

# Нарушения сна при хронической боли и их нейрохимические механизмы: описательный обзор

*Реферативный перевод*

**Источник:** *Frontiers Psychiatry* 14:1157790, doi: 10.3389/fpsy.2023.1157790

**Lan Duo, Xintong Yu, Ruihan Hu, Xiping Duan, Jia Zhou и Ke Wang**

Институт клинических исследований иглоукалывания и анестезии,  
Юэяньская больница объединенной традиционной китайской и западной медицины,  
Шанхайский университет традиционной китайской медицины, Шанхай, Китай

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) — это боль, продолжающаяся более 3 месяцев, которая впервые была указана как независимое заболевание в Международной классификации болезней (МКБ-11), пересмотренной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г. [1]. От ХБ страдает примерно 13–25 % всего населения, что представляет собой критическую клиническую проблему и одну из главных причин нарушения здоровья во всем мире [2, 3]. Многие пациенты с ХБ страдают от низкого качества жизни, в том числе нарушений сна, тревожности и депрессии [4–6]. Согласно обзору, проведенному в США, ежегодные экономические потери в результате ХБ составляют примерно 560–635 млрд долларов [7].

Сон является важным физиологическим процессом для поддержания гомеостаза и функций организма [8]. Более 65 % пациентов с ХБ жалуются на проблемы со сном, таким образом, это одна из основных жалоб [9]. Проблемы со сном включают трудность засыпания, недостаточность и низкое качество сна, что может привести к широкому ряду физических и ментальных проблем [10–12]. Между степенью нарушения сна и интенсивностью боли существует прямая взаимосвязь [13]. Например, фибромиалгия может значительно изменить структуру сна [14–16]. Аналогично, плохой сон отрицательно влияет на ХБ.

Согласно исследованию Trøndelag Health (HUNT), в котором за участниками наблюдали до 22 лет, у людей, которые жаловались на симптомы бессонницы более 10 лет в сочетании с коротким сном, риск повторяющихся болей в спине был особенно высоким, а уменьшение симптомов бессонницы было связано с благоприятным прогнозом [17]. Систематический обзор и метаанализ также обнаружили значимую связь нарушений и расстройств сна с хронической послеоперационной болью [18]. Кроме того, у людей с нарушениями сна выше уровень тревожности, связанной с болью, использования медикаментов и жалоб на заболевания по сравнению с пациентами с болью и нормальным сном [13]. Таким образом, ХБ и нарушения сна взаимодействуют друг с другом. Осознание значимости взаимодействия между двумя нарушениями приходило постепенно, по мере роста числа завершенных глубоких исследований ХБ и сопутствующих нарушений сна, что также стало актуальной темой исследований боли. Как результат, если у пациента с ХБ развиваются нарушения сна, лечение усложняется. Учитывая значимость нарушений сна в ухудшении прогноза ХБ, в последние годы начало проводиться больше исследований по изучению основных нейрохимических механизмов, лежащих в основе этих двухсторонних взаимоотношений. В этой статье представлен краткий обзор по этой теме.

## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ХБ И СНОМ

### 2.1. Эпидемиологическое исследование ХБ, осложненной нарушениями сна

Нарушения сна представляют собой значительную проблему общественного здравоохранения, наносящую ущерб физическому и ментальному здоровью [19]. Согласно исследованиям, 27 % людей во всем мире страдает от нарушений сна [20]. В многочисленных экспериментальных моделях лишения сна, ограничение или прерывание сна в течение одного или нескольких дней может вызвать нарушения, такие как недостаточная продолжительность и низкое качество сна, что может привести к гипералгезии или спонтанной боли, усугубив ХБ [21]. Согласно исследованиям, 10–15 % населения в целом страдает от бессонницы [22]. Сон и боль — две жизненно необходимые физиологические функции, взаимодействующие друг с другом и влияющие одна на другую, у людей. Согласно исследованиям, не менее 40 % людей с бессонницей имеют также ХБ, и 50–88 % пациентов с ХБ имеют трудности со сном [20]. Бессонница, которая диагностируется в соответствии с критериями диагностического и статистического руководства по ментальным заболеваниям (DSM), больше распространена среди людей с ХБ, чем среди населения в целом, и ее частота составляет 24–32 % [22]. Тем не менее, недавний метаанализ показал, что люди с ХБ испытывают значительные нарушения сна, в частности, засыпания и поддержания сна [23]. Это исследование также показало, что общая распространенность нарушений сна при ХБ составила 44 %, при этом самыми распространенными диагнозами были бессонница (72 %), синдром беспокойных ног (32 %) и обструктивное апноэ во сне (32 %) [23].

### 2.2. Оценка и отслеживание качества сна

Для оценки качества или длительности сна у пациентов с ХБ можно использовать разные показатели сна, включая время наступления сна, пробуждение после засыпания (ППЗ), латентность наступления сна (ЛНС), эффективность сна (ЭС) и общее время сна (ОВС). Существуют как субъективные, так и объективные способы оценки качества сна. Что касается объективных способов наблюдения за сном, полисомнография (ПСГ) и актиграфия позволяют определить параметры сна с высокой надежностью. ПСГ — это метод «золотого стандарта» для анализа качества сна, в котором используется много датчиков и электроника; однако он требует трудоемкой и сложной настройки электронных датчиков и проводится в лаборатории под контролем опытных лаборантов. Эти требования могут нарушить естественный характер

сна, и данных о сне в течение одной ночи часто недостаточно для представления обычного характера сна. Следовательно, его не удастся часто применять в клинической практике из-за дороговизны и затрат времени [24]. Сейчас актиграфия — наиболее широко применяемый способ оценки качества сна дома. Это относительно недорогой и неинвазивный способ изучения ритмов сна и бодрствования на протяжении длительных периодов, от дней до месяцев [25]. Он имеет определенную клиническую значимость при нарушениях сна, сопровождающихся нарушениями ритма сна, эмоциональным расстройством и нарушением движений тела [26]. По сравнению с ПСГ, актиграфия имеет ограниченную точность для обнаружения периодов бодрствования во время сна и не дает информации о структуре сна [27]. Что касается субъективных методов, разработано много анкет для самооценки качества сна, такие как Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]), шкала тяжести нарушений сна (Sleep Severity Scale [AIS]), индекс тяжести нарушений сна (Sleep Severity Index [ISI]), мини-анкета для оценки сна (Mini Sleep Questionnaire [MSQ]), шкала оценки сна Дженкинса (Jenkins Sleep Scale [JSS]), анкета для оценки сна Лидса (Leeds Sleep Assessment Questionnaire [LSEQ]) и шкала оценки сна Эпворта (Epworth Sleep Scale [ESS]) [24]. Эти анкеты содержат вопросы для оценки субъективного качества сна, латентности наступления сна, длительности сна, обычной эффективности сна, нарушений сна, использования снотворных препаратов и дисфункции в дневное время. Среди этих анкет для субъективной самооценки качества сна чаще всего применяется PSQI, которая считается признанным «золотым стандартом» самооценки качества сна [28, 29].

### 2.3. Характеристика нарушений сна при ХБ

Нарушения сна включают снижение ЭС и изменение структуры сна, что наблюдается у пациентов с ХБ [30]. У пациентов с ХБ наблюдается снижение ОВС и ЭС и повышение ЛНС, ППЗ и числа пробуждений. Таким образом, у пациентов с ХБ меньше продолжительность сна, засыпание проходит дольше, и они проводят больше времени в бодрствующем состоянии [23, 31]. ЭС представляет собой соотношение общего времени сна и общего времени, проведенного в постели. Многие исследования показали, что меньшие значения ЭС значительно связаны с интенсивностью боли на следующей день у пациентов с ХБ [32, 33]. Обзор обнаружил высокую неоднородность структуры сна по отчетам отдельных исследований [31]. Однако недавний метаанализ показал, что у пациентов с ХБ первая стадия сна с небыстрыми движениями глаз (НБДГ) занима-

ла больше времени, а также наблюдалась большая фрагментация сна [23]. Фрагментация сна — это укороченные эпизоды сна с частыми переходами между состояниями сна и бодрствования. У пациентов с ХБ наблюдались более частые переходы от сна к бодрствованию [23]. Фрагментация сна может нарушить эндогенную функцию подавления боли как у здоровых взрослых людей, так и у пациентов с ХБ [34, 35]. Один эксперимент на животных также подтвердил, что фрагментация сна в сочетании с мышечно-скелетной сенситизацией может усугубить механическую гиперчувствительность; увеличить количество переходов между сном и бодрствованием в светлый и темный периоды; изменить сон с НБДГ, с быстрыми движениями глаз, и бодрствование; и изменить дельта-ритм во время сна с НБДГ [36].

#### **2.4. Последствия ХБ в сочетании с нарушениями сна**

Плохой сон — ключевой фактор развития и поддержания ХБ [9]. Лишение сна может повысить субъективную интенсивность боли и усугубить периферическую / центральную сенситизацию у здоровых людей [37]. Нарушения сна значительно повышают риск уменьшения толерантности к боли, а продление сна повышает толерантность к боли у здоровых людей [38, 39]. Нарушения сна — также один из самых распространенных провоцирующих факторов мигрени [40]. У пациентов с ХБ и нарушениями сна выше тяжесть и длительность боли, выше степень нетрудоспособности и ниже физическая активность, чем у тех, у кого отсутствуют нарушения сна, и выше вероятность сопутствующей депрессии, катастрофизации, тревожности и мыслей о самоубийстве [22]. Например, беспокойный сон может усилить симптомы депрессии и утомляемость у пациентов с остеоартритом [41]. Существование бессонницы и хронической мышечно-костной боли приводит к усилению боли и изменениям гомеостаза сна [42]. Пациенты с нейропатической болью, у которых плохое качество сна, испытывают больше боли, тяжелых депрессивных состояний и более низкое качество жизни, чем у пациентов с хорошим качеством сна, и наблюдается положительная корреляция между качеством сна и эмоциональным состоянием [43]. У пациентов с костно-мышечными нарушениями худшее качество сна связано с большей интенсивностью боли, и плохое качество сна чаще встречается у женщин [44]. Другое исследование также показало, что недостаток сна, в частности, бессонница и плохое качество сна, могут повлиять на эффективность психологической терапии ХБ [45]. Если участники говорят о лучшем качестве сна, то испытывают меньше боли и лучше оценивают

свое здоровье на следующий день [46]. Улучшение качества сна — значимый способ уменьшить бремя ХБ [47]. Еще в одном систематическом обзоре высказано предположение, что нарушения и расстройства сна связаны с худшими исходами боли, и улучшения сна под действием лечения улучшали исходы боли у ветеранов с ХБ [48]. Даже кратковременные улучшения сна позволяют прогнозировать долговременное снижение ХБ и утомляемости у пожилых людей с остеоартритом [49, 50]. С другой стороны, перекрестное исследование показало, что ХБ может непосредственно влиять на качество сна, и плохое качество сна может далее привести к депрессии [51]. Упомянутые выше результаты показывают, что точная оценка и своевременное лечение проблем со сном важны для облегчения боли.

#### **2.5. Влияние лечения на нарушения сна у пациентов с ХБ**

В связи со значимыми взаимодействиями между сном и болью полагают, что для лечения ХБ необходим мультидисциплинарный подход. В настоящее время лечение нарушений сна у пациентов с ХБ включает фармакологическую и нефармакологическую терапию.

##### **2.5.1. ПРЕПАРАТЫ**

Что касается фармакологической терапии, особенно важно учитывать два аспекта. Первый — что препараты, используемые для облегчения боли или улучшения сна, также могут непосредственно влиять на сон и боль, соответственно. Второй — что в клинической практике часто используется несколько препаратов для одновременного облегчения боли и нарушений сна, что может повысить риск межлекарственных взаимодействий. Эта тема подробно обсуждается в обзорной статье Herrero и соавт. [52]. Таким образом, здесь приводится только краткое резюме.

##### **2.5.1.1. Влияние препаратов, используемых для облегчения боли, на сон**

###### **2.5.1.1.1. Опиоиды**

Опиоиды широко применяются при ХБ. Недавнее исследование обнаружило, что длительное применение опиоидов пациентами с ХБ в настоящем и прошлом значительно влияет на качество сна, длительность сна, нарушения сна и дисфункцию в дневное время после поправки на применение снотворных средств, и у тех, кто никогда не применял опиоиды, качество сна лучше [53, 54]. Другое исследование также обнаружило, что применение опиоидов связано с повышением риска низкого качества сна на 30 % и недостаточной длительности сна на 15 %

у пожилых людей с ХБ [53, 54]. Кроме того, длительное применение опиоидов повышает риск апноэ во сне и нарушений дыхания во сне [55–57] и может привести к повышению риска смерти у пациентов с хронической нераковой болью [55]. Проспективное когортное наблюдательное исследование дает основания полагать, что пациенты с хронической нераковой болью и генотипом *OPRM1* 118-GG более восприимчивы к усилению проблем со сном и ухудшению сна при применении опиоидов [58].

#### 2.5.1.1.2. Каннабиноиды

В ответ на «эпидемию» опиоидов, для облегчения ХБ все чаще применяются медицинские каннабиноиды [59, 60]. Многочисленные систематические обзоры и метаанализы показали, что медицинский каннабис и каннабиноиды могут улучшить нарушенный сон у пациентов с ХБ, в том числе при снижении качества сна, бессоннице, обструктивном апноэ во сне, нарушениях сна с быстрыми движениями глаз и чрезмерной сонливости в дневное время [61–63].

#### 2.5.1.1.3. Противосудорожные препараты

Габапентин и прегабалин представляют собой аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) для лечения нейропатической боли и положительно влияют на нарушения сна при нейропатической боли [64]. Метаанализ показал, что более длительное лечение габапентином может значительно улучшить здоровье сна у пациентов с хронической нейропатической болью [65]. Прегабалин также показал эффективность для улучшения сна за счет снижения оценок нарушений и улучшения общих оценок сна у пациентов с нейропатической болью [66, 67].

#### 2.5.1.1.4. Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) в качестве препаратов первой линии для облегчения состояния широко применялись для лечения состояний с ХБ [68]. Амитриптилин — наиболее распространенный ТЦА, применяющийся при различных болезненных синдромах [68]. Кроме того, ТЦА также могут улучшить качество сна [69]. Недавний систематический обзор и сетевой метаанализ показали, что амитриптилин обладает большей эффективностью для улучшения сна, снижения утомления и повышения общего качества жизни пациентов с фибромиалгией [70].

### 2.5.1.2. Влияние препаратов, использующихся для улучшения сна, на ХБ

#### 2.5.1.2.1. Бензодиазепины

Бензодиазепины — наиболее известные и часто назначаемые препараты для лечения нарушений

сна, применяющиеся в качестве адъювантной терапии для облегчения боли. Недавний описательный обзор дает основания полагать, что бензодиазепины оказывают обезболивающий эффект при синдроме жжения во рту и синдроме скованности, а также при лечении бессонницы и сопутствующих тревожных расстройств на короткий период (2–4 недели) при лечении ХБ [71]. Необходимо особое внимание, так как в клинической практике часто назначают одновременно бензодиазепины и опиоиды при ХБ и бессоннице [72]. В 2016 г. Управление по контролю продуктов и лекарств США (FDA) выпустило официальное предостережение по поводу совместного применения опиоидов и бензодиазепинов в связи с повышенным риском смерти в результате передозировки. Тем временем, Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) также выпустили Руководство по назначению опиоидов при ХБ в марте 2016 г., в котором явно указано, что «клиницистам по возможности не следует назначать обезболивающие опиоидные препараты одновременно с бензодиазепинами» [73, 74].

#### 2.5.1.2.2. Мелатонин

Мелатонин играет значительную роль в регуляции циклов сна и бодрствования и подавляет сигналы пробуждения. Имеющиеся данные показывают, что мелатонин может снизить ХБ [75]. Рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование показало, что мелатонин в качестве дополнительной терапии к прегабалину уменьшает оценку боли и связанных с болью нарушений сна у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии [76].

#### 2.5.1.2.3. Суворексант

Суворексант представляет собой селективный двойной антагонист орексиновых рецепторов, одобренный в США и Японии для лечения бессонницы [77]. Двойное слепое перекрестное исследование показало, что суворексант увеличивает время сна и снижает чувствительность к боли на следующий день у пациентов с фибромиалгией [78].

## 2.5.2. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

### 2.5.2.1. Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) также является наиболее распространенным психологическим подходом к лечению ХБ [79]. Тем временем, КПТ рекомендуется в качестве нефармакологического мультимодального подхода к лечению, чтобы справиться с проблемами со сном, а также в качестве терапии первой линии при бессоннице [80, 81]. Предварительное исследование дает основания по-

лагать, что КПТ эффективно сокращает длительность головной боли в днях и симптомы бессонницы у молодых людей с хронической мигренью и бессонницей на протяжении 3 месяцев [82]. Рандомизированное контролируемое исследование обнаружило, что КПТ при бессоннице (КПТ-бе) была эффективнее, чем КПТ при боли (КПТ-бо), и могла улучшить самооценку ППЗ, ЭС, качества сна, а также субъективную степень дисфункции и отношение к сну [83]. Подобным образом, систематический обзор и сетевой метаанализ также подтвердили, что КПТ-бе может быть наиболее эффективным способом лечения при бессоннице и сопутствующей ХБ (84).

### **2.5.2.2. Дополнительные и альтернативные подходы**

Хотя это не рекомендуется текущими руководствами, во всем мире популярно множество альтернативных и дополнительных способов лечения, которые все чаще исследуются в контексте лечения ХБ и нарушений сна, включая музыкальную терапию, ароматерапию, массаж и иглоукалывание [85, 86]. Среди этих способов иглоукалывание широко известно как один из распространенных способов облегчения боли и улучшения сна [87, 88]. Например, иглоукалывание может снизить болевой порог при давлении и уменьшить нарушения сна у пациентов с фибромиалгией [89]. Систематический обзор и метаанализ также показали, что иглоукалывание может облегчить боль и повысить качество сна у пациентов с бессонницей, связанной с ХБ [90].

## **3. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕХАНИЗМОВ, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ ХБ И НАРУШЕНИЙ СНА**

Хотя ХБ, сопровождающаяся нарушениями сна, часто встречается в клинической практике, наши знания об основных нейрохимических механизмах остаются рудиментарными. Здесь рассматриваются большинство недавних данных о роли неврологических механизмов.

### **3.1. Моноаминергическая система**

Серотонин, дофамин и норадреналин — нейромедиаторы моноаминергической системы, участвующие в регуляции эндогенной системы боли и сна-бодрствования [91, 92]. Гиперактивность моноаминовых нейронов — один из механизмов нарушений сна, вторичных по отношению к ХБ [93, 94].

#### **3.1.1. СЕРОТОНИН**

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), основной нейромедиатор серотонинергической систе-

мы, оказывает свое действие, активируя разные подтипы рецепторов. Нейропатическая боль может усиливать активность 5-НТ-эргических нейронов в дорсальном ядре шва (ДЯШ), и активированные 5-НТ-эргические нейроны значительно усиливают бодрствование и снижают сон с НБДГ в экспериментах на мышах с лигированием седалищного нерва (ЛСН) [93]. Миртазапин, норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант, нормализует уменьшенное время сна и фрагментированный сон, восстанавливает глубину сна при засыпании в состоянии ХБ и повышает процент сна с быстрыми движениями глаз у мышей с лигированным нервом [95]. Селективный антагонист 5-гидрокситриптамина 2А (5-НТ2А) (MDL 100907), вводимый внутривентрикулярно, значительно сокращал время бодрствования и улучшал сон без быстрых движений глаз у мышей с лигированным седалищным нервом, но не приводил к облегчению боли [96].

#### **3.1.2. ДОФАМИН**

Дофамин — нейромедиатор и нейромодулятор, способный воздействовать на дофаминовые нейроны с тормозящим или возбуждающим эффектом [97].

Перекрестное исследование показало, что у 32,6 % пациентов с мигренью есть дофаминергические симптомы, включая зевание, сонливость и тошноту, и авторы полагают, что необходимо учитывать модуляцию дофаминергической системы [98]. Мезолимбическая DA система играет важную роль в ХБ, бессоннице и депрессии, и три эти состояния часто сопутствуют друг другу [99]. Внутривентрикулярная инъекция лево-тетрагидропальматина (l-THP), частичного агониста дофаминовых D1 рецепторов (D1R) и антагониста D2R, оказывает обезболивающее действие за счет агонизма по отношению к D1R и антагонизма по отношению к D2R, а антагонизм к D2R опосредует снотворный эффект l-THP в экспериментах на мышах с частичным лигированием седалищного нерва (ЧЛСН) [100].

#### **3.1.3. НОРАДРЕНАЛИН**

Норадреналин (НА) — важный нейромедиатор в центральной нервной системе. Голубоватое пятно (ГП) — основной источник НА в головном мозге. Норадренергический путь ГП-спинного мозга — один из самых важных тормозных путей, высвобождающих НА для подавления восходящих болевых сигналов [101]. Повышение содержания НА в головном мозге ответственно за многие из симптомов, связанных с потерей сна [102]. Активность ГП-НА определяет вероятность пробуждений, вызываемых чувствительными факторами [103].

### 3.2. Аденозин

Аденозин — это пуриновый нуклеозид, который оказывает разнообразные биологические эффекты за счет связывания с аденозиновыми рецепторами (AR). Аденозин оказывает обезболивающее действие преимущественно за счет активации A1AR, расположенных в периферических, спинномозговых и супраспинальных областях [104]. С другой стороны, аденозин играет важную роль в интегрировании сигнализации света и сна за счет активации A1 / A2AR для регуляции суточных ритмов [105]. Эксперименты на животных подтвердили, что аденозинергическая сигнализация регулирует взаимодействия между сном и болью. Системное введение неселективного антагониста аденозиновых рецепторов кофеина предотвращает усиление послеоперационной гиперчувствительности, вызванной лишением сна, тогда как микроинъекция антагониста аденозиновых рецепторов A2A в срединное преоптическое ядро блокирует усиление степени и длительности хирургической боли, вызванное предварительным лишением сна, и устраняет температурную гипералгезию, вызванную лишением сна у крыс, ранее не получавших препараты [106].

### 3.3. Мелатонин

Мелатонин представляет собой нейроэндокринный гормон, синтезирующийся и секретирующийся главным образом в эпифизе, который выполняет разнообразные физиологические функции, включая регуляцию суточных ритмов, усиление иммунной функции, улучшение сна и уменьшение боли [107]. Лишение сна усиливает активацию микроглии и усугубляет нейропатическую боль за счет подавления секреции мелатонина в экспериментах на крысах с ЛСН [108]. Агонист рецептора мелатонина (пиромелатин) значительно увеличивает латентность при термическом и механическом воздействии и удлиняет сон с НБДГ в экспериментах на мышах с ЧЛСН [109].

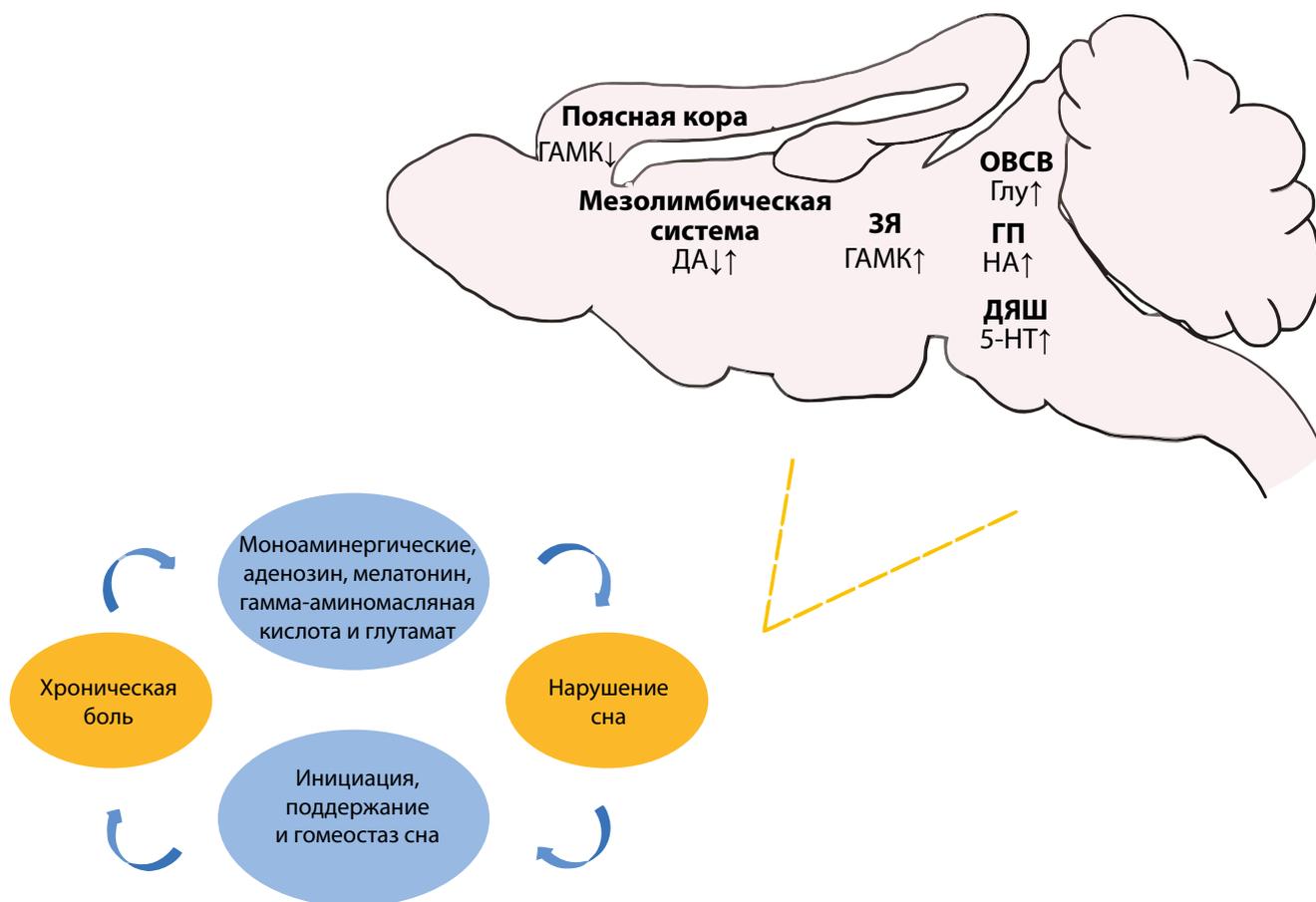
### 3.4. ГАМК и глутамат

ГАМК и глутамат (Глу) — основные тормозной и возбуждающий медиаторы, соответственно. Исследование со спектроскопией протонного магнитного резонанса обнаружило, что у пациентов с хронической мигренью значительно ниже уровни ГАМК в зубчатом ядре (ЗЯ) и выше уровни глутамата в околоводопроводном сером веществе (ОВСВ), и более высокие уровни ГАМК в ОВСВ у всех пациентов с мигренью были значительно связаны с худшим качеством сна [110]. Внеклеточные концентрации ГАМК снижались в поясной коре, что связано с нарушением сна у мышей с нейропатической болью [111].

## 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения сна на фоне ХБ — очень распространенное явление. Получено значительное число доказательств двухсторонней связи между болью и сном, особенно при ХБ. ХБ приводит к недостаточной длительности и качеству сна, что, в свою очередь, повышает чувствительность к боли и сильно мешает лечению, а также ухудшает исходы лечения у пациентов. ХБ может повлиять на сон, в частности, его длительность, структуру, глубину и др., приведя к сокращению времени сна, нарушению его структуры, фрагментации сна и снижению его глубины. Фрагментация сна вместе с ХБ может привести к длительной и усиленной аллодинии. Кроме того, качество сна может быть прогностическим показателем боли на следующий день, и кратковременное улучшение сна может способствовать долговременной клинической пользе у пациентов с ХБ. Однако в обычной клинической практике оценка сна у пациентов с ХБ не проводится [112]. Таким образом, при обследовании пациентов с ХБ рекомендуется оценивать сон. С одной стороны, это может помочь рациональному выбору стратегий лечения в клинической практике. С другой стороны, это также может помочь лучше понять характеристики сна и механизмы нарушения сна, что полезно для разработки новых потенциальных терапевтических препаратов и стратегий лечения пациентов с ХБ и сопутствующими нарушениями сна. Конечно, следует отметить, что нарушения сна и ХБ «эквивалентны» в некоторых случаях. Болевые и безболевые соматические симптомы, включая нарушение сна, нарушение аппетита и утомляемость или недостаток энергии, по существу характеризуют клинические состояния подавленного настроения [113]. Это заслуживает упоминания, так как даже в случае «адекватного облегчения боли» бессонница может не уменьшиться, так как не является просто вторичным нарушением на фоне ХБ.

В настоящее время первым выбором при ХБ по-прежнему является лекарственная терапия; однако идеальных препаратов с доказанной эффективностью в обоих аспектах по-прежнему нет. При ХБ многие препараты могут только облегчить нарушения сна или иметь снотворное действие, но не могут решить проблему боли. Таким образом, очень важно изучить основные механизмы взаимодействия между ХБ и нарушениями сна и искать новые способы лечения. Особое внимание следует уделить возможному риску межлекарственных взаимодействий при одновременном применении двух типов препаратов против боли и нарушений сна. Таким образом, необходимо больше данных и базовых исследований. В то же время, имеющи-



ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; Глу — глутамат; ОВСВ — околосерозное серое вещество; ЗЯ — зубчатое ядро; ГП — голубоватое пятно; НА — норадреналин; ДЯШ — дорсальное ядро шва; 5-НТ — 5-гидрокситриптамин.

**Рис. 1.** Недавние исследования изменений разных нейронов в разных областях мозга во время нарушений сна на фоне хронической боли. ↑ показывает повышение активации или активности нейронов, а ↓ показывает подавление активации или активности нейронов.

еся клинические данные дают основания полагать, что нефармакологическая терапия (КПТ и дополнительная и альтернативная терапия) оказывает определенный терапевтический эффект при боли и нарушениях сна, и что ей следует уделить больше внимания.

Проведено значительное число исследований основных механизмов развития ХБ и нарушений сна. Нейромедиаторы, такие как мелатонин, кортизол, норадреналин и дофамин, участвуют в контроле суточных ритмов, а также регуляции восприятия боли и боли. Нарушения сна, индуцированные ХБ, тесно связаны с моноаминергической, аденозиновой, гистаминовой, мелатониновой, ГАМКергической и орексинергической системами. Начало и поддержание сна, а также гомеостаз сна, регулируется в этих системах по сложным путям (рис. 1). Такие результаты четко показывают, что контроль нейрофизиологических механизмов, опосредую-

щих боль, может дать важный способ облегчения боли и нарушений сна.

Цель представленного обзора — повысить осведомленность практикующих врачей психиатрического и непсихиатрического профиля о значимости нарушений сна, развившихся вторично на фоне ХБ. Наличие нарушений сна при ХБ может усугубить боль, а также серьезно повлиять на качество жизни пациентов. Что касается лечения, КПТ является лучшим нефармакологическим подходом, тогда как фармакологическое лечение требует дальнейших подробных исследований. Исследования нарушений сна, возникших вторично на фоне ХБ, по-прежнему находится в зачаточном состоянии, и дальнейшее изучение основных механизмов взаимодействия между ХБ и нарушениями сна имеет решающее значение для разработки более эффективных стратегий лечения, чтобы облегчить боль и улучшить сон.

**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 транзитной краткосрочной 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 гистаминергическая 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. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 мин до сна.

**Литература**

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. (2019) 160:19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. (2021) 397:2082–97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
3. Mills S, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. (2019) 123:e273–83. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2018) 67:1001–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2
5. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, Virtanen A, Pertovaara A, Forssell H, et al. The analgesic effect of therapeutic rTMS is not mediated or predicted by comorbid psychiatric or sleep disorders. *Medicine*. (2016) 95:e5231. doi: 10.1097/MD.00000000000005231
6. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities. *Biol Psychiatry*. (2020) 87:64–73. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.10.018
7. Larson RA, Carter JR. Total sleep deprivation and pain perception during cold noxious stimuli in humans. *Scand J Pain*. (2016) 13:12–6. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.05.037
8. Yamazaki R, Toda H, Libourel PA, Hayashi Y, Vogt KE, Sakurai T. Evolutionary origin of distinct NREM and REM sleep. *Front Psychol*. (2020) 11:567618. doi: 10.3389/fpsyg.2020.567618
9. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. (2013) 14:1539–52. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
10. Lin Y, Hu Y, Guo J, Chen M, Xu X, Wen Y, et al. Association between sleep and multimorbidity in Chinese elderly: results from the Chinese longitudinal healthy longevity survey (CLHLS). *Sleep Med*. (2022) 98:1–8. doi: 10.1016/j.sleep.2022.06.007
11. Nguyen VV, Zainal NH, Newman MG. Why sleep is key: poor sleep quality is a mechanism for the bidirectional relationship between major depressive disorder and generalized anxiety disorder across 18 years. *J Anxiety Disord*. (2022) 90:102601. doi: 10.1016/j.janxdis.2022.102601
12. Shi W, Chen C, Cui Q, Deng F, Yang B, Cao Y, et al. Sleep disturbance exacerbates the cardiac conduction abnormalities induced by persistent heavy ambient fine particulate matter pollution: a multi-center cross-sectional study. *Sci Total Environ*. (2022) 838:156472. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156472
13. Miettinen T, Sverloff J, Lappalainen OP, Linton SJ, Sipilä K, Kalso E. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders. *Pain*. (2022) 163:e812–20. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002497
14. Emery PC, Wilson KG, Kowal J. Major depressive disorder and sleep disturbance in patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. (2014) 19:35–41. doi: 10.1155/2014/480859
15. Hernandez-Leon A, Fernandez-Guasti A, Martinez A, Pellicer F, Gonzalez-Trujano ME. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. *Behav Brain Res*. (2019) 364:383–92. doi: 10.1016/j.bbr.2018.01.005
16. Lerman SF, Campbell CM, Buenaver LF, Medak M, Phillips J, Polley M, et al. Exploring the role of negative cognitions in the relationship between ethnicity, sleep, and pain in women with temporomandibular joint disorder. *J Pain*. (2018) 19:1342–51. doi: 10.1016/j.jpain.2018.05.009
17. Nordstoga AL, Mork PJ, Meisingset I, Nilsen T, Skarpsno ES. The joint effect of sleep duration and insomnia symptoms on the risk of recurrent spinal pain: the HUNT study. *Sleep Med*. (2022) 99:11–7. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.003
18. Varallo G., Giusti EM., Manna C., Castelnuovo G., Pizza F., Franceschini C., et al. (2022). Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 63;101630. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101630
19. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. (2020) 45:74–89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y
20. Ostovar-Kermani T, Arnaud D, Almaguer A, Garcia I, Gonzalez S, Mendez MY, et al. Painful sleep: insomnia in patients with chronic pain syndrome and its consequences. *Folia Med*. (2020) 62:645–54. doi: 10.3897/folmed.62.e50705
21. Al-Khudhairi MW, AlOtaibi A, Abdul Rahman L, Al-Garni M, Yaslam R, Fatani R. The association of self-reported iron and vitamin D levels on sleep quality and pain perception in a subset of Saudi population. *Risk Manag Healthc Policy*. (2021) 14:4853–65. doi: 10.2147/RMHP5318698
22. Husak AJ, Bair MJ. Chronic pain and sleep disturbances: a pragmatic review of their relationships, comorbidities, and treatments. *Pain Med*. (2020) 21:1142–52. doi: 10.1093/pm/pnz343
23. Mathias JL, Cant ML, Burke A. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. (2018) 52:198–210. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.023
24. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: a review. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:1082. doi: 10.3390/ijerph18031082
25. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-based assessment of sleep parameters. *Ann Work Expo Health*. (2020) 64:350–67. doi: 10.1093/annweh/wxaa007
26. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. (2018) 14:1231–7. doi: 10.5664/jcm.7230

27. Smith MGÖMTP. A laboratory study on the effects of wind turbine noise on sleep: results of the polysomnographic WITNES study. *Sleep*. (2020) 43:46. doi: 10.1093/sleep/zsaa046
28. Buysse DJ, Reynolds CR, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
29. Van Looveren E, Bilterys T, Munneke W, Cagnie B, Ickmans K, Mairesse O, et al. The association between sleep and chronic spinal pain: a systematic review from the last decade. *J Clin Med*. (2021) 10:3836. doi: 10.3390/jcm10173836
30. Onen SH, Onen F, Courpron P, Dubray C. How pain and analgesics disturb sleep. *Clin J Pain*. (2005) 21:422–31. doi: 10.1097/01.ajp.0000129757.31856.f7
31. Bjurström MF, Irwin MR. Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations: a review of controlled studies. *Sleep Med Rev*. (2016) 26:74–86. doi: 10.1016/j.smrv.2015.03.004
32. Lee HJ, Kim ST. A questionnaire-based study of sleep-wake patterns and sleep quality in a TMJ and orofacial pain clinic. *Cranio*. (2020) 38:213–20. doi: 10.1080/08869634.2018.1550134
33. Lewandowski AS, Palermo TM, De la Motte S, Fu R. Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*. (2010) 151:220–5. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.016
34. Edwards RR, Grace E, Peterson S, Klink B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain*. (2009) 13:1043–7. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.12.007
35. 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. doi: 10.1093/sleep/30.4.494
36. Sutton BC, Opp MR. Sleep fragmentation exacerbates mechanical hypersensitivity and alters subsequent sleep-wake behavior in a mouse model of musculoskeletal sensitization. *Sleep*. (2014) 37:515–24. doi: 10.5665/sleep.3488
37. Chang JR, Fu SN, Li X, Li SX, Wang X, Zhou Z, et al. The differential effects of sleep deprivation on pain perception in individuals with or without chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. (2022) 66:101695. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101695
38. Simonelli G, Mantua J, Gad M, St PM, Moore L, Yarnell AM, et al. Sleep extension reduces pain sensitivity. *Sleep Med*. (2019) 54:172–6. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.023
39. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdottir OA, Stubhaug A, Nielsen CS. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*. (2015) 156:1433–9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000131
40. Almozino G, Benoliel R, Sharav Y, Haviv Y. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: characteristics and management possibilities. *Sleep Med Rev*. (2017) 33:39–50. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.005
41. Gilbert AL, Lee J, Song J, Semanik PA, Ehrlich-Jones LS, Kwok CK, et al. Relationship between self-reported restless sleep and objectively measured physical activity in adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. (2021) 73:687–92. doi: 10.1002/acr.23581
42. Frange C, Hachul H, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Temporal analysis of chronic musculoskeletal pain and sleep in postmenopausal women. *J Clin Sleep Med*. (2019) 15:223–34. doi: 10.5664/jcsm.7622
43. Guntel M, Huzmeli ED, Melek I. Patients with neuropathic pain have poor sleep quality. *J Nerv Ment Dis*. (2021) 209:505–9. doi: 10.1097/NMD.0000000000001325
44. Bascour-Sandoval C, Belmar-Arriagada H, Albayay J, Lacoste-Abarzua C, Bielefeldt-Astudillo D, Gajardo-Burgos R, et al. The effect of sleep quality on pain in Chilean individuals with musculoskeletal disorders. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:11370. doi: 10.3390/ijerph182111370
45. Palermo TM, Law EF, Kim A, de la Vega R, Zhou C. Baseline sleep disturbances modify outcome trajectories in adolescents with chronic pain receiving internet-delivered psychological treatment. *J Pain*. (2022) 23:1245–55. doi: 10.1016/j.jpain.2022.03.003
46. Lucke AJ, Wrzus C, Gerstorff D, Kunzmann U, Kattorreck M, Hoppmann C, et al. Bidirectional links of daily sleep quality and duration with pain and self-rated health in older Adults' daily lives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2022) c192:glac192. doi: 10.1093/geron/glac192
47. Li R, Dworkin RH, Chapman BP, Becerra AZ, Yang L, Mooney CJ, et al. Moderate to severe chronic pain in later life: risk and resilience factors for recovery. *J Pain*. (2021) 22:1657–71. doi: 10.1016/j.jpain.2021.05.007
48. Saconi B, Polomano RC, Compton PC, McPhillips MV, Kuna ST, Sawyer AM. The influence of sleep disturbances and sleep disorders on pain outcomes among veterans: a systematic scoping review. *Sleep Med Rev*. (2021) 56:101411. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101411
49. Koffel E, Kroenke K, Bair MJ, Leventy D, Polusny MA, Krebs EE. The bidirectional relationship between sleep complaints and pain: analysis of data from a randomized trial. *Health Psychol*. (2016) 35:41–9. doi: 10.1037/hea0000245
50. 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. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032
51. Alhalal EA, Alhalal IA, Alaida AM, Alhweity SM, Alshojaa AY, Alfaori AT. Effects of chronic pain on sleep quality and depression: a cross-sectional study. *Saudi Med J*. (2021) 42:315–23. doi: 10.15537/smj.42.3.20200768
52. Herrero BA, Beetz G, Bruneau A, Martel MO, Cistulli PA, Nixdorf DR, et al. Multitargeting the sleep-pain interaction with pharmacological approaches: a narrative review with suggestions on new avenues of investigation. *Sleep Med Rev*. (2021) 59:101459. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101459
53. Frers A, Shaffer J, Edinger J, Wachholtz A. The relationship between sleep and opioids in chronic pain patients. *J Behav Med*. (2021) 44:412–20. doi: 10.1007/s10865-021-00205-1
54. Zaidel C, Musich S, Karl J, Kraemer S, Yeh CS. Psychosocial factors associated with sleep quality and duration among older adults with chronic pain. *Popul Health Manag*. (2021) 24:101–9. doi: 10.1089/pop.2019.0165
55. Chung F, Wong J, Bellingham G, Lebovic G, Singh M, Waseem R, et al. Predictive factors for sleep apnoea in patients on opioids for chronic pain. *BMJ Open Respir Res*. (2019) 6:e523:e000523. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000523
56. Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg*. (2015) 120:1273–85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672
57. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *Am J Addict*. (2015) 24:590–8. doi: 10.1111/ajad.12291
58. Margarit C, Ballester P, Inda MD, Roca R, Gomez L, Planelles B, et al. OPRM1 gene interaction with sleep in chronic pain patients treated with opioids. *Pain Physician*. (2019) 22:97–107.
59. Bicket MC, Stone EM, McGinty EE. Use of cannabis and other pain treatments among adults with chronic pain in US states with medical cannabis programs. *JAMA Netw Open*. (2023) 6:e2249797. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.49797
60. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-based products for chronic pain: a systematic review. *Ann Intern Med*. (2022) 175:1143–53. doi: 10.7326/M21-4520
61. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. (2017) 19:23. doi: 10.1007/s11920-017-0775-9
62. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Hauser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain*. (2022) 26:1221–33. doi: 10.1002/ejp.1957
63. McParland AL, Bhatia A, Matelski J, Tian C, Diep C, Clarke H, et al. Evaluating the impact of cannabinoids on sleep health and pain in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med*. (2022) 48:180–90. doi: 10.1136/rapm-2021-103431
64. Ferini-Strambi L. Neuropathic pain and sleep: a review. *Pain Ther*. (2017) 6:19–23. doi: 10.1007/s40122-017-0089-y
65. Kapustin D, Bhatia A, McParland A, Trivedi A, Davidson A, Brull R, et al. Evaluating the impact of gabapentinoids on sleep health in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. (2020) 161:476–90. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001743
66. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. (2019) 9:e23600:e023600. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023600
67. Parsons B, Fujii K, Nozawa K, Yoshiyama T, Ortiz M, Whalen E. The efficacy of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in Japanese subjects with moderate or severe baseline pain. *J Pain Res*. (2019) 12:1061–8. doi: 10.2147/JPR.S181729
68. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. (2019) 86:807–14. doi: 10.3949/ccjm.86a.19005
69. Bakker MH, Hugtenburg JG, Smits MG, van der Horst HE, Slottje P. Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: patient-reported outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. (2023) 32:435–45. doi: 10.1002/pds.5561
70. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Eguale T. Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. (2022) 5:e2212939. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12939
71. Wright SL. Limited utility for benzodiazepines in chronic pain management: a narrative review. *Adv Ther*. (2020) 37:2604–19. doi: 10.1007/s12325-020-01354-6

72. Koffel E, DeRonne B, Hawkins EJ. Co-prescribing of opioids with benzodiazepines and other hypnotics for chronic pain and insomnia: trends and health outcomes. *Pain Med.* (2020) 21:2055–9. doi: 10.1093/pm/pnaa054
73. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA.* (2016) 315:1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464
74. Dahan A, van Lemmen M, Jansen S, Simons P, van der Schrier R. Buprenorphine: a treatment and cause of opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth.* (2022) 128:402–4. doi: 10.1016/j.bja.2021.12.001
75. Oh SN, Myung SK, Jho HJ. Analgesic efficacy of melatonin: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Med.* (2020) 9:1553. doi: 10.3390/jcm9051553
76. Shokri M, Sajedi F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Adjuvant use of melatonin for relieving symptoms of painful diabetic neuropathy: results of a randomized, double-blinded, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* (2021) 77:1649–63. doi: 10.1007/s00228-021-03170-5
77. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* (2018) 70:197–245. doi: 10.1124/pr.117.014381
78. Roehrs T, Withrow D, Koshorek G, Verklor J, Bazan L, Roth T. Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo. *J Clin Sleep Med.* (2020) 16:415–21. doi: 10.5664/jcsm.8220
79. Terpstra JA, van der Vaart R, van Beugen S, van Eersel RA, Gkika I, Erdos D, et al. Guided internet-based cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain: a meta-analytic review. *Internet Interv.* (2022) 30:100587. doi: 10.1016/j.invent.2022.100587
80. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* (2016) 165:125–33. doi: 10.7326/M15-2175
81. Zuo X, Dong Z, Zhang P, Zhang P, Chang G, Xiang Q, et al. Effects of cognitive behavioral therapy on sleep disturbances and quality of life among adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* (2020) 30:1980–8. doi: 10.1016/j.numecd.2020.06.024
82. Law EF, Wan TS, Aaron RV, Dudeney J, Palermo TM. Hybrid cognitive-behavioral therapy intervention for adolescents with co-occurring migraine and insomnia: a single-arm pilot trial. *Headache.* (2018) 58:1060–73. doi: 10.1111/head.13355
83. McCrae CS, Williams J, Roditi D, Anderson R, Mundt JM, Miller MB, et al. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep.* (2019) 42:y234. doi: 10.1093/sleep/zsy234
84. Enomoto K, Adachi T, Fujino H, Kugo M, Tatsumi S, Sasaki J. Comparison of the effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia, cognitive behavioral therapy for pain, and hybrid cognitive behavioral therapy for insomnia and pain in individuals with comorbid insomnia and chronic pain: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* (2022) 66:101693. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101693
85. Bauer BA, Tilburt JC, Sood A, Li GX, Wang SH. Complementary and alternative medicine therapies for chronic pain. *Chin J Integr Med.* (2016) 22:403–11. doi: 10.1007/s11655-016-2258-y
86. Hrehova L, Mezian K. Non-pharmacologic treatment of insomnia in primary care settings. *Int J Clin Pract.* (2021) 75:e14084. doi: 10.1111/ijcp.14084
87. Patel M, Urits I, Kaye AD, Viswanath O. The role of acupuncture in the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* (2020) 34:603–16. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.005
88. Shergis JL, Ni X, Jackson ML, Zhang AL, Guo X, Li Y, et al. A systematic review of acupuncture for sleep quality in people with insomnia. *Complement Ther Med.* (2016) 26:11–20. doi: 10.1016/j.ctim.2016.02.007
89. Valera-Calero JA, Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana MJ, Plaza-Manzano G. Efficacy of dry needling and acupuncture in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:9904. doi: 10.3390/ijerph19169904
90. Liu F, You J, Li Q, Fang T, Chen M, Tang N, et al. Acupuncture for chronic pain-related insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* (2019) 2019:5381028–10. doi: 10.1155/2019/5381028
91. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics.* (2009) 6:703–12. doi: 10.1016/j.nurt.2009.07.009
92. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* (2010) 68:1023–42. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032
93. Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Mol Brain.* (2013) 6:59. doi: 10.1186/1756-6606-6-59
94. 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. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.002
95. Ito H, Tsuneki H, Sasaoka T, Toyooka N, Matsuo M, Yamazaki M. Suvorexant and mirtazapine improve chronic pain-related changes in parameters of sleep and voluntary physical performance in mice with sciatic nerve ligation. *PLoS One.* (2022) 17:e264386:e0264386. doi: 10.1371/journal.pone.0264386
96. Ito H, Takemura Y, Aoki Y, Hattori M, Horikawa H, Yamazaki M. Analysis of the effects of a tricyclic antidepressant on secondary sleep disturbance induced by chronic pain in a preclinical model. *PLoS One.* (2020) 15:e243325:e0243325. doi: 10.1371/journal.pone.0243325
97. Neville V, Nakagawa S, Zidar J, Paul ES, Lagisz M, Bateson M, et al. Pharmacological manipulations of judgement bias: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* (2020) 108:269–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.11.008
98. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Guadagni F, Ferroni P. Dopaminergic symptoms in migraine: a cross-sectional study on 1148 consecutive headache center-based patients. *Cephalalgia.* (2020) 40:1168–76. doi: 10.1177/0333102420929023
99. Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev.* (2013) 17:173–83. doi: 10.1016/j.smrv.2012.03.003
100. Liu YY, Wang TX, Zhou JC, Qu WM, Huang ZL. Dopamine D1 and D2 receptors mediate analgesic and hypnotic effects of l-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model. *Psychopharmacology.* (2019) 236:3169–82. doi: 10.1007/s00213-019-05275-3
101. Li J, Wei Y, Zhou J, Zou H, Ma L, Liu C, et al. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn. *J Neuroinflammation.* (2022) 19:123. doi: 10.1186/s12974-022-02489-9
102. Mehta R, Bhattacharya R, Mallick BN. Sleep and neuroimmunomodulation for maintenance of optimum brain function: role of noradrenaline. *Brain Sci.* (2022) 12:1725. doi: 10.3390/brainsci12121725
103. Hayat H, Regev N, Matosevich N, Sales A, Paredes-Rodriguez E, Krom AJ, et al. Locus coeruleus norepinephrine activity mediates sensory-evoked awakenings from sleep. *Sci Adv.* (2020) 6:eaz4232. doi: 10.1126/sciadv.aaz4232
104. Vincenzi F, Pasquini S, Borea PA, Varani K. Targeting adenosine receptors: a potential pharmacological avenue for acute and chronic pain. *Int J Mol Sci.* (2020) 21:8710. doi: 10.3390/ijms21228710
105. Jagannath A, Varga N, Dallmann R, Rando G, Gosselin P, Ebrahimjee F, et al. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nat Commun.* (2021) 12:2113. doi: 10.1038/s41467-021-22179-z
106. 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 A2A receptors in sleep-pain interactions. *Sleep.* (2017) 40:zsx116. doi: 10.1093/sleep/zsx116
107. Chaudhry SR, Stadlbauer A, Buchfelder M, Kinfe TM. Melatonin moderates the triangle of chronic pain. Sleep architecture and immunometabolic traffic. *Biomedicine.* (2021) 9:984. doi: 10.3390/biomedicines9080984
108. Huang CT, Chiang RP, Chen CL, Tsai YJ. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep.* (2014) 37:1513–23. doi: 10.5665/sleep.4002
109. Liu YY, Yin D, Chen L, Qu WM, Chen CR, Laudon M, et al. Piromelatine exerts antinociceptive effect via melatonin, opioid, and 5HT1A receptors and hypnotic effect via melatonin receptors in a mouse model of neuropathic pain. *Psychopharmacology.* (2014) 231:3973–85. doi: 10.1007/s00213-014-3530-5
110. Wang W, Zhang X, Bai X, Zhang Y, Yuan Z, Tang H, et al. Gamma-aminobutyric acid and glutamate/glutamine levels in the dentate nucleus and periaqueductal gray with episodic and chronic migraine: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Headache Pain.* (2022) 23:83. doi: 10.1186/s10194-022-01452-6
111. Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, Narita M, Furuya M, Yamashita A, et al. Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain.* (2011) 152:1358–72. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.016
112. Woo A, Ratnayake G. Sleep and pain management: a review. *Pain Manag.* (2020) 10:261–73. doi: 10.2217/pmt-2020-0001
113. Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* (2006) 8:227–39. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.2/hpkapfhammer