ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.853:6616.895:616.8-008.64:364.624.6:613.79:615.214.32:159.963.232.2

Для цитирования: Михайлов В.А., Сивакова Н.А., Шова Н.И., Якунина О.Н., Абрамова И.В. Оценка эффективности применения мелатонинергического антидепрессанта у пациентов с эпилепсией и коморбидными аффективными расстройствами, нарушением сна. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 3 (132). С. 60-69. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-60-69

Оценка эффективности применения мелатонинергического антидепрессанта у пациентов с эпилепсией и коморбидными аффективными расстройствами, нарушением сна

Михайлов В.А., Сивакова Н.А., Шова Н.И., Якунина О.Н., Абрамова И.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Аффективные и тревожные расстройства, расстройства сна относятся к наиболее распространенным психопатологическим коморбидным нарушениям при эпилепсии и существенно ухудшают качество жизни пациентов, комплаентность к противоэпилептической терапии, социальное функционирование, общий прогноз заболевания. Мелатонинергические антидепрессанты могут быть клинически эффективными у пациентов с сочетанием депрессивно-тревожной симптоматики и инсомнии. Однако данные об их применении у больных эпилепсией остаются ограниченными. **Цель**. Оценить динамику аффективной симптоматики, качества сна и показателей клинической безопасности у пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией на фоне 12-недельной терапии агомелатином. **Материал и методы**. Проведено одноцентровое проспективное открытое исследование у 30 взрослых пациентов с эпилепсией, аффективными расстройствами и инсомнией. Агомелатин назначали по 25 мг на ночь с возможным повышением дозы до 50 мг через 2 недели при недостаточной клинической динамике. Оценивали показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Бека, Питтсбургского индекса качества сна, Эпвортской шкалы сонливости, шкалы общего клинического впечатления, частоту приступов, нежелательные явления и данные электроэнцефалографии. **Результаты**. Через 12 недель отмечено снижение выраженности тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии с 9,67±1,83 до 7,63±1,85 балла, депрессии – с 8,83±1,74 до 6,53±2,05 балла, а также уменьшение выраженности депрессии по шкале Бека с 21,23±4,59 до 11,50±4,47 балла. Показатель качества сна по Питтсбургскому индексу снизился с 14,93±5,19 до 7,67±2,41 балла. Дневная сонливость по Эпвортской шкале также уменьшилась, однако клиническая значимость этого изменения требует осторожной интерпретации. Тяжесть состояния по шкале общего клинического впечатления снизилась с 3,77±0,86 до 1,73±0,69 балла. Значимой отрицательной динамики по данным электроэнцефалографии не выявлено. **Заключение**. В открытом исследовании назначение агомелатина в дополнение к базовой терапии у пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией ассоциировалось со снижением тревожно-депрессивной симптоматики и улучшением субъективного качества сна при удовлетворительной переносимости. Полученные данные требуют подтверждения в плацебо-контролируемых исследованиях с большей выборкой.

Ключевые слова: эпилепсия, аффективные расстройства, депрессия, тревога, инсомния, мелатонинергические антидепрессанты, агомелатин, электроэнцефалография.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, клиническое значение которого определяется не только повторяющимися эпилептическими приступами, но и высокой частотой коморбидных психических расстройств. Аффективные и тревожные расстройства относятся к распространенным психопатологическим нарушениям при эпилепсии и существенно ухудшают качество жизни пациентов, комплаентность к противоэпилептической терапии, социальное функционирование и общий прогноз заболевания. В исследовании пациентов (n=1 006) у 26,4% выявлена хотя бы одна коморбидность. Чаще всего встречались перинатальное поражение ЦНС (7,5%), психиатрические (6,2%) и кардиоваскулярные (5,3%) расстройства, метаболические нарушения (3,8%). Наличие психиатрических, эндокринных/метаболических или респираторных коморбидных нарушений ассоциировано с меньшей вероятностью того, что приступы станут редкими или исчезнут. Сопряженность неврологических и психиатрических расстройств связана с ростом частоты судорог.

Коморбидные состояния (хроническая усталость, тревожность, депрессия, когнитивные нарушения) могут снижать приверженность терапии, а некоторые противоэпилептические препараты обладают побочными эффектами, влияющими на общее состояние [1]. В объединённой выборке из 12 исследований (средний срок наблюдения 14 лет) частота фармакорезистентности при идиопатической генерализованной эпилепсии составила 27%, в других исследованиях – от 8% до 54%, что указывает на высокую неоднородность результатов. Не имели статистически значимой связи с повышенным риском резистентности возраст начала заболевания, семейный анамнез эпилепсии, побочные эффекты антиэпилептических препаратов [2].

В исследовании пациентов (n=347, 18–60 лет) с впервые выявленной фокальной эпилепсией выявлены психиатрические диагнозы (n=151, 43,5%), расстройства настроения и/или тревоги (n=134, 38,6%), суицидальные мысли (n=75, 21,6%); расстройства настроения встречались в 23,6% случаев, тревожные – в 27,4%. Среди расстройств настроения чаще выявляли большое депрессивное расстройство (9,5%), чем биполярное (6,9%) [3]. У пациентов с недостаточным контролем приступов депрессивные расстройства встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, а при фармакорезистентном течении эпилепсии их распространенность может достигать клинически значимых величин. В группе 40 взрослых пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией у 31 (77,5%) выявили депрессивное расстройство. Среди диагнозов встречались: дистимия – у 14 человек, рекуррентное депрессивное расстройство – у 11, биполярное расстройство – у 6. При это только 8 из 31 пациента (25,8%) получали антидепрессивную терапию [4].

Обследованы 144 пациента с мезиальной височной эпилепсией: 82 – с фармакорезистентными приступами, у 62 контроль удалось достичь с помощью лечения. У пациентов с фармакорезистентностью 68,3% имели симптомы депрессии и/или тревоги. При сочетанности расстройств настроения и тревожных расстройств риск фармакорезистентности возрастал, частота приступов была выше [5]. Особую роль в структуре коморбидности при эпилепсии занимают нарушения сна. Взаимосвязь эпилепсии и сна имеет двунаправленный характер: сон может влиять на возникновение приступов и выраженность интериктальной эпилептиформной активности, эпилептическая активность нарушает архитектонику сна, а противоэпилептические препараты способны модифицировать его структуру. Пациенты часто жалуются на дневную сонливость, трудности с засыпанием, проблемы с поддержанием сна ночью (частые пробуждения). Седативные ПЭП могут улучшать засыпание, но при неправильно подобранной дозировке или времени приёма вызывают избыточную дневную сонливость [6].

Нарушения сна у пациентов с эпилепсией выявляются в 2 чаще, чем в общей популяции, и ассоциированы со снижением качества жизни, дневным функционированием и субъективным восприятием тяжести заболевания. Конкретные формы варьируются: трудности с засыпанием или поддержанием сна, повышенная дневная сонливость, обструктивное апноэ сна, синдром беспокойных ног, нарушения циркадных ритмов. Приводятся данные о более высокой распространённости снижения качества сна [7]. При парциальной эпилепсии нарушения сна встречаются чаще, чем при генерализованной. Седативные ПЭП иногда помогают заснуть, но при неправильной дозировке или времени приёма провоцируют выраженную дневную сонливость. Другие препараты могут, наоборот, нарушать баланс фаз сна [8]. В проспективном контролируемом исследовании пациентов с лекарственно-резистентной эпилепсией сравнивали с группой контроля, подобранной по возрасту и полу. Конфузионные пробуждения (состояние спутанности после пробуждения) встречались чаще в группе пациентов (30,4% против 8,6%, p=0,036) [9].

Депривация сна рассматривается как один из возможных провоцирующих факторов эпилептических приступов и как фактор, повышающий вероятность регистрации эпилептиформных изменений при электроэнцефалографическом исследовании. У пациентов с фокальной лекарственно-резистентной эпилепсией проводили комбинированную запись стерео-ЭЭГ и полисомнографии. Большинство приступов (82,4%) приводили к пробуждениям или микропробуждениям. Индекс эпилептических разрядов (спайков) возрастал до пробуждения по сравнению с фоном во время сна и после него. Во время пробуждения частота спайков в неокортикальных каналах повышалась, что может быть следствием нестабильности границы между сном и бодрствованием [10].

В связи с этим коррекция нарушений сна у пациентов с эпилепсией имеет не только симптоматическое, но и потенциально патогенетическое значение. Следовательно, рациональная терапевтическая стратегия у таких пациентов должна учитывать одновременно три клинические задачи: коррекцию и стабилизацию аффективной симптоматики, улучшение режима сна и сохранение безопасности в отношении течения эпилепсии. Выбор антидепрессивной терапии при эпилепсии требует осторожности из-за потенциального влияния препарата на переносимость лечения, частоту приступов и интериктальную эпилептиформную активность.

В этой связи агомелатин представляет практический интерес как препарат, потенциально воздействующий одновременно на депрессивно-тревожную симптоматику и инсомнию. Однако клинические данные о его применении у пациентов с эпилепсией ограничены, что и определило цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику аффективной симптоматики, качества сна и показателей клинической безопасности у пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией на фоне 12-недельной терапии агомелатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое исследование эффективности и безопасности применения агомелатина у 30 пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией. Исследование выполнялось на базе отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Дизайн исследования предусматривал клинико-неврологическое, психометрическое и нейрофизиологическое (ЭЭГ) обследование до начала терапии, 12-недельный период приема агомелатина и последующую оценку эффективности и безопасности фармакотерапии. В протоколе были предусмотрены скрининговый визит с подписанием информированного согласия, визит начала терапии, визит окончания лечения на 14-й неделе исследования и визит последующего наблюдения на 26-й неделе. Контроль эффективности и безопасности включал клиническую оценку, комплекс психометрических шкал и ЭЭГ.

В исследование включено 30 пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом эпилепсии и коморбидными психическими расстройствами тревожного и депрессивного спектра, сопровождающимися нарушением сна. Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги. Верификация коморбидного психического расстройства проводилась с использованием критериев МКБ-10. В структуру коморбидной психопатологической симптоматики включались депрессивное расстройство при эпилепсии, смешанное непсихотическое расстройство при эпилепсии, тревожное расстройство при эпилепсии и эмоционально лабильное расстройство при эпилепсии.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия, диагноз эпилепсии, возраст 18-60 лет, наличие коморбидного расстройства настроения, наличие диссомнического расстройства, способность читать на русском языке и самостоятельно заполнять используемые психометрические опросники и шкалы.

Критерии невключения: высокий суицидальный риск; манифестные формы психозов, включая аффективные психозы, шизоаффективное расстройство и шизофрению; регулярный прием психоактивных лекарственных средств, включая транквилизаторы, антидепрессанты, антипсихотики, снотворные препараты и мелатонин; зависимость от алкоголя или психоактивных веществ; выраженное интеллектуально-мнестическое снижение; тяжелая соматическая патология, включая заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем, инфекционные заболевания; повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в 3 и более раза выше верхней границы нормы; беременность.

Критерии исключения: развитие серьезных нежелательных явлений, индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов, нарушение условий участия в исследовании, включая пропуск 4 и более таблеток подряд за любой 7-дневный период или прием менее 80% назначенных доз препарата, выявление высокого суицидального риска, декомпенсация соматических заболеваний, необходимость назначения психотропных препаратов вне протокола, беременность, а также отказ пациента от дальнейшего участия.

Терапевтическое вмешательство

Пациентам назначали агомелатин в начальной дозе 25 мг/сут однократно на ночь. При отсутствии редукции депрессивной симптоматики не менее чем на 30% от исходного уровня через 2 недели терапии доза агомелатина повышалась до 50 мг/сут на ночь. Общая продолжительность приема препарата составляла 12 недель. На всех этапах исследования проводились регулярное физикальное обследование, клинический контроль психического состояния, регистрация нежелательных явлений и электроэнцефалографическое обследование.

Базовая противоэпилептическая терапия продолжалась в соответствии с ранее назначенной схемой. При необходимости её коррекция проводилась лечащим эпилептологом по клиническим показаниям; все изменения противоэпилептической терапии фиксировались и учитывались при интерпретации динамики частоты приступов.

Всем пациентам были проведены стандартные методы обследования.

Клинико-неврологическое обследование включало оценку формы эпилепсии, типа и частоты приступов, длительности заболевания, текущей противоэпилептической терапии, соматического, психического и неврологического статусов. При каждом визите проводились общий клинический осмотр, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульса, температуры

тела и частоты дыхательных движений, а также регистрация нежелательных явлений.

Для клинической оценки тяжести состояния, эффективности терапии и переносимости использовали шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI). Психометрическое обследование включало Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалу депрессии Бека, Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), Эпвортскую шкалу сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Указанный набор инструментов соответствовал исходному протоколу клинического, психометрического и нейрофизиологического контроля состояния пациентов.

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) проводилось по стандартной методике при закрытых глазах, в состоянии пассивного бодрствования на компьютерном энцефалографе «Энцефалан» с 19 монополярными референциальными отведениями по системе «10-20» с применением ремонтажа. Анализ ЭЭГ включал оценку фоновой биоэлектрической активности, наличие эпилептиформной активности и неспецифической пароксизмальной активности. Исследование выполнялось с использованием среднего монополярного и биполярного монтажа.

Ключевыми точками исследования являлись динамика выраженности депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека и динамика качества сна по Питтсбургскому опроснику индекс качества сна после 12 недель терапии агомелатином по сравнению с исходным уровнем. Также оценивались динамика тревоги и депрессии по HADS, динамика дневной сонливости по ESS, динамика оценки по CGI, частота эпилептических приступов, регистрация нежелательных явлений и динамика электроэнцефалографических показателей.

Показателями безопасности считали отсутствие клинически значимого учащения эпилептических приступов, отсутствие отрицательной динамики по данным ЭЭГ, отсутствие серьезных нежелательных явлений, а также удовлетворительную переносимость терапии по данным клинического наблюдения и шкале общего клинического впечатления (CGI). В исходном отчете критерии эффективности включали субъективное улучшение качества сна, снижение клинических проявлений расстройства настроения, изменение частоты приступов, динамику по шкалам HADS, Бека, PSQI, ESS, CGI и эпилептиформной активности по ЭЭГ.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили в программе Jamovi 2.6.44, StatTech v. 4.14.3. Нормальность распределения количественных показателей оценивали критерием Шапиро–Уилка. Поскольку для части показателей распределение отличалось от нормального, данные описывали с использованием медианы и межквартильного интервала либо среднего значения и стандартного отклонения – в зависимости от характера распределения. Для сравнения связанных показателей до и после лечения использовали критерий Уилкоксона. Для каждого сравнения указывали фактическое значение p. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов

В анализ эффективности и безопасности включены 30 больных эпилепсией с коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией, завершивших 12-недельный этап терапии. Среди них было 16 женщин (53,3%) и 14 мужчин (46,7%); средний возраст составил 33,2±6,6 года, медиана длительности эпилепсии – 11,0 года [5,0; 18,5]. Во всех случаях диагностирована структурная фокальная эпилепсия. На исходном этапе ежемесячные приступы отмечались у 26 пациентов (86,7%), еженедельные – у 3 (10,0%), ежедневные – у 1 (3,3%). В структуре коморбидных расстройств преобладало органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с эпилепсией (F06.62) – 24 случая (80,0%), непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией (F06.362) диагностировано у 3 пациентов (10,0%), F06.3, F06.4 – другие расстройства депрессии и тревоги при эпилепсии – у 3 пациентов (10,0%).

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов на исходном этапе**

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	33,2±6,60
Длительность эпилепсии, лет (Me [Q1; Q3])	11,0 [5; 18,5]
Тип эпилепсии (n, %)	Фокальная эпилепсия – 30 (100%)
Ежемесячные приступы (n, %)	26 (86,7%)
Еженедельные приступы (n, %)	3 (10%)
Ежедневные приступы (n, %)	1 (3,3%)
F06.62 – эмоционально лабильное расстройство при эпилепсии (n, %)	24 (80%)
F06.362 – депрессивное расстройство при эпилепсии (n, %)	3 (10%)
F06.3, F06.4 – другие расстройства депрессии и тревоги при эпилепсии (n, %)	3 (10%)

Примечание. n – количество участников; Me – медиана; M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; Q1; Q3 – межквартильный размах.

Исходная выраженность аффективной симптоматики, нарушений сна и качества жизни

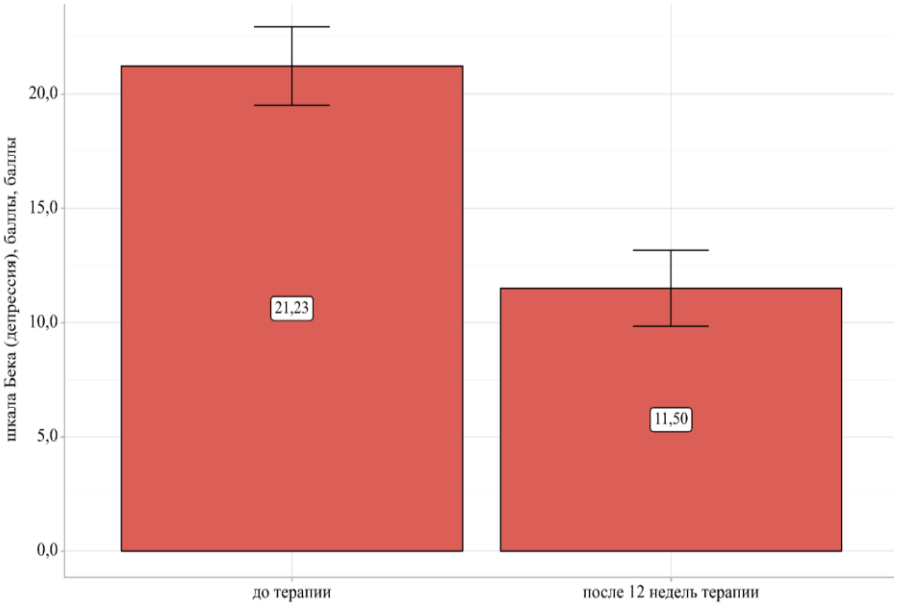
По данным первичного психометрического обследования до начала терапии агомелатином у пациентов выявлялись клинически значимые проявления тревожно-депрессивной симптоматики. Средний показатель тревоги по HADS составил 9,67±1,83 балла, что соответствовало субклинически выраженной тревоге. Уровень депрессивной симптоматики находился на границе между нормой и субклинической депрессией; средний показатель по шкале депрессии Бека составил 21,23±4,59 балла, что соответствовало уровню умеренной депрессии.

При оценке сна до начала медикаментозного лечения средний показатель PSQI составил 14,93±5,19 балла, что отражало выраженное нарушение субъективного качества сна. Показатель дневной сонливости по ESS составил 5,10±2,7 балла, что указывало на отсутствие выраженной патологической дневной сонливости при наличии значимой инсомнической симптоматики.

Динамика психопатологической симптоматики на фоне терапии агомелатином

К моменту проведения анализа 12-недельный курс терапии агомелатином завершили все 30 пациентов. Все пациенты субъективно отмечали улучшение фона настроения и качества сна.

На фоне терапии агомелатином показатель тревоги по HADS-A снизился с 9,67±1,83 до 7,63±1,85 балла, показатель депрессии по HADS-D – с 8,83±1,74 до 6,53±2,05 балла (табл. 2). По шкале депрессии Бека отмечено снижение среднего балла с 21,23±4,59 до 11,50±4,47. Таким образом, наиболее выраженная динамика среди основных аффективных шкал была зарегистрирована по шкале депрессии Бека (рис. 1). Также отмечалось снижение общего индекса тяжести симптомов по шкале GSI с 1,196±0,74 до 1,006±0,52 (p<0,05) (табл. 2).



Р и с у н о к 1. **Динамика средних показателей депрессии по шкале Бека на фоне 12-недельной терапии агомелатином**

Т а б л и ц а 2. **Динамика психометрических показателей на фоне 12-недельной терапии агомелатином**

Шкала	До лечения (M±SD)	После лечения (M±SD)	Статистический критерий	p
HADS-A, баллы	9,67±1,83	7,63±1,85	W=349,5	p<0,001
HADS-D, баллы	8,83±1,74	6,53±2,05	W=331,0	p<0,001
Шкала депрессии Бека, баллы	21,23±4,59	11,50±4,47	W=402,5	p<0,001
GSI	1,196±0,74	1,006±0,52	W=244,2	p<0,005

П р и м е ч а н и е. M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; W – критерий Уилкоксона; p – p-значение (уровень статистической значимости).

Динамика качества сна и дневной сонливости

На фоне 12-недельной терапии агомелатином отмечалось выраженное улучшение субъективного качества сна по опроснику PSQI. В группе пациентов, завершивших курс лечения, показатель PSQI снизился с 14,93±5,19 до 7,67±2,41балла (p<0,001). В то же время изменился показатель дневной сонливости по шкале ESS: до лечения он составил 5,10±2,7 балла, после лечения – 4,03±1,97 балла (p=0,006).

Таким образом, терапия агомелатином сопровождалась преимущественно улучшением ночного сна и субъективного качества сна в виде отсутствия вялости и разбитости (табл. 3).

Таблица 3. **Динамика показателей качества сна на фоне 12-недельной терапии агомелатином**

Шкала	До лечения (M±SD)	После лечения (M±SD)	Статистический критерий	p
PSQI, баллы	14,93±5,19	7,67±2,41	W=406,0	<0,001
ESS, баллы	5,10±2,7	4,03±1,97	W=55,0	0,006

Примечание: M ± SD – среднее значение ± стандартное отклонение ; W - критерий Уилкоксона ; p – p-значение (уровень значимости).

Динамика клинического впечатления, эпилептических приступов и ЭЭГ

По шкале общего клинического впечатления (CGI) исходная тяжесть расстройства оценивалась в 3,77±0,858 балла, что соответствовало умеренной степени выраженности клинического состояния. После 12 недель терапии показатель снизился до 1,73±0,691 балла, что соответствует пограничному состоянию между нормой и расстройством. Терапевтический эффект был расценен как значимый (W=351,0, p<0,001).

Частота эпилептических приступов в процессе наблюдения уменьшилась, однако данный результат следует интерпретировать с осторожностью, поскольку снижение частоты приступов происходило на фоне дополнительной коррекции противоэпилептической терапии. В связи с этим полученные данные не позволяют рассматривать уменьшение частоты приступов как изолированный эффект агомелатина.

По данным электроэнцефалографического исследования значимой динамики на фоне терапии не выявлено. Это позволяет рассматривать полученные предварительные данные как свидетельствующие об отсутствии неблагоприятного влияния агомелатина на ЭЭГ-показатели в наблюдаемой группе, однако окончательная оценка безопасности требует расширения выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании получены предварительные данные о положительной клинической динамике у пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией на фоне 12-недельной терапии агомелатином. Основные изменения касались уменьшения тревожно-депрессивной симптоматики и улучшения субъективного качества сна. По данным клинической оценки также отмечалось снижение тяжести состояния по шкале общего клинического впечатления при отсутствии побочных эффектов, существенно ограничивающих функциональное состояние пациентов.

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о высокой распространенности и клинической значимости аффективных расстройств при эпилепсии. Частота коморбидных психических расстройств у пациентов с эпилепсией, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 80% и почти в 5 раз превышает соответствующие показатели в общей популяции. Депрессия встречается у 7,6–41,4% пациентов, а при фармакорезистентной эпилепсии риск возрастает до 86%. Конверсионные (диссоциативные) расстройства при эпилепсии часто проявляются в виде психогенных неэпилептических приступов – пароксизмальных состояний (движения, ощущения, переживания), внешне похожих на эпилептические приступы, но не связанных с эпилептиформной активностью мозга [11].

В метаанализах распространенность аффективных расстройств среди пациентов с эпилепсией оценивается примерно в 22,9% (95% ДИ 18,2–28,4). При обследовании 347 взрослых 18–60 лет с недавно диагностированной фокальной эпилепсией 151 пациент (43,5%) имел какой-либо психиатрический диагноз. 134 пациента (38,6%) соответствовали критериям расстройства настроения и/или тревожного расстройства. 75 пациентов (21,6%) сообщали о суицидальных мыслях с попытками или без них. Расстройства настроения встречались реже (23,6%), чем тревожные (27,4%). У 43 пациентов (12,4%) оба типа расстройств диагностировали одновременно. Среди расстройств настроения чаще встречался большой депрессивный эпизод (9,5%), чем биполярное расстройство (6,9%). Среди связанных с суицидальностью факторов чаще обнаружены биполярное и паническое расстройство [12]

Наличие тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов настоящего исследования не является случайной сопутствующей находкой, а отражает типичный клинический профиль больных эпилепсией с длительным течением заболевания и сохраняющимися приступами.

Динамика аффективной симптоматики в нашем исследовании также соответствует данным литературы о ведущей роли тревоги и депрессии в структуре психопатологической коморбидности при эпилепсии. На фоне 12-недельной терапии агомелатином было отмечено снижение показателей тревоги и депрессии по HADS, уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по шкале Бека. Кроме того, наличие аффективных расстройств может усиливать субъективное восприя-

тие побочных эффектов противоэпилептических препаратов, снижать приверженность терапии и тем самым неблагоприятно влиять на течение заболевания.

Особое значение имеют полученные нами данные об улучшении субъективного качества сна. Согласно самоотчётам респондентов с эпилепсией выявлена частая встречаемость симптомов тревоги и проблемы со сном, слабое общее самочувствие, беспокойство о возможных приступах, побочные эффекты противоэпилептических препаратов. Качественная социальная поддержка служила защитным фактором, снижая риск тревоги. Склонность пациентов воспринимать многие ситуации как угрожающие оказалась предиктором общего снижения КЖ. Тревожность у людей с эпилепсией часто имеет базовый, преморбидный характер [13].

Нарушения сна у пациентов с эпилепсией встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, и оказывают выраженное влияние на качество жизни. В нашем исследовании исходно отмечались высокие значения PSQI, что подтверждало клиническую значимость инсомнии в изучаемой группе; на фоне терапии агомелатином показатель PSQI существенно снизился. Такая динамика согласуется с тем, что у включенных в исследование пациентов ведущим нарушением являлось именно ухудшение качества ночного сна [7, 8, 9, 13].

Полученные данные также соответствуют исследованиям, указывающим на тесную связь между нарушениями сна и аффективной симптоматикой при эпилепсии. У взрослых жителей Китая, страдающих эпилепсией, субъективное качество сна хуже, а распространенность бессонницы выше, чем в контрольной группе. Симптомы депрессии и тревоги оказывают негативное влияние на субъективное качество сна и бессонницу. Контроль над приступами, парциальные приступы и длительность эпилепсии также влияют на качество сна и бессонницу, однако являются менее сильными предикторами этих состояний по сравнению с аффективными симптомами [14].

Установлено, что у 296 из 302 пациентов с эпилепсией сон был нарушен, 41,7% не отмечали проблем со сном, 17,9% страдали бессонницей, по 14,6% – синдромом беспокойных ног и апноэ во сне, 11,3% – гиперсомнией. Побочные эффекты ПЭП, влияющие на сон, выявлены у 39,7% пациентов. Отсутствовала статистически значимая связь между итоговым баллом PSQI и такими факторами, как пол, возраст, профессия, ИМТ, длительность заболевания, тип или частота приступов, время с последнего приступа, провоцирующий фактор приступов. Среди факторов, которые пациенты называли как влияющие на сон, были эпилепсия/приступы, грусть и низкая самооценка (69,5%) [15]. В группе пациентов с плохим контролем (наличием приступов за последний месяц) чаще встречались симптомы инсомнии, ухудшение субъективного качества сна (по опроснику PSQI), отмечались более длительная латентность сна, меньшая его продолжительность и эффективность [16]. Повышенные баллы по шкалам депрессии выступают значимым предиктором плохого качества сна. Депрессивная симптоматика является одним из наиболее значимых предикторов нарушений сна у пациентов с фокальной эпилепсией. При этом связь сохранялась даже с учётом других факторов: количества принимаемых противоэпилептических препаратов, характеристик самих приступов (частота, тип) и демографических данных [17].

В этом отношении наши результаты выглядят патогенетически согласованными: редукция депрессивно-тревожной симптоматики сопровождалась улучшением субъективного качества сна, что подтверждает целесообразность одновременного воздействия на аффективный и инсомнический компоненты коморбидности.

Следует подчеркнуть, что в отличие от большинства исследований, анализирующих преимущественно распространенность нарушений сна и аффективной симптоматики при эпилепсии, настоящее пилотное исследование направлено на оценку фармакотерапевтического подхода к их коррекции. Агомелатин в данном контексте представляет интерес как мелатонинергический антидепрессант, потенциально воздействующий одновременно на депрессивно-тревожную симптоматику и нарушения сна, но требующий подтверждения эффективности в исследованиях с большей выборкой и контрольной группой.

Таким образом, сопоставление полученных результатов с данными других исследований показывает, что выявленная положительная динамика находится в русле современных представлений о взаимосвязи эпилепсии, аффективных расстройств и сна. Наши данные дополняют существующую литературу и демонстрируют возможность улучшения тревожно-депрессивной симптоматики и качества сна на фоне мелатонинергической антидепрессивной терапии у пациентов с эпилепсией. Полученные результаты представляются клинически значимыми с учетом особенностей коморбидности при эпилепсии. Аффективные расстройства у пациентов с эпилепсией являются не только самостоятельной терапевтической мишенью, но и фактором, способным ухудшать течение основного заболевания, снижать качество жизни, усиливать субъективное восприятие тяжести приступов и уменьшать приверженность к противоэпилептической терапии.

Вместе с тем малый объем выборки, открытый дизайн, отсутствие контрольной группы и сопут-

ствующая коррекция противоэпилептической терапии ограничивают доказательность полученных результатов и требуют их подтверждения в дальнейших контролируемых исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с эпилепсией, коморбидными аффективными расстройствами и инсомнией 12-недельная терапия агомелатином ассоциировалась со снижением тревожно-депрессивной симптоматики, улучшением субъективного качества сна и уменьшением тяжести состояния по шкале общего клинического впечатления. При этом отрицательной динамики по данным ЭЭГ и серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Ввиду малого объема выборки и сопутствующей коррекции противоэпилептической терапии полученные результаты следует рассматривать как предварительные.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ВМА и действующими нормативными требованиями к проведению клинических исследований с участием человека. Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России (протокол № 9 от 21.12.2023 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Giussani G, Bianchi E, Beretta S et al. Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. Epilepsia. 2021 October; 62(10):2395-2404. https://doi.org/10.1111/epi.17022.
2. Jiang T, Zhang X, Zhang M et al. Drug-resistant idiopathic generalized epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. Epilepsy Behavior. 2023 J September; 146:109364. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109364.
3. Kanner AM, Saporta AS, Kim DH, et al. Mood and anxiety disorders and suicidality in patients with newly diagnosed focal epilepsy: An analysis of a complex comorbidity. Neurology. 2023 March 14;100(11):e1123-e1134. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201671. Epub 2022 December 20. Erratum in: Neurology. 2025 October 21;105(8):e213520. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000213520. PMID: 36539302; PMCID: PMC10074468.
4. Gonçalves EB, de Oliveira Cardoso TAM, Yasuda CL, Cendes F. Depressive disorders in patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy. J Int Med Res. 2018; 46(2):752-760. https://doi.org/10.1177/0300060517717825.
5. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. Epilepsia. 2017 May;58(Suppl. 46):1268-1276. https://doi.org/10.1111/epi.13781.
6. Карлов В.А., Иноземцева О.С., Новоселова Г.Б. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9, № 1. С. 36-39. Karlov VA, Inozemtseva OS, Novoselova GB. Sleep disorders in epileptic patients. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2017;9(1):36-39. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039 (in Russian).
7. Gutter T, Callenbach PMC, Brouwer OF, de Weerd AW. Prevalence of sleep disturbances in people with epilepsy and the impact on quality of life. Seizure. 2019 July; 69:298-303. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.019.
8. Im HJ, Park SH, Baek SH, Chu MK, Yang KI, Kim WJ, Yun CH. Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: A questionnaire-based case-control study. Epilepsy Behav. 2016 April;57(Pt A):55-59. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.022. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26921599.
9. Bergmann M, Prieschl M, Stefani A et al. A prospective controlled study about sleep disorders in drug resistant epilepsy. Sleep Med. 2020 September; 75:434-440. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.001.
10. Peter-Derex L, Klimes P, Latreille V, Bouhadoun S, Dubeau F, Frauscher B. Sleep disruption in epilepsy: Ictal and interictal epileptic activity matter. Annals of Neurology. 2020 September;88(5): 907-920. https://doi.org/10.1002/ana.25884.
11. Михайлов В.А., Сивакова Н.А., Гусева М.В. Аффективные и конверсионные (диссоциативные) расстройства у больных эпилепсией. Лечащий врач. 2025. Т. 28, № 11. С. 36-42. Mikhailov VA, Sivakova NA, Guseva MV. Affective and conversion (dissociative) disorders in patients with epilepsy. Attending Physician. 2025;28(11):36-42. https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.11.004 (in Russian).
12. Kanner AM, Saporta AS, Kim DH et al. Mood and anxiety disorders and suicidality in patients with newly diagnosed focal epilepsy: An analysis of a complex comorbidity. Neurology. 2023 March 14;100(11):e1123-e1134. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201671. Epub 2022 December 20. Erratum in: Neurology. 2025 October 21;105(8):e213520. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000213520. PMID: 36539302; PMCID: PMC10074468.

13. Jacoby A, Snape D, Lane S, Baker GA. Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. Epilepsy Behav. 2015 February;43:149-58. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.071. Epub 2015 January 16. PMID: 25599986.
14. Shen Y, Zhang M, Wang Y et al. Subjective sleep disturbance in Chinese adults with epilepsy: Associations with affective symptoms. Epilepsy Research. 2017 July; 135:150-157. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.014.
15. Staniszewska A, Mąka A, Religioni U, Olejniczak D. Sleep disturbances among patients with epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 July 10;13:1797-1803. https://doi.org/ 10.2147/NDT.S136868. PMID: 28744129; PMCID: PMC5513823.
16. Planas-Ballvé A, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Fumanal A, Becerra J. Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. Neurologia. 2022; 37:639-46. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.07.008.
17. Moser D, Pablik E, Aull-Watschinger S et al. Depressive symptoms predict the quality of sleep in patients with partial epilepsy: A combined retrospective and prospective study. Epilepsy & Behavior. 2015; 47:104-110. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.021.

Поступила в редакцию 30.04.2026
Утверждена к печати 14.09.2026

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель института нейропсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-код РИНЦ 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017. Scopus Author ID 57203722056.

Сивакова Наталия Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-код РИНЦ 4309-8739. Scopus Author ID 57188641933. ResearcherID S-9587-2018. dr.sivakovan@gmail.com

Шова Наталья Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-3635-5850 SPIN-код РИНЦ 1952-3043. Scopus Author ID 57215893698. ResearcherID AAI-3755-2020. skins_cassi@mail.ru

Якунина Ольга Николаевна, к.п.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 1192-4647. olga.n.yakunina@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна, лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0008-4102-0725. SPIN-код РИНЦ 2232-0655. Scopus Author ID 57195980042. iravictorovna.ne@yandex.ru

✉ Михайлов Владимир Алексеевич, vladmikh@yandex.ru

UDC 616.853:6616.895:616.8-008.64:364.624.6:613.79:615.214.32:159.963.232.2

For citation: Mikhailov V.A., Sivakova N.A., Shova N.I., Yakunina O.N., Abramova I.V. Evaluation of the efficacy of a melatoninergic antidepressant in patients with epilepsy and comorbid mood disorders and sleep disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2026; 3 (132): 60-69. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-60-69

Evaluation of the efficacy of a melatoninergic antidepressant in patients with epilepsy and comorbid mood disorders and sleep disorders

Mikhailov V.A., Sivakova N.A., Shova N.I., Yakunina O.N., Abramova I.V.

Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Mood disorders, anxiety disorders, and sleep disorders are among the most common comorbid psychopathological conditions in epilepsy; they significantly affect patients' quality of life, adherence to antiepileptic therapy, social functioning, and the overall prognosis of the disease. Melatoninergic antidepressants can be clinically effective in patients presenting with a combination of depressive-anxious symptoms and insomnia. However, data regarding their use in patients with epilepsy remain limited. **Objective**. To evaluate changes in affective symptoms, sleep quality, and clinical safety parameters in patients with epilepsy, comorbid mood disorders, and insomnia during 12 weeks of agomelatine therapy. **Material and Methods**. A single-site, prospective, open-label study was conducted involving 30 adult patients with epilepsy, mood disorders, and insomnia. Agomelatine was prescribed at a dose of 25 mg at bedtime, with a possible increase to 50 mg after 2 weeks if clinical improvement was insufficient. Assessments included the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Clinical Global Impression (CGI) scale, seizure frequency, adverse events, and electroencephalography (EEG) data. **Results.** After 12 weeks, a reduction in anxiety severity was observed on the HADS (from 9.67±1.83 to 7.63±1.85 points) and depression severity (from 8.83±1.74 to 6.53±2.05 points), as well as a decrease in depression severity on the BDI (from 21.23±4.59 to 11.50±4.47 points). The Pittsburgh Sleep Quality Index score decreased from 14.93 ± 5.19 to 7.67 ± 2.41 points. Daytime sleepiness, as measured by the Epworth Sleepiness Scale, also decreased; however, the clinical significance of this change requires cautious interpretation. Condition severity, assessed via the Clinical Global Impression scale, dropped from 3.77 ± 0.86 to 1.73 ± 0.69 points. No significant adverse changes were observed in electroencephalography data. **Conclusion.** In this open-label study, the administration of agomelatine as an adjunct to baseline therapy in patients with epilepsy, comorbid mood disorders, and insomnia was associated with reduced anxiety-depressive symptoms and improved subjective sleep quality, with a satisfactory tolerability profile. These findings require confirmation in larger, placebo-controlled trials.

Keywords: epilepsy, affective disorders, depression, anxiety, insomnia, melatoninergic antidepressants, agomelatine, electroencephalography.

Received April 30, 2026 Accepted September 14, 2026

Mikhailov Vladimir A., D. Sc. (Medicine), director of the Institute of Neuropsychiatry, chief researcher and scientific director of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy and Rehabilitation of Patients with Psychosomatic Disorders, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-code RSCI 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017.

Sivakova Natalia A., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Department for the Treatment of Patients with Exogenous-Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-code RSCI 4309-8739. Scopus Author ID 57188641933. ResearcherID S-9587-2018. dr.sivakovan@gmail.com

Shova Natalia I., Cand. Sc. (Medicine), Senior Researcher, Department for the Treatment of Patients with Exogenous-Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation.. ORCID iD 0000-0003-3635-5850 SPIN-code RSCI 1952-3043. Scopus Author ID 57215893698. ResearcherID AAI-3755-2020. skins_cassi@mail.ru

Yakunina Olga N., Cand. Sc. (Psychology), Senior Researcher, Department for the Treatment of Patients with Exogenous-Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 1192-4647. olga.n.yakunina@gmail.com

Abramova Irina V., laboratory research assistant, Department for the Treatment of Patients with Exogenous-Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0008-4102-0725. SPIN-code RSCI 2232-0655. Scopus Author ID 57195980042. iravictorovna.ne@yandex.ru

✉ Mikhailov Vladimir A., vladmikh@yandex.ru