

## Клинические и нейрофизиологические характеристики нарушений сна у больных с тревожными расстройствами и способы их коррекции

В. А. Михайлов, М. Г. Полуэктов, С. В. Полторак, Я. И. Левин, А. Ю. Поляков, К. Н. Стрыгин, С. Л. Бабак

**Резюме:** В статье рассматриваются различные клинические и нейрофизиологические характеристики сна, их изменение в результате развития тревожных нарушений, а также способы редукции и купирования этих нарушений.

**Ключевые слова:** личностная тревожность, нарушения сна, тревога, медикаментозные средства коррекции тревожных нарушений, нормализация сна.

### Clinical and neurophysiological characteristics of sleep disorders and methods of their correction in patients with anxiety disorders

V. A. Mikhailov, M. G. Poluektov, S. V. Poltorak, Ya. I. Levin, A. Yu. Polyakov, K. N. Strigin, S. L. Babak

**Summary:** The paper considers various clinical and neurophysiological characteristics of sleep; their changes due to the development of anxiety disorders; and the methods of reducing these disorders.

**Key words:** Personality anxiety; sleep disorders; anxiety; medications for correction of anxiety disorders; sleep normalization.

**П**роблема правильной диагностики и адекватной терапии состояний с ведущим тревожным аффектом и нарушениями сна в настоящее время приобрела особое значение. Это объясняется как широкой распространенностью тревожных расстройств с нарушениями сна (до 5-10% в общей популяции), так и наметившимися в последние годы принципиально новыми подходами к систематике, патогенезу и лечению подобных нарушений (Вербицкий Е. В., 2008; Калев А. В., 2006).

Эпизодические нарушения сна (инсомния) знакомы каждому человеку любого возраста, мужчинам и женщинам, независимо от этнических и культуральных особенностей. Распространенность инсомнии может достигать до 45% в популяции, однако только у 9-15% людей нарушения сна становятся значимой клинической проблемой. Инсомния является наиболее известным феноменом нарушения цикла "сон-бодрствование", так как встречается при различной органической и неорганической патологии (Левин Я.И., 2006; Полуэктов М. Г., 2012).

В современной международной классификации расстройств сна инсомния определяется как проблема засыпания, поддержания сна, раннего пробуждения или сна, не приносящего должного восстановления и освежения, приводящая к снижению качества бодрствования (Ковальзон В. М., 2011).

Снижение качества бодрствования является одним из обязательных критериев в постановке диагноза инсомнии наряду с пре- и инстрасомническими расстройствами. Клинические нарушения в период бодрствования, связанные с плохим сном проявляются в усталости или ухудшении самочувствия, снижении уровня внимания

или расстройстве памяти, нарушении социальной адаптации, изменении настроения, снижении мотивации или инициативности, увеличении ошибок при работе, общем напряжении, головных болях, нарушении работы желудочно-кишечного тракта и общем беспокойстве за счет плохого сна (Ковальзон В. М., 2011; Полуэктов М. Г., 2011).

Диагностика инсомнии должна включать тщательную клиническую и параклиническую оценку.

При клинической оценке необходимо использовать не только опрос пациента, но и прибегать к разнообразным анкетам и дневникам, что позволяет уточнить и стандартизировать некоторые клинические особенности. Все это необходимо не только для диагностики текущего состояния, но также и для оценки эффективности последующего лечения.

Объективное исследование больных инсомнией обязательно включает полисомнографию. Эта методика предполагает одновременную регистрацию нескольких параметров, таких как электроэнцефалография (ЭЭГ), электромиография (ЭМГ), электроокулография (ЭОГ), что является минимально необходимым набором для оценки структуры сна (Левин Я.И., 2006; Полуэктов М. Г., 2011).

Наблюдения за пациентами с нарушениями сна выявили, что у людей с высоким уровнем тревожности продолжительность фазы быстрого сна выше, также как и общее время сна. При этом они более чувствительны к насущным проблемам, для них свойственно принимать все близко к сердцу и реагировать на возрастание трудностей еще большим увеличением продолжительности фазы быстрого сна. Кроме того, было показано, что чаще всего самопроизвольное сокращение времени сна приходится на периоды относительного благопо-

лучия индивида, когда он с интересом работает, получает удовлетворение от прожитого и, когда проявления его тревожности не столь очевидны. Если же количество неразрешимых проблем в его бодрствовании возрастает, снижается настроение, повышается уровень тревожности и, как следствие, увеличивается потребность организма во сне, особенно, в фазе быстрого сна (Михайлов В.А., 2007).

Таким образом, следует отметить, что нейробиология тревожности тесно связана с физиологией цикла сон – бодрствование, не исключая процессы циркадианных изменений метаболизма серотонина. Однако отсутствие у исследователей единой точки зрения на проблему связи этих процессов указывает на необходимость изучения личностной тревожности и организации сна у людей с разным уровнем базовой (личностной) тревожности (Вербицкий Е. В., 2003).

Сон, являясь процессом, при котором отсутствует сознательный контроль, без сомнения является индикатором нашего дневного состояния. Без хорошего сна нет хорошего бодрствования.

И сон, и тревога являются реакциями поведенческого торможения. При этом, сон в норме воспринимается человеком как удовольствие и оценивается положительно, а тревога в восприятии чувство негативное, отрицательное и всячески избегаемое.

Из множества полученных в последнее время научных данных известно о морфологической схожести мозговых структур отвечающих за эти процессы (гипоталамус, таламус, миндалина и весь лимбический комплекс, ядра мозгового шва, таламо- кортикальные связи, ретикулярная формация).

Если рассматривать оба эти процесса, то при их патологии всегда возникают нарушения в координации систем мозгового торможения и мозгового возбуждения (Shepvalnikov A. N., 2003).

Многочисленные научные исследования подтверждают, что нарушения в системе ГАМК ведут к возникновению таких состояний как тревога, депрессия, эпилепсия и нарушения сна (Espasa R.A., Scammell T.E., 2004; Bassetti C.L., Bischof M., Valko P., 2006).

И при тревоге, и при нарушениях сна мы предполагаем избыточное влияние активирующих мозговых систем, что выражается в конкретных изменениях получаемых при проведении полисомнографии (Поляков А. Ю., Полторак С. В., 2010).

Прежде всего — это удлинение латентного периода засыпания, снижение индекса эффективности сна, увеличение количества бодрствования внутри сна, увеличение количества пробуждений, движений и поворотов, раздробленность сна, сокращение времени первого цикла сна (Shepvalnikov A. N., 2003; Golbin A. Z., 2004; Golbin A., Kayumov L., 2004).

Интерес к взаимоотношению тревоги и нарушений сна значительно возрос в связи с появлением антидепрессантов, действие которых связано

с избирательным действием на серотонинергическую систему (Левин Я.И., 2002). Одним из основных методов в терапии тревожных состояний невротического уровня является психотерапия. По-прежнему далека от разрешения проблема поиска эффективных психотерапевтических методов. Сложный генез тревожных расстройств часто требует комбинирования психотерапии и психофармакотерапии (Васильева А. В., Полторак С. В., Поляков А. Ю., 2007).

Пациент с нарушением сна и тревогой обычно имеет когнитивные нарушения, тревожные навязчивые размышления, боязнь сна и предстоящей ночи, избыточное эмоциональное напряжение, невозможность отключиться от событий дня которое приобретает при этих расстройствах стойкий и ежедневно повторяющийся характер. Эти нарушения, так или иначе, определяются при проводимом анкетировании и опросе. Коррекция и лечение таких нарушений заключается в сочетании психотерапевтической работы с пациентом и назначении современных фармакологических препаратов, одним из которых является тразодон (Аведисова А. С., Гончаров В. Н., 1993; Полторак С. В., Михайлов В. А., Поляков А. Ю., 2012; Полторак С. В., Шаламайко Ю. В., 1998, 2000).

#### **Выбор препарата для комплексной терапии тревожных расстройств с нарушениями сна**

Новое поколение антидепрессантов, обладающее более высокой безопасностью применения (отсутствие холинолитических и сердечно-сосудистых осложнений) и большей селективностью действия на нейромедиаторные системы, дает возможность активного лечения депрессивных состояний, при которых трициклические антидепрессанты замедляют или даже препятствуют более быстрой редукции симптоматики (Васильева А. В., Полторак С. В., Поляков А. Ю., 2007).

Одним из таких препаратов, прочно вошедшим в клиническую практику, является «ТРИПТИКО» (тразодон) – препарат сложной бициклической структуры; производное триазолопиперидина. Помимо преимущественной блокады обратного захвата серотонина, препарат обладает отчетливыми альфа-адреноблокирующими, антисеротониновыми и некоторыми антигистаминными свойствами, лишен холинолитического действия и имеет короткий период полураспада (5-10 часов) (Полторак С. В., Михайлов В. А., Поляков А. Ю., 2012).

В спектре психотропной активности преобладают седативный, анксиолитический и, в меньшей степени, антифобический эффекты, умеренное тимоаналептическое действие. Применяется при легких и умеренно выраженных тревожных депрессиях различного происхождения (эндогенные, невротические, реактивные, соматогенные), а также при дисфорических состояниях органического генеза, в том числе, при деменции. Препарат хорошо зарекомендовал себя при маскированных (соматизированных) депрессиях, психосоматических заболеваниях и других психических рас-

стройствах, встречающихся в общемедицинской практике (Аведисова А. С., Гончаров В. Н., 1993).

#### Цель исследования

Целью данного исследования являлась оценка терапевтической эффективности (в том числе способности оказывать специфическое влияние на структуру сна) и переносимости Триттико в стандартных дозах, назначаемого в рутинной клинической практике пациентам с тревожно-депрессивным расстройством непсихотического уровня и нарушениями сна.

**Лекарственная форма:** Триттико (тразодон), таблетки 150 мг.

**Длительность** непрерывной терапии Триттико составила 6 недель

**Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Мужчины и женщины в возрасте 18 – 80 лет.
2. Любой из перечисленных ниже диагнозов депрессивного эпизода по критериям МКБ-10:
  - Депрессивный эпизод единичный умеренный (F32.1) или тяжелый без психотических симптомов (F32.2).
  - Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод умеренный (F33.1) или тяжелый без психотических симптомов (F33.2).
3. Не менее 17 баллов по первым 17 пунктам Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-21) и не менее 11 баллов по подшкале D (депрессия) Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) на визите 0.
4. Нарушения сна по результатам полисомнографического исследования.
5. Не менее чем 14-дневный перерыв в лечении другими психотропными препаратами, в том числе транквилизаторами и снотворными.
6. Наличие показаний к монотерапии Триттико по оценке лечащего врача.
7. Для женщин с сохранной детородной функцией: применение адекватных медицинских средств контрацепции.
8. Письменное информированное согласие пациента на участие в observationalном исследовании.

**Критерии, исключающие участие в observationalном исследовании:**

1. Наличие суицидального риска (т.е. более 2-х баллов по пункту 3 шкалы HAM-D-21 и/или по клинической оценке исследователя).
2. Наличие психотических симптомов (т.е. наличие баллов по пунктам 18-21 шкалы HAM-D-21).
3. Резистентность к терапии другими антидепрессантами.
4. Депрессии, связанные с другими психическими заболеваниями, исключаящими основной диагноз аффективного расстрой-

ства: шизофрения, шизоаффективное расстройство, органическое поражение ЦНС, деменция.

5. Алкоголизм или наркомания в анамнезе.
6. Установленная ранее индивидуальная непереносимость Триттико или неудовлетворительный эффект применения Триттико в анамнезе при назначении препарата в адекватной дозе (не менее 150 мг/сут.) и адекватной длительности (не менее 4 недель).
7. Прием ингибиторов MAO в течение 2 недель до начала исследования.
8. Тяжелые или декомпенсированные соматические или неврологические заболевания.
9. Одновременное применение сильных ингибиторов цитохрома CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин).
10. Печеночная недостаточность.
11. Беременность или кормление грудью.

#### Схема observationalного исследования

Длительность observationalного исследования составила 6 недель. В ходе наблюдения было предусмотрено 4 визита: визит 0 – скрининг, визит 1 – на 7-й день терапии, визит 2 – на 14-й день терапии, визит 3 – на 42-й день терапии.

Триттико назначался в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Всем пациентам препарат назначался в стартовой терапевтической дозе 100 мг (2/3 таблетки) — 3 дня, далее по 150 мг (1 таблетка) однократно в сутки в 20:00 ч (таблетки принимались либо за 30 минут до еды, либо через 2 часа после еды).
2. В случае недостаточного эффекта препарата по оценке исследователя через 2 недели терапии доза Триттико увеличивалась до 300 мг (2 таблетки).

#### Запрещенная сопутствующая терапия:

- Антидепрессанты (другие)
- Антипсихотики с седативным эффектом
- Нормотимики
- Транквилизаторы (включая бензодиазепиновые)
- Гипнотики
- Любые другие препараты с седативным действием
- Ингибиторы MAO
- Циклоспорин

#### Условия преждевременного выбывания пациента из observationalного исследования

1. Отказ пациента.
2. Развитие нежелательных явлений (НЯ)/нежелательных реакций (НР), препятствующих дальнейшему проведению терапии.
3. Возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний, не связанных с приемом Триттико (по усмотрению врача).
4. Необходимость назначения гипнотика или препарата с седативным/снотворным эффектом.

5. Несоблюдение режима терапии и графика визитов.

#### Методы исследования и характеристика группы

Методы оценки состояния больных

1. При включении в исследование все пациенты заполняли протокол исследования больных с нарушениями сна [www.sleepmed.ru] для уточнения антропометрических показателей, анамнеза, характера и длительности нарушений сна, сведений об особенностях цикла сон-бодрствование, принимаемых препаратах.

2. Клиническая оценка соматического, неврологического и психического статуса. На визите 0 проводилась консультация психиатра для подтверждения диагноза депрессивного расстройства по МКБ-10.

3. Анкетный.

3.1. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. Максимальная суммарная оценка – 30 баллов. 22 и более баллов – показатели, характерные для здоровых испытуемых, 19-21 балл – пограничные значения, а показатели менее 19 баллов характерны для наличия инсомнии.

3.2. Анкета скрининга синдрома апноэ во сне – норма менее 4 баллов, показатели равные или превышающие значение 4 балла свидетельствуют о высокой вероятности наличия этого состояния.

3.3. Эпвортская шкала сонливости – норма не более 8 баллов.

3.4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): 0-7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

3.5. Шкала депрессии Гамильтона (HAMD-21).

4. Полисомнографическое обследование (ПСГ) выполнялось до начала лечения (визит 0) и в последний день приема Триттико (визит 3) с помощью одновременной непрерывной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ) подбородочных мышц.

5. Статистический.

#### Оценка эффективности лечения

**Оценка степени тяжести депрессии** на каждом визите проводилась по 21-пунктовой шкале Гамильтона для оценки депрессий (HAMD-21) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

**Оценка степени нарушений сна** на каждом визите проводилась по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна, анкете скрининга синдрома апноэ во сне и Эпвортской шкале сонливости. Перед началом и на 42 день терапии с помощью полисомнографии оценивалась объективная структура сна.

**Безопасность/переносимость** терапии препаратом Триттико оценивались на основании зарегистрированных в ходе исследования НЯ/НР. Предполагалось, что все НЯ, возникающие в

процессе исследования, будут анализироваться с указанием их частоты, вида, серьезности и причинной связи с исследуемым препаратом. Кроме этого, на каждом визите оценивались показатели жизненно важных функций (АД, ЧСС).

В конце исследования проводилась оценка эффективности и переносимости терапии препаратом врачом и пациентом.

#### Характеристика обследованной группы

В исследовании приняли участие 30 больных депрессивным расстройством с нарушениями сна, 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст  $43,1 \pm 12,8$  лет). Из них 26 человек состояли в браке, 3 в разводе и 6 были одиночками. Подавляющее большинство – 29 человек имели высшее образование. Работали 26 пациентов, двое были пенсионерами, кроме того в группу вошли одна домохозяйка и один неработающий. У 43 % обследованных отмечалось сочетание депрессивного расстройства с рядом других заболеваний. Так депрессивное расстройство сочеталось с артериальной гипертензией в 10 % случаев; с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника – в 17 %; с заболеваниями желудочно-кишечного тракта – в 10 %; с заболеваниями бронхо-легочной системы – в 7 % случаев.

Все пациенты были проконсультированы психиатром. Диагноз «депрессивный эпизод единичный умеренный» (F32.1) был поставлен в 18 случаях. Средняя длительность заболевания составила  $1,06 \pm 0,2$  года. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод умеренный (F33.1), диагностировалось в 12 случаях. Длительность заболевания варьировала от 1 до 15 лет, средняя  $5,0 \pm 4,4$ ; количество депрессивных эпизодов в анамнезе от 1 до 4-х, в среднем  $1,8 \pm 1,1$ . Средняя длительность текущего эпизода составила  $3,8 \pm 2,1$  месяца.

Клиническая оценка уровня депрессии подтверждалась результатами психометрии. Средний уровень депрессии по шкале Гамильтона составил  $23,6 \pm 3,8$  балла, по госпитальной шкале тревоги и депрессии  $15,2 \pm 3,7$  баллов, что подтверждало соответствие обследованных критериям включения (более 17 и 11 баллов). Наличие депрессии сопровождалось высоким уровнем тревоги, среднее значение которой по госпитальной шкале тревоги и депрессии составило  $13,6 \pm 3,6$  баллов.

#### Сомнологический статус

Нарушения сна, выявленные у вошедших в исследование пациентов были квалифицированы как инсомния согласно критериям Международной классификации расстройств сна 2005 года (МКРС-2).

В 97 % случаев больные обозначали стресс и жизненные события как причины депрессии и инсомнии, в 50 % — колебания настроения. 17 % пациентов считали причиной расстройства сна сопутствующие заболевания.

Около половины пациентов (53 %) имели опыт применения снотворных препаратов разных групп, в основном бензодиазепинов и доксиламина.



Рис. 1. Значения уровня депрессии и тревоги по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в группе во время фонового визита.

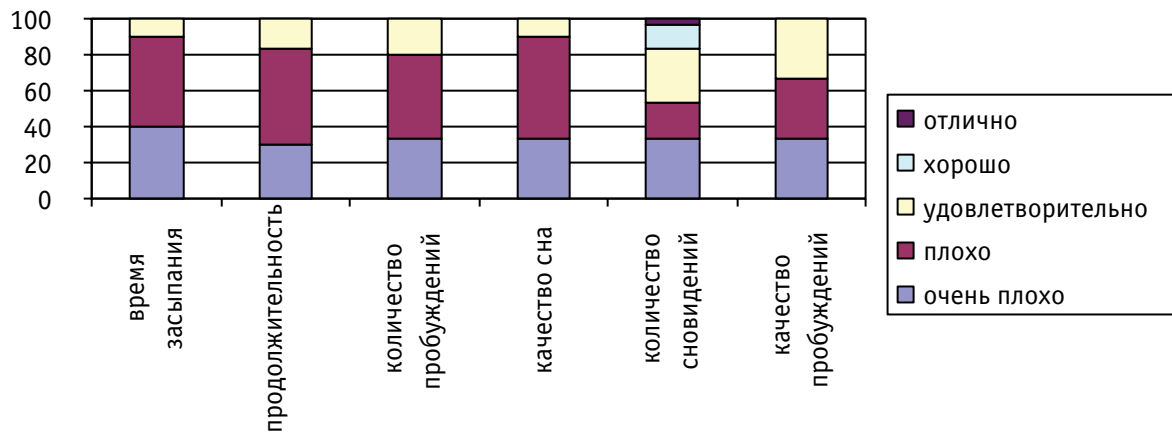


Рис. 2. Соотношение относительного числа больных (в %), в зависимости от оценивавшейся характеристики сна.

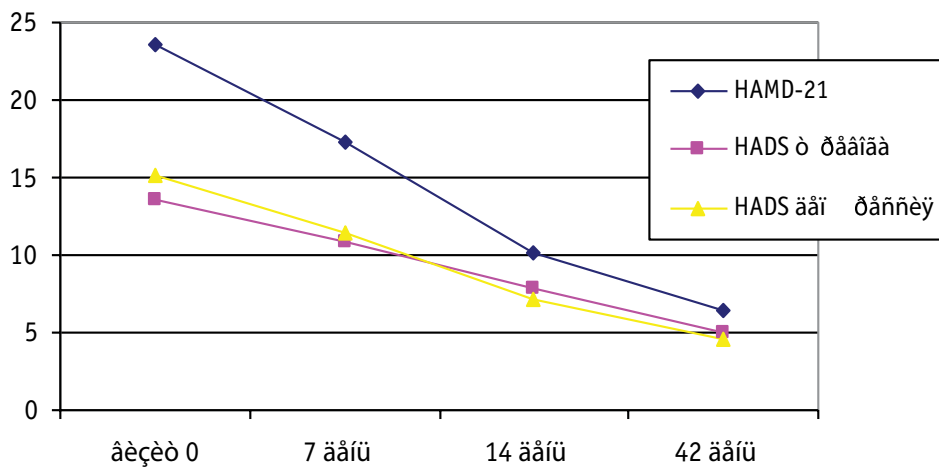


Рис. 3. Изменение значений среднего суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) на фоне лечения Триттико. Различия между значениями в фоне и на 7 день, а также на 7 и 14 день, 14 и 42 день лечения достоверны ( $p < 0,001$ ).

До начала терапии у обследованных больных депрессией ведущими были жалобы на нарушения сна. По анкете балльной оценки субъективных характеристик сна большинство пациентов имели низкую (1 или 2 балла по 5-ти балльной шкале) оценку по таким показателям, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений, а также количество сновидений и качество утреннего пробуждения, что, в конечном счете, выразилось в низком значении суммарного балла по этой анкете в группе, которое составило  $11,6 \pm 3,0$  при норме 22 балла и более.

Низкая субъективная оценка качества сна явилась отражением негативных изменений структуры сна испытуемых, что было подтверждено при проведении объективного исследования – полисомнографии. Средняя длительность сна в группе обследованных составила  $6,1 \pm 1,1$  часа. Было выявлено увеличение времени засыпания ( $42,1 \pm 34,2$  мин.), количества пробуждений ( $13,4 \pm 5,9$ ), времени бодрствования внутри сна ( $70,0 \pm 54,4$ ), длительности 1-й стадии сна ( $37,6 \pm 29,9$ ), снижение длительности и представленности дельта сна ( $74,6 \pm 32,6$  мин.,  $17,1 \pm 7,7\%$ ) по сравнению с нормативными показателями для данной возрастной группы. Индекс эффективности сна составил  $74,5 \pm 12,6\%$  (норма 85% и более).

Негативные изменения структуры ночного сна сопровождались низкой оценкой качества дневного бодрствования и высоким уровнем дневной сонливости. Так значение среднего балла по Эпвортской шкале сонливости в группе составило  $9,1 \pm 5,9$  баллов при норме не более 8 баллов.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильной отрицательной связи между величиной среднего балла по анкете субъективных характеристик сна и значениями уровня депрессии по шкале Гамильтона ( $R = -0,73$ ), а также госпитальной шкале тревоги ( $R = -0,7$ ) и депрессии ( $R = -0,67$ ) (показатели достоверны при  $p < 0,05$ ). Данный факт свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи выраженности эмоциональных расстройств и степени нарушений сна у больных депрессией.

#### Результаты исследования

##### **Изменение показателей тревоги и депрессии на фоне лечения**

После начала терапии положительная динамика состояния больных регистрировалась уже на седьмой день приема Триттико и сохранялась до конца исследования.

На фоне приема препарата на 7 день лечения наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение величины среднего суммарного балла по шкале Гамильтона на 27% от исходного с  $23,6 \pm 3,8$  до  $17,3 \pm 3,8$  баллов. Ко второму визиту этот показатель снизился до  $10,1 \pm 4,1$  баллов, т.е. на 57% от исходного, а к 3-му визиту достиг значения  $6,4 \pm 3,7$  баллов и составил 27% от исходного значения. Аналогичным образом менялись показатели и госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Их значения достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшались от визита к визиту и к концу исследования достигли нормативных величин.

##### **Изменение субъективных характеристик сна на фоне лечения**

На фоне применения Триттико уже на 7 день лечения наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение величины среднего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна, который продолжал увеличиваться и к 14 и к 42 дню исследования. К моменту первого визита этот показатель увеличился с  $11,6 \pm 3,0$  баллов до  $15,9 \pm 2,5$  баллов, т.е. на 37,1%, а ко 2-му визиту достиг значения  $19,4 \pm 2,8$  баллов, т.е. 67,2% от исходного значения. На заключительном визите значение среднего суммарного балла по анкете составило  $22,6 \pm 2,9$ , что находится в зоне нормативных значений.

При сравнении числа пациентов с различными ранговыми оценками характеристик своего сна до и после лечения с использованием Т-критерия Вилкоксона для связанных выборок было показано, что на фоне лечения наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ , для некоторых показателей  $p < 0,0001$ ) увеличение частоты положительных оценок (3, 4 и 5) показателей сна, начиная со 2-го визита, а также на 2-м и 3-м визитах по сравнению с фоновыми показателями.

##### **Изменение сонливости и проявлений апноэ во сне**

Уровень дневной сонливости по Эпвортской шкале сонливости на фоне лечения претерпевал положительную динамику от визита к визиту: на 0-м визите среднее значение по шкале сонливости составило  $9,1 \pm 5,9$  баллов, на 1-м –  $6,4 \pm 3,9$  балла, на 2-м –  $4,8 \pm 4,7$  баллов, на 3-м визите –  $2,9 \pm 1,9$  балла, т.е. к 1 визиту наблюдалось снижение этого показателя на 29,7% от исходного, ко 2-му – на 47,2%, на 3-м оно составило 31,9% от исходного значения. Ко 2-му визиту среднее значение по этой шкале уменьшилось до нормального уровня (8 и менее баллов) и продолжило снижаться к 3-му визиту.

Показатели анкеты скрининга синдрома апноэ во сне на фоне лечения также изменились в положительную сторону (уменьшилось значение суммарного балла): на 0-м визите этот показатель составлял  $2,07 \pm 1,8$  балла, на заключительном –  $1,07 \pm 1,5$  балла. Значение суммарного балла по данной анкете изначально не выходило за пределы нормы (менее 4-х баллов), в этих же пределах они и остались. Отличия показателей сонливости на 0 визите от значений на последующих визитах носили достоверный характер ( $p < 0,0001$ ).

##### **Изменение объективных характеристик сна по данным полисомнографического исследования**

Показатели структуры ночного сна, полученные при проведении ночной полисомнографии на фоне лечения препаратом Триттико претерпели существенные положительные сдвиги. После курса лечения по оценке исследователей в 48% случаев структура сна пациентов стала соответствовать нормативным показателям. Такие показатели, как время периода сна и общее время сна

достоверно увеличилось за счет увеличения длительности медленного сна и уменьшения времени бодрствования внутри сна. Увеличились длительность и представленность 2-й стадии и дельта-сна, сократилась длительность и представленность 1-й стадии медленного сна. Уменьшилось время засыпания и количество пробуждений. Индекс эффективности сна в среднем увеличился на 17,5 % от исходного и составил  $87,5 \pm 10,8\%$  в конце лечения.

Таким образом, динамика показателей структуры сна подтверждает данные об улучшении сна на фоне применения Триттико, полученные с помощью субъективной методики оценки качества сна (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна).

#### **Безопасность/переносимость**

Из 30 больных, принявших участие в исследовании, в одном случае после однократного приема 100 мг препарата Триттико пациентка (с её слов) отметила возбуждение, невозможность заснуть. Симптомы самостоятельно прошли через 7 часов после приема препарата. От дальнейшей терапии пациентка отказалась. Данный случай был расценен как несерьезное нежелательное явление, возможно связанное с приемом препарата. Остальные 29 человек закончили исследование согласно протоколу. Нежелательных явлений/реакций у них в ходе лечения выявлено не было.

#### **Показатели жизненно важных функций**

На фоне терапии препаратом Триттико было отмечено незначительное, но достоверное уменьшение ЧСС и снижение величины АД.

В ходе исследования отмечено увеличение средней массы тела в группе с  $73,3 \pm 12,5$  кг на визите 0 до  $73,9 \pm 12,6$  кг на заключительном визите ( $p < 0,02$ ).

В конце исследования переносимость терапии препаратом Триттико оценивалась врачами в 73,3 % случаев как «отличная», в 23,3 % как «хорошая» и в одном случае как «удовлетворительная». Пациенты оценивали переносимость препарата в 57 % случаев как «отличную», в 40 % как «хорошую» и в одном случае как «удовлетворительную».

#### **Эффективность терапии**

Изменение данных анкетных и объективных методов оценки психической сферы и сна, а также клинического статуса пациентов до и после лечения позволили продемонстрировать высокую эффективность препарата Триттико в дозе 150 мг при лечении больных тревожными расстройства-

ми непсихотического уровня с нарушениями сна. Лишь в одном случае доза препарата была увеличена до 300 мг в сутки. В конце исследования врачи оценили эффективность терапии Триттико в 34 % случаев как отличную, в 45 % как хорошую и в 21 % случаев как удовлетворительную. Пациенты оценили эффективность препарата в 24 % случаев как отличную, в 55 % как хорошую и в 22 % случаев как удовлетворительную. Продолжать лечение препаратом были согласны 87 % больных.

#### **Выводы по результатам проведенного исследования**

1. Прием Триттико в дозе 150 мг в сутки больными депрессивным расстройством непсихотического уровня с нарушениями сна приводит к снижению уровня тревоги, улучшению субъективной оценки качества ночного сна.

2. Положительная динамика субъективных показателей сна, проявлений депрессии и тревоги на фоне лечения препаратом наблюдается уже через 7 дней приема Триттико, в последующие 35 дней отмечается дальнейшее улучшение этих показателей.

3. Улучшение субъективно оцениваемого качества ночного сна на фоне лечения сопровождается улучшением объективных показателей структуры сна, определяемых методом полисомнографии.

4. На фоне лечения препаратом Триттико наблюдается увеличение как времени периода сна, так и общего времени сна за счет увеличения длительности медленного сна и уменьшения времени бодрствования внутри сна. Также увеличивается продолжительность и представленность 2-й стадии и 3-4 стадий (дельта-сон) медленного сна; сокращается длительность и представленность 1-й стадии сна; уменьшается время засыпания и количество пробуждений.

5. Улучшение сна на фоне приема препарата сопровождается уменьшением выраженности дневной сонливости, проявляющимся уже через 7 дней лечения.

6. Применение Триттико в дозе 150 мг в течение 42 дней безопасно как по мнению пациентов, принимавших препарат, так и по мнению наблюдавших их врачей.

7. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность препарата Триттико при лечении больных тревожными расстройствами непсихотического уровня с нарушениями сна.

#### **Литература**

1. Аведисова А. С., Гончаров В. Н. Пролонгированный антидепрессант триттико при терапии невротической депрессии // Журнал социальной и клинической психиатрии. — 1993. — № 3. — С. 107–113.
2. Васильева А. В., Полторак С. В., Поляков А. Ю. Новые подходы к терапии органических тревожных расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева — № 4. — 2007. — С. 23–26.
3. Вербицкий Е. В. Сон и тревожность. Ростов-на-Дону. — 2008. — 337 с.
4. Вербицкий Е. В. Психофизиология тревожности. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского государственного университета. — 2003. — 192 с.
5. Калуев А. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза // Нейронауки. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 34–56.
6. Ковальзон В. М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон // Физиология человека. — Т. 37, № 4. — 2011. — С. 124–134.

7. Левин Я.И. Инсомния. Избранные лекции по неврологии // Под ред. В.Л. Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; С. 338–356.
8. Левин Я.И. Современная терапия нарушений сна: мировой и российский опыт. Сб. клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии». Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2002; Прил.: 17–27
9. Михайлов В.А. Психоневрология в современном мире / В.А. Михайлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. — №11. – С. 91 – 92.
10. Полторак С. В., Шаламайко Ю. В. Применение препарата «триттико» в лечении больных невротической, реактивной депрессией и алкоголизмом с депрессивными проявлениями. Тезисы докладов 5-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 1998. – С. 536.
11. Полторак С. В., Шаламайко Ю. В. Препарат «триттико» в лечении больных с невротической, реактивной депрессией и алкоголизмом с депрессивными проявлениями: Тезисы юбилейной научной конференции с международным участием, посвященной 140-летию кафедры душевных и нервных болезней Военно-Медицинской академии «Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний». – СПб., 2000, с. 206.
12. Полторак С. В., Михайлов В. А., Поляков А. Ю. Тразодон в комплексной терапии тревожно-депрессивных расстройств// Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева – № 2 – 2012. – С. 74–82.
13. Полуэктов М. Г. Нарушение цикла сон-бодрствование: диагностика и лечение//Лечение заболеваний нервной системы — № 1 (9) – 2012. – С. 3–9.
14. Полуэктов М. Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне // Лечащий Врач. 2011. № 5. С. 10.
15. Полуэктов М. Г. Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции // РМЖ. 2011. Том 19. № 15. С. 948–954.
16. Поляков А. Ю., Полторак С. В. Диагностические возможности полисомнографии в клинике невротических расстройств и психотерапии.// Актуальные проблемы сомнологии. Сборник материалов VII Всероссийской конференции, 22-23 ноября 2010. – С. 52.
17. Bassetti C.L., Bischof M., Valko P. Dreaming: a neuro logical view // Psychoanalysis and Neuroscience / Ed. M. Mancina. Milan: Springer, 2006. P. 351.
18. Espaca R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology for the clinician // Sleep. 2004. V. 27. № 4. P. 811.
19. Golbin A. Z. Periodic and rhythmic parasomnias// Sleep Psychiatry. (Eds.: Golbin A. Z., Kravitz H.V. and Keith L. G). London: Taylor and Francis, 2004 – P. 35–63.
20. Golbin A., Kayumov L. Dangerous and destructive sleep// Sleep Psychiatry. (Eds.: Golbin A. Z., Kravitz H.V. and Keith L. G). London: Taylor and Francis, 2004. – P. 323–338.
21. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREMsleep//SleepMedicine. 2007. V. 8. — P. 302.
22. Nir Y., Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology // Trends Cogn. Sci. 2010. V. 14. № 2. P. 88.
23. Rotenberg V. S. The psychophysiology of REM sleep in relation to psychiatric disorders// Sleep Psychiatry. (Eds.: Golbin A. Z., Kravitz H.V. and Keith L. G). London: Taylor and Francis, 2004. – P. 35–63.
24. Shepoválnikov A. N. Development of sleep-wake structure in human ontogenesis. Chapter 2// Sleep Psychiatry. London: Parthenon Publishing. 2003. – P. 23–39.
25. Siegel J.M. REM sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine / 4th ed. Eds. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Amsterdam: Elsevier, 2005. — P. 120.

**Сведения об авторах**

**Владимир Алексеевич Михайлов** — главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации психосоматических больных института им. В. М. Бехтерева, доктор медицинских наук, врач-невролог высшей категории. E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Михаил Гурьевич Полуэктов** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей, заведующий отделением медицины сна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова». E-mail: polouekt@mail.ru.

**Станислав Валерьевич Полторак** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неврозов и психотерапии института им. В. М. Бехтерева. E-mail: poltorak62@mail.ru

**Яков Иосифович Левин** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей, заведующий отделением медицины сна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова».

**Александр Юрьевич Поляков** – врач-психотерапевт-сомнолог отделения неврозов и психотерапии института им. В. М. Бехтерева. E-mail: doc-ar@yandex.ru.

**Стрыгин Кирилл Николаевич** – к. м. н., доцент кафедры нервных болезней факультета послевузовского образования врачей Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail:strygin67@mail.ru.

**Сергей Львович Бабак** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, заведующий клинической лабораторией ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.