

Я.И. ЛЕВИН,  
д.м.н., профессор,

М.В. КОВАЛЬЧУК

Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова, Москва

# Депрессия и нарушения сна

*Клиническая картина депрессии складывается из аффективных, моторных, вегетативных и диссомнических расстройств, что вводит проблему нарушений сна в круг наиболее актуальных при этом заболевании.*

**Т**ермин «диссомнические» отражает разнообразие этих нарушений, включающих как инсомнические (недостаточный сон; 85-90%), так и гиперсомнические (избыточная дневная сонливость и увеличение длительности сна; 10-15%) проявления. Разнообразная статистика представленности нарушений цикла сон-бодрствование при депрессии – 83-100%, по-видимому, складывается из различных методических возможностей оценки, так как при объективных полисомнографических исследованиях это всегда 100%.

Облигатность расстройств цикла сон-бодрствование при депрессии базируется на общей нейрхимии:

- **серотонин**, нарушение медиации которого, с одной стороны, играет важнейшую роль в патогенезе депрессии, а с другой – имеет большое значение в организации дельта-сна и в инициации фазы быстрого сна (ФБС);
- другие биогенные амины, в частности **норадреналин** и **дофамин**, дефицитарность которых имеет значение как в развитии депрессии, так и в особенностях организации цикла сон-бодрствование;
- **гамма-аминомасляная кислота** (ГАМК) – медиатор и модулятор, играющий важнейшую роль в организации сна и в патогенезе депрессии;

- **мелатонин**, определяющий как хронобиологию сна, так и хронобиологические расстройства при депрессии;

- **орексин** участвует в контроле цикла сон-бодрствование и в патогенезе депрессии (Meerabux J. et al. Biol. Psych. V. 58, issue 5, 1 September 2005, P. 401-407).

Вот почему мы считаем необходимым подробно остановиться на описании функционального назначения сна и методов его исследования.

Цикл бодрствование-сон представляют собой континуум различных функциональных состояний: сверхактивное, активное и расслабленное бодрствование; дремота, поверхностный медленный сон, глубокий медленный сон, быстрый сон. Это составляет понятие о функциональных состояниях мозга, и одно и то же заболевание может по-разному в них проявляться.

Инструментом для оценки функционального состояния человека является полиграфия, т.е. одновременная регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ).

Сон человека составляют фаза медленного сна (ФМС, сон без сновидений, ортодоксальный сон, 1-4 стадии) и фаза быстрого сна (ФБС, сон со сновидениями, парадоксальный сон, сон с быстрыми движениями глаз).

**1 стадия ФМС** характеризуется снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыханий (ЧД), мышечного тонуса, артериального давления (АД).

**2 стадия ФМС** (стадия «сонных веретен») – с точки зрения вегетативных и ЭМГ показателей развиваются тенденции, описанные для 1-й стадии ФМС; в небольших количествах могут встречаться эпизоды апноэ, длительностью менее 10 с.

**3 и 4 стадии** (общая, 3-я стадия по рекомендациям Американской ассоциации медицины сна (AASM) от 2007 г.) – дельта-сон, дыхание в этих стадиях ритмичное, медленное, АД снижено.

**ФБС** характеризуется «вегетативной бурей» с дыхательной и сердечной аритмией, колебаниями артериального давления, эпизодами апноэ (длительностью менее 10 с), эрекцией пениса и клитора.

Стадии ФМС и ФБС составляют один цикл сна, и таких циклов у здорового человека бывает от 4 до 6 за ночь длительностью от 60 до 100 минут (в среднем около 90 минут). В первой половине ночи в циклах больше представлена ФМС, в циклах второй половины ночи – ФБС.

В ФМС происходит восстановление гомеостаза мозговой ткани, осуществляется оптимизация управления внутренними органами – от обработки экстероцептивной мозг переходит к интероцептивной импульсации.

Функции ФБС – переработка информации и создание программы поведения на будущее, происходит передача наследственной информации, имеющей отношение к организации целостного поведения, в оперативную память.

Нами было показано, что у циклов сна есть также особые функции. Так, I цикл сна является голограммой

(матрицей) всего сна. Голограмма обладает уникальной способностью к эффективному (в том числе восстанавливаемому) хранению информации. Принцип голограммы – когда часть все знает о целом и воспроизводит целое.

Кроме ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ, необходимых для оценки структуры сна, полисомнография может включать значительное число различных показателей, количество которых зависит от целей исследования: АД, ЧСС, кожно-гальванический рефлекс (КГР), сатурация кислорода в крови, выраженность храпа, ороназальный ток воздуха, движения грудной клетки и брюшной стенки, степень и выраженность кровенаполнения пениса, исследование движений в конечностях, актиграфия. Важнейшим методическим приемом является видеомониторинг.

### СОН КАК ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Главным пейсмекером ритмической активности организма являются супрахиазмальные ядра (СХЯ), осуществляющие управление вторичными пейсмекерами (дыхательный, сосудодвигательный центр, гипоталамические секреторные центры). Синхронизация с окружающим миром осуществляется посредством реакции на воздействие фотических (световых) и нефотических времязадателей – воздействий, которые могут изменять характеристики биологических ритмов. Главным путем для первых является ретино-гипоталамический тракт (РГТ), вспомогательным – геникуло-гипоталамический тракт (ГГТ). Нефотические времязадатели (регулярное кормление, повторяющиеся изменения внутренней температуры и поведенческой активности) действуют через прямые и не прямые проекции. Существует также особый времязадатель – социальный.

Выделяют вентролатеральную и дорзомедиальные области СХЯ. Первая является основным коллатором внешних нейрональных потоков и образована, в основном,

клетками, содержащими вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). В центральных отделах СХЯ находятся значительные скопления нейронов, содержащих гастрин-высвобождающий пептид. В дорзомедиальной области находятся вазопрессин-содержащие клетки. Тормозные нейроны, содержащие ГАМК, рассеяны диффузно. Основными медиаторами РГТ являются возбуждающие аминокислоты (глутамат и аспартат), также в его нейронах обнаружены субстанция Р и гипофизарный пептид, активирующий аденилатциклазу. Посредством ГГТ осуществляются и нефотические влияния на СХЯ от холинергических нейронов переднего мозга, серотонинергических ядер шва (медиальной части) и межколенчатой области. Три основных нейромедиатора определяют деятельность ГГТ: нейропептид Y, метэнкефалин и ГАМК. Выделены также афферентные пути СХЯ.

Другим образованием, вовлеченным в регуляцию биологических ритмов человека, является шишковидная железа (эпифиз), вырабатывающая гормон мелатонин. Ритм его секреции носит четко выраженный циркадианный характер и задается СХЯ в зависимости от уровня освещенности. Уровень мелатонина в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в дельта-сне, затем прогрессивно уменьшается к утру. В дневное время секреция мелатонина остается на очень низком уровне.

Применение  $\beta_1$ -адреноблокаторов также ведет к прекращению секреции мелатонина. Относительно эпифизарно-мелатонинового пути регуляции предполагается роль эпифиза как вспомогательного, стабилизирующего работу СХЯ. Тем не менее, роль мелатонина еще окончательно не определена. Многие исследователи продолжают рассматривать мелатонин не как сомногенную, а как хронобиотическую субстанцию.

Одной из наиболее доказательных теорий наступления и протекания сна считается хронобиологиче-

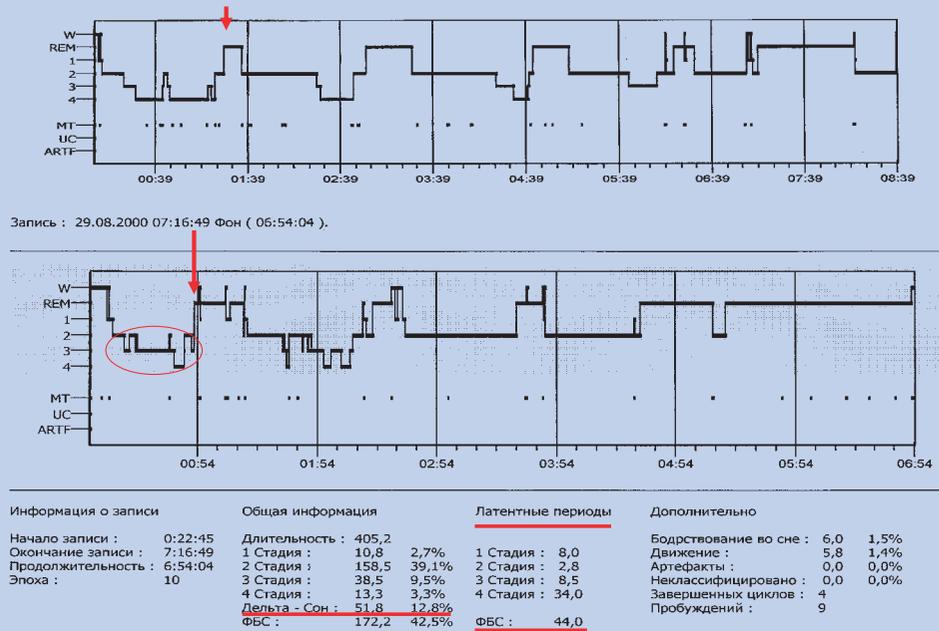
ская модель сна, а именно *теория двух процессов* (Borbely A., 1982). Эта модель рассматривает околосуточные изменения вероятности наступления сна как результат взаимодействия гомеостатического (процесс S, sleep) и хронобиологического (процесс C, circadian) процессов: возможность наступления сна («ворота сна») появляется тогда, когда склонность ко сну становится достаточно высокой (процесс S на подъеме), а уровень мозговой активации демонстрирует закономерное (обычно вечернее) снижение (процесс C на спаде). Если сон в этот период наступает, то начинается постепенное снижение интенсивности действия процесса S: нейтрализация гипнотоксина (на его роль претендуют вазоинтестинальный пептид, дельта-сон индуцирующий пептид, мурамилицистеин, субстанция Р, простагландин D<sub>2</sub>, интерлейкин-1) и нейрональный отдых. Уровень мозговой активации продолжает изменяться по своим хронобиологическим законам и, пройдя точку минимального значения, начинает нарастать. Когда же уровень процесса S достаточно снизится, а уровень мозговой активации достигнет определенных значений, появятся предпосылки для естественного окончания сна. В дальнейшем P. Achermann и A. Borbely (1992) добавили в модель двух процессов объяснение чередования фазы медленного и быстрого сна, модель реципрокного взаимодействия этих двух фаз. Работоспособность теории двух процессов была проверена на моделях нарушений сна у больных с депрессией, где удалось объяснить возникновение нарушений сна и положительный эффект депривации сна при этой патологии.

### НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ ДЕПРЕССИИ

Нарушения сна могут быть как основной (а иногда и единственной) жалобой, маскирующей депрессию, так и одним из многих ее симптомов. Это особенно ярко проявляется на примере так называемой скрытой (маскированной) депрессии, поскольку при этой

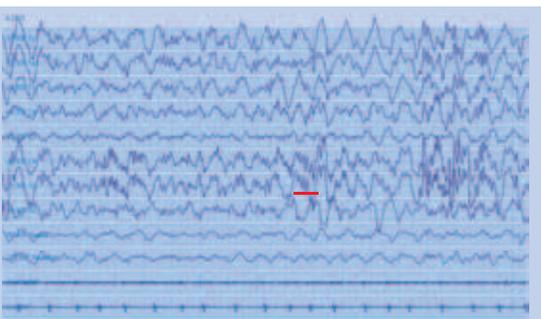


## Гипнограмма здорового человека и больного депрессией



Примечания: W – бодрствование; REM – ФБС; MT – время движения; UC – неклассифицируемые эпохи; ARTF – артефакты; 1, 2, 3, 4 – стадии ФМС. По оси ординат – время регистрации сна. Стрелкой обозначен латентный период первого эпизода ФБС

**Рисунок 1. Гипнограмма здорового человека (вверху) и больного депрессией (внизу)**



Примечание: Красным подчеркнуты альфа-волны на фоне дельта-волн.

**Рисунок 2. Альфа-дельта сон (Moldofsky H., 1976)**

форме патологии расстройства сна могут быть ведущими, а порой и единственными проявлениями заболевания. «Разорванный сон» или раннее утреннее пробуждение наряду со снижением побуждений и уменьшением способности к эмоциональному резонансу могут служить указанием на наличие депрессии и при отсутствии тоскливого настроения.

Жалобы на нарушения сна при депрессии могут быть инсомнического и гиперсомнического харак-

тера. Полисомнограмма больных депрессией характеризуется укорочением латентного периода ФБС (рисунок 1); снижением длительности дельта-сна в I цикле сна; «альфа-дельта» сном (рисунок 2).

Эти изменения чаще выявляются при эндогенной депрессии и сочетаются с увеличением плотности быстрых движений глаз и частыми пробуждениями.

В последние годы в результате масштабного мета-анализа были сформулированы следующие выводы. Депрессия обычно сопровождается рядом нарушений сна в сравнении с контрольными здоровыми субъектами:

- 1) увеличение латентности начала сна;
- 2) увеличение процентной доли ФБС;
- 3) увеличение плотности БДГ;
- 4) ухудшение непрерывности сна;
- 5) уменьшение процентной доли дельта-сна;
- 6) сокращение латентного периода ФБС.

Хотя влияние возраста, пола и

тяжести депрессивного эпизода на нарушения сна еще требует уточнения, отграничение больных депрессией от здоровых лиц на основании показателей сна не представляет больших затруднений. При этом, как было показано в упомянутом мета-анализе, ни одно из установленных нарушений сна не позволяет достоверно дифференцировать депрессию от других психических расстройств, таких как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, тяжелая деменция или пограничное личностное расстройство. Более того, в показателях полисомнографии не удается выявить явных различий между подтипами депрессии (первичная, эндогенная, атипичная и т.д.). Возможно, наиболее убедительные различия касаются дифференциации между психотической и непсихотической депрессией.

В единичных исследованиях предпринимались попытки использовать противоположный подход, т.е. группировать психические расстройства или их подтипы на основании биологических маркеров, однако полученные результаты не подтверждают качественных различий и общих специфичных подтипов, выявлены только количественные различия, подтверждающие концепцию депрессивного спектра.

При психогенных депрессиях в структуре инсомнии преобладают нарушения засыпания с компенсаторным удлинением утреннего сна, уменьшение глубины сна и возрастание двигательной активности, выраженная редукция 4 стадии сна. Возрастает число переходов от стадии к стадии, что свидетельствует о нестабильности в работе церебральных механизмов поддержания стадий сна.

На существенное изменение организации наиболее глубоких стадий ФМС указывает также феномен альфа-дельта сна (см. рисунок 2) – сочетание дельта-волн и высокоамплитудного альфа-ритма, занимающего до 1/5 общего времени сна. При этом глубина сна оказывается большей, чем во 2 стадии. Наруше-

ние закономерного распределения дельта-активности, а также снижение ее амплитуды и интенсивности указывают на взаимосвязь механизмов ФМС и депрессии. Это соответствует гипотезе о том, что синтез и накопление мозгового норадреналина (НА) осуществляется во время ФМС, и при депрессии, характеризующейся дефицитом НА, наблюдается редукция 4 стадии сна.

Полученные в дальнейшем факты показали однако, что нарушения дельта-сна при депрессии более характерны для мужчин и не являются специфическими только для депрессии. При депрессии наблюдаются изменения представленности ФБС (разброс длительности ФБС – от 16,7% до 31, сокращение латентного периода).

Наличие нескольких типов серотонинергических рецепторов (5-НТ<sub>1А-Д</sub>, 5-НТ<sub>2А-С</sub>, 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>), каждый из которых имеет своих агонистов и антагонистов, не говоря уже об их потенциальных взаимодействиях с ГАМК, норадреналином или дофамином (ДА), значительно усложняет схему терапии.

Поскольку психотропные препараты могут улучшать или нарушать засыпание и непрерывность сна, возникает необходимость учитывать инсомнию при разработке и выборе антидепрессантов. Также известно, что антидепрессанты могут провоцировать синдром беспокойных ног или синдром периодических движений конечностей, что приводит к утяжелению инсомнии.

### ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА СОН

**Ингибиторы моноаминоксидазы.** Фенелзин – ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО) – способен почти полностью подавлять ФБС через несколько недель терапии как у здоровых лиц, так и у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). Сходное влияние на сон оказывают и другие ИМАО, такие как ниламид, паргилен и мепаназин. Такое подавление ФБС совпадает с началом антидепрессивного эффекта. В большинстве случаев ИМАО не оказывают особо выраженного влияния на медлен-

новолновой сон, хотя считается, что эти антидепрессанты снижают эффективность сна.

Действие обратимого ИМАО моклобемида в настоящее время не определено.

**Трициклические антидепрессанты (ТЦА).** При использовании ТЦА действие на ФБС является неоднозначным: кломипрамин (в одном исследовании – и амитриптилин) подавляет ФБС незамедлительно после начала приема (при этом влияние ТЦА на ФБС оказывается менее стойким, чем эффект ИМАО, а после отмены ТЦА часто наблюдается феномен отдачи ФБС); три-мипрамин, иприндол и виллоксазин не оказывают значимого влияния на ФБС. Как группа в целом ТЦА повышают количество дельта-сна, за исключением кломипрамина. Применение дезипрамина у пациентов с БДР сопровождалось затруднениями в засыпании.

**Тетрациклические антидепрессанты.** Миансерин и мапротилин способны увеличивать показатели дельта-сна.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).** Флувоксамин подавляет ФБС и увеличивает ЛП у пациентов с БДР, но не оказывает значимого влияния на дельта-сон или дельта-волны по результатам спектрального анализа. Пароксетин сокращает общее время сна и снижает эффективность сна у пациентов с БДР, снижая ФБС и увеличивая ЛП. У пациентов с БДР применение флуоксетина сопровождается увеличением частоты пробуждений, снижением эффективности сна и уменьшением дельта-сна, а также увеличением ЛП и редукцией ФБС. Терапия пациентов с БДР сертралином связана с увеличением латентности сна и сокращением длительности ФБС. Циталопрам стойко подавляет ФБС, что сочетается с феноменом отдачи ФБС после отмены препарата. Тразодон в дозе 100-150 мг/сут. подавляет ФБС и увеличивает дельта-сон, а также улучшает субъективные оценки качества сна. Нефазодон снижает число пробуждений и повышает эффективность сна, а также стабилизирует или даже уве-

личивает время ФБС у здоровых субъектов и пациентов с БДР; при этом отмечалась редукция дельта-сна. СИОЗС могут провоцировать синдром периодических движений конечностей.

**Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.** Венлафаксин увеличивает время бодрствования, 1, 2 и 3 стадии сна у здоровых субъектов. Наблюдается выраженное подавление ФБС и увеличение ее латентного периода.

**Норадренергический и специфичный серотонинергический антидепрессант (НАССА)** миртазапин улучшает сон у здоровых субъектов, сокращает время засыпания и увеличивает глубину сна. Также отмечается увеличение ЛП ФБС и редукция ночных пробуждений. У пациентов с БДР применение миртазапина повышает эффективность сна и увеличивает общее время сна, тогда как влияние на ФБС не выявлено.

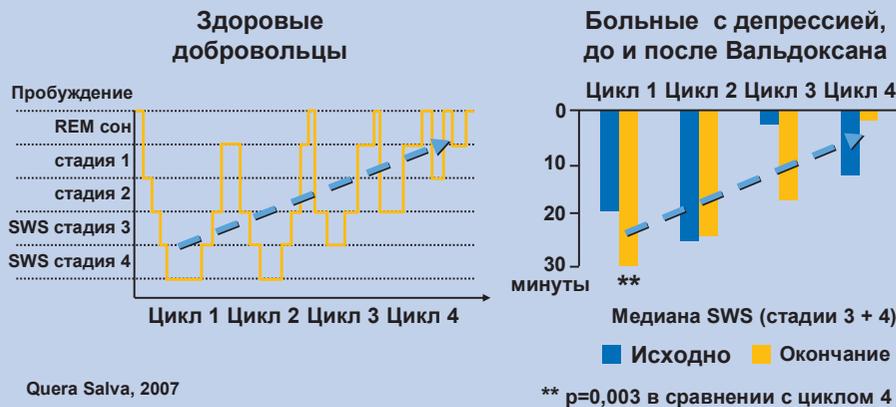
**Другие антидепрессанты.** В исследовании с участием молодых здоровых субъектов не обнаружено признаков влияния тианептина в терапевтических дозах (37,5 мг/сут.) на ЭЭГ параметры сна. Показано, что тианептин подавляет ФБС у здоровых субъектов и пациентов с коморбидностью депрессии и алкоголизма.

**Мелатонинергические антидепрессанты.** Агомелатин (Вальдоксан) является агонистом церебральных мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го подтипов (в первую очередь в СХЯ) и антагонистом 5-НТ<sub>2С</sub> серотониновых рецепторов. Кроме агонизма к мелатониновым рецепторам, Вальдоксан характеризуется специфическим повышением уровней норадреналина и дофамина во фронтальной коре. В сравнительных исследованиях с бензодиазепинами было выявлено отсутствие седативного эффекта.

Вальдоксан не изменял структуру и хронобиологию сна у здоровых испытуемых. У больных БДР было обнаружено достаточно быстрое (на 14-й день приема) нормализующее хронобиологическое воздействие Вальдоксана с преимущественным воздействием



## Вальдоксан регулирует нарушенные ритмы сон-бодрствование



**Рисунок 3. Нормализация циркадианных ритмов в цикле сон-бодрствование**

на дельта-сон (рисунок 3), снижением бодрствования внутри сна, увеличения индекса эффективности сна без влияния на ФБС. Важно подчеркнуть, что быстрее и эффективное улучшение сна не должно затмевать основной антидепрессивный эффект Вальдоксана. Антидепрессивная эффективность Вальдоксана подтверждена во многих международных многоцентровых клинических исследованиях в сравнении как с плацебо, так и с современными антидепрессантами.

Большинство антидепрессантов подавляет ФБС достаточно быстро (ТЦА, СИОЗС, ИОЗСН и НАССА) или примерно через 2 недели (ИМАО) после начала терапии. Однако существует целый ряд исключений (тримипрамин, иприндол, тианептин, виллоксазин, нефазодон). Глубина сна может увеличиваться (агомелатин, тразодон, нефазодон, миртазапин), оставаться без изменений (большинство ИМАО, флувоксамин) или уменьшаться (кломипрамин, дезипрамин, фенелзин, флуоксе-

тин, пароксетин, сертралин, венлафаксин). Эффекты длительного применения антидепрессантов, к сожалению, изучены плохо, хотя обнаружена тенденция к постепенной редукции первоначальных эффектов.

### ДРУГИЕ МОДЕЛИ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА И ДЕПРЕССИИ

На особые взаимоотношения депрессии и нарушений сна указывают такие клинические модели как *сезонные аффективные расстройства* (сезонная депрессия), *фибрилляция паркинсонизма* и *синдром обструктивных апноэ во сне*. С позиции депрессивного радикала они характеризуются ситуацией «депрессия +», причем плюс очень существенный. Во всех этих клинических моделях не описано уменьшения ЛП ФБС и преждевременного раннего пробуждения, хотя депрессия является несомненной, определяемой как клинически, так и при психологическом тестирова-

нии. В терапии этих клинических моделей важное место занимают как фармакологические (антидепрессанты) так и нефармакологические (фототерапия, депривация сна) антидепрессантные методы.

**Сезонные аффективные расстройства** (САР) были впервые описаны и получили свое название в исследованиях Нормана Розенталя и его коллег. Уменьшение длительности фотопериода (длительность светлой части 24-часового суточного цикла) может индуцировать САР у подверженных пациентов. В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что женщины в четыре раза чаще страдают САР, чем мужчины. В соответствие с установленными критериями по крайней мере 6% американцев, живущих на широте Нью-Йорка, регулярно страдают САР; 14% имеют менее тяжелые симптомы и 40% популяции испытывают некоторые колебания самочувствия, не достигающие степени патологического расстройства. Нарушения настроения при САР характеризуются ежегодным возвращением циклических эпизодов дистимии осенью и зимой, чередующихся с эутимией или гипоманией поздней весной и летом. Осенью появляется повышенная чувствительность к холоду, утомляемость, снижение работоспособности и настроения, нарушение сна, предпочтение сладкой пищи, увеличение массы тела. Сон удлиняется в среднем на 1,5 часа по сравнению с летом, беспокоит сонливость утром и днем, плохое качество ночного сна. Ведущим методом лечения этих больных стала фототерапия (лечение ярким белым светом), превышающая по своей эффективности практически многие антидепрессанты.

**Фибромиалгия** – синдром, характеризующийся наличием множественных мышечно-скелетных болевых точек, депрессией и инсомнией. При этом в структуре ночного сна определяется феномен альфа-дельта сна, наряду с которым, по нашим данным, выявляются увеличение времени засыпания, повышенная двигательная активность во сне, снижение представленности глубоких стадий ФМС

**Нарушения цикла сон-бодрствование при депрессии многообразны и включают инсомнию и гиперсомнию. Несомненно, что появление новых антидепрессантов, одновременно эффективных в отношении инсомнии без повышения сонливости в дневное время, позволит существенно улучшить комплаентность пациентов и прогноз депрессии.**

# Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

**Нормализация циркадианных ритмов**

**в основе уникального**

**БЫСТРОГО, МОЩНОГО, СТОЙКОГО**

**эффекта на всех этапах терапии**

У 3 из 4  
пациентов  
ремиссия<sup>3</sup>

У 8 из 10  
пациентов  
стойкая ремиссия  
без рецидива<sup>4</sup>

12-я неделя

24-я неделя

**Инновационный подход  
к лечению депрессии**

6-я неделя

3 из 4 пациентов  
респондеры<sup>2</sup>

1-я неделя

Улучшение качества сна,  
самочувствие и работо-  
способности в дневное  
время<sup>1</sup>



**Состав:** Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг агомелатина. **Показания к применению:** Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. **Описание:** Антидепрессант. Агонист мелатониновых рецепторов (MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>) и антагонист серотониновых 5HT<sub>2c</sub> рецепторов. Не влияет на внеклеточные уровни серотонина. Улучшает процесс засыпания и качество сна с первой недели лечения, не вызывая при этом дневной заторможенности. Не вызывает синдрома отмены, половых дисфункций, а также не влияет на массу тела, сердечно-сосудистую систему. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером.

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08 от 11.02.2008 г.

**Взаимодействие с другими веществами:** Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=332). J Clin Psychiatry. 2007. 2. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). J Clin Psychiatry. 2007. 3. Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). J Clin Psychopharmacol. 2008. 4. Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol. 2007.

Представительство АО «Лаборатории Сервьё» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



www.valdoxan.com

**1 таблетка всегда вечером**

и ФБС. Фототерапия (10 сеансов в утренние часы, интенсивность светового потока 4200 люкс, время экспозиции 30 минут) не только снижает выраженность болевых феноменов, но также и депрессии и расстройств сна. При полисомнографическом исследовании отмечается нормализация структуры сна – увеличение длительности сна, ФБС, активационного индекса движений. При этом ЛП первого эпизода ФБС снижается – до лечения в среднем по группе 108 минут и 77 минут после фототерапии. Выраженность феномена альфа-дельта сна также снижается. Эффективным оказалось также применение мелатонина в дозе 3 мг за 40 минут до укладывания в постель.

**Паркинсонизм.** Депрессия при паркинсонизме выявляется у 80-95% пациентов. Гипокинезия является главной характеристикой моторики как при паркинсонизме, так и при депрессии. Структура сна у больных паркинсонизмом также не имеет черт, характерных для классической депрессии. Однако все антидепрессантные усилия достаточно эффективны при этом заболевании: трициклические антидепрессанты и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина, депривация сна, фототерапия. Французские исследователи выделили дофаминзависимую депрессию, которая оказалась наиболее чувствительной к дофаминиметикам, нежели к другим антидепрессантам. Структура сна в этом случае оказалась подобной таковой у больных паркинсонизмом. Близость паркинсонизма и депрессии (по клинике, нейрохимии и лечебным подходам) позволила нам оценить эту ситуацию следующим образом: «паркинсонизм это депрессия движений, а депрессия это паркинсонизм эмоций» (Левин Я.И., 1991).

**Синдром апноэ во сне.** Выделено 12 основных клинических признаков синдрома апноэ во сне: сильный храп, патологическая двигательная активность во сне, повышенная дневная сонливость, гипнагогические галлюцинации, ночной энурез, утренние головные боли, артериальная гипертензия, сниже-

ние либидо, изменение личности, снижение интеллекта. Однако для того чтобы предположить наличие сонных апноэ, врачу достаточно триада: сильный храп во сне, инсомнические проявления с частыми эпизодами пробуждений, дневная сонливость. При *обструктивных сонных апноэ (СОАС)* сохраняется движение грудной клетки, но нет оро-назального потока воздуха. *Центральные сонные апноэ* характеризуются отсутствием дыхательных движений и оро-назального потока воздуха.

Депрессия у больных с СОАС до лечения выявляется в 28-92%. Через 1 месяц после лечения (СРАР-терапия) – не более чем у 10%. То есть у таких пациентов возникает необходимость дополнительной антидепрессантной терапии. Лидерами являются антидепрессанты группы СИОЗС.

Важное место в терапии депрессий заняла **депривация (лишение) сна (ДС)** – метод тем более эффективный, чем грубее выражены депрессивные расстройства. ДС хорошо помогает в основном при БДР. ДС может быть предиктором реакции на антидепрессанты: реагирующие на ДС немедленным улучшением успешно лечатся кломипрамином, те, состояние которых улучшается на 2-й день, – мапротилином. ДС может быть самостоятельным методом лечения больных с последующим переходом к антидепрессантам.

Таким образом, нарушения цикла сон-бодрствование при депрессии многообразны и включают инсомнию и гиперсомнию.

Высказывается ряд аргументов в поддержку гипотезы о тесной связи дисрегуляции сна с базисными факторами депрессивных расстройств:

1) на высоте депрессивного эпизода практически все пациенты страдают нарушениями сна (инсомнией или гиперсомнией);

2) пациенты с хронической инсомнией в качестве моносимптома характеризуются повышенным риском манифестации или рецидива депрессии;

3) в основной массе фармакологические препараты, эффективные при депрессии, оказывают влияние

на сон, обычно корректируя исходные нарушения сна у пациентов;

4) депривация сна является эффективным методом терапии, который обеспечивает облегчение симптомов депрессии в 50% случаев, хотя этот эффект оказывается кратковременным.

Чем «чище» депрессия, тем более вероятно выявление достаточно характерных изменений в структуре ночного сна, чем больший «плюс» добавляется к депрессивному радикалу (в виде двигательных или болевых расстройств), тем неспецифичней выглядят нарушения сна. В этом плане представляют интерес некоторые нефармакологические методики, действующие на депрессивный радикал – депривация сна и фототерапия.

Депрессия и расстройства сна – это дорога с двухсторонним движением:

- расстройства сна облигатны для депрессии;
- плохой сон может способствовать развитию депрессии;
- плохой сон может ухудшать течение депрессии и ее клиническую картину;
- хороший сон оказывает позитивное влияние на течение и клинические проявления депрессии.

Несмотря на высокую вероятность того, что сон и лежащие в его основе нейрофизиологические и нейрохимические механизмы тесно связаны с механизмами развития депрессии, эти расстройства, по всей видимости, не идентичны, и мы не можем утверждать, что для успешного лечения депрессии обязательно требуется коррекция нарушений сна. Вместе с тем сон не может рассматриваться как просто сопутствующий феномен – этому противоречит столь частая сопряженность депрессии с нарушениями сна, изменениями структуры сна и модификации параметров сна на фоне терапии антидепрессантами.

Несомненно, что появление новых антидепрессантов, одновременно эффективных в отношении инсомнии без повышения сонливости в дневное время, позволит существенно улучшить комплаентность пациентов и прогноз депрессии. 