут из соматосенсорной коры и островка, а непрямые из гипоталамуса. Этот комплекс обеспечивает про и анти-ноцицептивные взаимодействия (рис. 2). Супрахиазматическое ядро гипоталамуса получает прямые импульсы от клеток ретинального ганглия и непрямые сигналы от окружающей среды (свет — тьма). Задние нейроны таламуса получают световые сигналы с сетчатки, эти нейроны проецируют на сенсорную (S1 and S2) и визуальную кору (V1 and V2), что является нейрональным субстратом для развития фотофобии во время приступа мигрени и повышенной чувствитель-

ности данных пациентов к свету (рис. 1 б). Моноаминергическое ядро тормозит вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO), что ведет к стимуляции гипоталамической (орексинергической) системы и ядра моста. При переходе ко сну VLPO активируется орексинергической системой. Прямое торможение системы и снижение орексинергической поддержки состояния сна приводят к быстрым переходам от сна к бодрствованию и наоборот. Орексинергическая система, включающая нейропептиды орексин А и В, представлена в заднем, латеральном и паравентрикулярном гипоталамусе [8]. Орексиновые рецепторы располагаются в префронтальной коре, таламусе и подкорковых областях и участвуют в модуляции ноцицептивной нейротрансмиссии, теморегуляции, нейроэндокринных и вегетативных функциях [9]. Эти зоны также участвуют в модуляции ноцицептивной активации тригеминоvascularного комплекса [10].

Перед приступом мигрени пациенты часто зевают, испытывают голод и отмечают сонливость, что может быть вызвано изменениями в гипоталамусе и орексиновых нейронах и подтверждается при нейровизуализационных исследованиях с использованием функциональной МРТ до и во время приступов мигрени [11]. Таким образом, осуществляется связь между системами, регулирующими процессы сна и бодрствования, и системами, участвующими в формировании головных болей.

Предложенная биоповеденческая модель механизмов взаимосвязи хронической инсомнии и хронической головной боли предполагает три базисных пункта: 1) поведение преодоления головной боли может ускорять и усиливать нарушения сна; 2) нарушение физиологии сна увеличивает склонность к головным болям; 3) со временем эти циклы взаимодействуют и служат для преобразования или перехода эпизодической головной боли в хроническую (рис. 3). В данной модели среди важных предпосылок отмечены черты тревожной личности, склонность к активации симпатической нервной системы, комбинирующиеся с психологическим стрессом, который может быть триггером расстройств сна. Усилия по преодолению расстройств сна, включающие компенсаторный дневной сон, прием снотворных медикаментозных препаратов перед сном и кофеина в дневное время, приводят к закреплению хронической инсомнии. Данная модель объясняет взаимодействие между биологическими и психологическими факторами развития расстройств сна [12].

### Коморбидность головной боли и нарушений сна

Согласно третьему изданию Международной классификации головной боли (2018) головные боли разделяют: на первичные, которые не являются результатом какого-либо заболевания; вторичные или симптоматические, при которых головная боль — симптом основного заболевания; краниальные невралгии и другие лицевые боли, а также боли вследствие психиатрических расстройств. Группа

Рисунок 2. Нисходящие тригеминоvascularные модуляции [7].

Примечание: TCC — тригеминоvascularный комплекс, Ins. — островок, S1 — соматосенсорная кора, PAG — периаквадуктальное серое вещество, RVM — вентромедиальный продолговатый мозг, Hypo — гипоталамус.

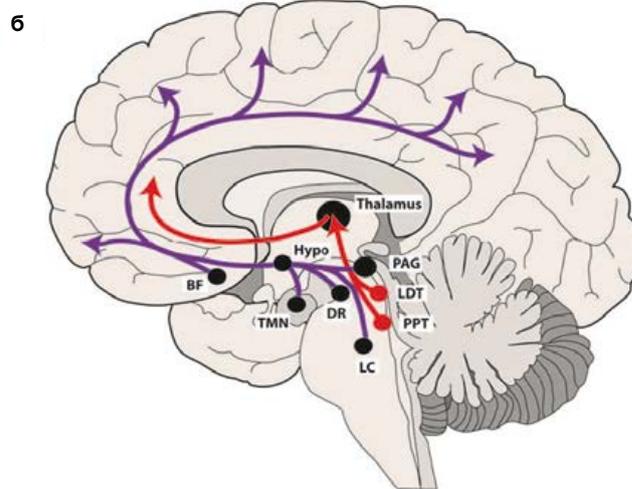
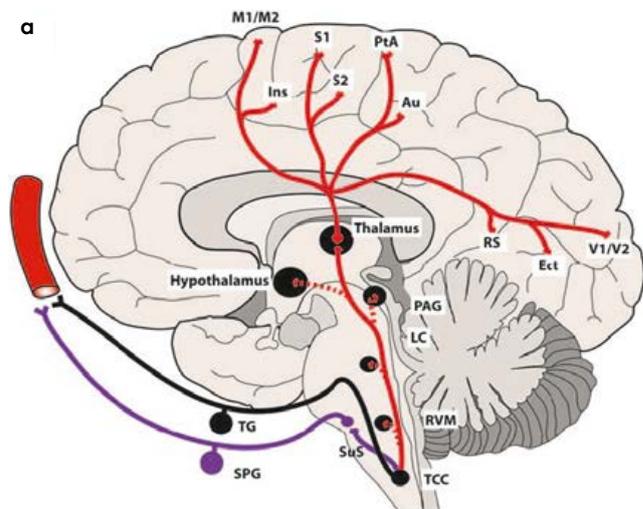
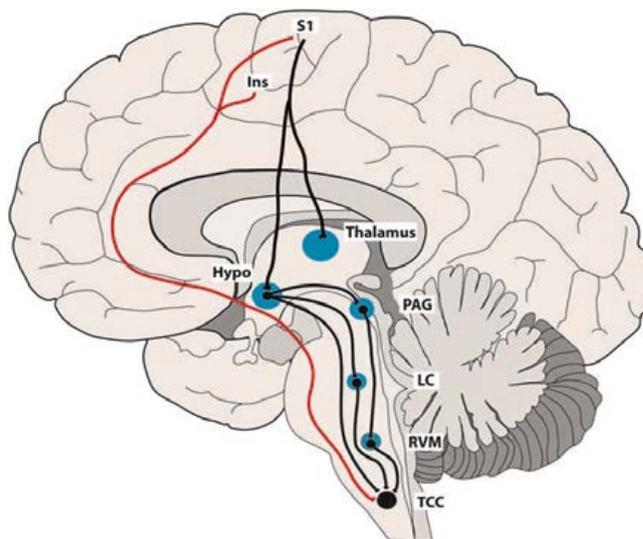


Рисунок 1. Патофизиология головной боли и возбуждения [7].

Примечание: TG — ганглий тройничного нерва, TCC — тригеминоvascularный комплекс, PAG — околосредоводное серое вещество, M1/M2 — моторная кора, S1/S2 — сенсорная кора, V1/V2 — визуальная кора, SPG — крылонебный ганглий, Ins. — островок, RVM — вентромедиальный продолговатый мозг, DR — дорзальный шов, LDT — заднее латеральное ядро, GABA — гамма-аминомасляная кислота, Hypo — гипоталамус, S1 — соматосенсорная кора.



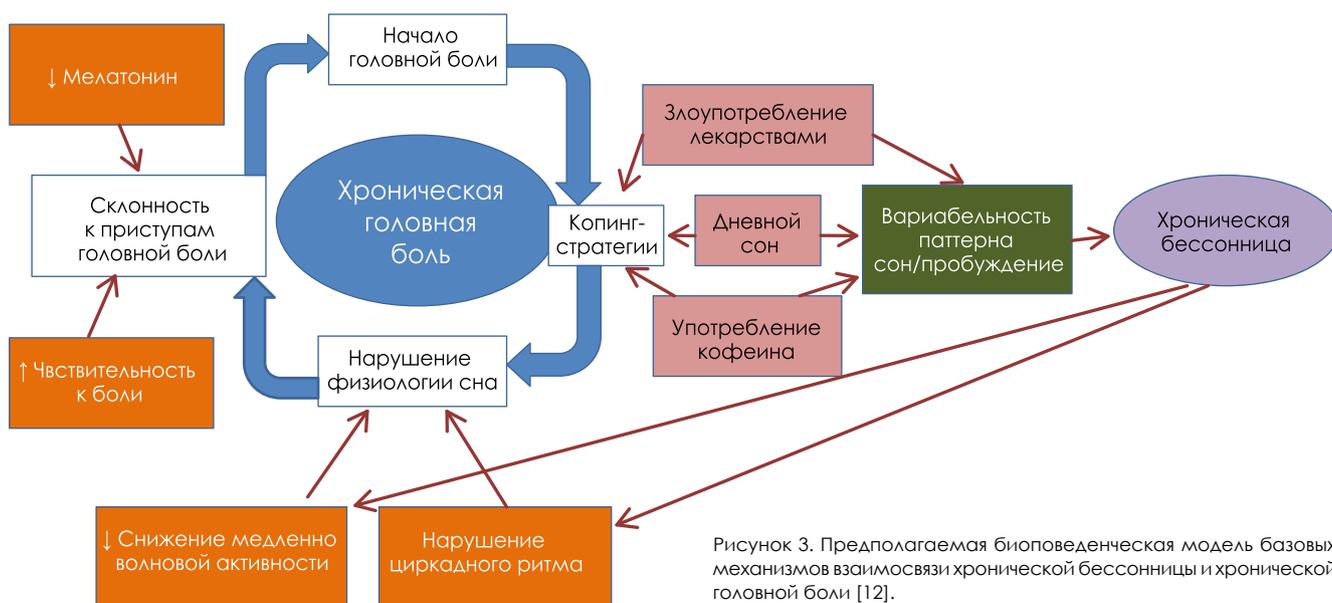


Рисунок 3. Предполагаемая биоповеденческая модель базовых механизмов взаимосвязи хронической бессонницы и хронической головной боли [12].

первичных головных болей включает мигрень, головную боль напряжения, кластерную головную боль и другие, более редкие варианты. Несмотря на то что перечень вторичных головных болей значительно превышает число первичных, именно первичные головные боли наиболее часто встречаются в популяции (в 85–90% всех случаев головной боли). Первичные головные боли, такие как мигрень и кластерная головная боль, чаще сопровождаются нарушениями сна.

Взаимосвязи головных болей и нарушений сна многогранны. С одной стороны, головные боли могут вызываться нарушениями сна, типичным примером этого является гипническая головная боль. Пациенты с мигренью и тригемино-автономными цефалгиями, к которым относится кластерная головная боль, отмечают приступы головной боли во время сна. С другой стороны, бессонница тоже может быть вызвана головной болью. В популяционных исследованиях выявлены коморбидность мигрени и синдрома беспокойных ног, мигрени и нарколепсии, наличие обструктивного апноэ сна у пациентов с кластерной головной болью. Еще один аспект, влияющий на развитие данных расстройств — это лекарственная терапия. Некоторые препараты, используемые для лечения головных болей, могут вызвать нарушения сна. Так, бета-блокаторы, назначаемые для профилактического лечения мигрени, вызывают тяжелые сновидения и частые ночные пробуждения. Бета-блокаторы, которые входят в первую линию профилактической терапии частых приступов мигрени, снижают секрецию эндогенного мелатонина, что приводит к подавлению сигнала ко сну и может вызывать нарушения сна и его фрагментации. В полисомнографическом исследовании было показано увеличение пробуждений при применении пропранолола по сравнению с плацебо. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин), используемые в терапии частых приступов мигрени, не только снижают общую продолжительность сна, но увеличивают утреннюю и дневную сонливость. Триптаны являются селективными специализированными препаратами для купирования приступов мигрени и входят в стандарты и рекомендации по лечению мигрени. Частая сонливость отмечена среди побочных эффектов применения данной

группы препаратов, что, по-видимому, является результатом прямого воздействия на серотонинергические системы. Бензодиазепины, назначаемые при нарушениях сна, могут не только усиливать головные боли, но и быть причиной их возникновения. Головная боль, обусловленная злоупотреблением лекарственными средствами, ухудшается при назначении препаратов, действующих на центральную нервную систему. Напротив, при назначении анктиконвульсантов (топирамат и вальпроаты) для профилактического лечения мигрени в первую очередь улучшается сон, что дает первый быстрый эффект — уменьшение интенсивности и частоты приступов мигрени [13].

В Дании было проведено первое масштабное эпидемиологическое исследование одновременного сочетания головных болей и нарушений сна. В опросе участвовали 68518 человек, большинство из которых были младше 55 лет. Анкету в бумажном варианте предпочли более 80% опрошенных, остальные отвечали по сети Интернет. В результате опроса 11520 человек (18,1%) отметили наличие головной боли и инсомнии одновременно. Высокая частота сочетания этих заболеваний вытекает из общих патофизиологических механизмов. Наличие только одного состояния отметили: 16,3% — только головной боли и 21,1% — проблемы со сном. В данном исследовании сочетание головной боли с нарушением сна чаще отмечено среди женщин среднего возраста. Низкий уровень социально-экономического статуса, нездоровый образ жизни (лишний вес, ожирение), высокий уровень стресса, а также наличие тревоги и депрессии также отмечены у данной категории пациентов. Исследователи сделали вывод о необходимости активного выявления в клинической практике пациентов с сочетанием головных болей и нарушения сна. Модификация образа жизни и психологических проблем может играть роль в лечении и профилактике данного сочетания [14].

Среди видов головной боли в первую очередь внимание исследователей привлекает *мигрень* как заболевание, значительно ухудшающее трудоспособность человека. Частота мигрени в популяции — 14,5%. Головная боль при мигрени обычно носит пульсирующий односторонний характер,

но может быть и двухсторонней; характерной чертой для мигрени являются сопутствующие симптомы: тошнота, фото- и фонофобия, снижение работоспособности. Женщины страдают мигренью чаще, чем мужчины в соотношении 5 : 2.

Хронобиологический паттерн мигрени был показан в многочисленных исследованиях. Так, проспективное исследование хронобиологии мигрени на протяжении трех лет у 1698 пациентов показало, что более половины приступов возникали от 4 до 9 часов утра. У пациентов с мигренью нарушения сна не только часто отмечаются как триггеры приступов (49,8% случаев) [15], но и являются фактором хронификации заболевания. По результатам исследования, посвященного анализу связи мигрени и нарушений сна, у 60,5% пациентов из 1750 человек, страдающих мигренью, были выявлены различные варианты нарушений сна: короткая продолжительность сна, длительное засыпание, дневная сонливость, плохое качество сна, применение снотворных [16]. В другом исследовании, посвященном связи мигрени и нарушений сна приняли участие 33 пациента с мигренью (15 с мигренью сна и 18 с обычной мигренью) и 34 человека контрольной группы. Пациенты с мигренью сна чаще просыпались ночью, а пациенты с обычной мигренью имели больше медленноволнового сна и меньше коротких пробуждений. В данном исследовании, как и ряде предыдущих, у пациентов с мигренью чаще отмечались симптомы тревоги по отношению к контрольной группе. Интересно отметить, что пациенты с мигренью сна больше уставали днем, чем пациенты с обычной мигренью. Высказывается теория, что низкая возбудимость пациентов с мигренью сна может быть связана с периакведуктальным серым веществом, структуры которого играют большую роль в патогенезе мигрени [17].

Пациенты с мигренью чаще отмечают бессонницу, дневную сонливость, обструктивное апное сна. Есть и обратная сторона процесса: нарушения сна и уменьшение его продолжительности могут быть триггерами приступов. Так, для уточнения связи продолжительности сна и частоты приступов мигрени было проведено исследование в Южной Корее. В нем приняли участие 2695 человек в возрасте 19–69 лет, 143 (5,3%) из них имели мигрень. Короткая продолжительность сна и плохое его качество были отмечены у 47,6% пациентов. Распространенность плохого качества сна была статистически выше у пациентов с мигренью, чем в популяции. По результатам исследования было отмечено, что частота приступов мигрени при короткой продолжительности сна и плохом качестве сна оказывается в два раза больше. Интенсивность головной боли не имела отличий у пациентов с мигренью с коротким сном и низким качеством сна. Отмечено, что у пациентов с мигренью наличие тревоги (30,1%) было выше, чем в популяции (13,2%), аналогично — депрессия при мигрени (16,8 против 5,9% у людей без мигрени). Бессонница — также существенно чаще при мигрени (37,8%), чем у людей без головной боли (9,2%).

Статистический анализ показал, что наиболее важным и независимым факторам для учащения приступов мигрени имела именно продолжительность сна. Полученные данные позволяют предположить, что изменение длительности сна дает новые возможности в лечении пациентов с мигренью [18].

Другой вид первичной головной боли — *кластерная головная боль* — наиболее частая среди тригеминальных автономных цефалгий, характеризуется выраженной односторонней головной болью и сопровождается вегетативными синдромами: покраснением глаза или лица, слезотечением, ринореей, заложенностью носа. Головная боль захватывает лобно-височную область и зону глазницы, обычно достигает 10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и носит мучительный для пациента характер, сопровождается не только вегетативными симптомами в лицевой области, но и возбуждением, агитацией. Кластерная головная боль встречается в 0,1% популяции, чаще у мужчин, чем у женщин, в соотношении 4 : 1. Важной отличительной особенностью заболевания является наличие серий приступов головной боли с длительным межприступным периодом [19]. Отличительной чертой кластерной от других головных болей является четкая связь атак с циркадным ритмом. Более 75% приступов как с эпизодической, так и хронической кластерной головной болью начинаются между 21 и 10 часами, наиболее часто в период между 5 и 7 часами утра. Кластерная головная боль в 6 случаях из 10 сопровождается обструктивным апное сна, и в ряде случаев в результате лечения апное была достигнута ремиссия этой головной боли.

Проведены ряд исследований связи кластерной головной боли и секреции гормонов. Исследования включали в себя анализ мелатонина, кортизола, тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулстимулирующего гормона, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона и бета-липопротеина. При кластерной головной боли большинство из них меняется только во время приступа головной боли. Снижение уровня мелатонина в моче у пациентов с кластерной головной болью выявлено именно во время серии атак головной боли. Данные нейровизуализации, включающие ПЭТ и функциональную МРТ, показывают во время приступа нейрональную активацию гипоталамуса, который тесно связан с секрецией этих веществ, на стороне головной боли. С учетом полученных данных необходимо продолжить исследования возможности активного использования мелатонина в лечении кластерной головной боли.

Еще один редкий вариант первичной головной боли — гипническая головная боль, развивающаяся только в период ночного сна, впервые появляется в возрасте после 50 лет и ухудшается с возрастом пациентов. Большинство пациентов отмечают единичный эпизод головной боли, который возникает в середине или второй половине сна и приводит к пробуждению пациента. В исследовании 255 пациентов с гипнической головной болью большинство отмечали приступы, продолжавшиеся более двух часов, и начинающиеся от 2 до 4 часов утра в одно и то же время. Патофизиологические причины возникновения гипнической головной боли на данный момент неизвестны. Исследования с использованием полисомнографии не выявили никаких особенностей при данной форме патологии. Целый ряд исследований посвящены медикаментозному лечению с использованием лития, кофеина и индометацина. Мелатонин в дозе 3–5 мг в день, который используется в лечении хронобиологических расстройств, был предложен в качестве терапевтической возможности при гипнической головной боли и показал высокий позитивный результат [20]. С учетом полученных

данных следует дополнительно исследовать возможности терапии пациентов с головными болями с использованием мелатонина, имея в виду не только снотворный эффект, но и противоболевое, антиноцицептивное действие.

В отличие от эпизодической, *хроническая головная боль* — это патология, значительно влияющая на качество жизни и вызывающая нетрудоспособность пациентов. Хронические головные боли отмечены у 3–5% в популяции и у 70–80% пациентов, посещающих центры по лечению головной боли. Следует отметить, что в третьем издании МКГБ под хронической головной болью понимается не длительность процесса, а количество приступов в месяц. К хроническим мигрени и головной боли напряжения (ГБН) относятся головные боли, приступы которых развиваются 15 и более дней в месяц на протяжении трех и более месяцев и имеют типичные для мигрени и ГБН диагностические критерии. В исследованиях по мигрени и головной боли напряжения отмечены связь между головными болями и жалобами на различные расстройства сна и укорочение продолжительности ночного сна. Эта связь более выражена при хронических головных болях, нежели чем при эпизодических. Данные полисомнографии подтверждают сокращение продолжительности сна среди пациентов с мигренью и ГБН. В дополнение было выявлено нарушение фаз медленного сна и быстрого сна при мигрени, изменение бета-ритма по данным ЭЭГ в ночное время перед приступом мигрени, сопровождающееся снижением кортикальной активности [21]. Исследователи из Норвегии изучали дневную сонливость как у пациентов с хронической мигренью, так и при хронической ГБН. Из 3 тысяч человек в возрасте 30–44 лет были выявлены 935 пациентов, страдающих частыми головными болями, которые были опрошены специалистами по головной боли. В итоге были выделены 405 пациентов с хронической головной болью (мигренью и ГБН). 328 из них (81%) имели дневную сонливость. Наиболее интересными результатами исследования являются: отсутствие различий между пациентами с хронической мигренью и головной болью напряжения; чаще всего дневная сонливость отмечена у пациентов с большой частотой приступов головной боли более 80 приступов за три месяца. Не было выявлено связи между результатами изменений нетрудоспособности по шкале МИДАС, наличием злоупотребления лекарственными средствами и дневной сонливостью [22]. По итогам исследования авторы сделали вывод о необходимости активного выявления нарушений сна у пациентов с хроническими головными болями и одновременного лечения обоих состояний для повышения эффективности лечения и улучшения его результатов.

Нарушения циркадного ритма являются важной составляющей в портрете пациента не только с хроническими головными болями, но и с депрессией. В оригинальном исследовании оценили связь между географическими координатами и распространенностью зимней депрессии в РФ. Также сравнили хронотипы у молодежи с такой проблемой и без депрессии. Анализировали состояние 3435 подростков от 10 до 20 лет (1517 мужчин и 1918 женщин). Отмечено, что позднее засыпание и позднее вставание, уменьшение общей длительности сна, низкое качество сна были ассоциированы и у мужчин и у женщин

с зимней депрессией. По итогам исследования также получены следующие данные: распространенность зимней депрессии была выше у женщин в 1,87 раза; увеличивалась с возрастом с широтой — выше на севере в 1,49 раза, и связана с часовым поясом — выше на Западе в 1,61 раза [23].

Интересное исследование проведено по изучению связи головной боли и нарушения сна при определенных условиях труда, включающий сменный график, напряжение и стрессы. В исследовании участвовали 1102 медсестры из различных отделений трех госпиталей. Качество сна анализировали по Питтсбургскому индексу качества сна. Диагнозы головных болей — мигрень, головная боль напряжения, хроническая ежедневная головная боль — ставились на основе МКГБ (3-е издание, 2013). В результате нарушения сна были выявлены у 56,7% медсестер, в 34,1% была отмечена коморбидность нарушений сна и головных болей. И наоборот, в группе с ежедневной головной болью нарушения сна встречались в 82,1% случаев. При наличии мигрени нарушения сна отмечены в 78,9%, головная боль напряжения сочеталась с плохим качеством сна — в 59% случаев [24].

### **Мелатонин и его роль при головных болях**

В зоне анализа взаимосвязи нарушений сна и головных болей находится циркадный ритм, вовлеченный в регуляцию режима сна — бодрствования. На циркадный ритм влияет мелатонин — гормон, продуцируемый шишковидной железой и регулируемый супрахиазматическим ядром. Мелатонин представляет собой нейрогормон, продуцируемый преимущественно эпифизом и играющий решающую роль в регулировании циркадианных ритмов, включая инициацию сна и поддержание его ритмов. Секретция мелатонина подвержена суточному циклу — она усиливается в темное время суток и подавляется в присутствии света, этот процесс регулируется посредством супрахиазматических ядер гипоталамуса. Отмечено, что наиболее часто приступы мигрени отмечены ранним утром, что подтверждает связь мигрени с циркадным ритмом. Проведен ряд исследований — значения мелатонина у пациентов с головной болью с разными целями: изучение возможности использования этого вещества как потенциально противовоспалительного вещества; изучение влияния на свободные радикалы; возможного влияния на синтез цитокинов; помощи в стабилизации мембран; помощи в модуляции серотонина и т.д. Получены данные о снижении уровня мелатонина у пациентов с мигренью, причем снижение уровня мелатонина было как в крови, так и моче. У пациентов с мигренью с аурой и без ауры имели более низкий уровень мелатонина, чем у контрольной группы, а если у пациентов, помимо мигрени, отмечалось наличие депрессии, то дефицит мелатонина был значительно больше. Показано уменьшение выраженности болевого синдрома при приеме мелатонина у пациентов с мигренью [25]. Применение мелатонина в течение трех месяцев у пациентов с нарушениями сна и коморбидной головной болью позволило уменьшить интенсивность и частоту приступов головной боли [26]. В пилотном исследовании взрослых пациентов, страдающих мигренью и головной болью напряжения, мелатонин в дозе 4 мг продемонстрировал свою эффективность для профилактики мигрени. Из 49 включенных в исследование пациентов 41

человек окончил шестимесячную фазу лечения, и оказалось, что частота приступов головной боли и уровень влияния головной боли на качество жизни статистически достоверно ниже после шестимесячного лечения мелатонином по сравнению с исходным уровнем [27].

Мелаксен® («Юнифарм», США) — препарат мелатонина в дозе 3 мг — используется для нормализации циркадного ритма. Препарат успешно регулирует цикл сон-бодрствование, способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущение вялости, разбитости и усталости при пробуждении, что очень важно для работающих пациентов). Высказывается предположение о собственном антиноцицептивном эффекте мелатонина, который реализуется через ряд нейротрансмиттерных систем и взаимодействие с собственными мелатониновыми рецепторами. В клиническом исследовании был продемонстрирован противоболевой эффект Мелаксена при лечении боли в спине [28]. С учетом воздействия на нормализацию циркадного ритма и улучшение продолжительности сна Мелаксен может применяться у пациентов с различными вариантами головной боли — мигрени, кластерной головной болью, гипнической головной болью как дополнительное средство в медикаментозной терапии. Использование мелатонина в качестве профилактического средства при лечении частых приступов мигрени получило экспериментальное подтверждение в двойном слепом рандомизированном исследовании. Эффективность мелатонина превосходила плацебо и amitриптилин в снижении количества приступов мигрени на протяжении трех месяцев терапии [29].

## Заключение

Исследования, посвященные взаимосвязи нарушений сна и различных вариантах головных болей свидетельствуют об общих патофизиологических и психологических причинах развития. Накопленные данные позволяют использовать мелатонин не только для нормализации циркадного ритма и лечения нарушений сна, но и в комплексной терапии головных болей, особенно хронических. Можно сделать вывод о том, что развитие новых медикаментозных стратегий, влияющих воздействие на таргетные специфические рецепторы, может дать новое понимание одновременно механизмов регуляции сна и связи между системами сна и бодрствования и системами, генерирующими головную боль. Новые молекулы, действующие на контрольные цели, такие как орексиновые рецепторы, кальцитонин-ген-связанный пептид и 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторы, должны изучаться на предмет одновременного влияния и на нарушения сна и на головные боли.

## Список литературы

- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The Journal of Headache and Pain*. 2018; 19: 17.
- Stranges S, Tigbe W, Gomes-Olive F, Thorogood M, Kandala N. Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep*. 2012, 35 (8): 1173–1181.
- Living E. *On megrim, sick headache, and some allied disorders*. London: Churchill, 1873.
- Romberg M. *A manual of the nervous diseases of man*. London: Sydenham Society, 1853.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211.
- American Sleep Disorders Association. *Diagnostic Classification Steering Committee. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
- Philip R. Holland Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2014; 34 (10): 725–744.
- Gotter AL, Roecker AJ, Hargreaves R, Coleman PJ, Winrow CJ, Renger JJ. Orexin receptors as therapeutic drug targets. *Prog Brain Res*. 2012; 198: 163–188.
- Holland PR and Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches. *Headache*. 2007; 47: 951–962.
- Robert C, Bourgeois L, Arreto C-D, Condes-Lara M, Noseda R, Jay T, Vil-lanueva L. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci*. 2013; 33: 8827–8840.
- Goadsby P. J. Putting migraine to sleep: Rexants as a preventive strategy. *Cephalalgia*. 2015; 35 (5): 377–378.
- Ong J, Park M. Chronic headaches and insomnia: Working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia*. 2012; 32 (14): 1059–1070.
- Evers S. *Special Issue on Headache and Sleep*. *Cephalalgia*. 2014; 34 (10): 723–724.
- Lund N, Westergaard ML, Barloese M, Glumerand S, Jensen R. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia*. 2014; 34 (10): 833–845.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007; 27: 394–402.
- Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006; 46: 1334–1343.
- Morgan I, Eguia F, Gelaye B, Peterlin B, Tadesse M, Lemma S, Berhane Y, Williams M. Sleep disturbances and quality of life in Sub-Saharan African migraineurs. *The Journal of Headache and Pain*. 2015; 16: 18.
- Song T-J, Yin CH, Cho SI, Yang KI, Chu MK. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs. A population based study. *Cephalalgia*. 2018; 38 (5): 855–864.
- Fischer M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: A meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008; 28: 614–668.
- Holle D, Naegel S, Krebs Z, Diener HC, Gaul C, Oberman M. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1435–1442.
- Engström M et al. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds// *The Journal of Headache and Pain* 2013, 14: 68.
- Krisoffersen ES, Stavem K, Lundqvist C, Russel MB. Excessive daytime sleepiness in chronic migraine and chronic tension-type headache from general population. *Cephalalgia*. 2018; 38 (5): 993–997.
- Borisenkov M, Petrova N, Kasyanova O. Sleep characteristics, chronotype and winter depression in 10–20-year-olds in northern European Russia. *Journal of Sleep Research*. 2015; 24: 288–295.
- Wang Y, Xie J, Yang F, Wu S, Wang H, Zhang X, Liu H, Deng X, Xie W. Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China. *The Journal of Headache and Pain*. 2015; 16: 88.
- Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Netto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004; 63 (4): 757.
- Nagtegaal JE, Smits MG, Kerkhov GA, van der Meer YG. Melatonin responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998; 38 (4): 303–307.
- Bougea A, Spantideas N, Lyras V, Avramidis, Thomaidis T. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Functional neurology*. 2016: 1–5.
- Курганова ЮМ, Данилов АМ. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 10: 49–54.
- Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Pres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (10): 1127–1132.

