

An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994;717:253—69.

13. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25:178—93.

14. Doggrell S.A., Evans S. Treatment of dementia with neurotransmission modulation. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:1633—54.

15. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for

cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000269.

16. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент* 2009;4—5:10—2.

17. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга. *Журн неврол и психиатр им. С.С.*

Корсакова 2009;7:87—9.

18. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата церетро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2007;10:34—40.

19. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А. и др. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;11:42—6.

О.В. Котова

Отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Роль мелатонина в лечении депрессии

Депрессия остается серьезной проблемой, несмотря на непрерывающийся поток научных исследований, посвященных проблемам аффективных расстройств, и появление новых антидепрессантов. Около 80% госпитализированных и 70% амбулаторных пациентов с депрессией жалуются на расстройства сна. В настоящее время существует несколько гипотез возникновения депрессивных расстройств. Среди них ведущее место занимают гипотезы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции (наличие измененных циркадианных ритмов, которые реализуются посредством мелатонина). Имеется большой спектр препаратов, в том числе агомелатин и флувоксамин, способных влиять на обмен мелатонина.

Ключевые слова: депрессия, инсомния, хронобиологическая теория развития депрессии, агомелатин, флувоксамин.

Контакты: Ольга Владимировна Котова ol_kotova@mail.ru

Role of melatonin in the treatment of depression

O.V. Kotova

Department of Autonomic Nervous System Pathology, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Depression remains a serious problem despite the continuous stream of researches on the problems of affective disorders and the emergence of new antidepressants. About 80% of inpatients with depression and 70% of outpatients with this condition complain of sleep disorders. There are presently a few available hypotheses of the onset of depressive disorders. Prominent among them are neurotransmitter dysfunction hypotheses and chronobiological concepts (the presence of altered circadian rhythms mediated by melatonin). There is currently a wide range of drugs that are able to affect melatonin metabolism, amongst which there is agomelatine and fluvoxamine.

Key words: depression, insomnia, chronobiological theory of depression, agomelatine, fluvoxamine

Contact: Olga Vladimirovna Kotova ol_kotova@mail.ru

Депрессия остается серьезной проблемой, несмотря на непрерывающийся поток научных исследований, посвященных проблемам аффективных расстройств, и появление новых антидепрессантов. Депрессивные расстройства характеризуются высоким уровнем психической и соматической коморбидности.

Нарушения сна относятся к наиболее распространенным симптомам депрессии и представляют собой соматические проявления депрессивного расстройства, в связи с чем включены в число диагностических критериев DSM-IV для большого депрессивного эпизода. Около 80% госпитализированных больных и 70% амбулаторных пациентов с депрессией жалуются на затруднения засыпания, прерывистость сна, ранние утренние пробуждения, беспокойный сон, отсутствие чувства отдыха после пробуждения (при нормальной продолжительности сна) [1]. Иногда инсомния настолько выражена, что пациенты воспринимают депрессию как расстройство сна.

Депрессия приводит к снижению качества жизни пациента, негативно сказывается на членах его семьи (они ча-

ще страдают депрессией) и в результате имеет отрицательные экономические последствия [2—5].

По данным ВОЗ, от 4 до 6% населения Земли страдает депрессией (риск заболевания в течение жизни составляет 15—20%), но только 20% заболевших обращаются за медицинской помощью. Данные крупномасштабных эпидемиологических исследований (КОМПАС, КООРДИНАТА, ШАНС и др.) свидетельствуют о том, что до 45—50% пациентов, обратившихся за помощью по поводу соматического заболевания, страдают расстройствами депрессивного спектра, при этом выраженная депрессия регистрируется у 23% [5,6].

Существует несколько гипотез возникновения депрессивных расстройств. Среди них ведущее место занимают гипотезы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции (наличие измененных циркадианных ритмов). В рамках хронобиологических нарушений основное значение придается расстройствам сна. При этом раннее выявление и лечение нарушений сна у больных депрессией некоторые авторы [7] рассматривают в качестве профилактики рецидива болезни.

Жизнедеятельность организма можно представить как четко скоординированную систему биологических ритмов от субклеточного и до организменного уровня. Данная система постоянно корректируется изменениями, происходящими внутри организма и во внешней среде [8]. Способность адекватно отвечать на различные эндо- и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность адаптации организма и в итоге здоровье человека [9].

Циркадианные ритмы — эндогенно опосредованные, приблизительно 24-часовые циклы поведенческой и физиологической активности человека [10]. Такие ритмы у животных и человека формируются нейронами супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса, которые выступают в качестве физиологического пейсмейкера [11]. Нейроны СХЯ передают световую информацию, воспринимаемую глазами человека, в эпифиз через интермедалатеральный клеточный ствол верхнегрудной части спинного мозга и верхнего шейного ганглия. Нейроны последнего, являющиеся постганглионарными симпатическими нейронами, заканчиваются в эпифизе (пинеальной железе) рядом с основными секреторными клетками железы, а также в перикапиллярных пространствах [9].

У всех видов животных и человека основной функцией эпифиза является передача информации о световом режиме окружающей среды во внутреннюю среду организма, т.е. поддержание ритмических колебаний гомеостаза, опосредованное главным образом секрецией основного гормона — мелатонина. Его продукция угнетается на свету и увеличивается во время темной фазы суток. Регуляция биосинтеза этого гормона зависит от сигналов с фоторецепторов сетчатки, воспринимающих и передающих информацию об окружающем освещении, и эндогенного осциллятора в СХЯ, генерирующего независимый от внешних условий циркадианный ритм. Мелатонин выступает как модулятор трансдукции внутриклеточного сигнала, увеличивающий или уменьшающий ответ большого количества дифференцированных клеток к другим поступающим сигналам. Он вовлечен в синхронизацию многочисленных разнообразных аспектов циркадианных систем, происходящую в ответ на естественное стимулирование циклом смены дня и ночи. Роль мелатонина как регулятора биологических ритмов универсальна для всех живых организмов, о чем свидетельствует его продукция у всех известных животных, начиная с одноклеточных [9, 12].

Мелатонин наделен уникальными адаптивными возможностями. Качественные и количественные нарушения ритма его продукции могут приводить на начальном этапе к десинхронозу и дезадаптации организма в условиях изменений окружающей среды, за которыми следует в дальнейшем органическая патология. Наиболее высока секреция мелатонина ночью в молодом возрасте. Уровень циркулирующего плазменного мелатонина зависит от широты местности: он выше в более северных широтах по сравнению с южными. Постепенное снижение циркадианных уровней гормона, определяемого в слюне, происходит довольно рано, приблизительно около 40 лет. У пациентов среднего возраста сохраняются лишь 60% амплитуды выброса мелатонина молодых пациентов и самые низкие дневные его уровни, хотя при этом у них самая длинная продолжительность пиковых концентраций содержания гормона. У женщин отмечаются ежемесячные циклические колебания его продукции, обусловленные менструальным циклом. Эпифиз и мелатонин контролируют биоэлектрическую активность мозга, сон [9, 13].

В настоящее время аффективные расстройства изучают с позиций ритмологической (молекулярно-генети-

ческой) модели депрессий, концептуализирующей нарушения механизма цикличности на уровне главного водителя ритма (СХЯ) [14]. В рамках поиска биологических маркеров различных депрессий и предикторов терапевтической эффективности исследуется ряд патофизиологических показателей при депрессиях, отражающих нарушения циркадианного ритма. В частности, обнаружено, что нарушение составляющих цикла сон—бодрствование связано с рядом биохимических нарушений (снижение ночной концентрации мелатонина в плазме крови и аномальные фазы его секреции, нарушение периодичности колебаний концентраций пролактина, кортизола, кортикотропин-рилизинг-гормона, тиреостимулирующего гормона, интерлейкина 2 и 6 и др.) [15]. Нейрофизиологические исследования демонстрируют увеличение фазы парадоксального сна (сон с быстрыми движениями глазных яблок, REM-фаза) и редукцию фазы медленноволнового сна (SWS) у больных депрессией [1].

Высокая распространенность и клинко-эпидемиологическое значение хронобиологических аномалий при депрессиях требуют разработки новых и изучения влияния уже известных антидепрессивных средств на регуляцию циркадианных функций, которые могут быть использованы в широкой клинической практике наряду с существующими немедикаментозными средствами [16,17].

В соответствии с циркадианной моделью патогенеза депрессии к числу терапевтических задач следует отнести воздействие на суточные колебания симптоматики и расстройств сна, которые не только субъективно тяжело переносятся, но и снижают трудоспособность [18]. А при выборе метода лечения депрессии и конкретного препарата, помимо общего антидепрессивного эффекта, оценивают его способность быстро восстанавливать нормальный сон и дневную активность, редуцировать колебания гипотимической симптоматики в течение суток [19].

Комбинация антидепрессивного и хронобиотического (с улучшением качества сна) эффектов остается актуальной задачей на всех этапах терапии депрессии. Вальдоксан (агомелатин) — препарат, способствующий редукции проявлений депрессии. Основные фармакологические эффекты препарата связаны с повышением активности синхронизаторов функций цикла день—ночь, восстанавливающих и стабилизирующих циркадианные ритмы [20]. Основные фармакологические эффекты агомелатина определяются тем, что препарат является прежде всего лигандом мелатониновых рецепторов со свойством агониста к МТ₁/МТ₂-рецепторам (в первую очередь в СХЯ) [14]. Фармакологические свойства агомелатина обусловлены также антагонизмом препарата с серотонинергическими 5-НТ₂C-рецепторами, при этом он усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, особенно в области префронтальной коры мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. Агомелатин имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, так как у него нет сродства к α -, β -адренорецепторам, гистаминовым рецепторам, холинорецепторам, дофаминовым и бензодиазепиновым рецепторам, что связано с отсутствием влияния на сексуальную функцию, сердечно-сосудистую и эндокринную системы.

Одновременно агомелатин действует на ряд показателей инсомнии, в частности устраняет ключевые нарушения, определяющие последовательность структурных элементов цикла сон—бодрствование: восстанавливает стадии и циклы сна и дневную активность с самого утра [21].

Другой препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, широко применяемых



антидепрессант ФЕВАРИН®

Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина



Верни жизни краски, чувствам – контроль!

- Лечение депрессий, обсессивно-компульсивных расстройств
- Противотревожный эффект^{1,2}, улучшение сна^{3,4}, влияние на метаболизм мелатонина⁵
- Применение у пожилых пациентов с соматической патологией^{4,6}, детей старше 8 лет и подростков с ОКР

ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва,
ул. Вавилова, 24
Телефон (495) 411 69 11,
факс (495) 411 69 10
www.abbott-products.ru

[1] Houck C. Psychopharmacology Bulletin. 1998. V.34:225-227. [2] Irons J. Neuropsychiatr Dis Treat. 2005. Dec; 1 (4) : 289-99. [3] Dalery J. et al. Hum Psychopharmacol. 2003. V.18(5):379-84. [4] Westenberg HG et al. Int J Clin Pract. 2006. Apr. 60 (4) : 482-91. [5] Harter S. et al. Journal Psychopharmacology. 2001. V.21:167-174. [6] Jaquenoud E. et al. Primary Care Psychiatry. 1997. V. 3: 175-181.

ФЕВАРИН® (флувоксамин). Регистрационный номер: П № 013262/01. Таблетки содержат флувоксамин малеат по 50 или 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. Фармакологическое действие: селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Показания: депрессии различного генеза; обсессивно-компульсивные расстройства. Противопоказания: 1. Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы MAO). Лечение флувоксамином может быть начато: через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора MAO; на следующий день после прекращения приема обратимого ингибитора MAO. Промежуток времени между прекращением приема флувоксамина и началом терапии ингибитором MAO должен составлять, как минимум, 1 неделю. 2. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому эксципиенту. С осторожностью: печеночная и почечная недостаточность, судороги в анамнезе, эпилепсия, пожилой возраст, склонность к кровотечениям (тромбоцитопения), беременность и дозы: Депрессии (взрослые): рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером) с постепенным повышением дозы до уровня эффективной суточной (составляющей обычно 100 мг), которая подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) (взрослые): рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг препарата в день в течение 3–4 дней. Эффективная суточная доза составляет от 100 до 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуются распределять на 2 или 3 приема. ОКР (дети старше 8 лет и подростки): начальная доза составляет 25 мг/сут. на один прием. Поддерживающая доза – 50–200 мг/сут. При лечении ОКР у детей в возрасте от 8 до 18 лет суточная доза не должна превышать 200 мг. Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем. Побочные действия: тошнота, рвота, диспепсия, тремор, тахикардия, повышенное потоотделение. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

 **Abbott**
A Promise for Life

в клинической практике, — антидепрессант феварин (флувоксамин). Механизм непосредственного антидепрессивного действия феварина традиционный и связан с селективным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга с минимальным влиянием на норадренергическую систему. По данным ряда исследований [22–24], флувоксамин повышает концентрацию мелатонина в крови по сравнению с другими антидепрессантами. Поскольку флувоксамин является ингибитором нескольких ферментов системы цитохрома P450 (CYP), были исследованы биотрансформация мелатонина, а также влияние средних терапевтических доз флувоксамина на метаболизм мелатонина *in vitro* по сравнению с флуоксетином, пароксетином, циталопрамом, имипрамином и дезипрамином [25]. Продемонстрирована мощная блокада метаболизма мелатонина после добавления в реакционную среду флувоксамина [25]. Флувоксамин был с успехом использован для повышения биодоступности принимаемого перорально мелатонина [26]. Ингибирующее влияние флувоксамина на биотрансформацию мелатонина может иметь клинические проявления в виде улучшения сна у пациентов с депрессией [27–31].

Феварин выпускается в таблетках по 50 и 100 мг. Начальная доза обычно составляет 50 мг, средняя терапевтическая — 100 мг. В соответствии с рекомендациями

ВОЗ лечение антидепрессантами следует продолжать по крайней мере в течение 6 мес ремиссии после депрессивного эпизода. Феварин практически не влияет на сексуальную сферу, хорошо переносится, что позволяет использовать его у больных пожилого и старческого возраста [30, 32–35].

Важно помнить, что флувоксамин, являясь ингибитором нескольких ферментов системы цитохрома P450 (CYP), замедляет метаболизм агомелатина, при этом концентрация агомелатина увеличивается примерно в 60 (12–412) раз, поэтому одновременное применение агомелатина и флувоксамина противопоказано [36].

Таким образом, препараты с разным механизмом действия позволяют нормализовать сон у пациентов с депрессией [28–31, 36]. Оба препарата влияют на уровень мелатонина, при этом основной эффект агомелатина связан со стимуляцией мелатониновых рецепторов, а эффект флувоксамина — с его ингибирующим действием на распад мелатонина [25, 27].

Несомненно, в каждом случае депрессии с нарушениями сна к выбору препарата нужно подходить строго индивидуально. При этом важно учитывать такие факторы, как первоочередные жалобы пациента, клиническая картина, возраст, сопутствующая патология, наконец, предшествующий опыт применения антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лем Р.В. Расстройства сна и депрессия в аспекте действия антидепрессантов. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2008;108(12):75–8.
2. Амон М., Буае П.-Т., Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2007;11:77–82.
3. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов. Психиатр и психофармакотер 2002;5:190–3.
4. Мосолов С.Н. Диагностика и терапия депрессий в соматической практике. Психофармакотер депрессии 2006;7:1–12.
5. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003;432 с.
6. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004;1:48–55.
7. Mendlewicz J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. World J Biol Psychiat 2009;10(4):269–75.
8. Vaughn B.V., D'Cruz O.F., Beach R. et al. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. Seizure 1996;5(1):73–8.
9. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Мелатонин в норме и патологии. М: Медпрактика, 2004;308 с.
10. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. Rev Reprod 1998;3(1):13–22.
11. Aton S.J., Colwell C.S., Hargrave A.J. et al. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. Nat Neurosci 2005;8(4):476–83.
12. Balzer I., Hardeland R. Melatonin in algae and higher-plants — possible new roles as a phytohormone and antioxidant. Botanica Acta 1996;109:180–3.
13. Wojtowicz M., Jakiel G. Melatonin and its role in human reproduction. Ginekol Pol 2002;73(12):1231–7.
14. Левин Я.И. Психические расстройства в общей медицине. Совр соннол 2007;4:61–72.
15. Koenigsberg H.W., Teicher M.H., Mitropoulou V. et al. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. J Psychiat Res 2004;38:503–11.
16. Мосолов С.Н. Сравнительные полисомнографические характеристики больных биполярными фазно протекающими психозами с частыми («быстрые циклы») и редкими обострениями. Соц и клин психиатр 1992;3:20–9.
17. Mann J.J. The medical management of depression. N Engl J Med 2005;353:1819–34.
18. Rosenberg R.P. Sleep maintenance insomnia: strengths and weakness of current pharmacologic therapies. Ann Clin Psychiat 2006;18:49–56.
19. Wilson S., Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. Drugs 2005;65:927–47.
20. Bourin M., Mocaer E., Porsolt R. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. J Psychiatry Neurosci 2004;9:126–33.
21. Van Reeth O., Weibel L., Olivares E. et al. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;280:R1582–91.
22. Demisch K., Demisch L., Bochnik H.J. et al. Melatonin and cortisol increase after fluvoxamine. Br J Clin Pharmacol 1986;22(5):620–2.
23. Demisch K. The influence of acute and subchronic administration of various antidepressants on early morning melatonin plasma levels in healthy subjects: increases following fluvoxamine. J Neural Transm 1987;68(3–4):257–70.
24. Skene D.J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. Br J Clin Pharmacol 1994;37(2):181–6.
25. Hartter S., Wang H., Weigmann H. et al. Differential Effects of Fluvoxamine and Other Antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. J Clin Psychopharmacol 2001;21(2):167–74.
26. Härtter S., Grözinger M., Weigmann H. et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. Clin Pharmacol Ther 2000;67(1):1–6.
27. Иванов С.В. Эффекты флувоксамина и других антидепрессантов на метаболизм мелатонина. Психиатр и психофармакотер 2008;5:29–30.
28. Wilson S.J., Bell C., Coupland N.J. et al. Sleep changes during long-term treatment of depression with fluvoxamine — a home-based study. Psychopharmacology (Berl) 2000;149(4):360–5.
29. Neylan T.C., Metzler T.J., Schoenfeld F.B. et al. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress 2001;14(3):461–7.
30. Westenberg H.G., Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract 2006;60(4):482–91.
31. Dalery J., Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. Hum Psychopharmacol 2003;18(5):379–84.
32. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Тревожные депрессии с нарушениями сна в общемедицинской практике. Спир поликлин врача 2010;8:67–71.
33. Seretti A., Chiesa A. Treatment-Emerged Sexual Dysfunction Related to Antidepressants, A Meta-Analysis. J Clin Psychopharmacol 2009;9(3):259–66.
34. Jaquenoud E., Kat M. The safety of fluvoxamine in very elderly patients with depression and somatic symptoms. Prim Car Psychiatr 1997;3:175–81.
35. Buchberger R., Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. Pharmacopsychiatry 2002;35(3):101–8.
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальдоксан.