



Психиатрическая
клиническая
больница № 1
им. Н.А. Алексеева,
Москва

Нарушения сна в структуре депрессий: клинические, полисомнографические и хронобиологические аспекты

И.В. Пудиков

Адрес для переписки: Игорь Валерьевич Пудиков, pudys@yandex.ru

Нарушения сна и депрессия, будучи коморбидными формами психической патологии, часто сопутствуют друг другу. В статье рассматриваются аспекты эпидемиологии фазнопротекающих депрессивных расстройств, в структуре которых отмечаются нарушения сна, и особенности их клинических проявлений. Обсуждается вопрос нейрофизиологических маркеров депрессии по данным полисомнографии. Приводятся материалы исследований применения мелатонинергических препаратов в терапии пациентов с депрессивными расстройствами и нарушениями сна.

Ключевые слова: сон, депрессия, хронобиология, полисомнография, фотопериод, нарушения сна, инсомния, антидепрессанты, агомелатин

Изучение нарушений сна в структуре депрессии не только позволяет исследовать фундаментальные биологические механизмы развития этих состояний, но и является актуальным для своевременной и эффективной диагностики и терапии аффективных расстройств [1].

По данным R. Emsley, от 30 до 96% пациентов с различными видами депрессий отмечают нарушения сна [2]. А.О. Асанов считает, что нарушения сна при депрессии встречаются в 100% случаев [3]. Сон является важным показателем хронобиологической структуры депрессии [4, 5]. В то же время нарушения сна зачастую предваряют и/или провоцируют развитие соб-

ственно аффективных расстройств, других форм неврологической, эндокринной патологии, нарушений метаболизма.

Отдельные депрессивные эквиваленты (повышенная усталость, снижение жизненного тонуса, активности, нарушение аппетита, сна) могут развиваться в условиях большого города, когда естественный ритм чередования светлого и темного времени суток нарушается «световым загрязнением» [6]. Однако наиболее распространены аффективные нарушения, связанные с сезонными изменениями фотопериода (соотношения светлого и темного времени суток). Ежедневные изменения фотопериода считаются основным фактором,

вызывающим ассоциированные расстройства сна и настроения [7]. Сезонность в определенной степени свойственна и эндогенным расстройствам настроения [8]. Генетические исследования выявили ряд локусов, ответственных за повышенную чувствительность к изменениям фотопериода [9]. Регулярное чередование сна и бодрствования образует основной ритм человеческой жизни, подчиненный циркадианной периодичности [4]. Структуры, регулирующие циркадианные ритмы и цикл «сон – бодрствование», интегрированы и морфологически, и функционально [1]. R. Emsley указывает, что «нарушения сна не только являются типичным сопутствующим расстройством при депрессивном настроении», но и «имеют прогностическое значение и влияют на исход; различные манипуляции со сном могут способствовать облегчению или обострению симптомов депрессии в определенных подгруппах пациентов; большинство антидепрессантов вызывает значительные изменения полисомнографических, субъективных и объективных показателей сна» [2].

J. Anderson и соавт. (1994) отметили важное значение нарушений сна при рекуррентных депрессиях [10]. Роль диссомнических феноменов



в ранней диагностике депрессии, дифференциации и уточнении ее места в структуре соматических страданий, определении глубины и стабильности лечебного эффекта и становлении ремиссии сложно переоценить [11]. Природа расстройств сна в инициальном периоде развития депрессии значимо влияет на выбор метода терапии и конкретной схемы лечения, позволяет установить вероятность развития связанных с терапией побочных эффектов [2]. Другие авторы также отмечают значение диссомнических проявлений для оценки структуры, глубины, степени тяжести, динамики депрессивного синдрома [12]. Без учета нарушений сна невозможна и эффективная терапия депрессий [5, 13].

Эпидемиология и коморбидность нарушений сна при депрессии

По данным литературы, нарушения сна при депрессии отмечаются в 60–97% случаев [13, 14], по мнению А.О. Асанова – почти у всех пациентов с депрессией [3].

В исследовании Национального института психического здоровья США из 7954 человек у 10,2% отмечалась инсомния и у 3,2% гиперсомния при первом собеседовании. У 40% пациентов с бессонницей и 46,5% с гиперсомнией наблюдались психические расстройства (и только у 16,4% из тех, кто не предъявлял жалобы на сон). Риск развития повторного эпизода большой депрессии был значительно выше у тех, кто страдал бессонницей в течение года, по сравнению с пациентами без инсомнии (отношение шансов 39,8) [15].

Нарушения сна в виде инсомнии N. Breslau и соавт. (1996) наблюдали у 24,6% взрослых людей (26,7% женщин и 21,4% мужчин), гиперсомнии – у 16,3% (17,3% женщин и 14,7% мужчин). Частота нарушений сна существенно не зависела от семейного положения, образования, расы или возраста. При повторном опросе 979 человек через 3,5 года изолированная бессонница была обнаружена в 16,6% случаев, изолированная гиперсомния – в 8,2% [16]. По данным G. Livingston и соавт.

(1993), из всех респондентов с расстройством сна депрессивные нарушения отмечались у 35,7% в 1988 г. и у 30,1% в 1990 г. (рис. 1) [17].

Нарушения сна признаны значимым предиктором текущей депрессии. Регрессивный анализ, включающий демографические и переменные факторы (пол, психическое состояние, социальные условия и использование медицинских и социальных услуг), выявил значимую связь депрессии и нарушений сна [17]. Из 555 человек, обследованных в г. Норфолк (США) в 1998–2006 гг., у 26 (4,7%) в последующие четыре года развилась депрессия [18].

В исследовании J. Anderson и соавт. (1994) из 293 пациентов с сезонной депрессией жалобы на повышенную сонливость в зимнее время предъявили 80% опрошенных, на бессонницу – только 10%, а на сонливость и бессонницу – 5%. У пациентов с сезонной депрессией осенью и зимой время сна увеличилось в среднем на 2,7 часа в день по сравнению с весной и летом [10]. F. Jacobsen и соавт. (1987) наблюдали нарушения сна при этом расстройстве в 82% случаев [19], другие авторы – в 72–77% [20].

Нарушения сна в структуре симптомокомплекса депрессии

Феноменология расстройств сна – это наиболее чувствительная зона депрессивного синдрома, независимо от его клинических особенностей. Среди симптомов депрессии большинство специалистов отмечают раннее утреннее пробуждение, чувство неудовлетворенности сном, недостаток или избыток сна [21, 22]. Считается, что эндогенные депрессии отличает раннее пробуждение [23]. Для депрессивных расстройств с четкой сезонностью, наоборот, свойственны увеличение длительности сна и дневная сонливость [21, 24, 25]. При этом увеличение продолжительности сна в осенне-зимний период характерно для всей популяции: из 1570 человек, опрошенных случайным образом, почти половина отметили, что зимой они спят в день в среднем на два часа больше, чем летом [10].

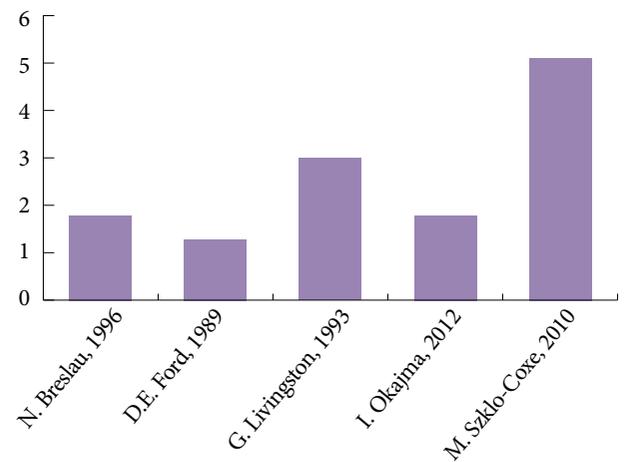


Рис. 1. Риск возникновения депрессии у пациентов с инсомнией по данным литературы

Позднее и трудное пробуждение считается клиническим симптомом задержки фазы циркадианного ритма [7, 26]. Значительное место в жалобах больных занимают расстройства ночного сна, связанные с нарушением засыпания и ночными пробуждениями, что часто сопровождается повышенной сонливостью в течение всего дня [13].

Обилие диссомнических проявлений у пациентов при сезонных депрессиях отмечено в работе И.В. Пудикова (2013): жалобы на нарушения сна (86,8% пациентов), дневную сонливость (58,5%), увеличение времени сна (47,2%), раннее засыпание (22,6%), поздний отход ко сну (50,9%), позднее пробуждение (71,7%), ночные пробуждения (96,2%), долгое пробуждение (71,7%) [23]. Субъективно оцениваемые нарушения сна соответствуют объективно диагностируемым нарушениям как в состоянии депрессии [22], так и в период ремиссии [27]. При этом установлено, что усугубление имеющихся (в ремиссии) субъективно переживаемых нарушений сна предвещает развитие аффективной фазы [22].

Нейрофизиологические исследования сна при депрессии

Современные нейрофизиологические методы исследования, в частности компьютерная полисомнография, позволяя «заглянуть внутрь» спящего мозга, существенным образом расширили пред-



ставления о механизмах депрессии [12]. Характерные электроэнцефалографические изменения при рекуррентных аффективных расстройствах были выявлены достаточно давно [28]. В работе R. Armitage (1996) было показано, что гомеостатическая и ритмическая составляющие сна при депрессии существенно нарушены [21].

Один из наиболее характерных полисомнографических признаков депрессии – уменьшение интервала между засыпанием и первым эпизодом быстрых движений глаз (латентность фазы быстрого сна) обнаружили D. Kupfer и F. Foster в 1972 г., хотя подобное предположение высказывалось и ранее. Эти же авторы установили отсутствие укорочения фазы быстрого сна в состоянии ремиссии [28].

В последующем D. Kupfer детально исследовал обнаруженное нейрофизиологическое явление, опубликовав серию статей [29]. Различные исследовательские коллективы получили сходные данные [13, 27, 30]. Однако до недавнего времени трудоемкость полисомнографических исследований ограничивала широкое применение нейрофизиологии в повседневной практике. Миниатюризация и повсеместное распространение медицинских полисомнографов обусловили внедрение критериев полисомнографической диагностики в зарубежной психиатрии (табл. 1) [10, 12, 19, 25, 31].

Идеи D. Kupfer получили широкое распространение среди иностранных специалистов [5, 21, 30, 32]. Изменения фазы быстрого сна опосредованы норадренергической, серотонинергической и холинергической системами и нахо-

дятся под сильным генетическим контролем. Фаза быстрого сна играет решающую роль в созревании мозга и подавляется в онтогенезе. Недостаток этого ингибирования может стать предпосылкой развития депрессии [30].

D. Kupfer и соавт. (1978) предложили использовать полисомнографические критерии для дифференциальной диагностики глубины и природы депрессивного расстройства [29]. Некоторые авторы более осторожны в оценке значимости полисомнографических признаков как высоковероятных критериев депрессии [12]. Однако исследования, выполненные в соответствии с принципами доказательной медицины, скорее подтверждают представление D. Kupfer [21]. Так, сравнивая подгруппы пациентов с первичной и вторичной депрессией, исследователи обнаружили статистически значимые различия по следующим полисомнографическим показателям: общее время бодрствования, доля и латентность фазы быстрого сна, плотность быстрых движений глаз [29]. По мнению R. Armitage, полисомнографическая картина сна отражает клинические особенности депрессии [21]. Группа исследователей из университета Рочестера и Питтсбургской институтской клиники обнаружили, что расстройства сна предвещают развитие депрессивного эпизода [22]. Согласно некоторым сообщениям, у пациентов с депрессиями увеличено число спонтанных активаций из фазы быстрого сна, что приводит к нарушению непрерывности, монолитности сна и его фрагментации [5]. Существенные различия в полисомнографических показателях при манифестации депрессии и в состо-

янии ремиссии обнаружила исследовательская группа Питтсбургской медицинской школы [33].

Наглядно представить изменения структуры ночного сна позволяет визуальный анализ полисомнограмм здорового человека и пациента с сезонной депрессией, приведенных на рис. 2. Для «нормальной» полисомнограммы характерны такие признаки, как:

- четкая циклическая структура сна (регулярное чередование фазы медленного и быстрого сна);
- доля третьей и четвертой стадий фазы медленного сна (дельта-сон) составляет 15–20%;
- незначительное число и длительность активаций;
- дельта-сон предшествует фазе быстрого сна.

Можно выделить следующие особенности полисомнограммы пациента с сезонной депрессией:

- нарушение циклической структуры сна (отсутствие регулярного чередования фаз);
- перераспределение дельта-сна (третьей и четвертой стадий фазы медленного сна) в первые два цикла сна;
- частые и длительные активации (пробуждения);
- эпизод фазы быстрого сна появляется раньше дельта-сна.

Изменение архитектуры ночного сна (так традиционно обозначаются количественные и качественные полисомнографические изменения во время сна) при депрессии складывается из изменений фаз медленного и быстрого сна [25]. У женщин с депрессией на полисомнограмме наблюдалась низкая временная когерентность электрических сигналов мозга. Аффективные компоненты депрессии (меланхолия) достоверно

Таблица 1. Характеристики полисомнограммы пациентов с умеренной и тяжелой депрессией

Показатель	Умеренная депрессия (n = 19)	Выраженная депрессия (n = 16)	t-критерий
Общее время сна, мин	392,3 ± 13,5	364,6 ± 16	1,33
Время засыпания, мин	43,9 ± 10,1	30,6 ± 7,7	1,54
Общее время пробуждений, мин	24,0 ± 6,9	31,5 ± 6,9	-0,75
Продолжительность дельта-сна, мин	21,9 ± 5,3	16,6 ± 3,3	0,82
Общее время фазы быстрого сна, мин	85,9 ± 5,8	81,5 ± 5,6	0,55
Латентность первого эпизода фазы быстрого сна, мин	50,4 ± 3,3	18,3 ± 3,4	-6,71*

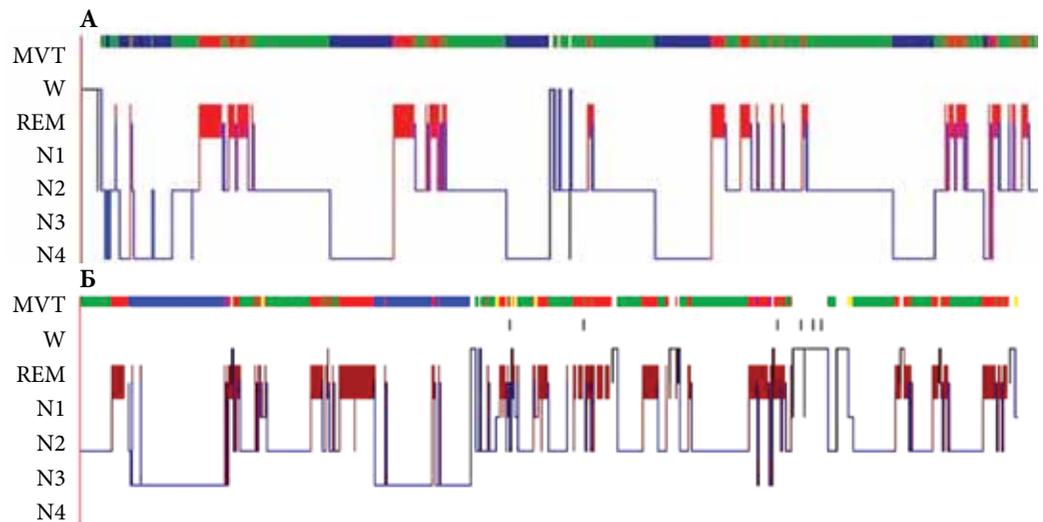
* p ≤ 0,001.



коррелировали с низкой медленно-волновой активностью у мужчин с депрессией, но не у женщин [21]. Наиболее широко полисомнографические исследования ночного сна проводились у пациентов с сезонной депрессией. При этом регистрировались изменение общего времени сна, увеличение продолжительности засыпания, длительности и числа ночных пробуждений. Некоторые авторы предлагают рассматривать эти показатели в качестве диагностических полисомнографических маркеров [34]. Однако, например, N. Rosenthal и соавт. (1989) изменений латентного времени и плотности быстрых движений глаз не наблюдали [26].

По некоторым данным, характеристики фазы быстрого сна у пациентов с сезонными депрессиями существенно отличаются от таковых при аффективных нарушениях иной этиологии. И.В. Пудиков, проведя полисомнографическое исследование шести пациентам с сезонной депрессией, отметил другой полисомнографический феномен: первый эпизод фазы быстрого сна появлялся у трех пациентов до первого эпизода дельта-сна (третья и четвертая стадии), тогда как у здоровых людей эпизод дельта-сна предшествует фазе быстрого сна [23].

Полисомнография пациентов с сезонными депрессиями в период зимнего ухудшения состояния показала статистически значимые отличия по сравнению со сном в летний период, и через девять и более дней светолечения у этих же пациентов, а также здоровых лиц. Для зимнего периода были характерны такие нарушения, как снижение эффективности сна, уменьшение представленности дельта-сна, увеличе-



Примечание. MVT – быстрые движения глаз, REM – фаза быстрого сна, W – бодрствование, N 1, 2, 3 – соответствующие стадии медленного сна.

Рис. 2. Сравнение полисомнограмм: А – полисомнограмма здорового человека; Б – полисомнограмма пациента с сезонной депрессией, манифестация расстройства (собственные данные)

ние плотности быстрых движений глаз при неизменной латентности фазы быстрого сна [10].

В отличие от D. Kupfer его последователи из Питтсбургской медицинской школы связывали регуляцию аффективного фона с уровнем дельта-активности спящего мозга [33]. Больше количество дельта-активности, по их мнению, может быть необходимо для устойчивого клинического выздоровления, в то время как снижение этого показателя обусловлено рецидивом депрессии после лечения [33]. Высказывалось также предположение о том, что сокращение латентности фазы быстрого сна вызвано уменьшением дельта-активности [21].

Различия в полисомнографических показателях в ремиссии и при обострении симптоматики включают изменения непрерывности сна, про-

должительности быстрого сна и дельта-активности. Восстановление аффективного фона сопровождалось вполне ожидаемым удлинением задержки первого эпизода фазы быстрого сна и увеличением латентности сна [33]. Данные о полисомнографических показателях при экзacerbации расстройства и в состоянии ремиссии представлены в табл. 2 [11].

В ходе пионерского исследования N. Rosenthal и соавт. (1984) провели полисомнографию восьми пациентам в моменты манифестации депрессии и ремиссии [35]. В зимнее время они отмечали у пациентов удлинение времени сна на 17% и времени ожидания сна на 23%, уменьшение времени глубокого (дельта) сна в среднем на 43% по сравнению с таковыми показателями летом. Показатели полисомнограммы одной пациентки, у кото-

Таблица 2. Значения полисомнографических показателей при манифестации депрессии и в состоянии ремиссии

Показатель	Депрессивный эпизод		Ремиссия	
	рекуррентный	не рекуррентный	рекуррентный	не рекуррентный
Латентность сна, мин	13,0 ± 10,1	18,8 ± 11,4	21,9 ± 21,4	18,5 ± 11,8
Первая стадия, %	4,9 ± 3,4	3,7 ± 3,4	4,5 ± 1,9	3,8 ± 2,9
Третья и четвертая стадии, %	6,8 ± 7,3	10,2 ± 6,9	6,7 ± 7,9	10,0 ± 7,1
Фаза быстрого сна, %	28,0 ± 5,5	26,8 ± 5,5	25,8 ± 3,8	26,2 ± 4,7
Латентность эпизода быстрых движений глаз, мин	61,4 ± 14,6	64,7 ± 24,0	53,8 ± 15,1	72,6 ± 29,3



рой текущей зимой не развилась депрессия, тем не менее соответствовали средним по группе. Тенденция к более частым ночным пробуждениям зимой не имела статистически значимый характер [35]. Как показало более позднее исследование Т. Wehr (1992), у здоровых испытуемых на фоне искусственных световых режимов, имитирующих длинный и короткий день, спонтанные пробуждения происходили во время фазы быстрого сна чаще, чем ожидалось [7]. А.А. Putilov и соавт. (1994), обследовав 1644 взрослых человек с сезонными изменениями настроения на Аляске, Чукотке, в Якутии, обнаружили многочисленные расстройства цикла «сон – бодрствование», среди которых преобладали:

- 1) трудность утреннего пробуждения;
- 2) малая переносимость ночного бодрствования;
- 3) более низкое качество ночного сна [14].

Швейцарские ученые под руководством А. Wirz-Justice (2005) обнаружили изменения в структуре ночного сна у пациентки с сезонно возникающей депрессией, выражающиеся в уменьшении общего времени сна и общего времени парадоксального сна, увеличении времени латентности сна (затрудненное засыпание) и длительности ночных пробуждений. Глубокий (дельта) сон существенно не изменился [5].

Предполагают, что важнейшая нейрофизиологическая функция – обеспечение непрерывности ночного сна, представляющего гетерогенный процесс, управляемый и поддерживаемый множеством мозговых структур [1], реализуется сопряжением «модулей сна» (циклов фаз медленного и быстрого сна) [7].

Были смоделированы изменения непрерывности сна на здоровых испытуемых, помещенных в условия искусственного фотопериода, имитирующего длинную зимнюю ночь, при этом возрастала и плотность быстрых движений глаз [7]. Подобные феномены скорее являются нейрофизиологическими маркерами десинхронизации, чем признаками самого заболевания. При

нарастании изменений фотопериода было отмечено дальнейшее развитие этой тенденции, выражающееся в возникновении двухфазного сна. Один из характерных симптомов нарушения функции сна у пациентов с сезонной депрессией – распад периода сна на две фазы описал и проанализировал с позиций концепции циркадианной регуляции Т. Wehr (1992) [7].

Таким образом, согласно данным литературы, изменения архитектуры ночного сна у пациентов в депрессивном состоянии включают:

- нарушение циклической структуры сна, отсутствие регулярного чередования его фаз и стадий;
- концентрацию дельта-активности (третьей и четвертой стадий фазы медленного сна) в первом цикле сна и уменьшение ее в последующих циклах;
- частые и длительные активации;
- эпизод фазы быстрого сна появляется ранее дельта-сна.

В многочисленных полисомнографических исследованиях отмечено, что в ходе светолечения пациентов нормальная последовательность фаз сна восстанавливается, увеличивается латентность эпизода быстрых движений глаз фазы быстрого сна, уменьшается количество электроэнцефалографических активаций [21, 36].

Оказалось, что вечерний свет комплексно воздействует на циркадианную фазу: изменяются распределение медленноволновой активности (дельта-сна) в циклах сна, длительность и плотность быстрых движений глаз. По другим данным, яркий вечерний свет вызывает задержку фазы быстрого сна и удлиняет фазу медленного сна, усиливает спектральную мощность низких частот электроэнцефалографии в диапазоне дельта- (0,75–8 Гц) и сигма- (12–14 Гц) активности в течение первого часа сна и до конца второго цикла сна. Предполагается, что полисомнографические феномены, вызванные воздействием искусственного света, могут быть обусловлены повышением базальной температуры тела или подавлением мелатонина [36].

Лечение

Из нелекарственных методов лечения депрессии патогенетически наиболее обоснованно применение фототерапии. Наилучшие результаты получены при фототерапии сезонных депрессий [26]. Однако при глубоких депрессиях терапевтический потенциал светолечения бывает недостаточен. Кроме того, фототерапия, как и антидепрессанты, не свободна от побочных эффектов [26]. Вечерний прием мелатонина и фототерапия приводят к изменениям полисомнографических показателей [21, 37].

Большинство антидепрессантов подавляет быстрый сон, и было высказано предположение, что ослабление симптомов депрессии связано именно с медикаментозным подавлением этой фазы сна [32]. Однако не всем антидепрессантам свойствен подобный эффект [21, 32]. К тому же антидепрессивное действие не ограничивается подавлением фазы быстрого сна, определенную роль играют изменения в консолидации и архитектуре сна. В настоящее время многие исследователи, учитывая хронобиологическую структуру депрессивных расстройств, не исключают участие мелатонинергической трансмиссии в антидепрессивном эффекте как физиотерапевтических методик, так и лекарственной терапии [6, 36, 37]. В связи с этим внимание специалистов привлекают препараты, оказывающие влияние на мелатониновые рецепторы [38, 39].

Определенные перспективы с учетом хронобиологической структуры депрессии специалисты связывают с агонистами рецепторов мелатонина первого и второго типа [39–41]. Наиболее широко используется типичный представитель этой группы – агомелатин, антидепрессивное действие которого объясняют синергизмом влияния на мелатониновые и серотониновые рецепторы [42]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость в открытом исследовании с участием 37 пациентов с сезонной депрессией: на протяжении всего исследования только однажды отмечались побочные эффекты в виде легкой

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый MT_1/MT_2 агонист и $5-HT_{2C}$ антагонист

Улучшение сегодня,^{1,2}
выздоровление завтра³

12-я неделя

24-я неделя

6-я неделя

1-я неделя

Лечение большого депрессивного расстройства

Состав: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показание к применению:** Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. **Способ применения и дозы*:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться, по крайней мере, в течение 6 месяцев. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флуоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** Сообщалось о случаях поражения печени (исключая печеночную недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху) у пациентов, принимавших Вальдоксан®. Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имевшимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени. **До начала терапии:** Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки печени. **В период лечения:** Пациенты с печеночной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. **Биполярные расстройства/мания/гипомания:** Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата. **Суицид/суицидальное поведение:** В период лечения пациенты, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. **Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2:** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Не рекомендовано:** алкоголь. **Беременность*:** назначение не рекомендовано. **Период кормления грудью*:** если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. **Побочное действие*:** Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, полнота, боль в спине, утомляемость, тревога. **Нечасто:** парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, агитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. **Редко:** гепатит, повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, зрительная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Неуточненная часть:** суицидальные мысли или суицидальное поведение. **Предостережение*:** Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 , и антагонист серотониновых $5-HT_{2C}$ -рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вневещного серотонина. **Форма выпуска*:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08

соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов (верхней границы нормы). **Периодичность проведения функциональных печеночных проб:** Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. **В процессе лечения:** Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обезвоженный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. **Пациенты пожилого возраста:** при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. **Пациенты с почечной недостаточностью:** следует соблюдать осторожность. **Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2:** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Не рекомендовано:** алкоголь. **Беременность*:** назначение не рекомендовано. **Период кормления грудью*:** если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. **Побочное действие*:** Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, полнота, боль в спине, утомляемость, тревога. **Нечасто:** парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, агитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. **Редко:** гепатит, повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, зрительная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Неуточненная часть:** суицидальные мысли или суицидальное поведение. **Предостережение*:** Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 , и антагонист серотониновых $5-HT_{2C}$ -рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию вневещного серотонина. **Форма выпуска*:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

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

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):616-626. – Сталь СМ, Фава М, Триведи МХ, Капуто А, Шах А, Пост А. Агомелатин в лечении большого депрессивного расстройства: 8-недельное мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Ж. Клин. Психиатрия*. 2010;71(5):616-626. 2. Martinotti G, Sepede G, Di Nicola M, et al. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):487-491. – Мартинотти Г, Сепеде Г, Ди Никола М, и др. Агомелатин в сравнении с Венлафаксином в лечении анедонии в рамках большого депрессивного расстройства: Пилотное исследование. *Ж. Клин. Психиатрия*. 2012;32(4):487-491. 3. Demitriades K, Cornible E, Habi A, Guira-Saba MA, Picani-Biancho F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, lofepramine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 [Epub ahead of print]. – Демитриадес К, Корниль Е, Хаби А, Гуира-Сабя М А, Пикани-Бланш Ф, Каспер С. Объединенный анализ шестимесячной сравнительной эффективности и переносимости в четырех рандомизированных клинических исследованиях агомелатина в сравнении с эсциталопрамом, лопрепрамином и сертралином. *CNS Spectr*. 2013;18: 165-170.

реклама



1 таблетка всегда вечером



усталости. Прием препарата в течение 14 недель (25 мг/сут в вечернее время) привел к прогрессивному и статистически значимому снижению показателей по шкале депрессии Гамильтона (у 75,7% пациентов отмечено снижение на 50% от исходного значения) и шкале общего клинического впечатления (CGI-S) [43].

М. Lopes и соавт. (2007), выявив увеличение числа электроэнцефалографических пробуждений в фазе медленного сна, посчитали это нарушением гомеостатической функции сна у депрессивных пациентов. Авторы отметили также нарушение нормального развития фазы гиперполяризации в центральных отведениях электроэнцефалографии. Нормализацию показателей они связали с приемом агомелатина [44]. Антидепрессивная эффек-

тивность агомелатина наблюдается в течение длительного времени. После десяти месяцев приема препарата ремиссия сохранялась у 59,4% пациентов [42].

В ходе двухмесячного рандомизированного двойного слепого исследования 252 пациента, чье состояние соответствовало критериям большого депрессивного расстройства, принимали агомелатин в дозе 25 мг/сут в амбулаторных условиях. В результате у 71,7% пациентов общий балл снизился более чем на 50% по сравнению с исходным. Авторы также отметили хорошую переносимость агомелатина [45].

В другом исследовании после 42 дней лечения средний балл по шкале депрессии Гамильтона снизился до 9,2. Эффективность сна выросла на 4%, а пробуждения после наступления сна сократи-

лись с 42 до 19 минут. Фаза медленного сна (третья и четвертая стадия) увеличилась на 16 минут и на 4% от общего времени сна. Положительное влияние терапии на качество сна пациенты начали ощущать после недели терапии. Авторы пришли к выводу, что агомелатин в дозе 25 мг на ночь улучшает непрерывность и качество сна у пациентов с депрессией [31].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время данные как полисомнографических, так и клинических исследований демонстрируют, что своевременная диагностика и адекватная терапия нарушений сна, как в структуре депрессий, так и в форме депрессивных эквивалентов, позволит не только повысить качество жизни пациентов в болезни, но и зачастую предотвратить само ее развитие. *

Литература

1. *McCarley R.W.* Sleep and depression: common neurobiological control mechanisms // *Am. J. Psychiatry.* 1982. Vol. 139. № 5. P. 565–570.
2. *Emsley R.* Влияние расстройств сна на течение депрессии // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2007. Т. 9. № 4. С. 71–74.
3. *Асанов А.О.* Нарушения сна при различных типах депрессий: типология, клиника, терапия: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. *Арушанян Э.Б., Чудновский В.С.* Депрессия и нарушения суточного ритма // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1988. Т. 88. № 4. С. 126–131.
5. *Wirz-Justice A.* Chronobiological strategies for unmet needs in the treatment of depression // *Medicographia.* 2005. Vol. 27. № 3. P. 223–227.
6. *Zeitler J.M., Dijk D.J., Kronauer R. et al.* Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression // *J. Physiol.* 2000. Vol. 526. Pt. 3. P. 695–702.
7. *Wehr T.A.* In short photoperiods, human sleep is biphasic // *J. Sleep Res.* 1992. Vol. 1. № 2. P. 103–107.
8. *Хананашивили М.М.* Особенности течения эндогенных заболеваний, протекающих с сезонными депрессиями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000. Т. 100. № 7. С. 18–22.
9. *Madden P.A., Heath A.C., Rosenthal N.E., Martin N.G.* Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996. Vol. 53. № 1. P. 47–55.
10. *Anderson J.L., Rosen L.N., Mendelson W.B. et al.* Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons // *J. Psychosom. Res.* 1994. Vol. 38. № 4. P. 323–337.
11. *Feinberg M., Gillin J.C., Carroll B.J. et al.* EEG studies of sleep in the diagnosis of depression // *Biol. Psychiatry.* 1982. Vol. 17. № 3. P. 305–316.
12. *Mendlewicz J., Kerkhofs M.* Sleep electroencephalography in depressive illness. A collaborative study by the World Health Organization // *Br. J. Psychiatry.* 1991. Vol. 159. P. 505–509.
13. *Мосолов С.Н.* Хронобиологический подход к терапии аффективных расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2007. Экстравыпуск. С. 6–8.
14. *Putilov A.A., Booker J.M., Danilenko K.V., Zolotarev D.Yu.* The relation of sleep-wake patterns to seasonal depressive behavior // *Arct. Med. Res.* 1994. Vol. 53. № 3. P. 130–136.
15. *Ford D.E., Kamerow D.B.* Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // *JAMA.* 1989. Vol. 262. № 11. P. 1479–1485.
16. *Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P.* Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiology study of young adults // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 39. № 6. P. 411–418.
17. *Livingston G., Blizzard B., Mann A.* Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London // *Br. J. Gen. Pract.* 1993. Vol. 43. № 376. P. 445–448.
18. *Szkló-Coxe M., Young T., Peppard P.E. et al.* Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171. № 6. P. 709–720.
19. *Jacobsen F.M., Wehr T.A., Sack D.A. et al.* Seasonal affective disorder: a review of the syndrome and its public health implications // *Am. J. Public Health.* 1987. Vol. 77. № 1. P. 57–60.
20. *Rosenthal N.E.* Diagnosis and treatment of seasonal affective disorder // *JAMA.* 1993. Vol. 270. № 22. P. 2717–2120.
21. *Armitage R.* Effects of antidepressant treatment on sleep EEG in depression // *J. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 10. P. 22–25.



22. Perlis M.L., Giles D.E., Buysse D.J. et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression // *J. Affect. Disord.* 1997. Vol. 42. № 2–3. P. 209–212.
23. Пудиков И.В. Сезонные депрессии. Клинико-эпидемиологические аспекты и лечение. Самара: БМВиК, 2013.
24. Palinkas L.A., Cravalho M., Browner D. Seasonal variation of depressive symptoms in Antarctica // *Acta Psychiatr. Scand.* 1995. Vol. 91. № 6. P. 423–429.
25. Wehr T.A., Rosenthal N.E. Seasonality and affective illness // *Am. J. Psychiatry.* 1989. Vol. 146. № 7. P. 829–839.
26. Rosenthal N.E., Skwerer R.G., Levendovsky A.A. et al. Sleep architecture in seasonal affective disorder: The effects of light therapy and changing seasons // *Sleep Res.* 1989. Vol. 18. P. 440.
27. Millar A., Espie C.A., Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy // *J. Affect. Disord.* 2004. Vol. 80. № 2–3. P. 145–153.
28. Kupfer D.J., Foster F.G. Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression // *Lancet.* 1972. Vol. 2. № 7779. P. 684–686.
29. Kupfer D.J., Foster F.G., Coble P. et al. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders // *Am. J. Psychiatry.* 1978. Vol. 135. № 1. P. 69–74.
30. Modell S., Lauer C.J. Rapid eye movement (REM) sleep: an endophenotype for depression // *Curr. Psychiatry Rep.* 2007. Vol. 9. № 6. P. 480–485.
31. Quera-Salva M.A., Vanier B., Chapotot F. et al. Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. Suppl. 3. P. S435–S436.
32. Vogel G.W., Buffenstein A., Minter K., Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990. Vol. 14. № 1. P. 49–63.
33. Buysse D.J., Frank E., Lowe K.K. et al. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. № 4. P. 406–418.
34. Brunner D.P., Krauchi K., Leonhardt G. et al. Sleep parameters in SAD: effects of midday light, season, and sleep deprivation // *Sleep Res.* 1993. Vol. 22. P. 396.
35. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. Vol. 41. № 1. P. 72–80.
36. Bunnell D.E., Treiber S.P., Phillips N.H., Berger R.J. Effects of evening bright light exposure on melatonin, body temperature and sleep // *J. Sleep Res.* 1992. Vol. 1. № 1. P. 17–23.
37. Cajochen C., Kräuchi K., Danilenko K.V., Wirz-Justice A. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness // *J. Sleep Res.* 1998. Vol. 7. № 3. P. 145–157.
38. Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G.M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression // *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 52. № 4. P. 365–375.
39. Hardeland R., Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 189–216.
40. Srinivasan V., Zakaria R., Othaman Z. et al. Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 180–189.
41. Roth T., Stubbs C., Walsh J.K. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment // *Sleep.* 2005. Vol. 28. № 3. P. 303–307.
42. Kennedy S.H. Agomelatine: efficacy at each phase of antidepressant treatment // *CNS Drugs.* 2009. Vol. 23. Suppl. 2. P. 41–47.
43. Pjrek E., Winkler D., Konstantinidis A. et al. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder // *Psychopharmacology (Berl.).* 2007. Vol. 190. № 4. P. 575–579.
44. Lopes M.C., Quera-Salva M.A., Guilleminault C. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: Subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine) // *Sleep Med.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 33–41.
45. Hale A., Corral R.M., Mencacci C. et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 25. № 6. P. 305–314.

Sleep Disorders in Structure of Depression: Clinical, Polysomnographic and Chronobiological Aspects

I.V. Pudikov

N.A. Alekseev *Clinical Psychiatric Hospital № 1, Moscow*

Contact person: Igor Valeryevich Pudikov, pudys@yandex.ru

Sleep disorders and depression often go altogether, presenting comorbid forms of mental pathology. Epidemiologic aspects of recurrent depressive disorders, which are marked in the structure of sleep disorders and its clinical manifestations are considered. The polysomnographic markers of depression according polysomnography are discussed. The practice of use of melatonergic drugs for the treatment of patients with depressive disorders is presented.

Key words: sleep, depression, chronobiology, polysomnography, photoperiod, sleep disorders, insomnia, antidepressants, agomelatine