

Adam Wichniak^{1,2}, Joanna Szmyd¹

Leczenie depresji poprzez normalizację zaburzonego rytmu snu i czuwania

Treatment of depression through normalisation of sleep–wake rhythm disorders

¹ III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

² Ośrodek Medycyny Snu, Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam Wichniak, prof. IPiN, III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: +48 22 458 25 56, e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Streszczenie Bezsenność należy do najczęstszych zaburzeń współwystępujących z depresją, a niekiedy wyprzedza zachorowanie na depresję o wiele miesięcy. W trakcie epizodu depresyjnego bezsenności doświadcza 60–90% chorych. Jest to zarazem najczęstszy objaw rezydualny depresji, który może się utrzymywać – mimo ustąpienia samej depresji – nawet u 40–50% pacjentów i być źródłem istotnego cierpienia. Normalizacja zaburzonego snu stanowi zatem ważny aspekt leczenia depresji. Nieodpowiedni dobór leczenia farmakologicznego może znacznie utrudniać osiągnięcie pożądaných rezultatów. Celami pracy są omówienie zasad leczenia depresji współwystępującej z bezsennością oraz przedstawienie zalet i wad różnych opcji leczenia farmakologicznego, a także interwencji nefarmakologicznych. Ponadto w artykule podsumowano dane na temat wpływu agomelatyny na sen u osób chorych na depresję. Za sprawą działania melatoninergicznego lek synchronizuje zaburzone w depresji rytmy okołodobowe licznych procesów fizjologicznych, również rytm snu i czuwania. Agomelatyna jest szczególnie korzystnym wyborem terapeutycznym dla pacjentów z depresją i bezsennością, u których lekarz chciałby zastosować leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub serotoniny i noradrenaliny, ale obawia się pogorszenia jakości snu.

Słowa kluczowe: depresja, sen, rytm snu i czuwania, farmakoterapia

Abstract Insomnia is one of the most common disorders coexisting with depression, and sometimes precedes the development of depression by a number of months. During depressive episodes, insomnia affects 60–90% of patients. At the same time, insomnia is the most prevalent residual symptom of depression, which may persist after the resolution of depression itself in up to 40–50% of patients, causing significant distress. Consequently, normalisation of disturbed sleep is an important aspect of depression therapy. Inappropriate pharmacological treatment may significantly hinder the achievement of the desired therapeutic outcomes. The paper aims to address the recommended treatment of insomnia with coexisting depression, and to discuss the advantages and disadvantages of various pharmacotherapy options and non-pharmacological interventions. In addition, the paper summarises available data on the effect of agomelatine on sleep in patients with depression. Because of its melatonergic activity the drug synchronises the disturbed circadian rhythm of numerous physiological processes including the sleep–wake cycle. Agomelatine is a particularly beneficial therapeutic choice for patients with depression and insomnia who are prescribed treatment with serotonin or serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, but are worried about the deterioration of sleep quality.

Key words: depression, sleep, sleep–wake rhythm, pharmacotherapy

WSTĘP

Wprowadzonej w 1980 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne trzeciej edycji klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM porzucono klasyczny podział zaburzeń nastroju na endogenne i reaktywne. Zaburzenia afektywne, jeśli obecne było pełne spektrum objawów, zaczęto diagnozować jako dużą depresję lub zaburzenie dwubiegunowe (American Psychiatric Association, 1980). Przełożyło się to na spadek zainteresowania psychiatrów biologicznymi badaniami snu, których znaczenie dla rozpoznania depresji endogennej część amerykańskich lekarzy porównywała do znaczenia laboratoryjnych badań krwi w rozpoznawaniu chorób wewnętrznych (Kupfer, 1976). Parametry takie jak latencja snu, liczba wybudzeń, wydajność i długość snu, całkowita i względna ilość snu głębokiego czy snu REM przestały mieć dla klinicystów i naukowców zajmujących się depresją tak dużą wartość. O ile w Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), opracowanej w roku 1960, do oceny wzorca snu i dobowych wahań nastroju służyły aż 4 z 21 pytań, o tyle w później wprowadzonych skalach – Skali Oceny Depresji Montgomery’ego-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) z 1979 roku oraz Inwentarzu Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI) z 1996 roku – ocenie jakości snu poświęcono mniej miejsca.

Istotne zmniejszenie dokładności opisu stanu psychicznego i zmian fizjologicznych u chorych na depresję skutkowało zmianami w metodach leczenia. Wprowadzenie nowej wówczas grupy leków, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs), które pozbawione są licznych działań niepożądanych, typowych dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (przykładowo: działania cholinolitycznego i adrenolitycznego), spowodowało, że terapię rozpoczynano zwykle właśnie od SSRIs. Pacjenci z depresją otrzymywali tę samą diagnozę – dużej depresji – i w większości przypadków byli początkowo podobnie leczeni.

To uniwersalne podejście do leczenia depresji nie mogło się jednak obronić w dłuższej perspektywie, gdyż leki z grupy SSRIs nie są pozbawione wad. Rozpoczęcie leczenia od pełnej dawki prowadzi u wielu chorych do wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego: nudności, zmniejszenia apetytu, zaparcia lub biegunki. Wymienione objawy, nawet przy stopniowym rozpoczynaniu leczenia, mogą się utrzymywać i być tak nieprzyjemne, że konieczna staje się zmiana terapii. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi SSRIs są zaburzenia funkcji seksualnych oraz nadmierne pocenie się. Dodatkowo w pierwszych dniach kuracji możliwe jest nasilenie niepokoju i lęku. SSRIs mogą również potęgować – a nawet wywoływać – objawy bezsenności. W leczeniu przewlekłym istotne klinicznie objawy bezsenności są obecne aż u 30–40% pacjentów leczonych fluoksetyną (Iovieno *et al.*, 2011). Ważnym problemem

związany ze stosowaniem SSRIs jest też wpływ farmakoterapii na regulację emocji. Działanie omawianych leków jest bez wątpienia korzystne w przypadku emocji negatywnych (smutku, drażliwości, wrogości), które ulegają osłabieniu. Leki z grupy SSRIs mogą jednak także zmniejszać odczuwanie emocji pozytywnych (radości, szczęścia, przyjemności), więc dla pacjentów skarżących się głównie na anhedonię korzystniejsze mogą się okazać inne opcje terapeutyczne (Siwek, 2017).

Z powyższego wynika, że chorzy na depresję z dominującymi w obrazie klinicznym objawami bezsenności, lęku czy anhedonii są grupą szczególną, która wymaga innych lub dodatkowych oddziaływań terapeutycznych.

Cel niniejszej pracy stanowi przedstawienie zasad leczenia depresji współistniejącej z bezsennością i dowodów pochodzących z badań naukowych, które wskazują na to, że normalizacja zaburzonego rytmu snu i czuwania jest konieczna do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego u pacjentów z depresją.

ZMIANY WZORCA SNU W DEPRESJI

Zaburzenia snu są wymieniane w podręcznikach i monografiach dotyczących depresji jako jeden z wiodących objawów zespołu depresyjnego (Puzyński, 1988). Klinicznie objawy bezsenności ocenia się w czterech kategoriach: zaburzenia zasypiania, zaburzenia utrzymania snu, zbyt wczesne wybudzenie poranne oraz skargi na nieregenerujący sen o niskiej jakości. W poprzednich systemach klasyfikacji zaburzeń depresyjnych za typowe dla depresji endogennej (melancholicznej) uważano zbyt wczesne wybudzenie poranne i poranne obniżenie nastroju. Zaburzenia zasypiania miały natomiast świadczyć o współistnieniu lęku czy napięcia psychicznego i być bardziej typowe dla depresji nerwicowej i agitowanej. Należy podkreślić, że skargi chorych na pogorszenie jakości snu mają charakter nie tylko subiektywny. Badania polisomnograficzne przeprowadzone u pacjentów z depresją wykazały liczne nieprawidłowości wzorca snu (Baglioni *et al.*, 2016; Wichniak *et al.*, 2013) – mierzalne, obiektywne i korespondujące ze skargami chorych na zły sen (tab. 1).

W trakcie epizodu depresyjnego objawy bezsenności obecne są, zależnie od nasilenia depresji, u 60–90% pacjentów (Abad i Guillemainault, 2005; Wichniak *et al.*, 2013), co wskazuje na duże znaczenie interwencji poprawiających jakość snu w terapii depresji. Szybka poprawa jakości snu zmniejsza cierpienie chorego, zwiększa satysfakcję z leczenia i poprawia współpracę w leczeniu. Istotnie redukuje też zagrożenie samobójcze, które w przypadku zgłaszania ciężkiej bezsenności jest większe niż w przypadku zgłaszania myśli samobójczych (Kay *et al.*, 2016).

Po ustąpieniu epizodu depresyjnego, jeśli nie osiągnięto pełnej remisji, zaburzenia snu należą do najczęstszych objawów rezydualnych – nadal więc powodują istotne cierpienie i zmniejszają satysfakcję pacjenta z otrzymanego leczenia. Trwająca bezsenność przekłada się również na zwiększone

Zmiany parametrów snu w badaniu polisomnograficznym	Objawy kliniczne/skargi pacjentów
Zaburzenia ciągłości snu: • wydłużona latencja snu • zwiększona liczba i dłuższy czas trwania wybudzeń • skrócony całkowity czas snu • zmniejszona wydajność snu	Skargi na bezsenność: • zaburzenia zasypiania • zaburzenia utrzymania snu • zbyt krótki sen • sen przerywany, nieregenerujący
Zaburzenia głębokości snu: • zmniejszona ilość snu głębokiego • przesunięcie głównego okresu snu głębokiego z pierwszego do drugiego cyklu snu	Skargi na głębokość snu: • sen płytki, nieregenerujący
Zaburzenia snu REM: • skrócenie latencji snu • zwiększenie ilości snu REM • wydłużenie okresów snu REM w pierwszej połowie nocy • zwiększenie głębokości szybkich ruchów gałek ocznych w czasie snu REM	Skargi na męczące marzenia senne i koszmary: • sen płytki, nieregenerujący

Tab. 1. Zmiany wzorca snu w depresji

ryzyko nawrotu depresji oraz szkodliwego używania leków nasennych i alkoholu. W badaniu STAR*D przetrwały zaburzenia utrzymania snu stwierdzono aż u 79% chorych, którzy korzystnie zareagowali na leczenie citalopramem, ale nie osiągnęli remisji (McClintock *et al.*, 2011). Opisany przebieg leczenia za pomocą SSRI stawia klinicystę przed trudnym wyborem: czy zmienić lek, na który pacjent pozytywnie zareagował, czy może dodać kolejne lekarstwo, które będzie skuteczniej łagodzić bezsenność. Warto pamiętać, że możliwe są też oddziaływania nefarmakologiczne (opisane w dalszej części pracy). W celu uniknięcia podobnych trudności przy rozpoczynaniu i kontynuacji terapii warto u chorych na depresję ze współistniejącymi zaburzeniami snu planować interwencje tak, aby leczyć zarówno depresję, jak i objawy bezsenności.

Trzeba tu podkreślić istotną zmianę w kryteriach rozpoznawania bezsenności wprowadzoną w piątej edycji klasyfikacji DSM. Obecnie rozpoznanie bezsenności jako współistniejącego zaburzenia psychicznego jest możliwe również u osób

chorujących psychicznie – nie tylko na depresję. Taka diagnoza jest uzasadniona, jeśli w ocenie lekarza współistniejące z bezsennością zaburzenia psychiczne nie tłumaczą nasilonych skarg pacjenta na bezsenność.

WPLYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH NA SEN

Poprawę jakości snu po kilkutygodniowym leczeniu obserwuje się u większości chorych na depresję, u których zlecona farmakoterapia przynosi pożądane rezultaty. Warto więc zaznaczyć, że skuteczne leczenie depresji prowadzi do normalizacji zaburzonego wzorca snu. Ustąpienie obniżonego nastroju, lęku i niepokoju, wydłużenie okresu aktywności i radość z podejmowania działań są konieczne do odzyskania zdrowego snu. Ważne jest jednak także to, aby pacjent wrócił do poziomu i rytmu aktywności sprzed epizodu depresyjnego i sprzed pogorszenia się snu, a często dzieje się inaczej. Należy również wykluczyć pogarszające sen niepożądane działanie leków przeciwdepresyjnych, które w przypadku leków serotonergicznym jest związane z wpływem na receptory serotoninowe 5-HT₂, a w przypadku leków aktywizujących – ze zwiększeniem przekazywania noradrenergicznego i dopaminergicznego.

Zróznicowany wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen jest szczególnie wyraźny w pierwszym okresie leczenia, trwającym 2–4 tygodnie. Podczas gdy sedatywne leki przeciwdepresyjne szybko (często już po pierwszej przyjętej dawce) wydłużają czas i zwiększają głębokość snu, liczne leki przeciwdepresyjne pozbawione są działania promującego sen, a niektóre mogą nawet pogorszyć jego jakość (tab. 2).

Dlatego u pacjentów z nasiloną bezsennością, niepokojem czy lękiem jako leki pierwszego wyboru często stosuje się sedatywne leki przeciwdepresyjne (Wichniak *et al.*, 2017). Inne leki przeciwdepresyjne są w pierwszych 2–4 tygodniach terapii podawane przeważnie w połączeniu z lekami

Grupa leków	Latencja snu, czuwanie wtrącone	Całkowity czas snu, wydajność snu	Sen głęboki	Latencja snu REM	Sen REM
Agomelatyna	↓	↑	↑	0	0
Bupropion	↑	0/↓	0/↑	0/↓	0/↑
Aktywizujące TLPD (np. imipramina, dezypramina)	↑	↓	↓	↑	↓
Sedatywne TLPD (np. amitrypylina, doksepina, trimipramina)	↓	↑	↑	↑	↓
MAOIs (np. tranilcypromina, moklobemid)	↑	↓/0	?	↑	↓
Sedatywne leki przeciwdepresyjne (np. mianseryna, mirtazapina, trazodon)	↓	↑	↑	0	0
SSRIs (np. fluoksetyna, escitalopram, paroksetyna, sertralina)	↑	↓/0	0/↑	↑	↓
SNRIs i NRIs (np. wenlafaksyna, duloksetyna, reboksetyna)	↑	↓	0/↑	↑	↓
Wortiooksetyna	0/↑	0/↓	?	↑	↓

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; MAOIs (monoamine oxidase inhibitors) – inhibitory monoaminooksydazy; SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRIs (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; NRIs (norepinephrine reuptake inhibitors) – inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny; ↑ – wzrost; ↓ – zmniejszenie; 0 – brak wpływu; ? – brak danych.

Tab. 2. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen

uspokajającymi, nasennymi lub sedatywnymi lekami przeciwdepresyjnymi w niskiej dawce.

Nie oznacza to, iż dla każdego chorego z depresją i współistniejącą bezsennością wybór sedatywnego leku przeciwdepresyjnego jest najlepszy. Może on bowiem spowodować, że po ustąpieniu epizodu depresyjnego, a podczas leczenia podtrzymującego pacjent będzie doświadczać nadmiernej sedacji, zmuszającej lekarza do obniżania dawki leku, co z kolei może skutkować nawrotem depresji – konieczna może się wtedy okazać zmiana leczenia. W przypadku wrażliwych pacjentów nadmierna sedacja może wystąpić też w pierwszych dniach leczenia. Utrzymujące się nawet do godzin popołudniowych poplekawe stłumienie (przy stosowaniu mianseryny czy mirtazapiny) często jest powodem rezygnacji chorego z terapii.

AGOMELATYNA W LECZENIU DEPRESJI WSPÓLISTNIEJĄCEJ Z ZABURZENIAMI SNU, LĘKIEM, ANHEDONIA

Agomelatyna jest przydatna w leczeniu depresji we wszystkich sytuacjach, w których lekarz chętnie użyłby leków z grupy SSRIs lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs), ale dostrzega, że współistniejące objawy bezsenności i lęku mogą ulec nasileniu i są przeszkodą w użyciu wymienionych leków. Warto to podkreślić, ponieważ wielu psychiatrów stosuje agomelatynę jako lek będący alternatywą tylko dla sedatywnych leków przeciwdepresyjnych (amitryptyliny, doksepiny, mianseryny, mirtazapiny i trazodonu). Takie postrzeganie agomelatyny wiąże się z faktem, że – podobnie jak leki sedatywne – wpływa ona na zaburzony w depresji sen. Nie jest to jednak pogląd w pełni uzasadniony. Agomelatyna należy do leków niesedatywnych, a normalizacja architektury snu w trakcie leczenia następuje głównie w wyniku korzystnego wpływu na rytm okołodobowy snu, co wiąże się z agonistycznym działaniem agomelatyny na receptory melatoninowe M1 i M2 (de Bodinat *et al.*, 2010). Nie ma ona typowego dla sedatywnych leków przeciwdepresyjnych działania przeciwhistaminowego, któremu towarzyszy ryzyko przyrostu masy ciała, wyraźnego podczas stosowania leków sedatywnych (z wyjątkiem trazodonu) (Serretti i Mandelli, 2010). Wpływ agomelatyny na masę ciała jest neutralny (Howland, 2011). Lek nie powoduje też porannej sedacji, zarówno w porównaniu z sedatywnymi lekami przeciwdepresyjnymi, jak i w porównaniu z pochodnymi benzodiazepiny. Jeśli chory na depresję cierpi z powodu bezsenności, agomelatyna może skutecznie zastąpić sedatywny lek przeciwdepresyjny. W tym wskazaniu – leczenie zaburzeń snu w przebiegu depresji – agomelatynę zaleca się jako lek pierwszego wyboru nie tylko w polskich rekomendacjach (Rybakowski *et al.*, 2015), lecz także w licznych pracach naukowych (Wichniak *et al.*, 2017).

Jeśli jednak pacjent jest bardzo niespokojny, istnieje zagrożenie samobójcze i sedacja okazuje się potrzebna,

agomelatyna – jako lek bez działania sedatywnego – może nie wystarczyć. Wówczas w pierwszych dniach terapii należy rozważyć uzupełnienie leczenia agomelatyną użyciem leku uspokajającego albo zastosować lek sedatywny. W porównaniu z lekami sedatywnymi agomelatyna jest również mniej przydatna w terapii chorych mało aktywnych, długo leżących w łóżku, przykładowo u osób starszych. W takich przypadkach tylko działanie sedatywne może wydłużyć sen. Najczęściej jednak jest to połączone z dalszym spadkiem i skróceniem aktywności chorych, a po kilkunastodniowym okresie poprawy związanej z włączeniem leku sedatywnego sen często ulega ponownemu pogorszeniu (Wichniak *et al.*, 2017).

W porównaniu z lekami z grup SSRIs i SNRIs użycie agomelatyny wydaje się przynosić więcej korzyści. Wskazują na to badania kliniczne, w których właśnie z tymi lekami agomelatyna była najczęściej porównywana (Cipriani *et al.*, 2018). SSRIs i SNRIs są przeważnie stosowane u młodszych, aktywnych zawodowo chorych z depresją, dla których nadmierna poranna sedacja stanowi istotną przeszkodę. Nie akceptują oni również innych często występujących działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych: przyrostu masy ciała, zaburzeń funkcji seksualnych, nadmiernego pocenia się, nudności i pozostałych objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku agomelatyny ryzyko wystąpienia powyższych działań jest znacznie niższe niż w przypadku leków serotoninowych (Howland, 2011). W analizie porównującej 21 najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych agomelatyna przewyższała wszystkie inne leki przeciwdepresyjne pod względem tolerancji. Skuteczność agomelatyny oceniono jako mniejszą od skuteczności amitryptyliny, lecz nieróżniącą się istotnie od leków z grupy SSRIs/SNRIs (Cipriani *et al.*, 2018). Lekarz, który decyduje się na włączenie agomelatyny, musi jednak pamiętać o obowiązku monitorowania enzymów wątrobowych – u około 1% pacjentów leczonych agomelatyną obserwowano wzrost stężenia aminotransferaz (Howland, 2011). Oznaczenie należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia oraz po około 3, 6, 12 i 24 tygodniach terapii, a także później, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Omawiając zastosowanie agomelatyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami snu, warto podkreślić, że korzystny wpływ leku na sen został obiektywnie potwierdzony w badaniach z użyciem polisomnografii. Agomelatyna poprawia wydajność snu, zmniejsza ilość czuwania wtrąconego oraz, co nie jest często spotykanym działaniem leków, zwiększa ilość snu głębokiego (Quera-Salva *et al.*, 2007). Korzystne zmiany architektury snu w trakcie leczenia agomelatyną są powiązane z lepszym funkcjonowaniem pacjentów w ciągu dnia (Kupfer, 2006) i widoczne już w pierwszym tygodniu terapii (Lemoine *et al.*, 2007). Podobny efekt obserwowano w badaniach oceniających poranny nastrój i zdolność do utrzymania czuwania w ciągu dnia u chorych na depresję leczonych agomelatyną w porównaniu z leczeniem escitalopramem i wenlafaksyną (Lemoine *et al.*, 2007; Quera-Salva *et al.*, 2011). W badaniu z użyciem kwestionariusza oceny

jakości snu z Leeds (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ) wpływ agomelatyny na samopoczucie o poranku i poziom aktywności w ciągu dnia okazał się korzystniejszy od wpływu escitalopramu i wenlafaksyny, mimo iż oba te leki stosowane są w celu poprawy poziomu aktywności w ciągu dnia. Odnotowany efekt przypisać można nie tylko synchronizującemu rytm okołodobowy działaniu agomelatyny – lek wykazuje także działanie przeciwłękowe i może być stosowany w leczeniu zespołu lęku uogólnionego (Slee *et al.*, 2019).

Duże znaczenie dla wielu pacjentów ma również skuteczność agomelatyny w terapii anhedonii towarzyszącej depresji (Gargoloff *et al.*, 2016; Siwek, 2017), co wynika z blokowania receptorów serotoninowych 5-HT_{2c}, skutkującego wzrostem uwalniania dopaminy i noradrenaliny w korze czołowej (de Bodinat *et al.*, 2010). Leki o działaniu serotoninowym mogą wywoływać efekt przeciwny: obniżać intensywność przeżywania emocji pozytywnych, pożądanych przez pacjenta (Siwek, 2017).

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Jako objaw rezydualny, utrzymujący się mimo ustąpienia innych objawów depresji, bezsenność może być obecna nawet u 44–51% chorych, zarówno w przypadku stosowania farmakoterapii, jak i leczenia depresji terapią poznawczo-behawioralną (Carney *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 1999). Skargi na złą jakość snu i brak pełnego zadowolenia pacjenta z efektów leczenia nie są dla klinicysty jedynymi powodami do zmartwień – objawy rezydualne skracają okres remisji i 3–6 razy zwiększają ryzyko nawrotu depresji (Tranter *et al.*, 2002; Van Londen *et al.*, 1998).

W przypadku bezsenności utrzymującej się mimo ustąpienia innych objawów depresji trzeba ustalić, czy bezsenność nie jest powodowana innymi schorzeniami lub działaniem niepożądanym leków. Jeśli nie, pierwszeństwo powinny mieć oddziaływania terapeutyczne ukierunkowane na sen. Podstawową metodą jest tutaj terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (*cognitive behavioral therapy for insomnia*, CBT-I) (Riemann *et al.*, 2017). Wdrożenie CBT-I istotnie poprawia wyniki leczenia nie tylko bezsenności, lecz także depresji (Manber *et al.*, 2008) – odnosi się to zarówno do interwencji prowadzonych przez wyszkolonych terapeutów CBT-I (Ashworth *et al.*, 2015), jak i do interwencji z użyciem platformy internetowej (Blom *et al.*, 2017).

Interwencje oparte na protokołach internetowych mające na celu poprawę jakości snu są również skuteczną strategią zapobiegania zachorowaniu na depresję (Christensen *et al.*, 2016). Jest to ważna obserwacja, ponieważ bezsenność należy do najczęstszych problemów zdrowotnych mieszkańców krajów rozwiniętych. Przewlekła bezsenność występuje średnio u co dziesiątego Europejczyka (Riemann *et al.*, 2017).

PODSUMOWANIE

Wysokie ryzyko bezsenności jest wpisane w biologię depresji. Zależnie od ciężkości zespołu depresyjnego bezsenność zgłasza 60–90% pacjentów z depresją. Chorzy ci wykazują liczne nieprawidłowości architektury snu, które mogą być dodatkowo nasilane przez źle dobrane leczenie farmakologiczne. Utrzymywanie się bezsenności w trakcie leczenia podtrzymującego fluoksetyną dotyczy ponad 30% pacjentów. Bezsenność jest też najczęstszym objawem rezydualnym depresji oraz istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu choroby (Wichniak *et al.*, 2013).

Psychiatra leczący pacjenta z depresją i bezsennością powinien rozsądnie planować farmakoterapię, tak aby normalizowała ona zaburzony sen, a jednocześnie nie powodowała nadmiernej sedacji, która mogłaby negatywnie wpływać na aktywność chorego w ciągu dnia. Ważne jest również wprowadzenie interwencji niefarmakologicznych: behawioralnych, wzmacniających potrzebę (mechanizm homeostacyjny) i rytm (regulację okołodobową) snu, oraz poznawczych, zmieniających niewłaściwe nawyki i przekonania związane ze snem.

Agomelatyna łączy w sobie wiele zalet różnych grup leków stosowanych w terapii depresji: poprawia jakość snu, lecz nie powoduje sedacji, dzięki czemu nie zaburza sprawności poznawczej i psychoruchowej pacjenta kolejnego dnia rano. Mechanizm działania agomelatyny, odmienny od mechanizmu innych leków przeciwdepresyjnych, sprawia, że w analizach porównawczych jest ona wskazywana jako najlepiej tolerowany lek przeciwdepresyjny (Cipriani *et al.*, 2018).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abad VC, Guilleminault C: Sleep and psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 291–303.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed., American Psychiatric Association, Washington, DC 1980.
- Ashworth DK, Sletten TL, Junge M et al.: A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for insomnia: an effective treatment for comorbid insomnia and depression. *J Couns Psychol* 2015; 62: 115–123.
- Baglioni C, Nanovska S, Regen W et al.: Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016; 142: 969–990.
- Blom K, Jernelöv S, Rück C et al.: Three-year follow-up comparing cognitive behavioral therapy for depression to cognitive behavioral therapy for insomnia, for patients with both diagnoses. *Sleep* 2017; 40. DOI: 10.1093/sleep/zsx108.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E et al.: Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 628–642.
- Carney CE, Segal ZV, Edinger JD et al.: A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 254–260.
- Christensen H, Batterham PJ, Gosling JA et al.: Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the GoodNight Study): a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 333–341.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–1366.
- Gargoloff PD, Corral R, Herbst L et al.: Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31: 412–418.
- Howland RH: A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf* 2011; 34: 709–731.
- Iovieno N, van Nieuwenhuizen A, Clain A et al.: Residual symptoms after remission of major depressive disorder with fluoxetine and risk of relapse. *Depress Anxiety* 2011; 28: 137–144.
- Kay DB, Dombrowski AY, Buysse DJ et al.: Insomnia is associated with suicide attempt in middle-aged and older adults with depression. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 613–619.
- Kupfer DJ: Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 Suppl 5: S639–S643.
- Kupfer DJ: REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 159–174.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E: Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723–1732.
- Manber R, Edinger JD, Gress JL et al.: Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008; 31: 489–495.
- McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR et al.: Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 180–186.
- Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al.: Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221–225.
- Pużyński S: *Depresje*. 2nd ed., Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1988.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P et al.: Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 252–262.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J et al.: Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691–696.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al.: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675–700.
- Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J: *Choroby afektywne*. In: Jarema M (ed.): *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. 2nd ed., Via Medica, Gdańsk 2015: 55–133.
- Serretti A, Mandelli L: Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259–1272.
- Siwiek M: Anhedonia w zaburzeniach depresyjnych. *Psychiatr Psychol Klin* 2017; 17: 216–224.
- Slee A, Nazareth I, Bondaronek P et al.: Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 393: 768–777.
- Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P et al.: Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 241–247.
- Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG et al.: Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med* 1998; 28: 731–735.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W: Sleep as a biomarker for depression. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 632–645.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M et al.: Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 63.