

Е.А. Тараканова, Э.Г. Иванчук, В.В. Ростовщиков

Волгоградский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Проблемы депрессивной инсомнии

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность антидепрессанта агомелатина в отношении нормализации циркадианных ритмов в условиях психиатрической амбулаторной практики. **Пациенты и методы:** проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 32 пациента в возрасте 18–55 лет, получавшие восьминедельную терапию депрессивного эпизода легкой и средней степени тяжести. Для статистического анализа полученных результатов использовали программный пакет Excel 97. **Результаты:** на фоне лечения отмечено улучшение показателей уровня депрессии и снижение внутригрупповых баллов показателей по шкале Leeds. Статистически значимое увеличение доли респондеров и ремиттеров достигалось уже в первые 2 нед терапии. **Выводы:** показано, что наряду с антидепрессивным эффектом агомелатин способен синхронизировать нарушенные циркадианные ритмы и корректировать нарушения сна у пациентов с депрессией.

Ключевые слова: депрессия, нарушения сна, антидепрессант.
(Вестник РАМН. 2014; 7–8: 153–157)

Введение

В настоящее время повсеместно возрастает частота обнаружения психических расстройств, особенно депрессий. Клинически значимые проблемы психического здоровья обнаруживают у 25% пациентов общей медицинской сети: это прежде всего депрессии, тревожные и соматоформные расстройства [1]. Соответственно, масштаб проблем психического здоровья требует существенного изменения организации консультативной и лечебной помощи с развитием новых ее форм, выходящих за рамки традиционной специализированной психиатрической службы, и с объединением усилий различных специалистов. Так, психические расстройства могут провоцировать обострение соматических заболеваний, усугублять их течение, задерживать выздоровление и т.д. В части случаев причинно-следственные связи и первичность или вторичность психической и соматической патологии остаются проблематичными и требуют совместной работы врачей общемедицинской сети и психиатров. Все это требует улучшения взаимодействия психиатров со специалистами общей системы здравоохранения [2]. Одним из наиболее значимых расстройств, требующих такой совместной работы врачей интернистов и психиатров, несомненно, являются депрессии. Это свя-

зано со спецификой клинических проявлений депрессии, в частности наличием в ее структуре широкого спектра жалоб соматического характера, нарушений сна, общей активности и физического тонуса.

Цель исследования: получить дифференцированную оценку эффективности и безопасности антидепрессанта агомелатина в отношении нормализации циркадианных ритмов в условиях психиатрической амбулаторной практики.

153

Пациенты и методы

Участники исследования

Проведено открытое несравнительное наблюдательное исследование в рамках восьминедельной терапии депрессивного эпизода. В исследование включены 32 пациента с депрессивными расстройствами в возрасте от 18 до 55 лет с наличием письменного информированного согласия для участия в исследовании, состояние которых на момент осмотра соответствовало критериям депрессии легкой и умеренной степени тяжести по МКБ-10, с отказом от беременности на весь период исследования (для женщин детородного возраста).

E.A. Tarakanova, E.G. Ivanchuk, V.V. Rostovshchikov

Volgograd State Medical University, Russian Federation

Problems of Depressive Insomnia

Aim: To evaluate the efficacy and safety of antidepressant agomelatine in relation to the normalization of circadian rhythms in a psychiatric outpatient practice. **Patients and methods:** It was an open label, non-comparative observational study of 32 patients 18–55 years during the eight-week therapy of major depressive episode mild or moderate severity. For statistical analysis the obtained results were used software package Excel 97. **Results:** On the background of treatment marked improvement in levels of depression and decreased intra-group scores of the indicators of the scale of Leeds. A statistically significant increase in the proportion of responders and remitters is achieved already in the first 2 weeks of therapy. **Conclusion:** Thus, in the course of the study, it was shown that along with antidepressant effects, agomelatine able to synchronize disturbed circadian rhythms and to correct sleep disorders in patients with depression.

Key words: depression, sleep disorders, antidepressant.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 153–157)

Критерии исключения:

- наличие другого психиатрического диагноза, кроме большого депрессивного расстройства;
- выявление клинически значимого соматического / неврологического заболевания;
- злоупотребление наркотическими веществами / алкоголем в анамнезе;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- наличие маниакального / гипоманиакального эпизода в анамнезе;
- беременность и период вскармливания.

Для включения пациента требовалось, чтобы на отборном визите суммарный балл по шкале HAM-D17 был не менее 18, балл по шкале общего клинического впечатления (подшкала CGI-S, тяжесть) — не менее 4.

Агомелатин в дозе 25–50 мг/сут назначали амбулаторно, курс лечения составил 8 нед.

Методы исследования

Оценку эффективности антидепрессивной терапии проводили с использованием следующих шкал: CGI-I (шкала общего клинического впечатления с подшкалой тяжести CGI-S и подшкалой улучшения CGI-I), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала Гамильтона, шкала Монтгомери–Асберга (MADRS).

Субъективные показатели сна оценивали с помощью вопросника для оценки сна Leeds на 4-м и 6-м визите. Вопросник состоит из 10 пунктов, результаты измерения группируют по 4 баллам, которые отражают легкость засыпания, субъективное качество сна, легкость пробуждения и целостность поведения после пробуждения. Вопросник позволяет оценить изменения в ходе лечения относительно состояния пациента до начала терапии.

Сообщаемые пациентами нежелательные явления регистрировали на каждом визите. COMPLAINT оценивали путем подсчета числа возвращенных капсул на каждом визите.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа полученных результатов использовали программный пакет Excel 97. В качестве статистического критерия для оценки информативности применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Для оценки терапевтической активности агомелатина анализировали данные динамики состояния 30 пациентов, полностью завершивших восьминедельный курс терапии: к концу 8-й недели лечения число респондеров по шкале CGI составило 30 (93,8%) человек.

По всем исследуемым параметрам была обнаружена четкая тенденция к улучшению, начиная с первых дней терапии. Так, на фоне лечения стартовый общий балл по шкале Гамильтона уменьшился с $18,7 \pm 1,4$ (депрессивное расстройство средней степени тяжести) до $5,2 \pm 0,9$ (норма). Сопоставление динамики общего балла по шкале HADS и субшкалам CGI показало, что статистически значимое ($p \leq 0,0001$) увеличение доли респондеров и ремиттеров достигается уже в первые 2 нед терапии.

Сходные тенденции обнаружены при сравнении показателей шкалы Leeds. В частности, пациенты отмечали

субъективное улучшение сна, начиная с 1-й нед терапии. Оценивая показатели шкалы Leeds на 4-й нед лечения, уже можно отметить улучшение по пунктам «засыпание» и «качество сна», причем оно не имело связи с наличием седативного эффекта препарата, поскольку одновременно отмечалось улучшение показателей «легкость пробуждения» и «цельность поведения». При продолжении терапии агомелатином (6-й визит, 8-я нед исследования) внутригрупповые баллы показателей шкалы Leeds статистически значимо снижались с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$).

Оценка динамики показателей по шкале Монтгомери–Асберга (MADRS) показала аналогичное статистически значимое улучшение с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$), начиная с конца 1-й нед лечения. В частности, на 1-м визите значения показателей тяжести депрессии по шкале Монтгомери–Асберга колебались от 39 до 47 баллов. На 4-м визите (3-я нед терапии, терапевтический период) показатели тяжести депрессии снизились, соответственно, до 37–42 баллов. На заключительном визите (по окончании 8 нед лечения) показатели шкалы Монтгомери–Асберга составили 32–37 баллов. Как таковое отсутствие респондеров и ремиттеров по шкале MADRS, на наш взгляд, является вполне допустимым фактом, учитывая относительно непродолжительный период лечения.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получавших агомелатин в течение 8 нед, были гастроинтестинальные расстройства (тошнота) и головная боль — у 17 и 23% пациентов, соответственно. В целом частота нежелательных явлений была низкой. В течение исследования не наблюдали никаких клинически значимых изменений витальных показателей. Поскольку препарат не повышает уровень серотонина, он не вызывает типичных для многих других антидепрессантов побочных эффектов — половых, метаболических, психомоторной ажитации, а также серьезных нежелательных явлений, таких как серотониновый синдром или серотониновые симптомы отмены.

Обсуждение

Показатели распространенности депрессий являются одними из самых высоких среди всех классов заболеваний. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, только клинически очерченные, типичные формы депрессий диагностируют не менее чем у 12–25% пациентов, обращающихся за помощью в учреждения общемедицинской сети, тогда как диагноз депрессии устанавливают только у 10–15%, а лечение антидепрессантами назначают лишь 4–13% пациентов с депрессией [3]. Доля больных, у которых депрессия существенно нарушает привычный образ жизни, колеблется в зависимости от степени тяжести аффективного расстройства и возрастает от 18,1% при стертых до 52,3% при отчетливо выраженных формах депрессии [4]. В то же время депрессия является значимым предиктором смертности больных, госпитализированных в стационары общего типа по поводу соматического заболевания. Наибольший риск летального исхода соматического заболевания установлен при коморбидной ему депрессии с преобладанием ангедонии, чувством безнадежности, бессонницей, идеями самоуничтожения [5].

Депрессия — психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с не-

гательной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, своего прошлого и будущего. Наряду с искажением когнитивных процессов депрессивное изменение настроения сопровождается соматовегетативными дисфункциями, моторным торможением, снижением побуждений к деятельности [6]. Низкие показатели выявляемости депрессий могут быть обусловлены следующими причинами: низкая осведомленность врача общей практики о клинической картине депрессии, «смещение» диагностики исключительно в сторону выявления соматического заболевания, предубежденность врача и/или пациента против констатации психического расстройства, лимит времени, отводимый врачу общей практики на обследование больного.

В целом можно выделить факторы, влияющие на развитие депрессии:

- психогенные (стрессовые факторы, например конфликты в семье или на работе);
- соматические заболевания;
- прием лекарственных средств (например, гипотензивных, сердечных, гормональных, противотуберкулезных, анальгетиков и антибиотиков);
- эндогенные (нарушение обмена серотонина, норадреналина, эндорфинов и т.д.);
- органические заболевания центральной нервной системы;
- особенности питания и др.

В классическом варианте клинические признаки депрессии включают следующие группы симптомов: гипотимию, соматовегетативные нарушения, расстройства сна. Гипотимия, или снижение настроения, при депрессии отмечается почти ежедневно и большую часть дня, мало изменяясь в течение суток; часто сочетается с тревогой. Все это сопровождается снижением или утратой интересов и способности получать удовольствие (ангедонией), заниженной самооценкой и уверенности в себе, пессимистическим видением будущего, идеями вины и самоуничтожения, снижением когнитивной сферы, суицидальными тенденциями. Соматовегетативные нарушения характеризуются повышенной утомляемостью, головокружениями, нарушениями сердечного ритма, сухостью во рту, запорами, снижениями аппетита, снижением половой потенции или фригидностью, нарушениями менструального цикла и т.д. К расстройствам сна при депрессии относятся нарушения засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями, ночные кошмары, ранние пробуждения, потеря чувства удовлетворения от сна.

Систематика депрессивных расстройств включает типичные и атипичные формы, замаскированные депрессии и смешанные состояния.

- Типичные формы депрессий: витальная депрессия с преобладанием расстройств круга позитивной аффективности (тоска, тревога, интеллектуальное и двигательное торможение, патологический циркадный ритм, идеи малоценности, греховности, ущерба, суицидальные мысли).
- Атипичные формы депрессий:
 - апатическая (преобладают явления негативной аффективности — болезненное бесчувствие, явления моральной анестезии, депрессивная девитализация, апатия, дисфория, ангедония); доминирует дефицит побуждений с падением жизненного тонуса;
 - адинамическая (преобладание негативной аффективности в виде феноменов потери инициативы,

импульса к спонтанной активности); превалируют двигательная заторможенность, адинамия, оцепенение;

- астеническая (депрессия истощения, неврастеническая меланхолия); отмечается повышенная истощаемость, снижение активности, слабодушие, слезливость, утрата энергии, постоянное чувство усталости;
- анестетическая (деперсонализационная) — определяется явлениями отчуждения эмоций, ощущением приглушенности чувств;
- депрессия с отчуждением соматочувственных влечений (сна, аппетита, либидо) — ограничена проявлениями соматических эквивалентов;
- тревожная — наряду с подавленностью преобладают проявления тревоги, боязливости, неопределенного беспокойства, неуверенности;
- ипохондрическая — гипотимия сочетается с тревожными опасениями за свое здоровье, ипохондрическими фобиями, телесными сенсациями и соматовегетативными расстройствами;
- «самоистязательная» депрессия характеризуется превалированием негативной самооценки, идей собственной малоценности, виновности;
- депрессия с навязчивостями (ананкастическая депрессия) — доминируют навязчиво-фобические расстройства, формирующиеся в рамках депрессии, панические атаки;
- истерическая депрессия — преобладают диссоциативные расстройства, черты театральности, нарочитости, склонность к драматизации собственного страдания.

155

Наибольшие сложности возникают при диагностике т.н. соматизированных (замаскированных, ларвированных, алекситимических) вариантов депрессий. Они характеризуются доминированием в клинической картине соматических и вегетативных симптомов, т.н. соматических эквивалентов в виде функциональных расстройств внутренних органов и вегетативной нервной системы. Эквивалентами депрессивных (аффективных) расстройств чаще всего являются сенестопатические явления (ощущения жжения, парестезии, разнообразные боли), «психические эквиваленты депрессии» (ипохондрическая готовность, страхи, навязчивости, другие невротоподобные нарушения), вегетативные расстройства (головокружения, тахикардия, дискинезии, запоры, сухость слизистых оболочек), «токсикоманические эквиваленты депрессии» (склонность к злоупотреблению алкоголем и наркотиками). Усиливается тенденция к хронизации депрессий, которые выявляются практически во всех сферах здравоохранения независимо от профиля медицинских учреждений — амбулаторного, общесоматического, специализированного [7].

У пациентов с депрессией выделены физиологические показатели, обнаруживающие циркадианные аномалии, которые теоретически могут облегчить диагностику депрессии на раннем ее этапе. Эти показатели включают расписание сна и структуру сна, температуру тела и ритмы секреции гормонов (например, пролактин, кортикотропин, кортизол, гормон роста, тиреотропин, мелатонин).

Расстройства сна давно рассматривают как ключевой симптом эндогенной депрессии, поскольку нарушения сна, связанные с депрессией, впервые были описаны почти 30 лет назад. Депрессивные симптомы могут включать нарушения сна, в том числе смещение фазы циклов «сон-

бодрствование», снижение амплитуды или нарушение процессов, зависимых от цикла «сон-бодрствование», трудности засыпания, снижение эффективности сна (с учетом его продолжительности и глубины по отношению к общему времени, проведенному в кровати), увеличение числа и продолжительности пробуждений среди ночи и мучительные утренние пробуждения [8].

Нарушения сна относятся к главным симптомам депрессии: более 90% пациентов отмечают расстройство сна, неблагоприятно влияющие на функционирование в дневное время. Кроме того, нарушения сна относятся к наиболее частым резидуальным симптомам, связанным с неполной ремиссией и, следовательно, с повышением риска развития рецидивов и повторных депрессивных эпизодов. Соответственно, нарушения сна часто становятся ведущей причиной обращения пациентов с депрессией за медицинской помощью, а улучшение сна служит важным фактором повышения комплаентности к фармакотерапии.

Хотя эффективное лечение депрессии обычно сопровождается улучшением сна, антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, меняют его архитектуру, а некоторые даже вызывают его нарушения, особенно в начале терапии. Примерно 35% пациентов, получающим терапию СИОЗС, дополнительно назначают гипнотики для коррекции индуцированных СИОЗС нарушений сна и тревоги. Некоторые антидепрессанты, включая амитриптилин, trazодон и мirtазапин, вызывают седацию и улучшают сон, но могут вызывать сонливость в дневное время.

В рамках разработки стратегии терапии депрессий с проявлениями инсомнии изучают эффективность антидепрессантов с разным набором фармакологических свойств в отношении перечисленных аномалий архитектуры сна [9]. С учетом важности проблемы депрессивной инсомнии и необходимости восстановления циркадианного ритма показали, что антидепрессанты не всегда улучшают сон в первые недели: улучшение сна (субъективное и объективное) часто отмечается только после 3–4 нед лечения. Некоторые антидепрессанты из группы СИОЗС, широко используемые в лечении депрессивных расстройств, в начале терапии дополнительно увеличивают латентность сна и сокращают его продолжительность. Кроме того, они могут увеличивать число и продолжительность ночных пробуждений в первые недели приема. Субъективное улучшение качества сна при лечении препаратами из группы СИОЗС, по данным аналоговых шкал, происходит медленно, после 2–3-й нед лечения. Вместе с тем улучшение сна в короткие сроки после начала лечения является важной терапевтической задачей, как правило, способствующей усилению желания больных продолжать лечение.

В рамках комплексного подхода к решению проблемы инсомнии особое внимание уделяют антидепрессанту агомелатину, восстанавливающему сон не посредством оказания седативного действия, а при помощи хронобиотических свойств, обеспечивающих редукцию инсомнии одновременно с ресинхронизацией циркадианнных (суточных) ритмов.

Агомелатин является мелатонинергическим антидепрессантом и действует как агонист MT_1/MT_2 -рецепторов и антагонист 5-HT_{2C}-рецепторов, что открывает новый фармакологический подход, поскольку не влияет на внеклеточные уровни 5-HT. Показано, что препарат ресинхронизирует нарушенные циркадианнные ритмы

на моделях депрессии у животных и у здоровых добровольцев и нормализует циркадианнные ритмы у пациентов с депрессией на ранних этапах лечения. Антидепрессивная эффективность агомелатина при кратковременной терапии пациентов с депрессией подтверждена в масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

При проведении психофармакотерапии для выявления преимуществ антидепрессанта или отсутствия такового перед плацебо обычно используется множество дефиниций для оценки редукции симптоматики. Эти дефиниции представляют собой статистически значимые различия абсолютных значений показателей терапевтической динамики (от фона до конца лечения), так и в большей степени клинически обоснованные определения респондеров, нонреспондеров, парциальных респондеров. В настоящее время стандартной дефиницией «респонса» является редукция баллов шкалы 50% и более, хотя почему был выбран такой показатель, а не 40 или 70%, остается неясным. Кроме того, оценка респондеров по шкале MADRS упускает некоторые весьма важные нейровегетативные симптомы, не представленные в ее перечне (например, гиперфагия). Это означает, что у больных с депрессией, протекающей с атипичными чертами (атипичная депрессия), наиболее характерные симптомы не оцениваются в фоновом обследовании и не включаются в категорию эффективного ответа [10].

Согласно полученным в результате исследования данным, препарат агомелатин обеспечивает высокий антидепрессивный эффект при лечении пациентов с депрессией. Он имеет преимущество перед другими антидепрессантами, обусловленное эффектом улучшения объективных и субъективных параметров засыпания, быстрого восстановления качества сна и активности в дневное время. Нормализация циркадианной функции способствует не только значительному улучшению настроения, но и существенному улучшению когнитивных функций и редукции слабости в дневное время.

Заключение

Все перечисленные свойства свидетельствуют об уникальной клинической ценности агомелатина и открывают новые перспективы при лечении пациентов с депрессией. Препарат является новейшим антидепрессантом с особым механизмом действия, мощным агонистом мелатонинергических MT_1 - и MT_2 - и антагонистом серотонинергических 5-HT_{2C}-рецепторов. Антидепрессивный эффект агомелатина также может быть связан с другими, нециркадианными механизмами, такими как, например, стимуляция выработки нейротрофического фактора головного мозга. На основании фармакологического профиля предполагается, что наряду с антидепрессивным эффектом агомелатин способен синхронизировать нарушенные циркадианнные ритмы и корректировать нарушения сна у пациентов с депрессией.

Конфликт интересов

Работа выполнена по личной инициативе авторов при отсутствии финансовой поддержки /конфликта интересов, который необходимо обозначать. В ходе исследования полностью соблюдены права пациентов на сохранение конфиденциальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оруджев Н.Я., Тараканова Е.А. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. *Вестн. ВолгГМУ*. 2008; 2: 3–6.
2. Краснов В.Н. Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети. *Соц. и клин. психиатрия*. 1999; 9 (4): 59.
3. Mischoulon D., McColl-Vuolo R., Howarth S., Lagomasino T., Alpert J.E., Nierenberg A.A., Fava M. Management of MD in the primary care setting. *Psychother*. 2001; 70: 103–107.
4. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. *М.: МИА*. 2003. 432 с.
5. Furlanetto L.M., Cavanaugh S., Bueno J.R. Association between depressive symptoms and mortality in medical inpatients. *Psychosom*. 2000; 41 (5): 426–432.
6. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств: Уч.-метод. пос. Под ред. Н.Я. Оруджева, В.В. Ростовщикова. *Волгоград: ВолгГМУ*. 2013. 108 с.
7. Дробижев М.Ю., Макух Е.А. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине. *Обзор психиатрии и мед. психол*. 2007; 9 (4): 26–29.
8. Johansson C., Willeit M., Smedh C., Ekholm J., Paunio T., Kiesepää T., Lichtermann D., Praschak-Rieder N., Neumeister A., Nilsson L.G., Kasper S., Peltonen L., Adolfsson R., Schalling M., Partonen T. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacol*. 2003; 28: 734–739.
9. Клиническое применение психотропных средств: Уч. пос. Под ред. Н.Я. Оруджева, Е.А. Таракановой. *Волгоград: ВолгГМУ*. 2013. 100 с.
10. Аведисова А.С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы ее оценки. *Психиатр. и психофармакотер*. 2004; 6 (4): 156–158.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тараканова Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ

Адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7 (8442) 36-13-89, e-mail: yolka20@yandex.ru

Иванчук Эльвира Густавовна, кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ

Адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7 (8442) 46-49-46, e-mail: virostov11@yandex.ru

Ростовщиков Виталий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ

Адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7 (8442) 46-49-46, e-mail: virostov11@yandex.ru