

Нарушения сна при мигрени

Н.В. Ващенко^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-7811-0416, e-mail: nina.vashch@gmail.com

А.И. Кожев¹, ORCID: 0000-0003-3524-4497, e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Ю.Э. Азимова², ORCID: 0000-0002-3713-4884, e-mail: azimova.j@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1

Резюме

Мигрень и нарушения сна широко распространены среди населения, могут сочетаться друг с другом и зачастую значительно снижать качество жизни пациентов. Существование связи между мигренью и нарушениями сна на протяжении длительного времени подтверждалось клиницистами и данными эпидемиологических исследований. Тем не менее точная природа этой связи, лежащие в ее основе механизмы и закономерности сложны и не до конца изучены.

Представлены данные о коморбидности и взаимосвязи мигрени и нарушений сна: биохимические и функционально-анатомические предпосылки, взаимное влияние этих заболеваний друг на друга, а также типичные нарушения сна у пациентов с мигренью (инсомния, обструктивное апноэ сна, парасомнии, храп, повышенная дневная сонливость). Обсуждаются гипотезы патогенетической связи между этими состояниями на основе исследований анатомо-физиологических особенностей центральной нервной системы у людей с мигренью и нарушениями сна. Имеющиеся данные должны побудить врачей систематически оценивать качество сна у пациентов с мигренью и использовать комбинированные стратегии лечения. Рассмотрены как немедикаментозные, так и фармакологические методы лечения инсомнии; обсуждается преимущество комплексного подхода и предлагается краткий обзор каждой группы лекарственных средств.

Представлено описание клинического случая пациентки с хронической мигренью и инсомнией, которой проводилась комплексная терапия с применением доксиламина. Лечение доксиламином значительно снизило проявления инсомнии, что положительно повлияло на течение мигрени.

Ключевые слова: мигрень, головные боли, нарушения сна, инсомния, обструктивное апноэ сна, доксиламин

Для цитирования: Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени. *Медицинский совет*. 2021;(2):111–120. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders in migraine

Nina V. Vashchenko^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-7811-0416, e-mail: nina.vashch@gmail.com

Alexey I. Kozhev¹, ORCID: 0000-0003-3524-4497, e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Julia E. Azimova², ORCID: 0000-0002-3713-4884, e-mail: azimova.j@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² University Headache Clinic, Moscow; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia

Abstract

Migraine and sleep disorders are common in the general population, may be associated with each other and often significantly reduce patients' quality of life. Clinicians and epidemiological studies have long acknowledged a link between these conditions. However, the exact nature of this relationship, its underlying mechanisms and patterns are complex and not fully understood.

This publication brings together the latest data on the relationship between migraine and sleep disorders: the biochemical and functional-anatomical background, the mutual influence of these conditions on each other and the typical sleep disturbances in migraine patients (such as insomnia, obstructive sleep apnea, parasomnia, snoring, excessive daytime sleepiness). The paper discusses the hypotheses of pathogenetic relationships based on the studies of the central nervous system's anatomical and physiological features in people with migraine and sleep disorders. The available data should encourage physicians to evaluate sleep quality in migraineurs and use combination therapy systematically. The therapy of insomnia is reviewed: both non-pharmacological and pharmacological therapies are discussed; the advantages of an integrated approach are discussed, and a brief overview of each group of medications is offered.

Lastly, a case study of a patient with chronic migraine and insomnia treated with Doxylamine in combination therapy is presented. Treatment with Doxylamine significantly reduced the incidence of insomnia, probably thereby positively influencing the course of migraine as well.

Keywords: Migraine, headache, sleep disorders, insomnia, obstructive apnea, Doxylamine

For citation: Vashchenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Ju.E. Sleep disorders in migraine. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):111–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-111-120.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сна являются актуальной проблемой современности в силу растущей урбанизации населения и неадекватного ритма жизни большого количества людей в крупных городах. Показатель неудовлетворенности количеством сна в популяции варьирует от 20 до 41,7%, а неудовлетворенность качеством сна (трудности в засыпании и поддержании сна) встречается в 30–48% случаев [1]. Результаты отечественных исследований распространенности жалоб на недостаточное количество и качество сна соответствуют данным мировой литературы. По результатам опроса 5,5 тыс. жителей Москвы 45% респондентов отметили неудовлетворенность ночным сном [2]. Согласно российскому варианту международной классификации нарушений сна, утвержденной конференцией Российского общества сомнологов 4 марта 2017 г., выделяют следующие основные категории нарушения сна: инсомнии, нарушения дыхания во сне, парасомнии, нарушения движений во сне, гиперсомнии центрального происхождения и др. [3].

Распространенность инсомнии, не связанной с другими нарушениями сна, психиатрическими заболеваниями и приемом лекарственных средств, влияющих на сон, составляет около 6% в популяции по данным исследования М.М. Охайон, в ходе которого применялись диагностические критерии, описанные в четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) [4]. Заболеваемость обструктивным апноэ во сне растет в последние годы. По данным исследования J. Acquavella и R. Mehra, в период с 2013 по 2016 г. его распространенность увеличилась на 41% и в 2016 г. составляла 3 420 на 100 000 человек [5]. К более редким нарушениям сна относят расстройства движений и поведения во сне. Ночной миоклонус, или синдром периодических движений конечностями во сне, встречается в популяции у 4–11% взрослых [6]. Распространенность расстройства поведения в быструю фазу сна, согласно DSM-5, составляет 0,5% в популяции и чаще встречается у мужчин [7].

Каждый седьмой человек в мире страдает мигренью. Этот вид головной боли значительно снижает качество жизни пациентов, влияя на их работоспособность и возможность принимать участие в социальной жизни [8, 9]. Учитывая распространенность нарушений сна, вполне очевидно, что эти заболевания могут встречаться одновременно у одного человека, нередко протекают хронически и склонны отягощать друг друга. Коморбидность мигрени и патологий сна стимулировала научный интерес в выяснении возможной общей причины в патогенезе обоих заболеваний.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

На данный момент имеются данные биохимических и функциональных нейрофизиологических исследований, показывающие, что в патогенезе мигрени и регуляции цикла сна – бодрствования задействованы одни и те же

анатомические структуры центральной нервной системы (ЦНС), главным образом гипоталамическая область и ствол головного мозга. Физиологически в нейронах этих структур происходит обмен и проявляется действие следующих нейротрансмиттеров: орексинов, гистамина, серотонина, дофамина, аденозина, мелатонина и полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза [8, 9]. Эти анатомические структуры и нейротрансмиттеры задействованы как в поддержании и угнетении возбуждения в ЦНС, так и в проведении и модуляции боли, в частности при мигрени. То есть справедливо утверждать, что патофизиологическая связь мигрени и нарушений сна двунаправленная. Дисфункциональная активность гипоталамической области и различных центров ствола мозга, в частности околводопроводного серого вещества, предположительно, обуславливает эту двунаправленность [10].

Подтверждением этому является то, что депривация сна понижает субъективный порог болевого синдрома и приводит к дисфункции нисходящей антиноцицептивной системы [11–13]. В дополнение к последнему стоит отметить, что недостаточное участие серотонина в антиноцицептивной регуляции играет роль и в развитии приступа мигрени [14]. Напротив, хронический болевой синдром, наблюдаемый при хронической и частой эпизодической мигрени, может приводить к нарушениям нейрональной активности в ядрах шва, которые, в частности, ответственны за регуляцию сна [15].

По современным представлениям патофизиология мигрени включает в себя распространяющуюся корковую депрессию и изменения в тригеминоvascularной системе. В последней последовательно возникает периферическая, затем центральная сенситизация, которая сопровождается дисбалансом тормозно-возбуждающих стимулов в стволе мозга, коре большого мозга и субкортикальных отделах [16, 17]. Подобные состояния имеют место и при нарушениях сна.

Гистаминергическая система ЦНС играет важную роль в регуляции цикла сна – бодрствования. Гистамин – один из основных нейромедиаторов, который способствует поддержанию возбуждения в коре головного мозга во время пробуждения ото сна и концентрации внимания. Существует несколько типов гистаминовых рецепторов. Гистаминовые рецепторы первого и второго типов (H1 и H2) являются постсинаптическими, а гистаминовые рецепторы третьего типа (H3) – пресинаптическими ауторецепторами.

Наиболее изучены H1-рецепторы, поскольку они являются мишенью антигистаминных препаратов (антагонистов H1-рецепторов). В норме, когда гистамин воздействует на эти рецепторы, он запускает каскад вторичных мессенджеров, в результате чего поддерживается состояние бодрствования и нормальной активности. Антагонисты H1-рецепторов препятствуют активации этих вторичных мессенджеров и поэтому вызывают сонливость. Гистаминовые рецепторы второго типа в первую очередь влияют на секрецию желудочного сока, служат мишенью для ингибиторов протонной помпы, используемых в противоязвенной терапии, и, по-видимому, не связаны с регулированием бодрствования.

Активация H3-рецепторов гистамина приводит к аутоингибированию гистаминергических нейронов, в результате чего подавляется активность возбуждающих систем и становится возможным поддержание нормального цикла сна. Существуют доказательства того, что центральные агонисты H3-рецепторов (являясь элементом антиноцицептивной системы) подавляют нейрогенное воспаление в твердой мозговой оболочке, что приводит к снижению периферической сенситизации и тем самым препятствует развитию мигрени [18]. На данный момент не зарегистрировано исследований по использованию лигандов H3-рецепторов у пациентов с мигренью, несмотря на то, что они могут быть потенциальными новыми препаратами для лечения мигрени [19].

Серотонин, принимая участие во многих сферах поведения человека, таких как сон, аппетит, сексуальная активность, модуляция боли и настроение, является одним из связующих звеньев общего патогенеза. Известно, что серотонин способствует пробуждению ЦНС и ингибирует REM-фазу сна (Rapid Eye Movement – фаза быстрого сна). Касательно мигрени имеются данные, что пациенты имеют стабильно пониженный уровень серотонина в крови и ЦНС в межприступный период, а на ранних этапах мигренозной атаки происходит мобилизация серотонина [20, 21]. Учитывая последнее, становится очевидным, почему ночью, предшествующей приступу, пациенты с мигренью сталкиваются с учащенными пробуждениями. Тем не менее на данный момент нет представления о том, как повышающийся в межприступный период серотонин может приводить к последующей активации тригемино-вазкулярной ноцицептивной системы. Однако опыты на животных показали, что введение высоких доз серотонина сопровождается появлением и нарастанием волн распространяющейся корковой депрессии [22].

В дополнение к серотонину дофамин также задействован в патогенезе начальной стадии мигренозной атаки. Его мобилизация проявляется зевотой, сонливостью, необычными ощущениями, изменениями настроения, раздражительностью и гиперактивностью в продромальную фазу [23]. Экспериментальные исследования на крысах доказали способность дофамина модулировать нейрональную активацию тригемино-вазкулярного комплекса [24].

P.R. Holland в обзоре 2014 г. отметил, что орексиновая система гипоталамуса играет роль в ассоциации сна и развития мигренозной атаки [25]. Орексиновые рецепторы располагаются в префронтальной коре, таламусе и подкорковых областях и участвуют в модуляции ноцицептивной нейротрансмиссии, терморегуляции, играют роль в нейроэндокринных и вегетативных функциях [26]. Эти зоны модулируют активность тригемино-вазкулярного комплекса, стимулируемого различными раздражителями, как, например, триггеры при мигрени [27]. Орексин способен непосредственно влиять на систему ноцицепции, предположительно за счет изменения тонуса сосудов тригемино-вазкулярной системы. Орексин-содержащие нейроны активируются в состоянии бодрствования

и возбуждения, а нарушения в передаче орексинергических сигналов, наоборот, приводят к повышенной ночной и дневной сонливости. Спонтанная активация орексиновой системы и, как следствие, нарушения в цикле сна – бодрствования возможны при действии тех же триггеров, что и при мигрени: нарушение гигиены сна, стресс, чрезмерные нагрузки. Таким образом, при воздействии одного триггера запускается порочный круг из приступа мигрени и нарушения сна благодаря дисбалансу орексиновой системы.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МИГРЕНИ

Исследования показали, что у пациентов с мигренью качество сна в целом хуже, чем у людей без мигрени, и низкое качество сна у пациентов с хронической мигренью приводит к прогрессированию тяжести и частоты приступов. Профилактическая терапия мигрени способствует улучшению качества сна [28–33].

Нарушения сна ухудшают течение мигрени

В исследовании с участием 915 пациентов с головной болью (784 из них с мигренью) выявлено, что плохое качество сна может увеличивать количество дней с головной болью [34]. T.J. Song et al. в 2017 г. в своем исследовании показали, что сон продолжительностью менее 6 ч ассоциирован с повышением частоты дней с головной болью у пациентов с мигренью. Также было показано, что на тяжесть приступов одинаково влияет низкая продолжительность и низкое качество сна [35].

Мигрень приводит к нарушениям сна

Y.K. Lin et al. в 2016 г. исследовали качество сна у 357 пациентов с мигренью, с аурой и без. Среди них были пациенты с хронической мигренью, имевшие 15 и более приступов в месяц, и пациенты с эпизодической мигренью разной степени тяжести в зависимости от частоты приступов (60 пациентов с высокой частотой – 9–14 раз в месяц, 44 со средней частотой – 5–8 раз в месяц и 185 с низкой частотой – 1–4 раза в месяц). Влияние мигрени на качество сна оценивалось с помощью Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI). Чем чаще были приступы мигрени, тем выше был показатель опросника PSQI ($p = 0,006$) независимо от того, была у пациента мигрень с аурой или без. Причем у пациентов с хронической мигренью и эпизодической с высокой частотой приступов было одинаковое количество баллов опросника. С увеличением частоты приступов суммарное число баллов по шкале PSQI повышалось преимущественно за счет ее показателей: «В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы... не могли уснуть в течение 30 минут?», «Просыпались в середине ночи или под утро?», «Видели плохие сны?», «Испытывали боль?» и вопроса «Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?». В итоге авторы исследования установили, что качество сна у пациентов с мигренью становится ниже при частоте приступов от 8 и более в месяц [36].

D.C. Buse et al. в 2018 г. провели исследование, в ходе которого сравнивалось качество сна и риски возникновения обструктивного апноэ во сне у пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Качество сна оценивалось с помощью шкалы Medical Outcomes Study (MOS) Sleep. Для подтверждения обструктивного апноэ во сне использовался Берлинский опросник для выявления апноэ сна. Риск обструктивного апноэ сна считался повышенным в случае пожилого возраста пациента, при наличии у него ожирения и индекса массы тела выше 30, а также был изначально выше у мужчин. В итоге из 12 810 пациентов с мигренью 4 739 (37%) имели высокий риск развития обструктивного апноэ сна. Пациенты с хронической мигренью чаще, чем пациенты с эпизодической мигренью, имели выраженную недостаточность качества и количества сна, которая проявлялась храпом, дневной сонливостью, частыми пробуждениями [37].

Лечение мигрени улучшает сон

T. Duman et al. в 2015 г. исследовали, что у пациентов с хронической мигренью при исходных показателях качества сна ≥ 6 (при результате в 5 и более баллов человек имеет скудный сон) по Питтсбургскому опроснику индекса качества сна (PSQI) спустя 3 мес. профилактической терапии хронической мигрени amitриптилином наблюдалось значительное улучшение качества сна ($p < 0,001$) [38].

При профилактическом лечении мигрени антиконвульсантами (топираматом) нормализуется сон при его исходной недостаточной продолжительности и низком качестве, что дает сравнительно быстрый эффект в виде уменьшения интенсивности и частоты приступов мигрени [39].

M.F.P. Peres et al. в исследовании 2004 г. выяснили, что профилактический прием 3 мг мелатонина за 30 мин до сна в течение трех месяцев вместе с основной терапией триптанами и/или нестероидными противовоспалительными средствами привел к сокращению числа дней с мигренью как минимум на 50% у 25 из 32 пациентов (78%) с эпизодической мигренью с аурой или без. У 8 пациентов из 32 (25%) наблюдался 100%-ный ответ на терапию [40].

Потенциал для дальнейших исследований

Несмотря на выявленную связь в исследованиях, истинная точка пересечения механизмов возникновения нарушений сна и приступов мигрени на сегодняшний день до конца не изучена. В будущем предстоит окончательно выяснить, является ли мигрень результатом нарушений сна, или нарушения сна – триггером приступа мигрени. Также необходимо понять, являются ли нарушения сна и мигрень симптомами одной общей болезни или двумя разными явлениями с общими патофизиологическими механизмами.

ТИПИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ МИГРЕНИ

Известными провоцирующими факторами для мигренозных атак, связанных со сном, являются недостаточное количество сна, низкое качество сна и избыточная дневная сонливость [41, 42]. Эти триггеры могут встречаться

при различных состояниях, таких как обструктивное апноэ во сне, повышенная сонливость, инсомния. Следовательно, эти нарушения сна могут ухудшать течение мигрени.

Повышенная сонливость

Доказано, что повышенная дневная сонливость ассоциируется с утяжелением болевого синдрома при мигрени [43]. Согласно исследованию K. Suzuki 2015 г., распространенность мигрени среди пациентов с нарколепсией – основной причиной повышенной дневной сонливости – была значительно выше, чем у здоровых людей, и составляла 23,5% против 4,9% [44]. Предположительной связью между ними является дисрегуляторная нейрональная активность в околосредовом сером веществе, ядре дорсального шва и голубоватом пятне.

Храп, бруксизм

Такие патологии сна, как привычный храп и бруксизм, известны как факторы хронизации мигрени. Отмечено учащение коморбидных нарушений сна при наличии у пациента с мигренью бруксизма и храпа [45, 46].

Парасомнии

Парасомнии – это группа расстройств сна, характеризующаяся непроизвольными движениями, поведением, эмоциями и сновидениями, активностью вегетативной нервной системы, которые могут возникать при засыпании, во время сна или пробуждения [3]. K. Suzuki et al. изучали связь мигрени и расстройства поведения во сне в фазе быстрого сна. Авторы продемонстрировали, что снохождение встречалось у 24,2% пациентов с мигренью по сравнению с 14,3% в контрольной группе [47].

Апноэ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) характеризуется повторяющимися эпизодами угнетения дыхания со снижением сатурации кислорода крови и прерыванием сна. Причиной последнего является частичная (гипопноэ) или полная (апноэ) обструкция верхних дыхательных путей во сне. Мужчины страдают ОАС в 2,0–3,7 раза чаще, чем женщины [48]. Основным фактором риска развития и прогрессирования ОАС является ожирение [49]. Лица с ОАС чаще испытывают головную боль при пробуждении (29%) и головную боль напряжения (15%), реже – мигрень (8%) [50]. Исследования R. Jensen et al. и H.A. Kristiansen et al. продемонстрировали, что частота встречаемости ОАС одинакова у людей с мигренью и без мигрени и у пациентов с мигренью без ауры и с аурой [51, 52]. Сообщается, что утренняя мигрень ассоциирована с дыхательными нарушениями во сне, храпом и обструктивным апноэ [53, 54]. Лечение ОАС созданием непрерывного положительного давления в верхних дыхательных путях, по данным исследования U. Kallweit et al. 2011 г., ассоциировано с улучшением качества сна и уменьшением частоты приступов мигрени (от 5,8 до 0,1 дня), сокращением средней продолжительности атаки, тяжести болевого синдрома и количеством принимаемых анальгетиков [55].

Инсомния

В силу самой частой встречаемости наиболее значительным нарушением сна среди пациентов с мигренью является инсомния. Среди пациентов с мигренью зарегистрировано значительно больше случаев инсомнии, чем у людей без мигрени, и частота встречаемости мигрени среди пациентов с бессонницей выше, чем у пациентов без нее [56]. Наличие инсомнии связывают с усилением болевого синдрома при мигрени, хронизацией, учащением приступов [32]. Патогенез инсомнии при мигрени, как было сказано выше, имеет двунаправленный характер и, предположительно, обусловлен дисфункциональной активностью гипоталамической области и ствола мозга. Тем не менее статистика показывает, что распространенность инсомнии одинакова при разных типах головной боли – мигрень, головная боль напряжения, что ставит под сомнение специфичность патогенеза инсомнии при мигрени [57]. Неоспоримо имеют место функциональные нарушения в структурах ЦНС, ответственных как за регуляцию цикла сна – бодрствования, так и за проведение болевой чувствительности, что указывает на отличный патогенез этих коморбидных состояний от тревожности и депрессии.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Несмотря на то что сон – это естественный и строго регулируемый биологический процесс, способность засыпать в желаемое время и поддерживать сон без частых пробуждений хрупка и подвержена влиянию множества факторов. Выявление этих факторов лежит в основе лечения бессонницы.

Все имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании двунаправленной связи между бессонницей и мигренью, даже вне зависимости от наличия у пациента тревоги и депрессии. Инсомния является фактором риска возникновения и учащения приступов мигрени, хронизации, а также увеличения интенсивности болевого синдрома. Кроме того, пациенты с мигренью подвержены повышенному риску развития инсомнии. В связи с этим врачи всегда должны уточнять у пациента с мигренью о его удовлетворенности сном, чтобы в случае необходимости включить дополнительные препараты для лечения бессонницы в комплексную терапию мигрени.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и фармакотерапия являются основными вариантами лечения хронической инсомнии. КПТ является терапией первого ряда, предпочтительной при хронической бессоннице у большинства пациентов, однако может быть неэффективна в индивидуальных случаях и недоступна для многих людей (в связи с отсутствием специалистов или высокой стоимостью). В таких случаях приемлемым подходом является длительное применение лекарственных препаратов, обязательно с тщательным подбором, хорошей переносимостью пациентом и регулярным приемом с положительным эффектом [58]. В нескольких проспективных исследованиях была проведена оценка сравнительной эффективности

КПТ, фармакотерапии и комбинированной терапии в качестве первоначального подхода. В краткосрочных исследованиях КПТ и КПТ в сочетании с фармакотерапией демонстрируют относительно эквивалентные результаты, и оба этих подхода превосходят по эффективности монотерапию лекарственными препаратами [59, 60].

Когнитивно-поведенческая терапия

КПТ инсомнии является многокомпонентным подходом к лечению хронической бессонницы, в процессе которого прорабатываются проблемные мысли и поведение пациента, препятствующее оптимальному сну. Традиционно терапия проводится при личных встречах индивидуально или в группе в течение четырех-восьми сеансов; в эпоху стремительного развития телемедицины удаленное консультирование также может быть эффективным вариантом лечения, который к тому же может сделать КПТ более доступной [61–64].

КПТ инсомнии включает в себя поддержание гигиены сна, методику релаксации и собственно КПТ. Также пациентов обучают терапии контроля стимулов, главная цель которой – уменьшить беспокойство или обусловленное различными триггерами возбуждение, нередко испытываемое пациентами при попытке уснуть. В частности, применяется набор инструкций, предназначенных для того, чтобы вновь ассоциировать кровать/спальню со сном и восстановить равномерный график сна. Пациентам с инсомнией рекомендуется: 1) ложиться спать, только когда есть желание уснуть; 2) вставать с постели, если пациент не может заснуть; 3) использовать кровать только для сна и секса (т. е. не читать, не смотреть телевизор и т. д.); 4) вставать каждое утро в одно и то же время и 5) избегать дневного сна.

Последние данные клинических исследований свидетельствуют о том, что КПТ бессонницы эффективна при повышении частоты приступов мигрени и интенсивности головной боли [65, 66].

Фармакотерапия инсомнии

Хотя фармакотерапия не должна быть единственным средством лечения бессонницы, медикаментозное лечение может быть частью комплексного подхода, включающего поведенческие стратегии, объяснение пациенту базовых навыков гигиены сна и лечение соответствующих сопутствующих заболеваний.

При выборе препарата, способствующего улучшению сна, следует учитывать как его фармакодинамические, так и фармакокинетические характеристики. Механизм и длительность действия имеют решающее значение для безопасности и эффективности препарата. Подбор лекарств должен быть индивидуальным и учитывать не только симптоматическую картину, но и реакцию на лечение в прошлом, доступность и стоимость лекарств, побочные эффекты и противопоказания, сопутствующие заболевания (в особенности тревожные и депрессивные расстройства), а также предпочтения пациента. Разнообразие доступных лекарств от бессонницы позволяет применять высокоиндивидуализированный подход к лечению.

Вне зависимости от выбранного препарата врачи должны назначать минимально эффективную дозировку, не допускать комбинации нескольких седативных средств и предупреждать пациента о взаимодействии препаратов с алкоголем.

Продолжительность медикаментозного лечения инсомнии должна быть индивидуальной. Цель заключается в том, чтобы лечить инсомнию достаточно продолжительно для того, чтобы не только уменьшить ее проявления и закрепить новые привычки гигиены сна, но и избегать чрезмерной длительности лечения для снижения рисков и побочных эффектов препаратов. Постоянный мониторинг эффективности и проявлений побочных эффектов необходим при длительном применении лекарств. При прекращении фармакотерапии дозировка препарата должна снижаться постепенно во избежание синдрома отмены.

Для лечения бессонницы у взрослых используется несколько групп лекарственных препаратов и веществ (табл.).

Одними из препаратов выбора при лечении инсомнии являются агонисты бензодиазепиновых рецепторов (АБР). В первую очередь к ним относятся собственно бензодиазепины, используемые для лечения бессонницы. В России инсомния включена в показания к применению у Нитразепама, Оксазепама, Лоразепама, Диазепама, Клоназепама и Феназепама. Наибольшее число рандомизированных контролируемых исследований проведено для Нитразепама и Лоразепама. Меньшее количество исследований представлено по применению Оксазепама у пациентов с инсомнией. Немногочисленные исследова-

● **Таблица.** Лекарственные препараты для лечения инсомнии у пациентов без наличия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств

● **Table.** Medicinal products for the treatment of insomnia in patients without comorbid anxiety and depressive disorders

Препараты, МНН *	Средние дозировки, мг
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	
<ul style="list-style-type: none"> • небензодиазепиновые агонисты Зопиклон Золпидем Залеплон 	3,75–7,5 5–10 5–10
<ul style="list-style-type: none"> • бензодиазепины Нитразепам Лоразепам 	5–10 0,5–2
Двойные агонисты орексиновых рецепторов	
Суворексант	10–20
Агонисты H1-рецепторов гистамина	
Доксиламин	25
Дифенгидрамин	25–50
Агонисты рецепторов мелатонина	
Мелатонин	1–5

* МНН – международное непатентованное наименование.

ния, проведенные для Диазепама, показывают его эффективность по сравнению с плацебо, но меньшую безопасность в сравнении с другими бензодиазепинами. Данных по эффективности и безопасности Клоназепама и Феназепама недостаточно для того, чтобы считать эти лекарственные средства препаратами выбора при инсомнии [58, 67–70].

Существуют также небензодиазепиновые АБР, т. н. Z-препараты: Зопиклон, Золпидем и Залеплон. Эти препараты показали свою эффективность в многочисленных исследованиях и рекомендованы мировыми сообществами в терапии инсомнии [58, 70]. Как агонисты бензодиазепиновых рецепторов Z-препараты способствуют седации, усиливая ингибирующее действие ГАМК на рецепторный комплекс ГАМК-А. По сравнению с бензодиазепинами небензодиазепины обладают большей селективностью к определенным подтипам ГАМК-А-субъединицы, что помогает ограничить диапазон побочных, но также и терапевтических эффектов (например, меньший анксиолитический эффект). В связи с этим Z-препараты предпочтительнее в терапии инсомнии по сравнению с бензодиазепинами.

При стремлении избежать побочных эффектов и рисков, связанных с приемом АБР, пациентам с инсомнией могут быть рекомендованы двойные антагонисты орексиновых рецепторов. Система орексина стимулирует и стабилизирует состояние бодрствования с помощью нейротрансмиттеров, способствующих бодрствованию. Лекарства из этой группы обладают антагонистической активностью по отношению к двум подтипам рецептора орексина (OX1R и OX2R), тем самым поддерживая сон за счет снижения бодрствования [71]. На данный момент зарегистрировано два лекарственных препарата из этой группы: Лемборексант и Суворексант, последний доступен в России.

Несмотря на присутствующий седативный эффект, регулярное применение седативных антидепрессантов не рекомендуется для лечения бессонницы у пациентов, не страдающих депрессией, т. к. их влияние на сон, как правило, кратковременно, а иные побочные эффекты проявляются достаточно часто. Тем не менее седативные антидепрессанты являются наиболее распространенными лекарствами при бессоннице, которые назначаются вне показаний в инструкции. Среди них – Тразодон, Миртазапин и Амитриптилин [72]. Единственным исключением является трициклический антидепрессант Доксепин, обладающий антигистаминной активностью, которая усиливает способность к поддержанию сна. Доксепин обладает очень высокой селективностью к постсинаптическому рецептору гистамина H1, где он функционирует как антагонист гистамина и тем самым оказывает седативный эффект [73]. Однако в России Доксепин не зарегистрирован.

Т. к. гистамин – это один из ключевых нейромедиаторов, регулирующих бодрствование, он зачастую служит конечной мишенью для лекарственных препаратов, стимулирующих сон. Другие препараты, воздействующие на H1-гистаминовые рецепторы, представлены блокаторами гистаминовых рецепторов – Дифенгидрамин и

Доксиламином. Дифенгидрамин, помимо седативного, обладает выраженным антихолинергическим эффектом, в связи с чем возможность его назначения ограничена при подозрении на наличие у пациента закрытоугольной глаукомы и гипертрофии предстательной железы. Побочные эффекты (головокружение, нарушение координации и когнитивных функций, сухость во рту, нарушение зрения) не позволяют широко использовать препарат в качестве снотворного средства.

Доксиламин является более современным средством из группы H1-блокаторов, применяющихся в терапии инсомнии. В немногочисленных исследованиях было показано, что Доксиламин влияет на время засыпания, длительность и качество сна эффективнее плацебо [74–76]. Также Доксиламин – это практически единственный снотворный препарат, который можно использовать у беременных женщин. Одним из препаратов Доксиламина, зарегистрированных в России, является Валокордин-Доксиламин®. Показаниями к применению Доксиламина являются периодически возникающие нарушения сна, что позволяет назначать его в начале терапии инсомнии.

Экзогенный мелатонин может оказывать эффект у некоторых пациентов при нарушениях сна, связанных с трудностями засыпания. Мелатонин – агонист рецепторов мелатонина, в т. ч. и в супрахиазматическом ядре, в котором он уменьшает типичное вечернее возбуждение, активируя, таким образом, цикл «сон – бодрствование». Экзогенный мелатонин является слабодействующим средством и не помогает поддерживать сон в течение всей ночи. Вероятно, лучше всего он работает при приеме за несколько часов до сна, когда может помочь усилить естественные механизмы засыпания [77].

Несмотря на то что Кветиапин на сегодняшний день является самым распространенным антипсихотическим препаратом, назначаемым при симптомах инсомнии, не рекомендуется применение его и других нейролептиков при бессоннице у пациентов без коморбидного психиатрического диагноза (например, шизофрения или биполярное расстройство), учитывая наличие более безопасных вариантов [78].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с хронической мигренью и инсомнией, комплексная терапия которой включала как профилактическое лечение мигрени, так и лечение бессонницы препаратом Валокордин-Доксиламин®.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 34 лет, по профессии бухгалтер, страдала от мигрени в течение 15 лет. До первого приступа мигрени у нее никогда не было проблем со сном. Приступы головной боли начались в 19 лет и вначале случались 1–2 раза в месяц, затем постепенно участились до 3–4 раз в неделю в течение последних двух лет. Каждый эпизод продолжался около 4–8 ч. Пульсирующая боль чаще была локализована в правой половине головы, сопровождалась фото- и фонофобией. Ауру перед приступом головной боли пациентка не отмечает. Провоцирующими факто-

рами были стресс, длительные периоды голода и интенсивные физические нагрузки. У бабушки пациентки также были частые и интенсивные головные боли.

Впервые нарушения сна появились у пациентки в течение года после первых приступов мигрени во время повышенной нагрузки в университете, а затем на работе. В последние два месяца сон ухудшился, к проблемам с засыпанием присоединились периодические ночные пробуждения, пациентка чувствует себя физически уставшей в течение дня и не удовлетворена своим сном.

На момент осмотра тяжесть мигрени все еще оставалась выраженной – 14 баллов по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность (MIDAS) [79]. За последние 3 мес. до осмотра у пациентки было 15, 16 и 18 дней с головной болью, триптаны она принимала не более 8 раз в месяц, нестероидные противовоспалительные препараты – не более 4 раз. В остальные дни при появлении интенсивной головной боли пациентка ложилась спать. Мигрень также усугубила имеющиеся нарушения сна: сон стал фрагментарным и недостаточным по продолжительности – по шкале выраженности инсомнии (Insomnia Severity Index – ISI) 15 баллов из 28 – клинически выраженная бессонница. Помимо инсомнии, у пациентки отсутствовали коморбидные психические расстройства, такие как повышенная тревожность или депрессия (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS – 3 и 1 балл соответственно, шкала депрессии Бека – 6 баллов). Хронические заболевания у пациентки отсутствовали. Пациентка не курила и не употребляла алкоголь.

Диагноз «хроническая мигрень» был установлен согласно критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (ICHD-3) [80]. Магнитно-резонансная томография головного мозга, проведенная пациентке год назад, не выявила отклонений или других существенных причин головной боли. Ранее пациентке были рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты и триптаны для купирования приступа, а также антиконвульсант (Топирамат) для профилактического лечения мигрени. Топирамат пациентка принимать не смогла в связи с выраженными побочными эффектами в виде нарушения когнитивных функций, парестезий и снижения аппетита.

С пациенткой была проведена беседа о важности немедикаментозной профилактики приступов мигрени, гигиены сна и избегания триггеров мигрени. Учитывая выраженную тяжесть мигрени, пациентке была рекомендована профилактическая терапия для снижения количества дней с головной болью в месяц. Т. к. пациентка не отмечала у себя пониженного артериального давления или снижения пульса, препаратом выбора для лечения стал Пропранолол, начальная дозировка 40 мг/сут в два приема с постепенным повышением. Исходя из предыдущего опыта применения антиконвульсантов, от применения антидепрессантов пациентка отказалась.

Для коррекции инсомнии препаратом выбора был Валокордин-Доксиламин® из-за страха пациентки перед возможным развитием лекарственной зависимости.

Препарат был назначен в дозировке 25 мг за 30 мин до сна. Для постепенного начала приема новых для себя лекарственных препаратов первые 2 нед. пациентка принимала только Доксиламин, а затем на фоне хорошей переносимости начала прием Пропранолола.

На повторном приеме через 3 нед. пациентка сообщила об улучшении своего состояния: время засыпания субъективно уменьшилось, а ночные пробуждения стали гораздо реже. По шкале выраженности инсомнии – 7 баллов из 28 (отсутствует клинически значимая инсомния). С последнего приема у пациентки было 7 дней с головной болью, которая в течение часа купировалась Суматриптаном и дважды Ибупрофеном. На момент приема пациентка принимала 80 мг Пропранолола в сутки в два приема без выраженных побочных эффектов. Пациентке была рекомендована постепенная отмена препарата Валокордин-Доксиламин® и продолжение профилактической терапии мигрени.

К моменту повторного приема через 3 мес. от начала терапии частота мигрени уменьшилась более чем на 50% (до 6 дней в месяц). Кроме того, ее тяжесть мигрени начала снижаться (MIDAS 6 баллов). Пациентка не отмечала проблем с длительностью и качеством сна. Ей было рекомендовано соблюдать гигиену сна и немедикаментозную профилактику и продолжить прием профилактической терапии мигрени до 1 года.

В данном клиническом наблюдении пациентка отметила значительное уменьшение дней с мигренью на фоне улучшения качества и длительности сна при приеме препарата Валокордин-Доксиламин®. Мы можем предполагать, что имеющаяся инсомния могла ухудшать течение мигрени, приводя к учащению приступов. Т. к. в первые две недели пациентка принимала только Валокордин-Доксиламин® и начала прием Пропранолола позже, возможно предположить, что соблюдение гигиены сна в

сочетании с препаратом Валокордин-Доксиламин улучшило качество сна и тем самым снизило частоту приступов головной боли.

Учитывая имеющиеся дополнительные жалобы на сон, антидепрессант Амитриптилин в качестве профилактического лечения мигрени в данном случае также мог бы улучшить состояние пациентки, однако из-за ее страха вновь ощутить выраженные побочные эффекты назначить антидепрессанты не представлялось возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность связи между мигренью и нарушениями сна подчеркивается данными эпидемиологических исследований, их коморбидностью в клинической практике и наличием общих функционально-анатомических путей. Тем не менее доказано, что эта связь является разностронней и сложной, и, хотя в последние годы многие исследования улучшили наши знания о ней, все еще существуют пробелы, которые необходимо устранить.

Несмотря на то что взаимосвязь мигрени и нарушений сна, по-видимому, зависит от вида последних, сообщается о высокой распространенности и коморбидности этих состояний. Взаимное влияние мигрени и инсомнии друг на друга должно побудить врачей к рутинному опросу пациентов с мигренью о качестве их сна. Диагностика и лечение коморбидных нарушений сна должны проводиться у всех пациентов с мигренью, т. к. улучшение качества и длительности сна, согласно имеющимся данным, способствует также снижению частоты и интенсивности головной боли. Продемонстрированный нами клинический случай также подтверждает эти данные.

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы / References

- Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97–111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
- Вейн А.М., Хехт К. Сон человека: Физиология и патология. М.: Медицина; 1989. Vein A.M., Khekt K. *Human sleep: Physiology and pathology.* Moscow: Medicine; 1989. (In Russ.)
- Sateia M.J. International classification of sleep disorders – third edition. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Ohayon M.M. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res.* 1997;31(3):333–346. doi: 10.1016/S0022-3956(97)00002-2.
- Acquavella J., Mehra R., Bron M., Suomi J.M.-H., Hess G.P. Prevalence of narcolepsy, other sleep disorders, and diagnostic tests from 2013–2016: insured patients actively seeking care. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1255–1263. doi: 10.5664/jcsm.8482.
- Hornyak M., Feige B., Riemann D., Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006;10(3):169–177. doi: 10.1016/j.smr.2005.12.003.
- Vahia V.N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry.* 2013;55:220–223. doi: 10.4103/0019-5545.117131.
- Dodick D.W., Eross E.J., Parish J.M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache.* 2003;43(3):282–292. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x.
- Holland P.R., Barloese M., Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J Headache Pain.* 2018;19:20. doi: 10.1186/s10194-018-0844-4.
- Tiseo C., Vacca A., Felbush A., Filimonova T., Gai A., Glasyrina T. et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain.* 2020;21:126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5.
- Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 2006;10(5):357–369. doi: 10.1016/j.smr.2005.08.001.
- Tomim D.H., Pontarolla F.M., Bertolini J.F., Arase M., Tobaldini G., Lima M.M.S., Fischer L. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2016;53:1706–1717. doi: 10.1007/s12035-014-9059-0.
- Schripf M., Liegl G., Boeckle M., Leitner A., Geisler P., Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(11):1313–1320. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.022.
- Panconesi A. Serotonin and migraine: A reconsideration of the central theory. *J Headache Pain.* 2008;9:267–276. doi: 10.1007/s10194-008-0058-2.
- Foo H., Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev.* 2003;7(2):145–154. doi: 10.1053/smr.2002.0224.
- Vecchia D., Pietrobon D. Migraine: A disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci.* 2012;35(8):507–520. doi: 10.1016/j.tins.2012.04.007.
- Murinova N., Krashin D.L., Lucas S. Vascular Risk in Migraineurs: Interaction of Endothelial and Cortical Excitability Factors. *Headache.* 2014;54(3):583–590. doi: 10.1111/head.12304.
- Alstadhaug K.B. Histamine in Migraine and Brain. *Headache.* 2014;54(2):246–259. doi: 10.1111/head.12293.
- Worm J., Falkenberg K., Olesen J. Histamine and migraine revisited: Mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain.* 2019;20:30. doi: 10.1186/s10194-019-0984-1.
- Schuh-Hofer S., Richter M., Geworski L., Villringer A., Israel H., Wenzel R. et al. Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs. *J Neurol.* 2007;254:789. doi: 10.1007/s00415-006-0444-0.

21. Drummond P.D. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalgia*. 2006;26(10):1225–1233. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01212.x.
22. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkhachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006;46(1):34–39. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00310.x.
23. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalgia*. 2007;27(11):1308–1314. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x.
24. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless Legs Syndrome Is Common among Female Patients with Fibromyalgia. *Eur Neurol*. 2009;61:107–111. doi: 10.1159/000180313.
25. Holland P.R. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalgia*. 2014;34(10):725–744. doi: 10.1177/0333102414541687.
26. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches. *Headache*. 2007;47(6):951–962. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x.
27. Robert C, Bourgeois L, Arreto C.D., Condes-Lara M., Noseda R, Jay T, Villanueva L. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci*. 2013;33(20):8827–8840. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013.
28. Ødegård S.S., Engstrøm M., Sand T., Stovner L.J., Zwart J.-A., Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain*. 2010;11:197–206. doi: 10.1007/s10194-010-0201-8.
29. Zhu Z., Fan X., Li X., Tan G., Chen L., Zhou J. Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurol Belg*. 2013;113:229–235. Available at: file:///C:/Users/Maria/Downloads/Zhu2013_Article_PrevalenceAndPredictiveFactors.pdf.
30. Karthik N., Sinha S., Taly A., Kulkarni G.B., Ramachandiraiah C.T., Rao S. Alteration in polysomnographic profile in migraine without aura compared to healthy controls. *Sleep Med*. 2013;14(2):211–214. Available at: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945712003978>.
31. Lee S.H., Kang Y., Cho S.J. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J Headache Pain*. 2017;18:77. doi: 10.1186/s10194-017-0779-1.
32. Song T.J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Poor sleep quality in migraine and probable migraine: A population study. *J Headache Pain*. 2018;19:58. doi: 10.1186/s10194-018-0887-6.
33. Sengul Y., Sengul H.S., Bakim B., Yucekaya S.K., Yucel S., Akgun M. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in migraine: A comparison between comorbidities and disability. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13(1):76–84. doi: 10.1111/sbr.12087.
34. Cho S., Lee M.J., Park H.R., Kima A., Joo E.Y., Chung C.S. Effect of sleep quality on headache-related impact in primary headache disorders. *J Clin Neurol*. 2020;16(2):237–244. doi: 10.3988/jcn.2020.16.2.237.
35. Song T.J., Yun C.H., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Chu M.K. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalgia*. 2018;38:855–864. doi: 10.1177/0333102417716936.
36. Lin Y.K., Lin G.Y., Lee J.T., Lee M.S., Tsai C.K., Hsu Y.W. et al. Associations between Sleep Quality and Migraine Frequency. *Medicine*. 2016;95(17):3554. doi: 10.1097/MD.0000000000003554.
37. Buse D.C., Rains J.C., Pavlovic J.M., Fanning K.M., Reed M.L., Adams A.M., Lipton R.B. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(1):32–45. doi: 10.1111/head.13435.
38. Duman T., Dede Ö., Saydaoglu G., Uludiz D. Sleep changes during prophylactic treatment of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(3):298–302. doi: 10.4103/0972-2327.160084.
39. Evers S. Special issue on headache and sleep. *Cephalgia*. 2014;34(10):723–724. doi: 10.1177/0333102414543504.
40. Peres M.F.P., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004;63(4):757. doi: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
41. Gilman D.K., Palermo T.M., Kabbouche M.A., Hershey A.D., Powers S.W. Primary headache and sleep disturbances in adolescents. *Headache*. 2007;47(8):1189–1194. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00885.x.
42. Miller V.A., Palermo T.M., Powers S.W., Scher M.S., Hershey A.D. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache*. 2003;43(4):362–368. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03071.x.
43. Kim J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Excessive daytime sleepiness is associated with an exacerbation of migraine: A population-based study. *J Headache Pain*. 2016;17(1):62. doi: 10.1186/s10194-016-0655-4.
44. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T., Inoue Y., Matsui K., Nishida S. et al. The Prevalence and Characteristics of Primary Headache and Dream-Enacting Behaviour in Japanese Patients with Narcolepsy or Idiopathic Hypersomnia: A Multi-Centre Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10:e0139229. doi: 10.1371/journal.pone.0139229.
45. Scher A.I., Lipton R.B., Stewart W.F. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8):1366–1368. doi: 10.1212/01.WNL.0000055873.71552.51.
46. Manfredini D., Winocur E., Guarda-Nardini L., Paesani D., Lobbezoo F. Epidemiology of Bruxism in Adults: A Systematic Review of the Literature. *J Orofac Pain*. 2013;27(2):99–110. doi: 10.11607/jop.921.
47. Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M., Suzuki S., Watanabe Y., Takashima R., Hirata K. Dream-enacting behaviour is associated with impaired sleep and severe headache-related disability in migraine patients. *Cephalgia*. 2013;33(10):868–878. doi: 10.1177/0333102413477742.
48. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235. doi: 10.1056/nejm199304293281704.
49. Durán J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3):685–689. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
50. Loh N.K., Dinner D.S., Foldvary N., Skobieranda F., Yew W.W. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1765–1768. doi: 10.1001/archinte.159.15.1765.
51. Jensen R., Olsborg C., Salvesen R., Torbergsen T., Bekkelund S.I. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand*. 2004;109(3):180–184. doi: 10.1046/j.1600-0404.2003.00201.x.
52. Kristiansen H.A., Kværner K.J., Akre H., Overland B., Russell M.B. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):55–61. doi: 10.1007/s10194-010-0268-2.
53. Rasmussen B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993;53(1):65–72. doi: 10.1016/0304-3959(93)90057-V.
54. Bruni O., Russo P.M., Violani C., Guidetti V. Sleep and migraine: An actigraphic study. *Cephalgia*. 2004;24(2):134–139. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00657.x.
55. Kallweit U., Hidalgo H., Uhl V., Guidetti V. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology*. 2011;76:1189–1191. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182122aad0.
56. Kim J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: A population-based study. *J Headache Pain*. 2019;19(1):86. doi: 10.1186/s10194-018-0916-5.
57. 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;11(3):187–195. doi: 10.1007/s10194-010-0199-y.
58. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. doi: 10.5664/jcs.m.6470.
59. Jacobs G.D., Pace-Schott E.F., Stickgold R., Otto M.W. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: A randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1888–1896. doi: 10.1001/archinte.164.17.1888.
60. Morin C.M., Vallières A., Guay B., Ivers H., Savard J., Mérette C. et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015. doi: 10.1001/jama.2009.682.
61. Arnedt J.T., Cuddihy L., Swanson L.M., Pickett S., Aikens J., Chervin R.D. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep*. 2013;36(3):353–362. doi: 10.5665/sleep.2448.
62. Vincent N., Lewycky S. Logging on for better sleep: RCT of the effectiveness of online treatment for insomnia. *Sleep*. 2009;32(6):807–815. doi: 10.1093/sleep/32.6.807.
63. Holmqvist M., Vincent N., Walsh K. Web- vs. telehealth-based delivery of cognitive behavioral therapy for insomnia: A randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2014;15(2):187–195. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.013.
64. Espie C.A., Emsley R., Kyle S.D., Gordon C., Drake C.L., Sirlwardena A.N. et al. Effect of Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Health, Psychological Well-Being, and Sleep-Related Quality of Life: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):21–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2745.
65. Smitherman T.A., Walters A.B., Davis R.E., Ambrose C.E., Roland M., Houle T.T., Rains J.C. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine with Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276–291. doi: 10.1111/head.12760.
66. Calhoun A.H., Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1178–1183. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x.
67. Sastre y Hernández M.S., Hentschel H.D., Fichte K. Comparative Efficacy of Lorazepam (Noctamid®) and Diazepam (Valium®) in 100 Out-Patients with Insomnia. *J Int Med Res*. 1981;9(3):199–202. doi: 10.1177/030006058100900309.
68. Macphail I., Ogilvie W.A., Purvis C.R. Comparison of Diazepam and Flurazepam in the Treatment of Insomnia in General Practice. *J Int Med Res*. 1979;7(5):401–403. doi: 10.1177/030006057900700512.
69. Walsh J.K., Thomas R. Pharmacologic Treatment of Insomnia: Benzodiazepine Receptor Agonists. In: Kryger M., Roth T., Dement W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Elsevier; 2016. pp. 832–841. Available at: <https://elsevier.com/books/principles-and-practice-of-sleep-medicine/kryger/978-0-323-24288-2>.
70. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
71. Mieda M., Tsujino N., Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:57. doi: 10.3389/fendo.2013.00057.

72. Everitt H., Baldwin D.S., Stuart B., Lipinska G., Mayers A., Malizia A.L. et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.
73. Krystal A.D., Richelson E., Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev.* 2013;17(4):263–272. doi: 10.1016/j.smrv.2012.08.001.
74. Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2012;52(6):e210–e219. doi: 10.1331/JAPhA.2012.12051.
75. Erman M.K., Erwin C.W., Gengo F.M., Jamieson A.O., Lemmi H., Mahowald M.W. et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(2):169–176. doi: 10.1002/hup.238.
76. Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
77. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:361–383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
78. Krystal A.D., Goforth H.W., Roth T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(3):150–160. doi: 10.1097/YIC.0b013e3282f39703.
79. Freitag F., Diamond S., Lyss H., Diamond M., Urban G., Pepper B. MIDAS as a healthcare utilization tool in the challenging patient. *Cephalalgia.* 2000;20:365.
80. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.

Информация об авторах:

Ващенко Нина Владимировна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; e-mail: nina.vashch@gmail.com

Кожев Алексей Иванович, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Азимова Юлия Эдвардовна, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; e-mail: azimova.j@mail.ru

Information about the authors:

Nina V. Vashchenko, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; University Headache Clinic; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; e-mail: nina.vashch@gmail.com

Alexey I. Kozhev, Medical Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: alexkozhevs@gmail.com

Julia E. Azimova, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2/1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; e-mail: azimova.j@mail.ru