

Воздействие нового антидепрессанта агомелатина на нарушения циклов сон-бодрствование у пациентов с депрессией[†]

Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients

Maria-Antonia Quera-Salva^{1*}, Patrick Lemoine², Christian Guilleminault³

¹Con Unit, Raymond Poincare Hospital, 104 Bd Raymond Poincare, 92380 Garches, APHP, France; ²Psychiatry, Clinique Lyon-Lumiere, France; ³Department of Psychiatry, Stanford University Con Medicine Program, California, USA

Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 222-229.

Опубликовано он-лайн в Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

Обоснование: Нарушения циклов сон-бодрствование типичны для большого депрессивного расстройства (БДР), обычно представлены инсомнией, но также могут проявляться гиперсомнией или снижением уровня бдительности в дневное время. Агомелатин, агонист МТ₁ и МТ₂ рецепторов и антагонист 5-НТ_{2С} рецепторов с подтвержденным антидепрессивным эффектом и благоприятным влиянием на цикл сон-бодрствование, представляет новый подход к терапии БДР. Мы рассмотрим эффекты агомелатина 25/50 мг/сут на объективные и субъективные показатели цикла сон-бодрствование при БДР.

Субъективные измерения: Агомелатин обеспечивал улучшение всех показателей цикла сон-бодрствование, начиная с 1-й недели терапии, в рандомизированных исследованиях в сравнении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и венлафаксином, в первую очередь – засыпание и качество сна, а также повышение уровня бдительности в дневное время.

Объективные измерения: Влияние агомелатина на архитектуру сна при БДР измеряли методом полисомнографии (ПСГ). There were достоверное улучшение эффективности сна, медленноволнового сна (SWS) и распределения дельта активность на протяжении ночи, при отсутствии изменений в количестве и латентности парадоксального (REM) сна. Кроме того отмечалась ресинхронизация медленноволнового сна в первом цикле ночного сна.

Заключение: Агомелатин, новейший антидепрессант, корректирует нарушения циклов сон-бодрствование при БДР. Одновременное улучшение ночного сна и функционирования в дневное время при терапии агомелатином представляется перспективным свойством этого антидепрессанта в контексте терапии БДР.

Ключевые слова – агомелатин; антидепрессант; Вопросник для оценки сна Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire); большое депрессивное расстройство; полисомнография; цикл сон-бодрствование

Сокращения – ППС, пробуждение после сна; ППП, поведение после пробуждения; БЗД, бензодиазепин; ЦАП, циклический альтернирующий паттерн; CI, доверительный интервал; ЭКГ, электрокардиограмма; ЭЭГ, электроэнцефалограмма; ЭМГ, электромиограмма; ЭОГ, электро-окулограмма; БПФ, Быстрое преобразование Фурье; ЗС, засыпание; HAM-D, 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона; LSEQ, Вопросник для оценки сна Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire); БДР, большое депрессивное расстройство; NREM, непарадоксальный сон; МСА, Мощностный спектральный анализ; ПСГ, полисомнография; КС, качество сна; REM, парадоксальный сон; ИОЗСН, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС, селективный ингибитор обратного захвата серотонина; SWS, медленноволновый сон; ТЦА, трициклический антидепрессант; ОПС, общий период сна; ОВС, общее время сна; ППЗ, пробуждение после засыпания

* Адрес для корреспонденции: М.А. Quera-Salva, Unite du Sommeil, Hopital Raymond Poincare APHP, CIC IT805, 104 Hopital Raymond Poincare, 92380 Garches, France. Tel: 00 34 1 47 10 79 40; Fax: 00 34 1 47 10 79 43. E-mail: maria-antonia.quera-salva@rpc.aphp.fr

† Конфликты интересов: доктор М.А. Quera Salva является научным консультантом IRIS в разработке агомелатина.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения циклов сон-бодрствование относятся к ядерным симптомам большого депрессивного расстройства (БДР) (American Psychiatric Association, 1994; Fava, 2004; Kupfer, 2006). Наиболее частым нарушением сна является инсомния, обычно в форме средней инсомнии (т.е. ночные пробуждения) или поздней инсомнии (терминальная инсомния с ранними утренними пробуждениями). Также возможна и ранняя инсомния с затрудненным засыпанием. По данным большинства исследований те или иные формы инсомнии выявляются примерно у 80% пациентов с депрессией (Tsuno *et al.*, 2005; Lam, 2006). Однако, инсомния – не единственное нарушение сна, ассоциированное с БДР, поскольку гиперсомния, слабость и сонливость в дневное время также наблюдаются достаточно часто (Baldwin и Papakostas, 2006) (Таблица 1).

Таблица 1. Изменения сна при большом депрессивном расстройстве. REM, парадоксальный сон; SWS, медленноволновый сон (Tsuno *et al.*, 2005; Baldwin и Papakostas, 2006)

Субъективные изменения

Инсомния (ранняя, средняя или поздняя)

Гиперсомния

Слабость

Сонливость в дневное время

Объективные изменения

Нарушение непрерывности и длительности сна

Уменьшение глубокого сна (стадии 3 и 4)

Редукция продолжительности SWS сна

Снижение доли дельта сна

Снижение латентности REM сна

Сокращение времени между началом сна и первым периодом REM сна

Увеличение доли REM сна в начале ночи

Увеличение длительности REM сна

Увеличение первого периода REM сна

Увеличение плотности REM сна

Указанные субъективные изменения сна сопровождаются объективными изменениями архитектуры сна (Таблица 1), которые можно регистрироваться с помощью полисомнографии (ПСГ). Основные изменения архитектуры сна при БДР включают нарушение непрерывности и длительности сна. Некоторые исследователи также подчеркивают изменения в пропорции парадоксального (REM) сна, особенно в начале ночи и сокращение общего времени медленноволнового сна (SWS) (Tsuno *et al.*, 2005). Хотя подобные изменения архитектуры сна типичны для многих психических расстройств, изменения REM сна считаются более специфичными для БДР (Wichniak *et al.*, 2000). Однако, изменения распределения REM сна и раннее появление REM сна в первом цикле сна выявляются не у всех пациентов с БДР и варьируют в зависимости от пола и возраста (Armitage *et al.*, 2000a,b; Armitage *et al.*, 2001). В действительности ни один из показателей архитектуры сна не позволяет дифференцировать всех пациентов с депрессией от пациентов с другими психическими расстройствами, а природа нарушений сна при депрессии адекватнее объясняется аномальными кластерами или комбинациями показателей сна (Benca *et al.*, 1992). В последнее время особый интерес исследова-

телей в области нарушений сна при БДР вызывает количество SWS сна в каждом цикле сна, суммарный ночной сон и распределение дельта активности на протяжении ночи.

Все современные антидепрессанты оказывают более или менее выраженное влияние на сон (Mann, 2005; Mayers и Baldwin, 2005; Kupfer, 2006), при этом отмечается значительная вариабельность таких эффектов как между классами, так и внутри классов антидепрессантов. Эти эффекты играют важную роль в выборе препарата в клинической практике (Jindal и Thase, 2004) и могут значительно осложнять терапию депрессии (Baldwin и Papakostas, 2006). Некоторые препараты, например трициклические антидепрессанты (ТЦА) амитриптилин и кломипрамин, или норадренергический и серотонинергический антидепрессант мirtазапин являются более седативными и улучшают непрерывность сна. Однако, хотя эти свойства могут способствовать улучшению ночного сна, они также могут индуцировать нежелательную сонливость в дневное время. Седативные антидепрессанты различаются по механизмам влияния на сон (Mayers и Baldwin, 2005). Большинство ТЦА подавляют обратный захват серотонина (5-HT) и норадреналина, хотя этим не объясняются все их эффекты седации и подавления REM-сна. Большинство ТЦА также блокируют гистаминовые H_1 рецепторы и α_1 -адренорецепторы, что представляет собой еще один механизм развития седации. Миртазапин обладает сходным рецепторным профилем, включая блокаду α_1 -ауторецепторов, 5-HT₂ рецепторов и H_1 рецепторов, которая также может быть основой седативного эффекта (Sgroom *et al.*, 2009). В отличие от ТЦА и мirtазапина селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) усугубляют инсомнию, что может быть дополнительной проблемой у пациентов с выраженными нарушениями сна. Такие побочные эффекты скорее всего связаны с влиянием указанных антидепрессантов на 5-HT_{1A} и 5-HT₂ рецепторы (Mayers и Baldwin, 2005).

Большинство антидепрессантов также оказывают значительное влияние на архитектуру сна, особенно на REM сон. Многие антидепрессанты (в первую очередь большинство ТЦА и СИОЗС) повышают латентность REM сна и подавляют REM сон (Wilson и Argypopoulos, 2005). Эффекты разных антидепрессантов на циклы сон-бодрствование могут оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов во время терапии и качество ремиссии, поскольку не обеспечивают полной коррекции нарушений сна (Fava, 2006). Действительно, к наиболее типичным резидуальным симптомам при БДР относятся нарушения сна (44%) и слабость (38%) (Menza *et al.*, 2003). Резидуальные симптомы, особенно нарушения сна, являются значимыми предикторами рецидива. По данным одного из исследований примерно у трех четвертей пациентов с резидуальными симптомами развивается рецидив в течение 10 месяцев против одной четверти среди пациентов без резидуальных симптомов (Paykel *et al.*,

1995). Персистирующие нарушения сна и другие резидуальные симптомы также негативно влияют на отдаленный клинический исход БДР (Kennedy и Paykel, 2004).

Агомелатин является антидепрессантом, который открывает новый подход к терапии БДР. Агомелатин действует как агонист мелатонинергических MT₁ и MT₂ рецепторов и антагонист 5-HT_{2C} рецепторов (Yous *et al.*, 1992; Millan *et al.*, 2003). По данным экспериментальных исследований синрегическая реализация этих свойств обеспечивает нормализацию нарушенных циркадианных ритмов (Leproult *et al.*, 2005; Zupancic и Guilleminault, 2006) и антидепрессивный эффект при БДР, верифицированный в клинических исследованиях фазы 2 и 3 в сравнении с плацебо и венлафаксином (Loo *et al.*, 2002; Kennedy и Emsley, 2006; Lemoine *et al.*, 2007; Olie и Kasper, 2007). Наряду с указанными клиническими исследованиями, подтвердившими антидепрессивный эффект агомелатина, параллельно изучалось влияние агомелатина на цикл сон-бодрствование. Целью данной публикации является анализ результатов исследований, направленных на оценку субъективных или объективных эффектов агомелатина на циклы сон-бодрствование у пациентов с БДР.

ИЗМЕРЕНИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ И ЕГО АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БДР

Для оценки сна и его аномальных изменений можно использовать два типа измерений - субъективные и объективные. Субъективные показатели сна и поведения в дневное время, использовавшиеся в клинических исследованиях агомелатина, включают Вопросник для оценки сна Leeds (LSEQ) (Parrott и Hindmarch, 1978; Parrott и Hindmarch, 1980), визуальные аналоговые шкалы (VAS) и специальные пункты сна из 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D). Вопросник LSEQ представляет собой валидизированную аналоговую шкалу для самооценки пациентами, состоящую из 10 вопросов по четырем последовательным аспектам сна: засыпание (ЗС), качество сна (КС), пробуждение после сна (ППС) и поведение после пробуждения (ППП) (Parrott и Hindmarch, 1980). Вопросник LSEQ может использоваться для оценки изменений сна в сравнении с состоянием пациента до начала терапии. В шкале VAS субъекты указывают уровень своего согласия с предлагаемыми ответами по каждому пункту, отмечая соответствующую точку на непрерывной горизонтальной линии длиной 100 мм. В клинических исследованиях агомелатина с помощью VAS оценивались два пункта: «сонливость в дневное время» и «хорошее самочувствие» (Lemoine *et al.*, 2007). Влияние терапии на субъективные показатели сна у пациентов также может оцениваться по отдельным пунктам сна, выделенным из рейтинговых шкал по депрессии. 17-пунктовая Шкала депрессии Гамильтона (HAM-D) содержит несколько пунктов для оценки сна, в первую оче-

редь – пункты 4, 5 и 6, которые соответствуют ранней, средней и поздней инсомнии (Hamilton, 1960).

Объективные измерения сна проводятся с помощью ПСГ, когда пациент спит. ПСГ одновременно регистрирует различные физиологические показатели. Для оценки сна, разных стадий сна и состояния бодрствования необходимо одновременное применение следующих методов: электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электро-окулограмма (ЭОГ) и электромиограмма (ЭМГ) в области подбородка. Во время измерений субъект находится под постоянным визуальным контролем с помощью видеокамеры. Основные проблемы применения ПСГ в научных исследованиях связаны с доступностью субъектов, финансовыми затратами и ограниченным числом ночей для мониторинга состояния субъектов. Актиграфия, простое измерение движений с помощью похожего на ручные часы устройства в течение 3 или 4 недель позволяет осуществлять более длительный мониторинг, но значительно уступает ПСГ по информативности.

Измерения при ПСГ включают широкий спектр специфичных показателей сна. К ним относятся общий период сна (ОПС, определяемый как время между началом сна и окончательным пробуждением), общее время сна (ОВС, определяемое как суммарное время сна в течение ОПС минус общее время пробуждений), эффективность сна (рассчитывается как $\text{ОВС} / \text{ОПС} \times 100$), длительность пробуждений в периоде сна (пробуждение после засыпания, ППЗ), циклы сегментов не-REM (NREM) и REM сна и стадии сна в течение NREM сна. Эти показатели анализируются по 30-секундным сегментам или периодам в соответствии с международными критериями (Rechtschaffen и Kales, 1968). Другие более тонкие показатели, которые могут оцениваться с помощью ПСГ, включают циклический альтернирующий паттерн (ЦАП) и спектральный анализ. Система балльной оценки ЦАП предусматривает анализ более крупных сегментов данных, что позволяет выполнить альтернативный анализ фрагментации сна во время NREM сна (Krystal и Edinger, 2008). В ходе этого анализа проводится поиск рекуррентных (каждые 30 секунд) электрических корковых явлений во время NREM сна, которые отличаются от основной активности ЭЭГ. Балл ЦАП отражает нестабильность возбуждения во время сна; чем хуже субъективное качество сна, тем выше балл ЦАП (Farina *et al.*, 2003). Кроме того, возможен анализ мощности ЭЭГ волн разной частоты с помощью Быстрого преобразования Фурье (БПФ) и любой дельта активности в циклах сна с помощью спектрального анализа.

Приведенные варианты ПСГ анализов свидетельствуют об аномальных изменениях архитектуры сна у пациентов с БДР. Данные ЦАП анализа указывают на нестабильность NREM сна (Farina *et al.*, 2003; Muzet, 2005). В результате мощностного спектрального анализа (МСА),

основанного на БПФ, показано, что контрольные субъекты характеризуются линейным снижением дельта активности на протяжении ночи, а пациенты с БДР, напротив, обнаруживают относительную редукцию дельта активности в первом периоде NREM сна в сравнении со вторым периодом NREM сна (инвертированная дельта пропорция). Однако, эти различия подтверждены не во всех исследованиях сна у пациентов с БДР, особенно у пациентов женского пола (Armitage *et al.*, 2000b).

СУБЪЕКТИВНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С БДР, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АГОМЕЛАТИНОМ

Оценка сна по шкале HAMD

Как указывалось выше, пункты HAMD 4, 5 и 6 могут использоваться как показатели нарушений сна при депрессии. Эти пункты оценивались в рандомизированном, двойном-слепом исследовании в сравнении с ИОЗСН венлафаксином (Lemoine *et al.*, 2007). В этом исследовании 332 пациентам с БДР (суммарный балл HAMD ≥ 20) назначался агомелатин 25мг/сут ($n = 165$) или венлафаксин 75мг/сут ($n = 167$) курсом на 6 недель с возможностью повышения дозы агомелатина до 50 мг/сут или венлафаксина до 150 мг/сут через 2 недели в случае неудовлетворительного клинического эффекта. По завершении 6 недель установлены достоверное различие между препаратами по степени редукции суммарного балла по трем пунктам 4, 5 и 6 (с 4.6 ± 1.2 до 1.4 ± 1.6 для агомелатина против с 4.6 ± 1.4 до 1.8 ± 1.7 для венлафаксина; 95% доверительный интервал (CI), 0.01-0.72, $p = 0.044$).

Недавно был опубликован (Kennedy *et al.*, 2008) анализ объединенных данных трех 6-8 недельных исследований антидепрессивного эффекта агомелатина в сравнении с плацебо у пациентов с БДР (Loo *et al.*, 2002; Kennedy и Emsley, 2006; Olie и Kasper, 2007). Объединенная выборка включала 358 пациентов, получавших агомелатин 25/50 мг/сут и 363 пациента, получавших плацебо. Результаты анализа подтверждают достоверное отличие от плацебо по завершении 6-8 недель терапии по пунктам 4, 5 и 6 шкалы HAMD (Таблица 2). Более того, достоверные различия с плацебо отмечались уже на 2 неделе по пунктам 4 (ранняя инсомния, $p = 0.002$) и 5 (поздняя инсомния, $p = 0.026$). В том же анализе оценивалась редукция суммарного балла HAMD за вычетом пунктов сна. В группе агомелатина 25/50 мг/сут суммарный стартовый балл HAMD без пунктов 4, 5 и 6 составил 22.7 ± 2.7 и снизился до 11.8 ± 6.7 с достоверными различиями от плацебо по завершении исследования через 6 или 8 недель ($p < 0.001$). Эти данные свидетельствуют, что антидепрессивный эффект агомелатина, оцениваемый по шкале HAMD, реализуется не только за счет благоприятного влияния на сон.

Таблица 2. Пункты сна из 17-пунктовой Шкалы депрессии Гамильтона (HAMD) в объединенной выборке трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (Loo et al., 2002; Kennedy и Emsley, 2006; Olie и Kasper, 2007) через 6 или 8 недель терапии агомелатином 25/50 мг/сут ($n = 358$) или плацебо ($n = 363$)

Пункт HAMD	Плацебо		Агомелатин (25/50 мг/сут)		Отличие агомелатина от плацебо
	Стартовый балл	Финальный балл	Стартовый балл	Финальный балл	
Пункт 4 — ранняя инсомния	1.4 ± 0.7	0.7 ± 0.8	1.4 ± 0.7	0.5 ± 0.7	$p < 0.001$
Пункт 5 — средняя инсомния	1.5 ± 0.6	0.9 ± 0.8	1.6 ± 0.6	0.7 ± 0.8	$p = 0.015$
Пункт 6 — поздняя инсомния	1.4 ± 0.8	0.8 ± 0.8	1.4 ± 0.8	0.6 ± 0.8	$p = 0.006$

Вопросник для оценки сна Leeds

Изменение субъективных показателей сна при терапии агомелатином оценивалось с помощью вопросника LSEQ в клиническом исследовании в сравнении с венлафаксином (Lemoine et al., 2007). В результате измерения пунктов LSEQ в ходе исследования установлен достоверно более высокий балл по пункту 3С при терапии агомелатином в сравнении с венлафаксином, начиная с 1-й недели лечения ($p = 0.007$), причем указанные различия стойко сохранялись на всех последующих этапах оценки. По завершении 6 недель терапии балл 3С составил 70.5 ± 16.8 мм для агомелатина в сравнении с 64.1 ± 18.2 мм для венлафаксина ($p = 0.001$). Также выявлены достоверные различия в пользу агомелатина по всем другим пунктам LSEQ (QOL, ППС и ППП) по завершении терапии, что свидетельствуют о принципиальных различиях во влиянии этих двух антидепрессантов на сон. Параллельно измерениям пунктов LSEQ на каждом визите проводилась оценка функционирования в дневное время с помощью шкал VAS «сонливость в дневное время» и «хорошее самочувствие» (Lemoine et al., 2007). Через 1 неделю терапии балл шкалы VAS «сонливость в дневное время» в группе агомелатина 25 мг/сут был достоверно ниже, чем в группе венлафаксина 75/150 мг/сут ($p < 0.001$). В последующем эти показатели также оставались ниже при терапии агомелатином,

однако различия между группами не были статистически достоверными. Сходным образом балл шкалы VAS «хорошее самочувствие» также был достоверно лучше при терапии агомелатином на неделе 1 и 2 ($p < 0.001$ на неделе 1). Оценки сна согласуются с баллами Шкалы общего клинического впечатления-Улучшение, которые также были достоверно лучше в группе агомелатина на неделе 1 и при финальном измерении.

Каждая из четырех категорий вопросника LSEQ объединяет два или три разных вопроса (Parrott и Hindmarch, 1978). Например, категорию ЗС можно разделить на три компонента, характеризующие засыпание: легче/труднее, быстрее/медленнее и больше сонливости/меньше сонливости. После такого разделения данных по ЗС, полученных в представленном выше исследовании (Lemoine *et al.*, 2007), установлено, что агомелатин не только достоверно улучшает засыпание и сокращает время засыпания в сравнении с венлафаксином, но и не вызывает сонливости. Эти данные согласуются с результатами анализа объединенных данных трех 6-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований агомелатина 25/50 мг/сут, включая применение СИОЗС (пароксетин или флуоксетин) в качестве препарата сравнения (неопубликованные данные). Примерно половина пациентов выборки обнаруживали нарушения сна при стартовой оценке. Через 6 недель терапии агомелатином баллы ЗС и КС по вопроснику LSEQ достоверно улучшались в сравнении с плацебо, тогда как отличий от СИОЗС не отмечалось (Рисунок 1). Кроме того, улучшение этих баллов было статистически достоверным уже через 2 недели ($p < 0.001$ для ЗС и $p = 0.016$ для КС в сравнении с плацебо), что дополняет доказательства раннего развития эффекта агомелатина.

Эффекты агомелатина на субъективные показатели сна также оценивались у пациентов с тяжелой депрессией (антидепрессивный эффект агомелатина у таких пациентов был подтвержден ранее [Montgomery и Kasper, 2007]). В двойном-слепом исследовании в сравнении с венлафаксином (Lemoine *et al.*, 2007) 213 пациентов страдали тяжелой депрессией в соответствии со стартовым баллом (суммарный балл HAM-D ≥ 25). Через 6 недель терапии больных тяжелой депрессией агомелатин достоверно эффективнее улучшал показатели по всем четырем категориям вопросника LSEQ (ЗС, КС, ППС и ППП) в сравнении с венлафаксином ($p < 0.001$). Эти данные свидетельствуют о глобальном улучшении сна при терапии агомелатином пациентов с тяжелой депрессией.

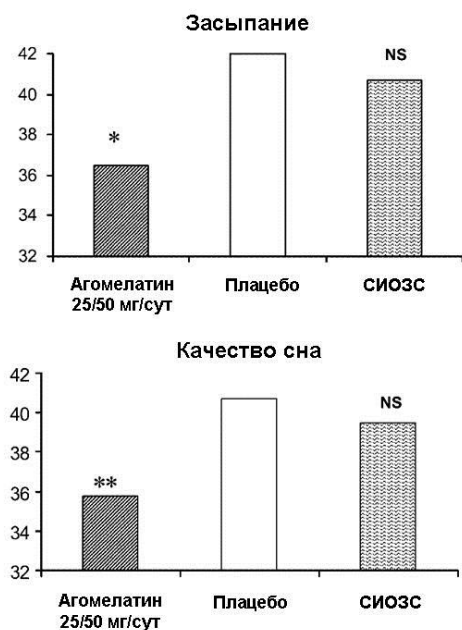


Рисунок 1. Оценка эффекта терапии на нарушения сна с помощью Вопросника для оценки сна Leeds (LSEQ) в in a анализ объединенных данных трех кратковременных исследований у пациентов с большим депрессивным расстройством, получавших агомелатин 25/50 мг/сут, плацебо или селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС, пароксетин, или флуоксетин): финальные баллы через 6 недель терапии по категориям «засыпание» и «качество сна».

* $p < 0.001$ против плацебо; ** $p = 0.002$ против плацебо. NS: различия не достоверны.

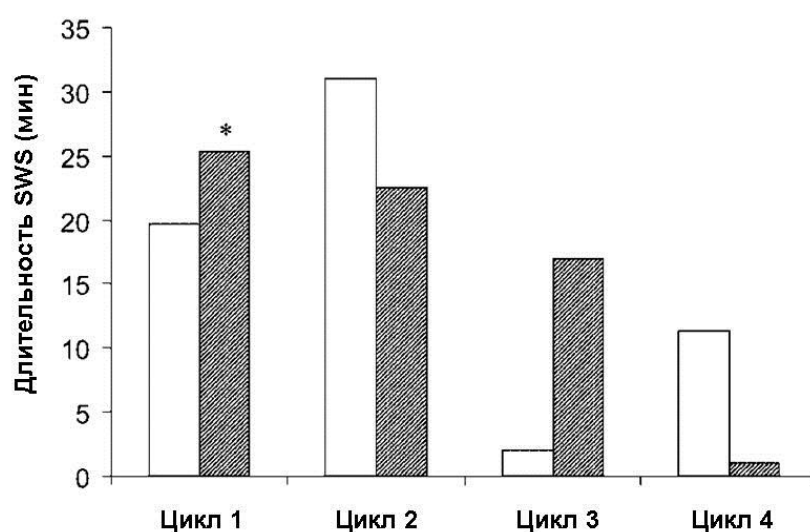


Рисунок 2. Улучшение архитектуры сна: медиана длительности медленноволнового сна (SWS) в стадиях 3 и 4 в циклах сна 1-4 у 15 пациентов с большим депрессивным расстройством при стартовой оценке (белые столбцы) и через 6 недель терапии агомелатином 25 мг/сут (черные столбцы) (Quera Salva *et al.*, 2007). * $p = 0.003$ в сравнении с циклом 4 (двусторонний тест Фридмана).

ОБЪЕКТИВНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С БДР, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АГОМЕЛАТИНОМ

Влияние агомелатина на объективные показатели сна изучалось в предварительном исследовании у пациентов с БДР (Quera Salva *et al.*, 2007). В этом открытом исследовании участвовало 15 амбулаторных пациентов с БДР (8 женщин и 7 мужчин; средний возраст 36.5 ± 11.3 лет; средний стартовый суммарный балл HAMD = 21.8 ± 1.5), которые получали агомелатин 25 мг/сут вечером в течение 6 недель. У пациентов записывали ПСГ при стартовой оценке, затем через 1, 2 и 6 недель терапии. Записи стартовой и финальной ПСГ предшествовала одна ночь адаптации.

Результаты ПСГ после терапии агомелатином отражают улучшение архитектуры сна с нормализацией распределения SWS сна (SWS стадии 3 и 4 и NREM сон) в четырех циклах сна со смещением к первой половине ночи (Рисунок 2), начиная уже с первой недели терапии. Установлено достоверное увеличение длительности SWS сна (стадии 3 и 4) с 66 ± 20 мин до 80 ± 20 мин на 6 неделе ($p = 0.022$ в сравнении с стартовым измерением) в сочетании с повышением пропорции дельта сна (с 0.88 ± 0.35 до 1.16 ± 0.57 на 6 неделе, $p = 0.007$). Как показано на Рисунке 3, отмечались достоверные сопутствующие изменения процентного отношения REM сна к общему периоду сна (Quera Salva *et al.*, 2007).

Указанные изменения на ЭЭГ сопровождались смещением времени минимальной частоты сердечных сокращений (индикатор регуляции циркадианного ритма) к началу ночи. Также показано достоверное улучшение эффективности сна (с $88 \pm 7\%$ до $93 \pm 7\%$, $p = 0.05$ в сравнении со стартовыми измерениями) и достоверное сокращение ночных пробуждений (ППЗ, от 48 ± 31 мин до 29 ± 27 мин, $p = 0.041$ в сравнении со стартовыми измерениями). Благоприятные изменения на ЭЭГ прогрессивно нарастали от начала терапии (уже с первой недели) до окончания исследования. Общие изменения в показателях ПСГ во время терапии агомелатином сопровождались параллельной редукцией симптомов депрессии (средний суммарный балл HAMD через 6 недель терапии составил 9.2 ± 5.5). Ранние изменения структуры сна, выявленные в этом исследовании, согласуются с сообщениями о быстром развертывании антидепрессивного эффекта агомелатина (Loo *et al.*, 2002; Olie и Kasper, 2007).

Записи ПСГ также использовались для оценки изменений структуры ЦАП при БДР на фоне терапии агомелатином (Zupancic и Guilleminault, 2006; Lopes *et al.*, 2007). Показатели ЦАП в группе пациентов измеряли при стартовой оценке, затем через 1, 2 и 6 недель терапии и сравнивали с аналогичными показателями у 15 здоровых контрольных субъектов без депрессии и нарушений сна (8 женщин и 7 мужчин; средний возраст 39.5 лет). Измерения ЦАП у контрольных субъектов выполнялись в течение двух сессий, разделенных интервалом 40-60 дней. Как и ожидалось, установлены достоверные различия в показателях ЦАП между группой пациентов и группой контроля, наиболее отчетливо представленные нарушениями NREM сна при депрессии (аномальное увеличение уровня ЦАП и времени ЦАП). Эти данные дополнительно подтверждают гипотезу о первичной роли нарушений NREM сна в патологическом изменении настроения при БДР. Во время терапии агомелатином у пациентов с БДР уровень ЦАП снижался с $61.5 \pm 5.9\%$ при стартовых измерениях до $32.9 \pm 11.0\%$ на 1 неделе и далее до $30.1 \pm 10.7\%$ на 6 неделе ($p < 0.0001$). Эти изменения отражают улучшение NREM сна под влиянием агомелатина, начиная с первой недели терапии. Параллельно отмечалось субъективное улучшение настроения и сна (балл HAMD и балл LSEQ). В результате корреляционного анализа установлены позитивные ассоциации между суммарным баллом HAMD и индексом фазы ЦАП подтипа A1 ($r = 0.21$, $p = 0.05$ на 1 неделе; $r^2 = 0.45$, $p = 0.01$ на 6 неделе). По мнению авторов эти корреляции свидетельствуют об одновременной редукции балла HAMD и реорганизации SWS и NREM сна при отсутствии изменений REM сна (Lopes *et al.*, 2007), т.е. агомелатин, вероятно, одновременно воздействует на нарушения сна и симптомы депрессии.

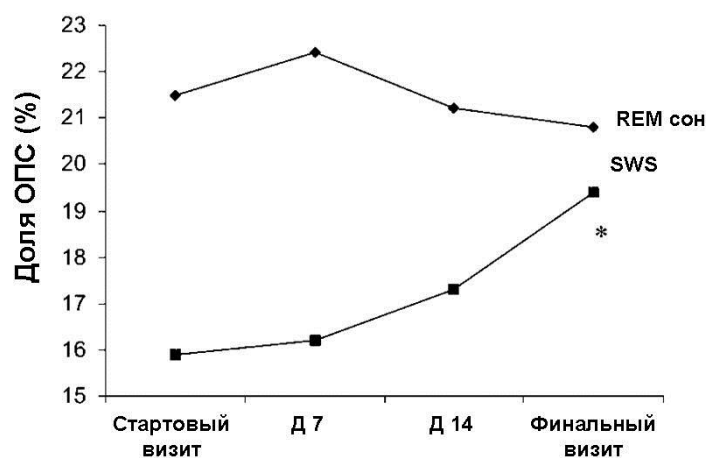


Рисунок 3. Различия в изменениях стартовых показателей медленноволнового сна (SWS) и парадоксального (REM) сна, выраженных в процентах от общего периода сна (% ОПС, т.е.

время между началом сна и утренним пробуждением), в течение 6 недель терапии агомелатином 25 мг/сут у 15 пациентов с большим депрессивным расстройством (Quera Salva *et al.*, 2007). * $p < 0.05$ против стартовый балл (двусторонний ранговый тест Вилкоксона).

ОБСУЖДЕНИЕ

Агомелатин корректирует нарушения цикла сон-бодрствование при депрессии (Таблица 3), начиная с первых дней терапии. В цитированных здесь исследованиях показано, что редукция симптомов нарушений сна при терапии агомелатином выражена в большей степени, чем при использовании СИОЗС или ИОЗСН. Действительно, агомелатин оказывает благоприятное влияние на все нарушения сна, типичные для депрессии (Таблица 3). Следовательно агомелатин отличается от большинства других антидепрессантов, которые оказывают негативное влияние на сон у значительного числа пациентов (седация, сонливость в дневное время или инсомния) (Mann, 2005; Mayers и Baldwin, 2005; Kupfer, 2006).

Таблица 3. Основные эффекты агомелатина на нарушения сна при большом депрессивном расстройстве. REM, парадоксальный сон; SWS, медленноволновый сон

Субъективные изменения

Улучшение «засыпания»

Улучшение «качества сна»

Снижение сонливости в дневное время

Редукция инсомнии при депрессии

Объективные изменения

Улучшение эффективности сна

Улучшение архитектуры сна

Увеличение времени SWS сна (стадии 3 и 4)

(латентность и процент REM сна без изменений)

Отличие агомелатина обусловлено механизмом его антидепрессивного действия – агонизм к мелатонинергическим MT₁ и MT₂ рецепторам и антагонизм к 5-HT_{2C} рецепторам (Yous *et al.*, 1992; Millan *et al.*, 2003). В отличие от других антидепрессантов воздействие на эти рецепторы может лежать в основе благоприятного влияния на цикл сон-бодрствование. В исследованиях на животных показано, что агомелатин способен ресинхронизировать нарушенные циркадианные ритмы и смещать их фазу на более раннее время (Zupancic и Guilleminault, 2006). Хронобиотический эффект агомелатина реализуется через супрахиазматическое ядро

(Redman и Francis, 1998) и представляется более продолжительным в сравнении с мелатонином (Ying *et al.*, 1998). Данные исследований на животных согласуются с результатами исследований с участием здоровых добровольцев, у которых вечернее назначение агомелатина сопровождается смещением фазы циркадианных ритмов (температура тела, секреция кортизола и гормона роста) на более раннее время (Leproult *et al.*, 2005). Интересно отметить, что у этих здоровых субъектов с нормальным сном по данным ПСГ не наблюдалось никаких изменений архитектуры сна и показателей сна на фоне приема агомелатина.

Эффекты агомелатина на сон вероятно связаны не только с мелатонинергическим агонизмом, но и с одновременным антагонистическим воздействием на 5-HT_{2C} рецепторы, причем эти механизмы, по всей видимости, синергические. В этом контексте следует отметить, что нарушения SWS сна связывают преимущественно с 5-HT_{2C} рецепторами (Smith *et al.*, 2002), воздействие на которые также может положительно влиять на настроение.

Восстановление нормального цикла сон-бодрствование должно способствовать повышению качества ремиссии в связи с редукцией резидуальных нарушений сна. Это очень важно, поскольку нарушения сна часто персистируют как резидуальные симптомы в ремиссии после терапии большинством из современных антидепрессантов (Menza *et al.*, 2003; Fava, 2006) и могут требовать сопутствующей терапии (Baldwin и Papakostas, 2006). Более высокое качество ремиссии при терапии агомелатином также может способствовать повышению комплаентности и, возможно, улучшению отдаленного клинического исхода (Kennedy и Paykel, 2004).

В ряду наиболее важных данных, полученных в цитированных выше исследованиях, следует отметить раннее улучшение ночного сна и бдительности в дневное время на терапии агомелатином. Это свойство агомелатина подтверждено во всех ПСГ исследованиях и всех клинических исследованиях с применением LSEQ и других методов оценки сна, включая отдельные пункты сна из шкалы HAM-D, и контрастирует с более медленным началом действия большинства других антидепрессантов (Mann, 2005). Результаты мета-анализа данных пациентов с тяжелой депрессией свидетельствуют, что эффективность агомелатина в отношении нарушений сна распространяется и на эту подгруппу пациентов (Montgomery и Kasper, 2007). В целом приведенные результаты подтверждают, что антидепрессант агомелатин улучшает качество сна и состояние в дневное время у пациентов с депрессией, начиная с первой недели терапии. Столь благоприятные дополнительные свойства, которые пациенты ощущают уже на первых этапах лечения, о чем свидетельствуют субъективные показатели, способствуют более стойкой приверженности пациентов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агомелатин представляет новый подход к терапии депрессии с подтвержденным антидепрессивным эффектом (Loo *et al.*, 2002; Kennedy и Emsley, 2006; Olie и Kasper, 2007). Нарушения циклов сон-бодрствование относятся к ведущим жалобам пациентов с БДР, обычно в форме инсомнии, а также слабости. Результаты проведенного анализа данных по эффективности агомелатина в коррекции нарушений сна при БДР свидетельствуют об улучшении как объективных, так и субъективных показателей сна. Причем эти эффекты реализуются уже на 1 неделе терапии и сопровождаются улучшением функционирования в дневное время. Мы предполагаем, что улучшение ночного сна и в функционирования в дневное время, наблюдаемое у пациентов с БДР на фоне терапии агомелатином, будет способствовать улучшению качества жизни в ремиссии и, возможно, снижению риска рецидивов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- Armitage R, Emslie GJ, Hoffmann RF, Rintelmann J, Rush AJ. 2001. Delta sleep EEG in depressed adolescent females and healthy controls. *J Affect Disord* 63: 139-148.
- Armitage R, Hoffmann R, Fitch T, Trivedi M, Rush AJ. 2000a. Temporal characteristics of delta activity during NREM sleep in depressed outpatients and healthy adults: group and sex effects. *Sleep* 23: 607-617.
- Armitage R, Hoffmann R, Trivedi M, Rush AJ. 2000b. Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. *Psychiatr Res* 95: 201-213.
- Baldwin DS, Papakostas GI. 2006. Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *J Clin Psychiatr* 67: 9-15.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. 1992. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatr* 49: 651-668.
- Croom KF, Perry CM, Plosker GL. 2009. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drug* 23:427-452.
- Farina B, Della MG, Grochocinski VJ, *et al.* 2003. Microstructure of sleep in depressed patients according to the cyclic alternating pattern. *J Affect Disord* 77: 227-235.
- Fava M. 2004. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatr* 16 (65 Suppl): 27-32.
- Fava M. 2006. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. *J Psychopharmacol* 20: 29-34.

- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 23: 56-62.
- Jindal RD, Thase ME. 2004. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev* 8: 19-30.
- Kennedy N, Paykel ES. 2004. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 80: 135-144.
- Kennedy SH, Emsley R. 2006. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 93-100.
- Kennedy SH, Loo H, Olie J-P. 2008. The antidepressant efficacy of agomelatine is independent of gender, age, body mass index, and use of anxiolytics: combined analysis of three placebo-controlled studies. *Int J Neuropsychopharmacol* In press.
- Krystal A, Edinger JD. 2008. Measuring sleep quality. *Sleep Med* 9 (Suppl 1): S10-S17.
- Kupfer DJ. 2006. Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: S639-S643.
- Lam RW. 2006. Sleep disturbances and depression: a challenge for anti-depressants. *Int Clin Psychopharmacol* 21 (Suppl 1): S25-S29.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. 2007. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 68: 1723-1732.
- Leproult R, Van Onderbergen A, L'Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G. 2005. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 298-304.
- Loo H, Hale A, D'haenen H. 2002. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 239-247.
- Lopes MC, Quera Salva MA, Guilleminault C, 2007. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (agomelatine). *Sleep Med* 9: 33-41.
- Mann JJ. 2005. The medical management of depression. *N Engl J Med* 353: 1819-1834.
- Mayers AG, Baldwin DS. 2005. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 20: 533-559.
- Menza M, Marin H, Opper RS. 2003. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry* 64: 516-523.

- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, *et al.* 2003. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopamin-ergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 954-964.
- Montgomery SA, Kasper S. 2007. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 22: 283-291.
- Muzet A. 2005. Alteration of sleep microstructure in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 7: 315-321.
- Olie JP, Kasper S. 2007. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 661-673.
- Parrott AC, Hindmarch I. 1978. Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychol Med* 8: 325-329.
- Parrott AC, Hindmarch I. 1980. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations—a review. *Psychopharmacology (Berl)* 71: 173-179.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. 1995. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171-1180.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, *et al.* 2007. Major depressive disorder, sleep EEG, and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 691-696.
- Rechtschaffen A, Kales A. 1968. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute: Los Angeles.
- Redman JR, Francis AJ. 1998. Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *J Biol Rhythms* 13: 39-51.
- Smith MI, Piper DC, Duxon MS, Upton N. 2002. Effect of SB-243213, a selective 5-HT_{2C} receptor antagonist, on the rat sleep profile: a comparison to paroxetine. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 599-605.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K. 2005. Sleep and depression. *J Clin Psychiatr* 66: 1254-1269.
- Wichniak A, Riemann D, Kiemen A, Voderholzer U, Jernajczyk W. 2000. Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 48-52.
- Wilson S, Argyropoulos S. 2005. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 65: 927-947.
- Ying SW, Rusak B, Mocaer E. 1998. Chronic exposure to melatonin receptor agonists does not alter their effects on suprachiasmatic nucleus neurons. *Eur J Pharmacol* 342: 29-37.

Yous S, Andrieux J, Howell HE, *et al.* 1992. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem* 35: 1484-1486.

Zupancic M, Guilleminault C. 2006. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drug* 20: 981-992.