

# Недостаток сна и хроническая боль: потенциальные механизмы, лежащие в основе, и клиническое значение

*Реферативный перевод*

**Monika Haack<sup>1,2</sup>, Norah Simpson<sup>3</sup>, Navil Sethna<sup>2,4</sup>, Satvinder Kaur<sup>1,2</sup> и Janet Mullington<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA;

<sup>2</sup> Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

<sup>3</sup> Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA;

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

**Источник:** *Neuropsychopharmacology* (2020) 45:205–216; <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>

Хроническая боль в значительной степени сопутствует недостатку длительности или качества сна, как, например, при нарушениях сна. Кроме того, зависимость между болью и сном двунаправленная: боль может нарушать сон, а короткий или нарушенный сон, в свою очередь, снижает болевые пороги и усиливает спонтанную боль.

Эпидемиологические исследования показали, что плохое качество сна и недостаточная его длительность являются факторами риска развития хронической боли [1]. Кроме того, имеются веские доказательства того, что слишком короткий или нарушенный сон может стать причиной гипералгезии (т. е. повышенной чувствительности к болевым раздражителям) и развития или усугубления спонтанных болезненных симптомов (например, мышечной боли, головных болей) [2]. Эта связь показана в ряде экспериментальных моделей лишения сна, когда сон ограничивался или нарушался в течение одних или более суток и оценивались эффекты с помощью субъективного описания боли и/или количественной оценки чувствительности. Эта двунаправленная зависимость между недостатком сна и болью способствует усугублению и переходу недостатка сна и боли в постоянную форму, создавая порочный круг в популяциях пациентов с хроническими болями;

например, плохой сон ночью усиливает боль, что, в свою очередь, нарушает сон, и затем цикл становится устойчивым и усиливается со временем.

Несмотря на такую хорошо известную двунаправленную зависимость между недостатком сна и болью, научных знаний об основных нейрохимических механизмах, лежащих в основе этой взаимосвязи, очень мало. Такое понимание крайне необходимо для поощрения разработки новых препаратов и, возможно, поведенческих методов, которые могли бы помочь устранить или облегчить боль, возможно, путем воздействия на общие пути, модулирующие как сон, так и боль.

## **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ НЕДОСТАТКОМ СНА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ**

Согласно современному пониманию нейробиологических механизмов боли [3], в них участвуют как нейронные, так и не нейронные компоненты опиоидной, моноаминергической, орексинергической, иммунной, мелатониновой и эндоканнабиноидной систем; системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГПН); и сигнализации с участием аденозина и оксида азота (NO), помимо прочего. Предполага-

лось, что эти системы опосредуют влияние недостатка сна на боль, как рассматривается ниже.

### Опиоидная система

Опиоиды оказывают свое фармакологическое действие посредством трех типов опиоидных рецепторов (мю, дельта и каппа), которые можно активировать эндогенными опиоидными пептидами, включая энкефалины, динорфины и эндорфины. И опиоидные рецепторы, и связанные пептиды широко экспрессируются в периферической и центральной нервной системе (ПНС и ЦНС). Опиоидные рецепторы также могут активироваться эндогенными опиоидами, такими как морфин. В дополнение к центральной роли опиоидной системы в модуляции боли, она также участвует в регуляции множества других систем, включая стрессовую реакцию, иммунную функцию и эмоциональную модуляцию [4, 5].

Что касается ноцицепции, регулируемой опиоидами, и обезболивания, экспериментальные исследования с участием здоровых взрослых людей с использованием ПЭТ-визуализации показали, что в ответ на экспериментально индуцированную устойчивую боль в разных областях головного мозга высвобождаются эндогенные опиоидные пептиды, и что степень активации мю-опиоидных рецепторов связана со снижением интенсивности боли и оценок неприятных ощущений [6]. Кроме того, исследования с ПЭТ-визуализацией показывают, что у пациентов с хронической болью снижена передача посредством мю-опиоидных рецепторов в ответ на болезненные раздражители по сравнению с контрольным состоянием [7]. Высказано предположение, что снижение доступности опиоидных рецепторов в ЦНС ведет к снижению способности к подавлению боли, тем самым способствуя состоянию хронической боли [8].

Предположение о потенциальной роли опиоидной системы в гиперчувствительности к боли при лишении сна впервые высказано в конце 1970-х гг. [9]. Позднее было показано, что обезболивающее действие агониста мю-опиоидных рецепторов морфина и ингибирование энкефалиназы у грызунов снижается при экспериментальном лишении фазы быстрого сна [10, 11]. Хотя роль опиоидной системы в регуляции циклов сна и бодрствования и опосредовании гипералгезии при недостатке сна не исследовалась напрямую у людей, в некоторых исследованиях изучалось влияние лишения сна на нисходящую систему подавления боли. Эта система частично опосредована эндогенной опиоидной и моноаминергической системами, и показано, что острое экспериментальное нарушение сна у здоровых индивидов нарушает эндогенную систему подавления боли [12]. Снижение способности к подавлению боли также наблюдалось

у пациентов с бессонницей (в частности, расстройство засыпания или поддержания сна было связано с нарушением функционирования в течение дня [13]). Все эти результаты в сочетании дают основания полагать, что недостаточный сон ухудшает функционирование опиоидной антиноцицептивной системы.

### Моноаминергическая система

Моноаминергическая (серотониновая, норадренергическая, дофаминовая) и опиоидная системы тесно связаны и могут взаимодействовать для модуляции нейробиологических функций, таких как ноцицепция. Моноамин серотонин широко распространен в ПНС и ЦНС. Вместе с норадренергическими нейронами, серотонинергическая система, по-видимому, необходима для обезболивающей мю-опиоидной функции, участвующей в эндогенном подавлении боли [14]. На участие серотониновых рецепторов в модуляции боли дополнительно указывает эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения различных клинических состояний с болью, таких как фибромиалгия [8]. Тогда как серотонин может оказывать как обезболивающее, так и усиливающее боль действие в ЦНС, он хорошо известен своей способностью усиливать боль на периферии и является активным компонентом «воспалительного супа» (т. е. сочетания посредников воспаления, стимулирующих и сенсibiliзирующих ноцицепторы [15]). Двойное действие серотонина, усиливающего боль на периферии и усиливающего и/или ослабляющего ее в ЦНС, вероятно, связано с типом рецепторов, активируемых серотонином, что подчеркивает сложную роль серотонинергической системы в модуляции боли [16].

Серотонинергическая система также важна для контроля поведения при циклах сна и бодрствования. В 1970 гг. считалось, что серотонин инициирует и поддерживает глубокий сон без быстрых движений глаз; однако недавние исследования показали, что серотонин преимущественно способствует бодрствованию и подавляет сон с быстрым движением глаз [17]. Ингибирование серотонина путем системного введения антагонистов серотонина  $2_A/2_C$  (например, ритансерина) усиливает глубокий сон без быстрых движений глаз у лабораторных животных, людей со здоровым сном и пациентов с бессонницей [17]. Недостаток сна также связан с изменениями серотониновой системы. У животных острое лишение сна повышало количество внеклеточных метаболитов серотонина в базальных отделах переднего мозга [18], тогда как, более хронические формы ограничения сна снижают чувствительность серотонинового рецептора  $1A$ . Сообщается, что у людей острое нарушение сна повышает количество мета-

боликов серотонина в плазме, что, как полагают, опосредует антидепрессивный эффект острого лишения сна [20].

Учитывая участие серотонинергической системы в контроле как боли, так и сна и бодрствования, нарушения этой системы могут опосредовать гипералгезивные эффекты недостатка сна; однако эта гипотеза требует дополнительного исследования.

Норадреналин функционирует как нейромедиатор в мозге, где синтезируется нейронами, расположенными в голубом пятне (ГП) и некоторых других ядрах, проецирующихся во многие другие области мозга. На периферии норадреналин образуется и высвобождается из надпочечников в кровь в качестве гормона, а также функционирует как нейромедиатор в симпатической нервной системе. Норадреналин активирует адренергические рецепторы и, в зависимости от подтипа рецепторов (альфа- или бета-адренергические), помимо прочего, повышает бдительность, готовность к действию, сужает сосуды, повышает частоту сердечных сокращений. Таким образом, норадреналин играет ключевую роль в стимуляции бодрствования и возбуждении.

Что касается циклов сна и бодрствования, норадренергические нейроны в ГП активны во время бодрствования, менее активны во время сна без быстрых движений глаз и почти неактивны во время сна с быстрыми движениями глаз [22]. У людей концентрация норэпинефрина в крови при засыпании и во сне ниже, чем во время бодрствования [19]. Экспериментальное лишение сна повышало содержание мРНК норадренергического транспортера в ГП грызунов [23] и норадреналина в крови грызунов и людей [24, 25]. Повышенная активность норадренергической системы в ГП несовместима со сном и может способствовать бессоннице и состояниям, характеризующимся повышенным возбуждением, таким как стрессовые расстройства [21].

Что касается ноцицепции, доклинические данные дают основания полагать, что усиление норадренергической передачи оказывает обезболивающее действие при моделировании устойчивой или нейропатической боли у мышей, при этом обезболивающий эффект сильнее при усилении как норадренергической, так и серотонинергической передачи. В соответствии с этим, препараты, подавляющие обратный захват как норадреналина, так и серотонина (например, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина [ИОЗСН] дулоксетин) эффективны для лечения различных хронических болевых синдромов, включая фибромиалгию и хронические головные боли [26, 27].

Роль норадренергической системы в опосредовании эффектов усиления боли при недостатке сна

не изучалась напрямую. Однако показано, что экспериментально индуцированная нейропатическая боль у грызунов повышает активность норадренергических нейронов в ГП, что может лежать в основе нарушений сна, вызванных нейропатической болью [28]. Тем не менее, на основании наших текущих знаний маловероятно, что эта система способствует усилению боли при нарушениях сна, учитывая, что недостаток сна, по-видимому, повышает активность этой системы, что дает основания предполагать обезболивающее действие.

Несколько данных дают основания полагать, что дофаминовая сигнализация может играть механистическую роль в связи между недостатком сна и болью [29]. Дофамин — медиатор, способствующий бодрствованию, и фармакологически индуцированное повышение дофаминового тонуса (например, путем введения амфетаминов или модафинила) оказывает мощный эффект, способствующий сну [30].

У мышей введение модафинила нормализовало повышение чувствительности к боли, индуцированное лишением сна, тогда как введение противовоспалительного препарата ибупрофена и опиата морфина не оказывало такого действия [31]. Недавнее исследование расширило эти данные, показав, что гипералгезическое действие острого лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз у крыс связано со снижением активности у дофаминовых рецепторов  $D_2$  в прилежащем ядре, участвующем в контроле как боли, так и циклов сна и бодрствования [32]. Показано, что экспериментальное введение агониста  $D_2$  блокирует гипералгезию в результате лишения сна, показывая, что лишение сна усиливает боль за счет снижения дофаминергической активности. Клинически такие данные дают основания полагать, что у пациентов с хронической болью, сопутствующей нарушениям сна, ответ на обезболивающие препараты можно усилить совместным введением дофаминергических препаратов [32]. Учитывая, что дофамин способствует бодрствованию, подходящий график приема препарата может играть решающую роль в предотвращении усиления нарушений сна под действием дофамина.

### **Аденозиновая сигнализация**

Аденозин представляет собой нейромодулятор, участвующий в регуляции самых разнообразных функций, включая энергетический метаболизм, воспалительные и иммунные реакции, регуляцию сна и бодрствования и ноцицепцию. Его физиологические эффекты опосредованы действием четырех определенных рецепторов аденозина, широко экспрессирующихся в клетках и тканях всего тела [33]. Рецептор аденозина  $A_{2A}$ , например, находится

как в нейронах, так и в глиальных клетках ЦНС, а также на иммунных клетках на периферии [34]. Аденозин может регулировать сон и способствовать ему, и показано, что концентрация внеклеточного аденозина в базальных отделах переднего мозга и коре повышается пропорционально времени бодрствования [30, 35]. Кроме того, показано, что концентрация аденозина в базальных отделах переднего мозга повышается в ответ на фрагментацию сна у крыс, что показывает потенциальную опосредующую роль аденозина в контексте нарушений сна [36].

Что касается роли аденозина в ноцицепции, эффекты агонистов и антагонистов рецепторов аденозина изучались на нескольких моделях воспалительной и нейропатической боли. Описаны эффекты рецептора аденозина  $A_{2A}$ , усиливающие и ослабляющие боль, таким образом, показано, что системное введение селективного антагониста рецептора  $A_{2A}$  оказывает обезболивающее действие в нескольких доклинических моделях боли, однако также блокирует обезболивающее действие опиоидов [37].

Насколько нам известно, в трех исследованиях на животных изучалась механистическая роль аденозина при связи недостатка сна с повышением чувствительности к боли. У мышей введение кофеина, неселективного антагониста рецептора аденозина, широко применяющегося в качестве стимулятора бодрствования, обращало гиперчувствительность к боли, вызванную лишением сна [31]. Кофеин также предотвращал гиперчувствительность к послеоперационной боли у крыс, вызванную лишением сна перед операцией [38]. В этом же исследовании микроинъекция антагониста рецептора аденозина  $A_{2A}$  в срединное преоптическое ядро, область, участвующую в регуляции сна, блокировала гиперчувствительность к послеоперационной боли, вызванную лишением сна перед операцией, и предотвращала гиперчувствительность к боли, вызванную только лишением сна [38]. В соответствии с этим, гипералгезивное действие острого лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз у крыс коррелировало с повышением активности рецептора  $A_{2A}$  в прилежащем ядре, и введение антагониста рецептора  $A_{2A}$  предотвращало гипералгезивный эффект лишения сна [32]. Эти данные дают основания полагать, что один путь, по которому недостаток сна усиливает боль, связан с повышением аденозинергической активности.

### Сигнализация посредством NO

NO, формирующийся при окислении азота, является сильным сосудорасширяющим средством, вырабатываемым клетками ЦНС и ПНС, участвующими в регуляции функции иммунной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В иммунной системе NO об-

разуется фагоцитирующими клетками белой крови, такими как макрофаги, и участвует в уничтожении или поглощении внедрившихся бактерий. В сердечно-сосудистой системе NO индуцируется рядом факторов и синтезируется в эндотелии сосудов ферментом эндотелиальной NO-синтазой (eNOS); он вызывает расслабление гладких мышц, расширение сосудов, что приводит к замедлению сердечного ритма и снижению артериального давления.

Что касается ноцицепции, исследование с использованием мышей, лишенных функционального гена NO-синтазы (NOS) показало, что нейронные NOS (nNOS), особенно в ганглии дорсального корешка (ГДК), очень важны для механической гиперчувствительности после повреждения нерва. Исследователи также обнаружили, что у таких животных, лишенных функционального гена, системное или спинальное введение фармакологических ингибиторов nNOS ослабляло гиперчувствительность. Интересно, что повреждение нерва приводило к усилению экспрессии белка nNOS в ГДК, но не в спинном мозге; это дает основания полагать, что ГДК является основным местом развития гиперчувствительности [39]. Лечение пациентов с комплексными хроническими нейропатиями стимуляцией ГДК — область, в которой клинические методы в настоящее время находятся в стадии разработки [40].

Исследования показали, что NO — еще один важный игрок в гомеостатической регуляции сна и бодрствования; в экспериментах на мышах обнаружено, что содержание маркеров концентрации NO в базальных отделах переднего мозга удваивается во время лишения сна [41, 42]. Далее было обнаружено, что выработка NO происходит перед повышением содержания аденозина [42]. Исследователи выяснили, что индуцируемые NOS (iNOS) образуются в нейронах, активных при бодрствовании, в базальных отделах переднего мозга, что положительно коррелирует с давлением сна [43], и что повышение содержания NO в базальных отделах переднего мозга начинается до повышения iNOS и NO в лобной коре, и за этим следует повышение содержания аденозина [44]. Эти результаты показывают, что изменения в системе NO происходят раньше изменений в аденозиновой системе, и они вместе регулируют давление сна.

Damasceno и соавт. [45] исследовали лишение фазы сна с быстрыми движениями глаз в связи с модуляцией ноцицепции у крыс и обнаружили, что в результате лишения сна повышается концентрация NOS в зоне околосредоводопроводного серого вещества (ОСВ) в стволе мозга. Прочие исследования показали модуляцию боли на уровне спинного мозга у крыс в результате лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз [46–48]. Кроме того, при моделировании

хронической боли у крыс Tomim и соавт. [49] обнаружили, что нисходящая активность в форме подавления и усиления боли в ОВСВ ствола мозга становилась интенсивнее при лишении фазы сна с быстрыми движениями глаз.

Хотя нам неизвестны исследования роли лишения или нарушения сна в развитии спонтанной боли или гиперчувствительности к боли у мышей с «выключенным» геном NOS, имеющаяся литература говорит о повышении концентрации NO в базальных отделах переднего мозга и лобной коре при лишении сна, и о том, что он является важным медиатором боли в ОВСВ. Исследования мышей с нефункциональным геном NOS в сочетании с фармакологическими исследованиями может помочь углубить наше локальное понимание того, каким образом лишение сна влияет на развитие хронической боли.

### **Орексинергическая система**

Орексинергическая система, открытая в конце 1990-х гг., состоит из двух нейропептидов (орексина А и В, также известных как гипокретины 1 и 2) и рецепторов орексина 1 и 2. Нейроны, образующие орексин, расположены в латеральной области гипоталамуса и проецируются в разные области мозга, многие из которых участвуют в регуляции сна и бодрствования [50], а также спинного мозга [51]. На роль орексина в регуляции сна и бодрствования указывает то, что недостаточность орексина связана с нарушением сна (нарколепсией) у животных и людей [52]. Орексины также участвуют в разнообразных других физиологических и поведенческих функциях, включая контроль боли. Далее будут рассмотрены связи орексинергической системы с состояниями сна и бодрствования и контролем боли.

В цикле сна и бодрствования орексиновые нейроны активны во время бодрствования и почти не действуют во время сна. Это показано в экспериментах на мышах и собаках [53]. Фото- и химическая стимуляция орексиновых нейронов связана с бодрствованием, а торможение орексиновых нейронов способствует сну, как показали эксперименты на животных; это поддерживает гипотезу, что активность орексиновых нейронов связана с поведенческими состояниями сна и бодрствования [54, 55].

Экспериментальное лишение фазы сна с быстрыми движениями глаз у животных повышает концентрацию орексина А в определенных областях мозга [56]. У людей концентрация орексина в спинномозговой жидкости (СМЖ) повышалась после экспериментального ограничения сна [57], что дополнительно говорит в пользу его участия в поддержании состояния бодрствования. И наоборот, недавно показано, что фрагментация сна у мышей, склонных к атеро-

склерозу, снижала экспрессию орексина в гипоталамусе с соответствующим снижением концентрации орексина А в плазме и костном мозге [58]. Эти данные дают основания полагать, что недостаток сна влияет на орексинергическую систему, и что короткий и нарушенный сон может оказывать дифференциальные эффекты в этой системе. Клинически рецепторы орексина являются мишенью фармакологического лечения нарколепсии и бессонницы. Например, двойной антагонист рецептора орексина суворексант в настоящее время одобрен для лечения бессонницы в США и Японии [59].

Орексиновые нейроны иннервируют области мозга, которые также участвуют в ноцицепции, такие ОВСВ [60]. Кроме того, иммунореактивные к орексину А волокна обнаружены в слоях дорсального рога спинного мозга, таким образом, вероятно, что орексинергическая система также участвует в передаче и модуляции боли. Действительно, несколько исследований показали, что интратекальная инъекция орексина А оказывает анти-гипералгезическое и анти-аллодиническое действие в экспериментах с моделированием нейропатической, послеоперационной и воспалительной боли у животных [61]. Кроме того, показано, что обезболивающий эффект можно обратить введением селективного антагониста рецептора орексина-1, но не, например, введением антагониста опиоидных рецепторов налоксона [62–64]. Эти данные показывают, что обезболивающий эффект опосредован активацией рецептора орексина-1. Также показано, что разрушение орексиновых нейронов у пациентов с нарколепсией связано с про-воспалительной иммунной сигнатурой, включая усиленную выработку про-воспалительных цитокинов Т-клетками [65]. В свете эффектов воспалительных молекул, способствующих боли, связь между орексином и иммунной системой может лежать в основе связи между недостатком сна и болью. Однако орексиновые нейроны в префорникальной области (PeF) не получают прямой ноцицептивной информации от ноцицептивных нейронов второго порядка пластины I в спинном мозге [66], и недавнее исследование Asano и соавт. [67] дает основания полагать, что ноцицептивная информация из спинного мозга передается в PeF в гипоталамусе через глутаматергические латеральные парабрахияльные (ЛПБ) нейроны. Субпопуляция нейронов ЛПБ, которые экспрессируют пептид, родственной генту кальцитонина, кодирует и обрабатывает многие болезненные и неприятные раздражители, такие как боль в коже, вызывающая отвращение пища [68] и гиперкапния [69]. Затем эти нейроны участвуют в чувствительной обработке этих сигналов, благодаря проекциям в области переднего мозга [68, 69]. Эти недавно откры-

тые нервные связи с ReF через ЛПБ и роль нисходящих путей в модуляции боли и возбуждении требуют дальнейшего исследования.

Все эти данные в сочетании дают основания полагать, что орексинергическая система участвует в передаче и модуляции боли. Соответственно, орексиновые пептиды и их рецепторы дают возможность разработки обезболивающих препаратов [70]. В свете участия орексинергической системы в контроле боли и циклов сна и бодрствования, возможно, что эта система опосредует гипералгезию при недостатке сна, двойной эффект, который еще предстоит изучить.

### Система ГГН

Система ГГН опосредует реакцию как на физический, так и на психологический стресс. Высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом, что, в свою очередь, стимулирует секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников (кортизола у людей и кортикостерона у крыс). Система ГГН тесно взаимосвязана с иммунной системой, таким образом, про-воспалительные цитокины активируют систему ГГН, приводя к повышенной выработке кортизола [71]. Кортизол, в свою очередь, подавляет выработку про-воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) — 1 и ИЛ-6, известные своей способностью сенсibilизировать ноцицепторы на периферии или нейроны в ЦНС, участвующие в передаче болевых импульсов. Таким образом, кортизол и синтетические глюкокортикоиды (такие как преднизолон и дексаметазон), вероятно, модулируют ноцицептивную систему косвенно, посредством изменений в секреции цитокинов, способствующих воспалению и боли, а также простагландинов.

У пациентов с хроническими болевыми синдромами, такими как ревматоидный артрит, фибромиалгия, головные боли или боли в поясничной области, описана дисфункция системы ГГН, включая гипореактивность ГГН и базальный гипокортицизм, а также гиперреактивность ГГН и базальный гиперкортицизм [73]. Такая дисфункция нарушает баланс между ГГН и иммунной системой, и приводит к ослаблению иммунорегуляции и состоянию неспецифического воспаления в организме. Кроме того, большинство исследований с участием людей показали, что недостаток сна приводит к незначительному повышению базальной концентрации кортизола и более выраженному высвобождению кортизола в ответ на стресс [75]. Например, план экспериментального исследования, состоящий из ограничения ночного сна в рабочие дни и отсыпания в выходные в течение

3 недель, привел к прогрессивному повышению концентрации кортизола утром у здоровых участников [76]. У этих здоровых участников моноциты были гораздо чувствительнее к противовоспалительному сигналу кортизола, однако это не препятствовало выработке меньшего количества про-воспалительного ИЛ-6, что дает основания предполагать выраженное нарушение взаимодействия между ГГН и иммунной системой, вызванное многократными эпизодами ограничения и восстановления сна [76].

Среди индивидов, страдающих от симптомов бессонницы, также описано легкое повышение базального уровня кортизола и гиперреактивность ГГН на стрессовые факторы [77]. Следует отметить, что такая гиперреактивность опосредует зависимость между недостатком сна и большей чувствительностью к боли [78]. Это дает основания полагать, что нарушение регуляции системы ГГН может служить маркером риска хронической боли, связанной с хроническим недостатком сна.

### Иммунная система

Реакция иммунной системы на инфекции и повреждение тканей представляет собой воспаление и включает выработку посредников воспаления, таких как простагландины и цитокины. Незначительное повышение этих посредников воспаления (что идентифицируется как неспецифическое воспаление) также возможно в отсутствие классических индукторов типичной воспалительной реакции (например, инфекции и повреждения тканей) и, вероятно, обусловлено клеточным стрессом и нарушением функции [79]. Активацию посредников воспаления можно наблюдать при различных типах болезненных состояний и в ответ на короткий или нарушенный сон, как обсуждается ниже.

*Простагландины.* Простагландины (ПГ) — классические маркеры воспаления, опосредующие некоторые из основных симптомов воспаления, такие как лихорадка и боль. На их роль в появлении таких симптомов указывают терапевтические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен или ацетилсалициловая кислота (аспирин), которые прежде всего предотвращают синтез ПГ за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2) [80]. Что касается влияния ПГ на сон, подавление выработки ПГ ингибиторами ЦОГ-2 снижало спонтанное и индуцированное цитокинами усиление сна без быстрых движений глаз у животных [81]. Показано, что у людей подавление выработки ПГ путем резкого введения аспирина в рекомендованной суточной дозе нарушает сон (т. е. снижает эффективность сна, повышает частоту пробуждений) и снижает медленноволновой сон (SWS) [82,

83], что подтверждает роль ПГ в модуляции сна. Влияние длительного введения НПВП на сон неизвестно. Недавно было показано, что система ПГ не только способствует воспалению, но и играет роль в его разрешении [84]. Таким образом, в определенных обстоятельствах подавление системы под действием НПВП может способствовать текущему воспалению и, возможно, нарушать сон. Учитывая, что большая пропорция населения регулярно применяет НПВП [85], в будущих исследованиях следует уделить внимание их долговременному влиянию на сон.

Что касается влияния недостатка сна на выработку ПГ, экспериментальное лишение сна ведет к повышению концентраций разных ПГ в СМЖ животных [86] и повышению содержания метаболитов  $PGE_2$  в моче у людей [87]. Последнее повышение было связано с более частыми жалобами на боль; это дает основания полагать, что  $PGE_2$  опосредует гипералгезические эффекты недостатка сна.

**Цитокины.** В дополнение к ПГ, цитокины (например, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли [ФНО] альфа), также известны как мощные про-ноцицептивные факторы, способные сенсibilизировать периферические чувствительные и центральные ноцицептивные нейроны, тем самым способствуя гипералгезии [72]. Например, ИЛ-6 представляет собой маленький белок, образуемый главным образом циркулирующими моноцитами и макрофагами, а также иммунными клетками ЦНС, такими как глиальные клетки. Повышение концентрации ИЛ-6 в периферической крови и спинном мозге показано в различных экспериментах на животных с моделированием боли [88]. Введение ИЛ-6 может привести к гипералгезии, и блокаторы ИЛ-6 (например, антитело к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб) могут снизить гиперчувствительность к боли [88], подтверждая важную роль ИЛ-6 в индукции или усилении боли. Что касается сна, содержание ИЛ-6 и других воспалительных цитокинов повышается в ответ на слишком короткий или нарушенный сон, и такое повышение содержания цитокинов указывает на состояние неспецифического воспаления в организме [79]. Полагают, что текущее или хроническое неспецифическое воспаление повышает риск ряда заболеваний с хронической болью, включая сердечно-сосудистые, метаболические, нейродегенеративные и хронические болезненные состояния [79]. В условиях экспериментов с участием людей повышение концентрации ИЛ-6 в крови коррелирует с увеличением жалоб на боль после длительного ограничения сна [89]. Таким образом, неспецифическое воспаление может представлять собой механизм, связывающий короткий или нарушенный сон с хронической болью; однако причинную связь все еще необходимо установить.

### Мелатониновая система эпифиза

Синтез мелатонина, основного гормона, секретлируемого эпифизом, стимулируется в темноте и подавляется светом. У людей концентрация мелатонина достигает пика ночью. По оценкам, порог подавления мелатонина низкий, до 30 люкс [90], что намного ниже обычного света люминесцентной лампы 300–400 люкс. Менее выраженное подавление ночью наблюдалось у работающих посменно в условиях искусственного освещения ночью, а также у людей, использующих светоиспускающие электронные устройства, такие как смартфоны и планшеты, перед сном [91].

Мелатонин оказывает различное действие и обладает многими свойствами, в том числе противовоспалительными, обезболивающими и способствующими сну [92]. Например, мелатонин может дезактивировать посредники воспаления, включая ПГ и цитокины [93], оба из которых являются маркерами, известными своим сенсibilизирующим к боли действием. Механизмы обезболивающего действия мелатонина не полностью ясны, однако, по-видимому, включают эндорфины, ГАМК, опиоидные рецепторы и путь оксида азота-аргинина [94]. Усиление сигнала мелатонина с помощью экзогенного мелатонина может оказать благоприятное действие на сон при определенных расстройствах сна (например, при сложности засыпания или поддержания сна с нарушением функционирования в дневное время) и нарушениях суточного ритма сна с задержкой фазы сна (т. е. расстройстве, характеризующемся поздним засыпанием и просыпанием, что мешает работе или образу жизни [95]). У таких пациентов мелатонин улучшает сон, снижая латентность засыпания или регулируя время сна и бодрствования [95].

Показано, что у пациентов, страдающих от хронических болезненных состояний, таких как фибромиалгия и синдром раздраженного кишечника, введение экзогенного мелатонина снижает субъективные болевые ощущения [96, 97] и повышает эндогенное подавление боли при фибромиалгии [98]. У животных введение мелатонина ослабляло развитие нейропатической боли после повреждения нерва [99], что дает основания полагать, что мелатониновая система представляет собой еще один потенциальный механизм, по которому недостаток сна способствует боли.

### Эндоканнабиноидная система

Эндоканнабиноидная система — физиологически древняя система, которая, по-видимому, присутствовала еще у одноклеточного общего предка животных и растений. Эндоканнабиноиды — это липидные медиаторы, которые связываются с каннабиноидными рецепторами, экспрессируемыми в ЦНС и ПНС.

Кроме эндогенных каннабиноидов (например, анандамида), эти рецепторы являются мишенями экзогенных каннабиноидов, в том числе содержащихся в конопле (т. е. психоактивного дельта (9) — тетрагидроканнабинола [ТГК] и не психоактивного каннабидиола [КБД]). Эндоканнабиноидная система участвует в регуляции самых разнообразных биологических функций, включая модуляцию боли и сна, как рассматривается ниже. В последнее время каннабиноиды все чаще применяются для облегчения хронической боли. Известно, что каннабиноидная система играет модулирующую роль в обезболивании и сне. Недавний систематический обзор более 6000 пациентов с хронической болью показал, что среднее количество пациентов, сообщивших о снижении боли, в группе каннабиноидов было как минимум на 30 % выше, чем в группе плацебо [100].

Доклинические исследования, в которых применялись различные модели воспалительной и нейропатической боли, показали, что каннабиноиды обладают антиноцицептивными эффектами [101]. Показано, что эндоканнабиноидная система ослабляет воспалительную реакцию в моделях воспалительной боли, давая основания полагать, что воспаление представляет собой путь, по которому эндоканнабиноиды ослабляют восприятие боли. Каннабиноиды, по-видимому, снижают потребность в опиоидах. Например, агонисты каннабиноидных рецепторов снижали дозу опиоидов, необходимую для антиноцицептивного действия, в доклинических исследованиях с моделированием воспалительной боли. Это дает основания предполагать взаимодействие между эндогенной опиоидной и каннабиноидной системами. Однако, эффект каннабиноидов в форме снижения потребности в опиоидах по результатам крупных контролируемых клинических исследований менее ясен. Является ли стимуляция эндоканнабиноидной системы эффективной терапевтической стратегией снижения потребности в опиоидах — все еще открытый вопрос.

Показано, что эндоканнабиноидная система подчиняется суточным ритмам во время нормального цикла сна и бодрствования, и во время бодрствования концентрации выше. Кроме того, ограничение сна повышало концентрацию эндоканнабиноидов в крови здоровых людей [104, 105]. Это повышение может объяснить повышение аппетита при недостатке сна. Однако это не объясняет более частые жалобы на боль и чувствительность к боли, которые часто наблюдаются при недостатке сна [2], таким образом, возможно, что медиаторы, иные, чем каннабиноиды, способствуют усилению боли при недостатке сна.

Исследования влияния экзогенных каннабиноидов на сон все еще находятся на ранней стадии,

и результаты на данный момент непостоянны. Предварительные результаты дают основания полагать, что каннабиноид каннабидиол (КБД, непсихоактивный компонент конопли) не влияет на параметры сна у людей со здоровым сном [106]; однако он может оказывать благоприятное действие при лечении бессонницы. Например, показано, что КБД в высокой дозе (в отличие от низкой) увеличивает общее время сна и снижает частоту пробуждения у людей с бессонницей [107].

В некоторых исследованиях оценивалась потенциальная роль каннабиноидов у пациентов с хронической болью и сопутствующими нарушениями сна. На основании систематического обзора, 22 из 29 рандомизированных клинических исследований показали, что применение каннабиноидов приводит к умеренному обезболивающему эффекту при нераковой хронической боли, и в некоторых исследованиях сообщается о сопутствующем субъективном улучшении сна [108]. Например, у пациентов с периферической нейропатической болью синтетический каннабиноид набилон более эффективно облегчал боль и субъективно улучшал сон по сравнению с плацебо [109]. Сходным образом, при различных состояниях с нейропатической болью ТГК и КБД в форме аэрозоля для нанесения на слизистую оболочку рта облегчали боль и качество сна по сравнению с плацебо [110]. Кроме того, введение ТГК, по-видимому, оказывало благоприятное действие при мышечной скованности и боли, а также повышало качество сна у больных рассеянным склерозом [111]. Кроме того, сативекс, препарат, содержащий ТГК / КБД, показал значительное благоприятное действие на боль и качество сна у маленькой выборки пациентов с ревматоидным артритом [112]. Подводя итог, исследования влияния каннабиноидов на сон и боль начались относительно недавно, и для лучшего понимания лежащих в основе механизмов и их клинического значения необходимы долговременные исследования.

На рис. 1 кратко показаны результаты оценки влияния недостатка сна на нейробиологические системы и медиаторы с преимущественно обезболивающими, гипералгезивными или двойными обезболивающими и гипералгезивными свойствами. В целом, недостаток сна, по-видимому, обладает дезактивирующим эффектом на несколько систем / медиаторов с преимущественно обезболивающими свойствами, включая опиоидную систему, орексинергическую систему, мелатониновую систему и дофаминовую сигнализацию, при этом активируя системы / медиаторы с преимущественно гипералгезивными свойствами, включая NO и аденозиновую сигнализацию, а также посредники воспаления иммунной системы.



Обезболивание	Обезболивание и/или усиление боли	Гипералгезия
<b>Опиоидная система</b>	<b>Моноаминергическая — серотонин</b>	<b>Аденозиновая сигнализация</b>
↓ ответа на опиоиды	↓ чувствительности серотониновых рецепторов 1A	↑ аденозина (опосредованное рецептором A2A)
<b>Моноаминергическая — дофамин</b>	↑ внеклеточного серотонина в базальных отделах переднего мозга	<b>Сигнализация посредством оксида азота</b>
↓ активности рецептора дофамина D2	↑ концентрации серотониновых метаболитов в плазме	↑ NO в базальных отделах переднего мозга, ОВСВ, коре
<b>Моноаминергическая — норэпинефрин</b>	<b>Система ГГН</b>	<b>Иммунная система</b>
↑ концентрации транспортера мРНК эпинефрина в ГП, норэпинефрина в крови	↑ кортизола (косвенное влияние на боль посредством взаимодействия с иммунной системой)	↑ простагландинов (PGE2)
<b>Орексиновая сигнализация</b>		↑ цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО)
↓ концентрации релаксина-А в гипоталамусе, плазме, костном мозге		
↑ концентрации орексина-А в гипоталамусе, ГП, СМЖ		
<b>Мелатонин</b>		
↓ концентрации мелатонина в крови (опосредовано воздействием света ночью)		
<b>Эндоканнабиноиды</b>		
↑ концентрации эндоканнабиноидов в крови		

Система / свойства медиатора	Влияние недостатка сна на систему/медиатор:
 <b>Обезболивающее</b>	↑ Активация
 <b>Обезболивающее / гипералгезивное</b>	↓ Дезактивация
 <b>Гипералгезивное</b>	

**Рис. 1.** Влияние недостатка сна на нейробиологические системы / медиаторы с преимущественно обезболивающими или гипералгезивными свойствами. Системы / медиаторы с преимущественно обезболивающими свойствами показаны синим цветом, с обезболивающими и/или гипералгезивными свойствами (в зависимости от места действия и рецептора) — фиолетовым, а с преимущественно гипералгезивными свойствами — красным. Влияние недостатка сна на системы / медиаторы показано стрелками вверх и вниз, стрелка вверх означает активацию, а стрелка вниз — дезактивацию систем / медиаторов. Например, активация опиоидной системы оказывает обезболивающий эффект (синий), а недостаток сна ведет к снижению ответа на эндогенные опиоиды (стрелка вниз), давая основания полагать, что усиление боли под действием недостатка сна опосредуется опиоидной системой. Многие взаимодействия между этими системами и медиаторами не изображены, что дополнительно подчеркивает сложность нейробиологических механизмов, участвующих в усилении боли при недостатке сна. ГП: голубое пятно; СМЖ: спинномозговая жидкость; ГГН: система гипоталамус-гипофиз-надпочечники; NO: оксид азота; NOS: NO-синтаза; ОВСВ: околосинаптическое серое вещество; ИЛ: интерлейкин; ФНО: фактор некроза опухоли.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В следующем разделе будет обсуждаться клиническое значение двухсторонней связи между сном и болью и лежащими в основе механизмами, включая поведенческие и фармакологические подходы к лечению хронической боли с сопутствующими нарушениями сна, международно признанные подходы к облегчению послеоперационной боли, а также рассмотрение нарушений сна и применения снотворных препаратов при боли (рис. 2). Эта область представляет огромный клинический интерес, что показало крупномасштабное исследование, обнаружившее, что кратковременное облегчение симптомов бессонницы позволяет прогнозировать долговременное улучшение, как сна, так и боли независимо от способа лечения — фармакологического или нефармакологического [113]. Эти данные говорят в пользу гипотезы о том, что улучшение сна может способствовать более эффективному облегче-

нию боли, в частности, потому, что сон представляется более надежным прогностическим показателем боли, чем боль — сна [114].

### Способы облегчения хронической боли, сопутствующей недостатку сна

#### НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Нефармакологические способы нормализации сна, такие как гигиена сна (полезные привычки), тренировка осознанности и расслабления, являются эффективными стратегиями повышения качества сна в популяциях с плохим сном. В клинических популяциях, соответствующих диагностическим критериям бессонницы, когнитивно-поведенческая терапия бессонницы (КПТ-БС) считается лечением первой линии [116]. КПТ-БС представляет собой многокомпонентное вмешательство, включающее просвещение в области гигиены сна, ограничение времени, проводимого в постели, контроль раздражителей,

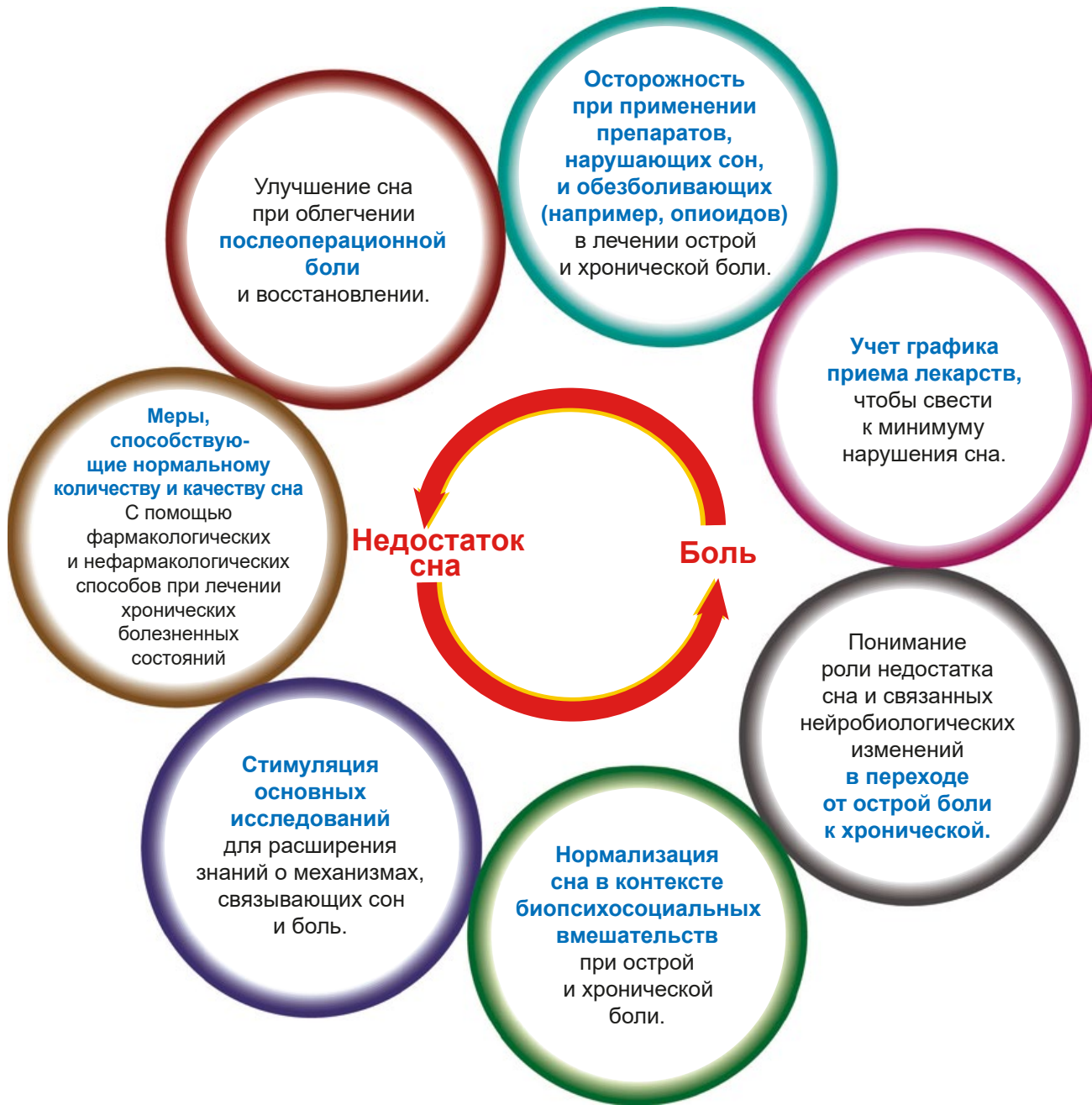


Рис. 2. Клиническое значение и возможности исследований на основании современных знаний взаимоотношения между сном и болью.

воздействие на отрицательные установки, связанные со сном, и инструменты для расслабления; показано, что это эффективный способ в популяциях с хронической болью и бессонницей. Например, у пациентов с сопутствующей бессонницей и остеоартритом КППТ-БС ведет к объективному снижению времени бодрствования ночью, что, в свою очередь, является прогностическим показателем облегчения клинической боли [117]. Обнаружено, что пациентов с сопутствующей бессонницей и фибромиалгией сочетание КППТ-БС и КППТ-Б (Б означает боль) улучшает субъективные показатели сна и снижает интенсивность боли [118].

В последние годы в исследования КППТ-БС начали включать физиологические оценки, что позволяет лучше понять биологические изменения, связанные с КППТ-БС. Обнаружено, что у взрослых, страдающих от бессонницы, КППТ-БС приводит к снижению концентрации С-реактивного белка (СРБ), белка острой фазы, регулируемого ИЛ-6, и это снижение было связано с ремиссией бессонницы [119]. Кроме того, экспрессия ФНО и ИЛ-6 моноцитами была ниже после лечения с помощью КППТ-БС, и количество генов транскриптов, участвующих в воспалении, снижались [120]. Эти иммунные эффекты дают основания

полагать, что у взрослых, страдающих от бессонницы, КППТ-БС снижает симптомы, как бессонницы, так и воспаления. Недавно также было исследовано влияние КППТ-БС на маркеры иммунной системы в популяциях с бессонницей и сопутствующей хронической болью. У пациентов с болями в колене в результате остеоартрита снижение бессонницы было параллельно улучшению физического функционирования, снижению боли в колене и снижению выработки ИЛ-6 в ответ на экспериментальное болевое раздражение [121]. Эти результаты дают основания полагать, что улучшение сна благоприятно влияет на различные посредники воспаления, что может лежать в основе наблюдаемого облегчения хронической боли после КППТ-БС. Однако необходимы дополнительные исследования для обоснования механистической роли этих и других медиаторов в связи между недостатком сна и болью.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Фармакологические подходы к улучшению сна: фармакологические способы лечения бессонницы включают агонисты рецептора ГАМК<sub>A</sub> — небензодиазепиновые снотворные средства (например, золпидем, зопиклон), агонисты рецептора мелатонина (например, рамелтеон), антидепрессанты (например, тазодон, доксепин), антагонисты рецептора орексина (например, суворексант), бензодиазепиновые агонисты рецептора ГАМК<sub>A</sub> (например, лоразепам) и антагонист субъединицы  $\alpha_2\delta$  рецептора габапентина, такой как габапентин и прегабалин [59]. Несколько исследований изучали влияние фармакотерапии на сон и боль, и пациентов с нарушениями сна и сопутствующей хронической болью, чтобы ответить на вопрос, может ли успешное лечение нарушений сна облегчить симптомы боли [122]. Например, у пациентов с ревматоидным артритом небензодиазепиновый препарат зопиклон улучшал сон, однако этот эффект не сопровождался облегчением боли, тогда как бензодиазепин триазолам улучшал параметры как сна, так и боли. Такие несогласующиеся результаты могут быть связаны с более направленным воздействием небензодиазепиновых селективных агонистов рецепторов ГАМК<sub>A</sub> на нервные домены, способствующие сну, по сравнению с более широким воздействием бензодиазепинов на мозг. Показано, что у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава мелатонин улучшает качество сна, снижает оценки боли и сокращает употребление обезболивающих препаратов [124]. На данный момент исследования фармакотерапии для улучшения сна не показали постоянного облегчения сопутствующей хронической боли, что дает основания предполагать потенциально сложные взаимоотношения

между сном и болью при нарушениях, сопровождающихся хронической болью.

В последнее время каннабиноиды все чаще применяются для облегчения хронической боли. Полагают, что каннабиноидная система играет благоприятную модулирующую роль в обезболивании и сне. Недавний систематический обзор более 6000 пациентов с хронической болью показал, что среднее количество пациентов, сообщивших о снижении боли, в группе каннабиноидов было как минимум на 30 % выше, чем в группе плацебо [100]. Недавний обзор влияния каннабиноидов на объективные показатели сна показал непостоянные результаты среди населения в целом, хотя в клинических популяциях данные дают основания полагать, что каннабиноиды могут улучшать сон, снижая боль [125]. Исследования влияния каннабиноидов на сон при болезненных состояниях начались относительно недавно, и для улучшения нашего понимания и клинической значимости необходимы долговременные исследования.

Фармакологические подходы к воспалению: проведено небольшое число исследований воспалительных путей при облегчении хронической боли, в некоторых также оценивалось влияние на сон. Нарушение иммунной регуляции играет патофизиологическую роль при различных состояниях, сопровождающихся хронической болью, и может быть причиной или следствием недостатка сна. Следовательно, иммунотерапия может быть эффективна не только для снижения активности болезни, но и для улучшения сна. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (например, болезнью Крона и язвенным колитом) введение противовоспалительных препаратов-антител к интегрину (ведолизумаба) или к ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) улучшало качество сна в течение шести недель после начала терапии, хотя о связи с интенсивностью боли не сообщается [126]. Сходным образом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом, хроническим воспалительным заболеванием, поражающим осевой скелет, грудную клетку и вызывающим боли в мышцах и суставах, лечение антителами к ФНО повышало субъективное качество сна, и это улучшение было связано со снижением активности болезни и боли [127]. В нескольких исследованиях сообщается о субъективных и объективных (полисомнография) улучшениях сна в ответ на лечение антителами к ФНО у пациентов с ревматоидным артритом, хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеванием с избыточной выработкой различных цитокинов, в особенности, ФНО. Например, инфузия антитела к ФНО инфликсимаба пациентам с активным заболеванием ускоряла засыпание и повышала эффективность сна, однако эти улучшения сна не были связаны с облегчением боли в суставах.

Таким образом, возможно, что влияние на сон независимо обусловлено подавлением действия ФНО в ЦНС [128]. Лечение пациентов с активным ревматоидным артритом ингибитором рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом) улучшало качество сна по самооценке и снижало сонливость в дневное время. Наблюдаемое улучшение сна можно объяснить снижением активности болезни, что дает дополнительные основания предполагать прямое действие цитокинов на регуляцию сна, независимое от активности болезни [129].

Описанные выше результаты говорят о том, что цитокиновая терапия благоприятно действует на сон при хронических воспалительных заболеваниях, что может быть независимо от ее эффекта в форме снижения активности болезни в определенных условиях и популяциях.

#### МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

Послеоперационная боль — значительная проблема здравоохранения, которой по-прежнему уделяют недостаточно внимания [130]. В послеоперационный период возможно сильное нарушение и сокращение сна с подавлением как медленноволнового сна, так и сна с быстрыми движениями глаз [131]. На количество и качество сна после операции влияет множество факторов, включая факторы, связанные с больницей (например, шум, свет), нарушения сна в результате проверок младшим медицинским персоналом и других медицинских вмешательств, степень повреждения тканей, эффективность обезболивающих средств и активация реакции на хирургический стресс, а также боль [132].

Пациентам, испытывающим послеоперационную боль, часто дают обезболивающие препараты. Опиоиды, хотя являются потенциально эффективной формой кратковременного обезболивания, связаны со значительным риском зависимости и смертности [133]. Кроме того, опиоиды оказывают различное физиологическое действие, включая как значительный седативный эффект [134], так и нарушение сна [135, 136]. Это дает основания предполагать противоположное действие опиоидов, облегчающих боль, но также нарушающих сон. Кроме того, опиоиды потенциально способны усиливать боль, индуцируя гиперчувствительность к боли или гипералгезию, при введении определенных опиоидов короткого или промежуточного действия в высоких дозах или длительное время [137]. Также обнаружено, что опиоиды могут специфически усиливать послеоперационные нарушения сна [131], тем самым потенциально способствуя усилению послеоперационной боли, наблюдаемому после лечения опиоидами [138]. При кратковременном лечении НПВП (например, аспирином, ибупрофеном) описан легкий

эффект нарушения сна. Учитывая благоприятное действие при острой боли [138], снижение влияния боли на сон перевешивает потенциально легкие нарушения сна под действием НПВП.

Сообщается, что *габапентиноиды* (*габапентин*, *прегабалин*) повышают эффективность лечения послеоперационной боли, о чем свидетельствует снижение потребности в опиоидах и оценок боли [138], а также показали свою способность облегчать симптомы бессонницы у пациентов с фибромиалгией и тревожными расстройствами [59]. В клиническом исследовании по оценке влияния применения прегабалина во время операции на сон и боль у пациентов после внутричерепных операций обнаружено улучшение качества сна до операции и оценок боли после операции, а также снижение потребности в обезболивающих препаратах по сравнению с плацебо [139]. Однако зависимость между изменениями качества сна и боли не изучалась (т. е., предшествует ли улучшение сна снижению потребности в обезболивающих средствах или наоборот). Следует отметить, что габапентин и прегабалин связаны со значительными побочными явлениями, включая седацию и головокружение [140], что необходимо учитывать при сопоставлении клинической пользы и риска во время лечения острой послеоперационной боли.

В нескольких исследованиях изучалось влияние мелатонина на сон в послеоперационный период, и в большинстве из них сообщается о благоприятном действии на сон [141]. Например, у пациентов с раком молочной железы введение мелатонина до и после операции повышало эффективность сна по результатам объективного измерения путем актиграфии; однако субъективная оценка послеоперационной боли не различалась между мелатонином и плацебо [142]. Учитывая благоприятный профиль побочных явлений мелатонина и его свойства, способствующие сну и обезболиванию, описанные во многих исследованиях, необходимы тщательные и хорошо спланированные с методологической точки зрения исследования для лучшего понимания роли мелатонина во взаимоотношениях между сном и послеоперационной болью.

Также показано, что предоперационные нарушения сна в ночь до операции усиливают послеоперационную боль. У пациентов с раком молочной железы меньшая эффективность ночного сна перед операцией была связана с жалобами на более интенсивную боль после операции, и эта связь не зависела от таких факторов, как применение обезболивающих во время операции, психосоциальный дискомфорт или депрессия [143]. У животных отсутствие сна ночью перед операцией приводило к заметному повышению механической гиперчувствительности после

операции и более длительному послеоперационному восстановлению [38]. Таким образом, сон хорошего качества и в достаточном количестве ночью перед операцией можно считать целью при облегчении послеоперационной боли.

Подводя итог, фармакологические и нефармакологические меры до и после операции, направленные на улучшение сна и облегчение боли, вероятно, позволяют улучшить сон, снизить послеоперационную боль и ускорить процессы восстановления с различным влиянием на зависимость между болью и сном. Однако существуют риски, что некоторые препараты (например, опиоиды) усиливают седацию в дневное время, а также нарушают ночной сон. В виду сложного влияния степени повреждения тканей и психосоциальных факторов в период операции на боль и сон, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять сложную биологическую природу сочетания ноцицептивных, нейропатических и воспалительных процессов и психосоциальных факторов, влияющих на послеоперационную боль, и связь с нарушениями сна.

#### *ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СОН, И ОБЛЕГЧЕНИЕ БОЛИ*

Ряд препаратов для лечения различных заболеваний нарушают сон, тем самым потенциально усиливая боль у пациентов с острой и хронической болью. Эффекты в виде нарушения или изменения сна наблюдались не только с некоторыми обезболивающими средствами (в частности, опиоидами; см. выше), а также и с другими классами препаратов, включая психотропные препараты (например, бета-блокаторы) и кортикостероиды (рассматриваются в [144]). Как упоминалось ранее, несмотря на временную пользу для облегчения боли, длительное и кратковременное применение опиоидов обычно нарушает сон, на что указывает сокращение медленноволнового сна, подавление сна с быстрыми движениями глаз и более частые пробуждения и возбуждение во время сна [144]. В дополнение к известным рискам развития зависимости и злоупотребления, длительное применение опиоидов повышает как седацию в дневное время, так и частоту нарушений дыхания, особенно центральное апноэ во сне.

*Антидепрессанты*, применяющиеся для лечения состояний с хронической болью, могут оказывать различное действие на сон в зависимости от класса и дозы препарата. Например, трициклические антидепрессанты в низкой дозе (такие как amitриптилин, доксепин) способствуют сну, в том числе усиливают медленноволновой сон и непрерывность сна, тогда как активирующие трициклические антидепрессанты (например, имипрамин) способствуют нарушению

сна [145]. Миртазапин, препарат с антигистаминным,  $\alpha_2$ -блокирующим и антисеротонинергическим действием, эффективен для лечения депрессии и бессонницы, хотя в разных дозах [146], показал свою эффективность как для нормализации сна, так и для облегчения боли у пациентов с фибромиалгией [147]. Описанные побочные явления бета-адреноблокаторов (таких, как пропранолол, атенолол) включают бессонницу. Эти препараты также подавляют выработку мелатонина, тем самым препятствуя способности мелатонина усиливать сон и регулировать суточные ритмы, что может лежать в основе нарушения сна под действием бета-блокаторов [148].

*Кортикостероиды* (например, кортизон, преднизон) используются в качестве иммуносупрессора при различных заболеваниях, включая определенные воспалительные и аутоиммунные и некоторые типы онкологических заболеваний. Усиленная секреция эндогенного кортизола и/или нарушение регуляции суточного ритма кортизола часто описываются при бессоннице и, возможно, ответственны за симптомы бессонницы [149]. На основании единовременных исследований, примерно 50 % пациентов, получающих системные кортикостероиды, жалуются на нарушения сна [150, 151]. В настоящее время нет исследований с объективными измерениями изменений сна в ответ на терапию кортикостероидами у пациентов, или зависимости этих изменений от дозы и длительности применения.

Подводя итог, для пациентов с хроническими болями и несколькими сопутствующими заболеваниями следует рассматривать корректировку дозы и фармакологическое лечение по определенному графику, чтобы свести к минимуму связанные нарушения сна, тем самым предотвратив или снизив последствия нарушений сна в виде усиления боли.

#### **ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Недостаток сна влияет на различные системы, которые, как известно, влияют на обработку ноцицептивной информации, включая опиоидную, моноаминергическую, орексинергическую, иммунную, мелатониновую и эндоканнабиноидную системы; систему ГН; и сигнализацию посредством аденозина и NO, помимо прочего. На основании наших современных знаний, недостаток сна, по-видимому, обладает дезактивирующим эффектом на несколько систем / медиаторов с преимущественно обезболивающими свойствами, включая опиоидную систему, орексинергическую систему, мелатониновую систему и дофаминовую сигнализацию, при этом активируя системы / медиаторы с преимущественно гипералгезивными свойствами, включая NO и адено-

### Комментарий главного редактора

Российским врачам и пациентам давно и хорошо известен препарат с торговым названием Валокордин®. Это капли для приема внутрь, содержащие фенобарбитал и этилбромизовалерианат в равных дозах — 18,4 мг/мл. Прием Валокордина в дозе 15–20 капель 3 раза в сутки рекомендован для купирования стресса, так как входящие в его состав действующие вещества способствуют снятию чрезмерного нервного напряжения и уменьшают выраженность вегетативной дисфункции, помогая преодолеть приступы паники, тревоги и страха.

На фоне стресса часто развивается острая адаптационная первичная инсомния. Распространенность транзиторной кратко-

срочной бессоницы в популяции составляет 30–50 %. Нарушения сна снижают качество жизни и достоверно сокращают ее продолжительность. Клинический алгоритм лечения инсомнии включает когнитивно-поведенческую терапию и краткосрочную фармакотерапевтическую коррекцию.

Монокомпонентный препарат Валокордин®-Доксиламин содержит действующее вещество доксиламин сукцинат в дозе 25 мг/мл, которое является представителем группы антагонистов центральных H1-гистаминовых рецепторов. Известно, что гистаминаргическая система поддерживает состояние бодрствования, а ее блокада усиливает сомногенное влияние. Доксиламин включен в международные

и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии, являясь препаратом выбора на старте терапии. Препарат сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность, повышает качество и не вызывает синдрома отмены. Немецкий препарат Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь с удобной запатентованной капельницей обеспечивает возможность выбора индивидуальной дозы для качественного ночного сна и утренней бодрости без сонливости. Это, в свою очередь, увеличивает комплаенс. Рекомендация разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 минут до сна.

зиновую сигнализацию, а также посредники воспаления иммунной системы.

В рамках очень сложных и взаимозависимых взаимодействий между этими организованными нейробиологическими системами могут существовать потенциальные модулирующие пути, посредством которых короткий и нарушенный сон способствует усилению боли. Современные знания о взаимодействии между сном и болью, по-видимому, играют роль в усилении боли при различных острых и хронических клинических состояниях. Как описано выше, для оптимального лечения хронической боли и сопутствующей бессоницы необходимо понимать клиническое значение поведенческих и фармакологических подходов. Интервенционные подходы к облегчению острой послеоперационной боли основываются высвобождением посредников воспаления, ноцицепцией, психологическими и внешними стрессовыми факторами, кроме того, искажения вносит применение обезболивающих средств, нарушающих сон, таким образом, требуется мультимодальное лечение. При хронической боли КПТ-БС наиболее эффективна для воздействия на нарушения сна. Включение физиологических параметров (например, медиаторов иммунной системы) в интервенционные исследования улучшит наше понимание механизмов, по которым методы лечения влияют на сон и боль. Прояснение этих механизмов играет решающую роль для разработки более четких терапевтических стратегий для улучшения как сна, так и контроля боли, в будущих исследованиях.

### Литература

1. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;39:82–97.
2. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013;14:1539–52.
3. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;140:441–51.
4. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. *Opioid Syst Interface Brain's Cogn Motiv Syst.* 2018;239:121–77.
5. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev.* 2011;63:772–810.
6. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu YJ, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science.* 2001;293:311–5.
7. Martikainen IK, Pecina M, Love TM, Nuechterlein EB, Cummiford CM, Green CR, et al. Alterations in endogenous opioid functional measures in chronic back pain. *J Neurosci.* 2013;33:14729–37.
8. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13.
9. Hicks RA, Moore JD, Findley P, Hirshfield C, Humphrey V. REM-sleep deprivation and pain thresholds in rats. *Percept Mot Skills.* 1978;47:848–50.
10. Ukpanmwan OE, Rupprecht J, Dzoljic MR. REM-sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water swim. *Gen Pharm.* 1984;15:255–8.
11. Nascimento DC, Andersen ML, Hipolide DC, Nobrega JN, Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res.* 2007;178:216–20.
12. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007;30:494–505.
13. Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G, Simpson NS, Sethna N, Mullington JM. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain.* 2012;16:522–33.
14. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355–474. 15. Steen KH, Steen AE, Reeh PW. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in-vitro. *J Neurosci.* 1995;15:3982–9.
16. Viguiet F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms - Implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharm.* 2013;716:8–16.
17. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev.* 2011;15:269–81.
18. Zant JC, Leenaars CHC, Kostin A, van Someren EJW, Porkka-Heiskanen T. Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res.* 2011;1399:40–8.
19. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress reactivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12:197–210.
20. Davies SK, Ang JE, Revell VL, Holmes B, Mann A, Robertson FP, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:10761–6.

21. Berridge CW, Schmeichel BE, Espana RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev.* 2012;16:187–97.
22. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1:876–86.
23. Basheer R, Magner M, Mccarley RW, Shiromani PJ. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus. *Mol Brain Res.* 1998;57:235–40.
24. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep.* 1989;12:13–21.
25. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1979.
26. Clauw DJ. Fibromyalgia a clinical review. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2014;311:1547–55.
27. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PK, Park GY, Pae CU. Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7:331–6.
28. Koh K, Hamada A, Hamada Y, Yanase M, Sakaki M, Someya K, et al. Possible involvement of activated locus coeruleus-noradrenergic neurons in pain-related sleep disorders. *Neurosci Lett.* 2015;589:200–6.
29. Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev.* 2013;17:173–83.
30. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, Mccarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92:1087–187.
31. Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, Miracca G, Yamamoto M, Scammell TE, et al. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. *Nat Med.* 2017;23:768–74.
32. Sardi NF, Tobaldini G, Morais RN, Fischer L. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A (2A) and dopamine D-2 receptors. *Pain.* 2018;159:75–84.
33. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. *Physiol Rev.* 2018;98:1591–625.
34. Antonioli L, Csoka B, Fornai M, Colucci R, Kokai E, Blandizzi C, et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov Today.* 2014;19:1051–68.
35. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk AV. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2011;15:123–35.
36. McKenna JT, Tartar JL, Ward CP, Thakkar MM, Cordeira JW, Mccarley RW, et al. Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience.* 2007;146:1462–73.
37. Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience.* 2016;338:1–18.
38. Hambrecht-Wiedbusch VS, Gabel M, Liu LJ, Imperial JP, Colmenero AV, Vanini G. Preemptive caffeine administration blocks the increase in postoperative pain caused by previous sleep loss in the rat: a potential role for preoptic adenosine A (2A) receptors in sleep-pain interactions. *Sleep.* 2017;40:zsx116.
39. Guan Y, Yaster M, Raja SN, Tao YX. Genetic knockout and pharmacologic inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate nerve injury-induced mechanical hypersensitivity in mice. *Mol Pain.* 2007;3:29.
40. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: A Lit Rev Neuromodulation. 2018;21:225–33.
41. Kalinchuk AV, Lu Y, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Nitric oxide production in the basal forebrain is required for recovery sleep. *J Neurochem.* 2006a;99:483–98.
42. Kalinchuk AV, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Inducible and neuronal nitric oxide synthases (NOS) have complementary roles in recovery sleep induction. *Eur J Neurosci.* 2006b;24:1443–56.
43. Kalinchuk AV, Mccarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. Sleep deprivation triggers inducible nitric oxide-dependent nitric oxide production in wake-active basal forebrain neurons. *J Neurosci.* 2010;30:13254–64.
44. Kalinchuk AV, Mccarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade. *J Neurochem.* 2011;116:260–72.
45. Damasceno F, Skinner GO, Araujo PC, Ferraz MMD, Tenorio F, de Almeida OMM. Nitric oxide modulates the hyperalgesic response to mechanical noxious stimuli in sleep-deprived rats. *Bmc Neurosci.* 2013;14:92.
46. Wei H, Hao B, Huang JL, Ma AN, Li XY, Wang YX, et al. Intrathecal administration of a gap junction decoupler, an inhibitor of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1, or a GABA (A) receptor agonist attenuates mechanical pain hypersensitivity induced by REM sleep deprivation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97:377–83.
47. Wei H, Ma A, Wang YX, Pertovaara A. Role of spinal 5-HT receptors in cutaneous hypersensitivity induced by REM sleep deprivation. *Pharm Res.* 2008;27:469–75.
48. Wei H, Zhao WJ, Wang YX, Pertovaara A. Pain-related behavior following REM sleep deprivation in the rat: Influence of peripheral nerve injury, spinal glutamatergic receptors and nitric oxide. *Brain Res.* 2007;1148:105–12.
49. Tomim DH, Pontarolla FM, Bertolini JF, Arase M, Tobaldini G, Lima MMS, et al. The pronociceptive effect of paradoxical sleep deprivation in rats: evidence for a role of descending pain modulation mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2016;53:1706–17.
50. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996–10015.
51. Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. *Neurosci Lett.* 2000;288:87–90.
52. Mahoney CE, Cogswell A, Koranik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:83–93.
53. de Lecea L, Huerta R. Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions. *Front Pharmacol.* 2014;5:16.
54. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, de Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature.* 2007;450:420–4.
55. Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, Sakurai T. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *Plos One.* 2011;6: e20360.
56. Mehta R, Khanday MA, Mallick BN. REM sleep loss associated changes in orexin-A levels in discrete brain areas in rats. *Neurosci Lett.* 2015;590:62–7.
57. Olsson M, Arlig J, Hedner J, Blennow K, Zetterberg H. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Sleep.* 2018;41: zsy025.
58. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, He S, Vassalli A, Valet C, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature.* 2019;566:383–7.
59. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70:197–245.
60. Ho YC, Lee HJ, Tung LW, Liao YY, Fu SY, Teng SF, et al. Activation of orexin 1 receptors in the periaqueductal gray of male rats leads to antinociception via retrograde endocannabinoid (2-arachidonoylglycerol) — induced disinhibition. *J Neurosci.* 2011;31:14600–10.
61. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomed Pharm.* 2017;90:187–93.
62. Toyama S, Shimoyama N, Shimoyama M. The analgesic effect of orexin-A in a murine model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neuropeptides.* 2017;61:95–100.
63. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test in the rat hot plate test. *Br J Pharm.* 2002;137:170–6.
64. Cheng JK, Chou RCC, Hwang LL, Chiou LC. Antialloodynic effects of intrathecal orexins in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:1065–71.
65. Hartmann FJ, Bernard-Valnet R, Querault C, Mrdjen D, Weber LM, Galli E, et al. High-dimensional single-cell analysis reveals the immune signature of narcolepsy. *J Exp Med.* 2016;213:2621–33.
66. Gauriau C, Bernard JF. A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. *J Comp Neurol.* 2004;468:24–56.
67. Asano H, Arima Y, Yokota S, Fujitani M. New nociceptive circuits to the hypothalamic perifornical area from the spinal cord and spinal trigeminal nucleus via the parabrachial nucleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;512:705–11.
68. Campos CA, Bowen AJ, Roman CW, Palmiter RD. Encoding of danger by parabrachial GCRP neurons. *Nature.* 2018;555:617–22.
69. Kaur S, Wang JL, Ferrari L, Thankachan S, Kroeger D, Venner A, et al. A genetically defined circuit for arousal from sleep during hypercapnia. *Neuron.* 2017;96:1153–67.
70. Gilron I, Dickenson AH. Emerging drugs for neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19:329–41.
71. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinology.* 2009;5:374–81.
72. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol.* 2018;39:240–55.
73. Woda A, Picard P, Duthheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;71:127–35.
74. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol.* 2010:759234.
75. Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M, et al. Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychol.* 2014;33:1430–4.
76. Simpson NS, DiIombi M, Scott-Sutherland J, Yang H, Bhatt V, Gautam S, et al. Repeating patterns of sleep restriction and recovery: do we get used to it? *Brain Behav Immun.* 2016;58:142–51.
77. Devine JK, Bertisch SM, Yang H, Scott-Sutherland J, Wilkons A, Molina V, et al. Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder. *Neurobiol Sleep Circ Rhythms.* 2019;6:77–89.
78. Goodin BR, Smith MT, Quinn NB, King CD, McGuire L. Poor sleep quality and exaggerated salivary cortisol reactivity to the cold pressor task predict greater acute pain severity in a non-clinical sample. *Biol Psychol.* 2012;91:36–41.
79. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99:1325–80.
80. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat-New Biol.* 1971;231:232–5.
81. Yoshida H, Kubota T, Krueger JM. A cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates spontaneous and TNF $\alpha$ -induced non-rapid eye movement sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285: R99–109.
82. Horne JA, Percival JE, Traynor JR. Aspirin and human sleep. *Electro Clin Neurophysiol.* 1980;49:409–13.
83. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994;55:1063–6.
84. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* 2017;31:1273–88.
85. Davis CJ, Lee HY, Kim J, Avani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart.* 2017;4: e000550.
86. Ram A, Pandey HP, Matsumura H, Kasahara-Orita K, Nakajima T, Takahata R, et al. CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. *Brain Res.* 1997;751:81–9.
87. Haack M, Lee E, Cohen D, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain.* 2009;145:136–41.
88. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflamm.* 2016;13:141.
89. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30:1145–52.

90. Rea MS, Figueiru MG. A working threshold for acute nocturnal melatonin suppression from «white» light sources used in architectural applications. *J Carcinog Mutagen*. 2013;4:1000150.
91. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:1232–7.
92. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*. 2011;93:350–84.
93. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54:1–14.
94. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Pain control by melatonin: physiological and pharmacological effects. *Exp Ther Med*. 2016;12:1963–8.
95. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22.
96. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Roseff MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:9–13.
97. Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3646–55.
98. de Zanne SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *Bmc Pharmacol Toxicol*. 2014;15: Article Number 40.
99. Huang CT, Chiang RPY, Chen CL, Tsai YI. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep*. 2014;37:1513–23.
100. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *Jama-J Am Med Assoc*. 2015;313:2456–73.
101. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The Endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:52–79.
102. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:1752–65.
103. Hillard CJ. Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:155–72.
104. Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, Pagotto U, Brown JE, Vogel H, et al. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:258–68.
105. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhrl KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016;39:653–64.
106. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol*. 2018;9: Article No. 315.
107. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:23.
108. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:293–301.
109. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu CX, Mehina E, et al. An enriched enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153:2073–82.
110. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18:999–1012.
111. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1125–32.
112. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45:50–2.
113. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, Baker LD, Rybarczyk BD, Keefe FJ, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*. 2014;155:1547–54.
114. Tang NKY, Goodchild CE, Sanborn AN, Howard J, Salkovskis PM. Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *Sleep*. 2012;35:675–87.
115. Murawski B, Wade L, Plotnikoff RC, Lubans DR, Duncan MJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive and behavioral interventions to improve sleep health in adults without sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2018;40:160–9.
116. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:3–16.
117. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, Robinson M, Haque U, Quain A, et al. Cognitive behavior therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, active placebo controlled clinical trial. *Arthritis Rheuma*. 2015;67:1221–33.
118. Lami MJ, Martinez MP, Miro E, Sanchez AI, Prados G, Galiz R, et al. Efficacy of combined cognitive-behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Cogn Ther Res*. 2018;42:63–79.
119. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witarama T, et al. Cognitive behavioral therapy vs. tai chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. *Sleep*. 2014;37:1543–361.
120. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2015;78:721–9.
121. Heffner KL, France CR, Ashrafoun L, Quinones M, Walsh P, Maloney MD, et al. Clinical pain-related outcomes and inflammatory cytokine response to pain following insomnia improvement in adults with knee osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2018;34:1133–40.
122. Almozino G, Haviv Y, Sharav Y, Benoliel R. An update of management of insomnia in patients with chronic orofacial pain. *Oral Dis*. 2017;23:1043–51.
123. Roehrs TA. Does effective management of sleep disorders improve pain symptoms? *Drugs*. 2009;69:5–11.
124. Vidor LP, Torres ILS, de Souza ICC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. *J Pain Symptom Manag*. 2013;46:422–32.
125. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev*. 2014;18:477–87.
126. Stevens BW, Borren NZ, Velonias G, Conway G, Cleland T, Andrews E, et al. Vedolizumab therapy is associated with an improvement in sleep quality and mood in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2017;62:197–206.
127. Karatas G, Bal A, Yucege M, Firat H, Gurcay E, Ardic S, et al. Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF- therapy on sleep problems: A polysomnographic study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1263–9.
128. Zamarron C, Maceiras F, Mera A, Gomez-Reino JJ. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:88–90.
129. Fragiadaki K, Tektonidou MG, Konsta M, Chrousos GP, Sfrikakis PP. Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheuma*. 2012;39:60–2.
130. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377:2215–25.
131. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev*. 2014;18:273–82.
132. Wesselius HM, van den Ende ES, Alsmas J, ter Maaten JC, Schuit SCE, Stassen PM, et al. Quality and quantity of sleep and factors associated with sleep disturbance in hospitalized patients. *Jama Intern Med*. 2018;178:1201–8.
133. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in drug and opioid overdose deaths — United States, 2000–2014. *Mmwr-Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64:1378–82.
134. Benjamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11: S105–20.
135. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choiniere M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005;28:677–82.
136. Cao M, Javaheeri S. Effects of chronic opioid use on sleep and wake. *Sleep Med Clin*. 2018;13:271–81.
137. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:991–1004.
138. Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*. 2018;129:590–607.
139. Shimony N, Amit U, Minz B, Grossman R, Dany MA, Gonen L, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. *J Neurosurg*. 2016;125:1513–22.
140. Fabritius ML, Strom C, Koyuncu S, Jaeger P, Petersen PL, Geisler A, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Br J Anaesth*. 2017;119:775–91.
141. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J, Gogenur I. A systematic review of perioperative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69:1163–71.
142. Madsen MT, Hansen MV, Andersen LT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:225–33.
143. Wright CE, Bobbjerg DH, Montgomery GH, Weltz C, Goldfarb A, Pace B, et al. Disrupted sleep the night before breast surgery is associated with increased postoperative pain. *J Pain Symptom Manag*. 2009;37:352–62.
144. Van Gastel A. Drug-induced insomnia and excessive sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018;13:147–59.
145. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:63.
146. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15: PCC. 13r01525.
147. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38:2217–24.
148. Schweitzer PK, Randazzo AC. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (editors) Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 480–98.
149. Vargas I, Vgontzas AN, Abelson JL, Faghih RT, Morales KH, Perlis ML. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia. *Sleep Med Rev*. 2018;41:234–43.
150. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum-Arthritis Care Res*. 2006;55:420–6.
151. Morin C, Fardet L. Systemic glucocorticoid therapy: risk factors for reported adverse events and beliefs about the drug. A cross-sectional online survey of 820 patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34:2119–26.