

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І СУПУТНІ ДЕПРЕСІЯ ТА РОЗЛАДИ СНУ

Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ДЕПРЕССИЯ
И НАРУШЕНИЯ СНА

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Е. В. Поточняк

Резюме

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Несмотря на то, что депрессия и нарушения сна при ХОЗЛ являются наиболее частыми коморбидными состояниями и могут ухудшать прогноз, их диагностике и лечению уделяется мало внимания.

Примерно 75 % случаев нарушений сна при депрессии приходится на инсомнию. Точный механизм, ответственный за депрессию и нарушение сна у пациентов с ХОЗЛ, неизвестен и, вероятно, является многофакторным. Депрессия при ХОЗЛ связана с такими факторами, как молодой возраст, женский пол, курение, низкий ОФВ₁, кашель, более высокие баллы по SGRQ (то есть низкое качество жизни, связанное со здоровьем), сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Решению проблемы гиподиагностики депрессии и нарушений сна при ХОЗЛ может способствовать использование известных и проверенных методов скрининга этих состояний. У большинства пациентов как с депрессией, так и ХОЗЛ выявляются характерные изменения архитектуры сна. Нарушение циркадной функции может быть главным фактором нейропсихических расстройств, поэтому методы лечения, направленные на ее нормализацию, способны как улучшить настроение, так и улучшить когнитивных функций. Новый антидепрессант Мелитор обеспечивает выраженный антидепрессивный эффект в первую очередь за счет восстановления нарушенных циркадных ритмов и имеет анксиолитический эффект. Применение препарата в качестве дополнения к базовой терапии ХОЗЛ, при наличии сопутствующих депрессии и нарушений сна, может оказать положительный эффект у этой категории больных. Вместе с тем, вопросы влияния Мелитора на архитектуру сна требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, депрессия, нарушения сна, инсомния, антидепрессанты.

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 2, С. 33–40.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
AND CONCOMITANT DEPRESSION AND SLEEP
DISORDERS

Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashina, O. V. Potochniak

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading problems of healthcare system. Despite those fact that depression and sleep disorders are the most frequent comorbid conditions in COPD patients and can worsen the course of disease significantly, they are still underdiagnosed and are often out of sight of healthcare providers.

About 75 % of all cases of sleep disorders in patients with depression are due to insomnia. There are limited data about presions mechanism of depression and sleep disorders development in COPD patients, but it is, definitely, multifactorial. Depression is associated with such factors as young age, female gender, smoking, low FEV₁ value, cough, high SGRQ score (i.e. health-related poor quality of life), history of cardio-vascular diseases. The use of approved methods of screening can facilitate better diagnosing of depression and sleep disorders in COPD patients. In majority of patients both with COPD and depression an impaired sleep architectonics is quite common. A disturbance of circadian function may be a leading cause of neuro-psychic disorders, hence, its normalization would improve patient's mood and cognitive functions. Novel antidepressant Melitor causes powerful anti-depressive effect mainly improving circadian sleep rhythm and possesses anxiolytic properties. Including this medicine into COPD maintenance therapy in cases of concomitant depression and sleep disorders is beneficial in current subgroup of patients. Still, the issues of Melitor influence on sleep architectonics are the subject of future research.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, depression, sleep disorders, insomnia, antidepressants.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 2: 33–40.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthysiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я як у нашій країні, так і у всьому світі. Це повільно виснажлива хвороба, при якій утруднене дихання, кашель, задишка при фізичних навантаженнях, хрипи є прогресуючими симптомами, що в кінцевому підсумку, ведуть до функціональних порушень, пригнічення пацієнтів, високих

показників інвалідності, смертності, вельми значного економічного і соціального збитку, причому рівень його зростає. Актуальність цієї проблеми обумовлена також надзвичайно високими показниками розповсюдженості. У світі близько 9 — 10 % населення хворіють на ХОЗЛ. Проблема ХОЗЛ на сьогодні стає ще більш гострою через несвоєчасне виявлення захворювання, а часто і неадекватне лікування. Проте, сучасна концепція розглядає ХОЗЛ, як захворювання, яке можна попередити і лікувати [1, 25, 26, 42].

В основному міжнародному керівництві GOLD з діагностики та лікування ХОЗЛ зазначено, що для визначення ступеня тяжкості захворювання, впливу на стан здоров'я пацієнта і ризику майбутніх несприятливих подій (загострення захворювання, госпіталізації або смерті), для того, щоб в кінцевому рахунку управляти терапією, необхідно оцінити наявність супутніх захворювань.

Супутні захворювання, які часто виникають у пацієнтів з ХОЗЛ, включають серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, дисфункцію скелетних м'язів, остеопороз, анемію, діабет, СОАГС, рак легень, депресію, розлади сну, які можуть суттєво погіршити прогноз [9, 17, 39, 44]. Супутня патологія при ХОЗЛ виникає при різних ступенях тяжкості захворювання [12] і вимагає спеціального лікування [26].

Незважаючи на те, що коморбідні ХОЗЛ депресія та порушення сну зустрічаються найбільш часто, їх діагностиці та лікуванню приділяється найменше уваги [7, 44], в той час як депресія, зокрема, є першою провідною причиною інвалідності в усьому світі, викликає значну захворюваність і смертність, є все частішою причиною фізичних і психологічних порушень у осіб з ХОЗЛ, підвищує ризик регоспіталізації та пов'язана з більш тривалим перебуванням у стаціонарі [17, 42, 46, 49].

Тривалий час вважалось, що депресія це загальний емоційний розлад у пацієнтів з ХОЗЛ, які стикаються зі значними фізичними порушеннями, бентежними симптомами, такими як задишка та продуктивний кашель [47].

В цьому огляді термін «депресія» застосовується для визначення значних депресивних розладів, а не тимчасово пригніченого настрою, для яких, в типових випадках, як зазначено в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), характерними є знижений настрій, зменшення енергійності та падіння активності [30].

N. Hanania і співавтори, провели великий і всебічний аналіз взаємозв'язку ХОЗЛ і депресії, основна ідея якого полягає в тому, що в одного з чотирьох пацієнтів з ХОЗЛ можуть бути клінічно значущі ознаки депресії [31]. Zhang та співавтори показали, що пацієнти з ХОЗЛ мають більш високу поширеність депресивних симптомів, ніж здорові [35]. А за даними опитування 18 588 осіб Rebecca E. та співавтори виявили, що депресивні симптоми є поширеними при ХОЗЛ і частіше зустрічаються при ХОЗЛ, ніж при інших поширених хронічних захворюваннях, у тому числі ішемічній хворобі серця, інсульті, гіпертонічній хворобі, діабеті, артриті або раку [42].

Американська Національна Фундація сну (2005) відповідала, що 18 % дорослих у віці від 18 до 64 років мали встановлений діагноз депресії [50]. Поширеність депресивних симптомів серед пацієнтів з ХОЗЛ за даними літератури значно варіює. Спостережні дослідження повідомляють широкий спектр розповсюдженості депресії у пацієнтів з ХОЗЛ — з 7 % (при $ОФВ_1 < 80$ %) до 79,1 % у пацієнтів з хронічною дихальною недостатністю. Це може бути викликано відмінностями у визначенні хвороби і критеріях включення у дослідження [15].

При стабільному ХОЗЛ поширеність депресії сягає від 10 до 42 %. У пацієнтів, що нещодавно видужали після гострого загострення ХОЗЛ, поширеність депресії також висока і коливається від 19,4 до 50 % [7]. Та зі збільшен-

ням ступеня тяжкості ХОЗЛ і частота виявлення симптомів депресії збільшується. Y. Ju Ryu та співавтори повідомляють, що частота депресії у осіб з легкими рівнями захворювання склала 23 %, із помірними — 54 %, з важкими — 72 %, і з дуже важкими — 71 % [43].

Враховуючи те, що психічні розлади широко розповсюджені в загальній популяції, а тим більше серед осіб із порушеннями сну, з іншого боку багато психічних захворювань, таких як розлади настрою, пов'язані з високими рівнями безсоння, можна зробити висновок, що порушення сну є особливо актуальною проблемою для пацієнтів з ХОЗЛ та супутньою депресією.

Так, K. Ito та співавтори повідомили, що, як депресія (14 %), так і порушення сну (31 %), оцінене за допомогою Пітбургського індексу якості сну (PSQI), зустрічаються при ХОЗЛ дуже часто (0% і 5 %, відповідно в контрольній групі) [44].

Перше епідеміологічне дослідження поширеності порушень сну, яке було проведено E. Vixler та співавторами, показало, що скарги на порушений сон турбують або турбували в минулому близько 52 % респондентів. Причому на поточне безсоння скаржились 42,5 % опитаних, 11,2 % скаржились на нічні жахіття, 7,1 % — на надмірну денну сонливість, 5,3 % — розмову під час сну, у 2,5 % було відзначено сноходіння [10].

В іншому епідеміологічному дослідженні Ford і Kamerow продемонстрували, що 40 % респондентів, що страждали на безсоння та 46,5 % на надмірну денну сонливість мали психічні розлади, в той час, як поширеність останніх серед осіб без скарг на порушення сну, була лише 16,4 %, а ризик розвитку нового епізоду депресивного розладу був значно вищим у опитуваних зі скаргами на безсоння [23].

На сьогодні поширеність персистоючої чи хронічної інсомнії (безсоння) в популяції складає приблизно 10–15 %. Серед більшості тих, хто страждає на безсоння є жінки. Інсомнія може бути первинним порушенням сну чи вторинним по відношенню до багатьох захворювань. Найбільша частка, а це приблизно 75 % серед порушень сну при депресії, припадає на інсомнію, і лише 5–10 % — на гіперсомнію (при атиповому перебігу депресії) [59].

Гірша якість сну та більшість проблем з ним пов'язаних відмічено у хворих на ХОЗЛ, ніж на інші хронічні захворювання [50]. Так, Bellia V. та співавтори показали, що такі скарги на порушений сон як труднощі при засипанні, нічні пробудження, ранкова втома, і ранне пробудження є більш поширеними серед літніх людей з хронічними захворюваннями дихальної системи, ніж серед людей з іншими хронічними захворюваннями, причому найбільш сильно зі всіма застосованими в дослідженні для оцінки сну шкалами корелювала депресія, оцінена за Геріатричною шкалою депресії. Іншими словами депресія більш поширена серед літніх людей з хронічними захворюваннями дихальної системи, що мають вищезазначені порушення сну [51].

Інсомнія (безсоння) — це значна проблема охорони здоров'я, що пов'язана з низькою якістю життя, відчуженням від роботи, фізичним та психічним нездужанням. Безсоння є найбільш частою скаргою при порушеннях психіки і, зокрема, може погіршити прогноз при

депресії і бути сигналом наближення рецидиву захворювання [59].

Безсоння неорганічної етіології в МКХ-10 визначено як стан незадоволення кількістю та/чи якістю сну, що існує протягом тривалого часу, включаючи скарги на труднощі при засипанні, підтриманні сну, чи раннє пробудження [30].

Одним із наслідків погіршення сну є поява змін в настрої та порушення когнітивної функції, що може бути вирішальним чинником в нейрональній пластичності. До найбільш частих факторів, що передують появі порушень сну належать відсутність режиму дня, вживання кофеїну, алкоголю, паління. [59].

Враховуючи, що ХОЗЛ займає провідні позиції серед причин інвалідності і смертності у всьому світі, ідентифікація факторів ризику, які сприяють функціональним і фізичним порушенням, зокрема, таких як супутні симптоми депресії, порушення сну мають першорядне значення.

Одні супутні захворювання розвиваються незалежно від ХОЗЛ, інші мають причинний зв'язок із ХОЗЛ: або захворювання мають загальні чинники ризику, або одне захворювання збільшує ризик розвитку іншого [26].

Механізм, відповідальний за депресію у пацієнтів з ХОЗЛ невідомий і, ймовірно, є багатофакторним [9].

Депресія може передувати розвитку ХОЗЛ, і тут можуть бути задіяні генетичні фактори, паління. Більш поширена "реактивна" депресія, швидше за все, пов'язана зі зниженням стану здоров'я за рахунок ефектів старіння, паління та гіпоксемії на функції мозку. Дослідження в цій галузі можуть бути спантеличені тим, що депресія має деякі спільні риси з ХОЗЛ і їх симптоми можна сплутати, такі як втома, порушення сну, втрата апетиту, але й інші, більш "психологічні" аспекти депресії, такі як почуття провини, відчуття безнадійності і нікчемності, також присутні [31].

ХОЗЛ — це не тільки обструктивне захворювання легень, але й системне захворювання. Системне запалення відіграє важливу роль в прогресуванні ХОЗЛ та хворобливості. При ХОЗЛ доведено підвищення вмісту в крові таких біомаркерів запалення, як С-реактивний протеїн, інтерлейкін 8 (IL-8), фактор некрозу пухлин α (TNF- α). Прискорення падіння функції легень при ХОЗЛ асоціюється з підвищенням IL-6 в мокроті, кількості нейтрофілів та фібриногену в плазмі крові [3].

Біохімічна етіологія взаємозв'язку ХОЗЛ та депресії може бути присутня, але, незважаючи на всебічний пошук, поки що можливий медіатор не був знайдений [31], хоча в одному дослідженні була визначена можлива асоціація між TNF- α та депресією при ХОЗЛ на підставі встановленої позитивної кореляції [57].

Враховуючи те, що задишка є дуже важливим симптомом при ХОЗЛ і викликає пригнічення пацієнтів, слід відзначити, що нещодавно була запропонована багатовимірною моделлю сприйняття задишки, яка включає сенсорний та афективний компонент. Вважається, що оцінювання задишки має включати спробу виміряти інтенсивність та якість відчуття дихального дискомфорту (сенсорна складова) та емоційну і поведінкову відповідь (афективна складова) на дискомфорт під час дихання, які мають різні нейрональні шляхи проведення. Так, шлях

латеральної таламічної системи, спрямований до первинного сенсорного кортексу, відповідає за проведення сенсорної складової сприйняття, а медіальна таламічна система, спрямована до лімбічного кортексу відповідає за афективну складову сприйняття. Подальший розвиток афективного виміру больового відчуття було розподілено на дві стадії: перша — негайне незадоволення чи дискомфорт, а друга (більш пізня) стадія — когнітивно опосередковані емоційні реакції, зокрема, депресія [19].

Припускається, що хронічна активація системи стресу відіграє значну роль у погіршенні психічного і фізичного здоров'я, пов'язаного з персистуючим безсонням [54].

В цілому у хворих на ХОЗЛ є більше шансів померти в нічний час, у порівнянні з загальною популяцією, адже посилення симптомів ХОЗЛ часто відбувається вночі. Це може бути пов'язано з циркадними змінами функції легень, запаленням, секрецією гормонів, і впливом інших супутніх проблем, таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [50].

Однією з причин, що призводить до таких наслідків у пацієнтів з ХОЗЛ без СОАГС є гіпоксемія не пов'язана з апное. Найбільш важкі десатурації у пацієнтів з ХОЗЛ і більш виражене підвищення парціального тиску CO_2 в артеріальній крові та зниження вентиляції, виявлені під час REM фази сну, коли спостерігається атонія дихальної мускулатури (втрачається вклад міжреберної дихальної мускулатури та зменшується вклад діафрагми у вентиляцію в легенях зі значною гіперінфляцією та збільшеним мертвим простором). Гіпоксія веде до збільшення кількості пробуджень (фрагментує сон), сприяє розвитку легеневої гіпертензії та призводить до більшої смертності [14, 36, 24, 41, 60].

В зв'язку з погіршенням легеневої механіки і газообміну порушення сну у пацієнтів з ХОЗЛ часто пов'язане з наявністю нічного кашлю, свистячого дихання та задишки, що також значно фрагментують сон. M. Klink та співавтори встановили, що 39 % пацієнтів, що мали скарги на нічний кашель чи свистяче дихання мали безсоння, у той час як при наявності обох скарг проблеми з ініціацією та підтриманням сну виникли у 53 % пацієнтів [33].

Використання багатовимірних інструментів, таких як BODE індекс (індекс маси тіла, ступінь бронхіальної обструкції, задишки і толерантність до фізичного навантаження), показує багатоаспектний характер ХОЗЛ [11]. Інші інструменти, такі як пов'язані зі здоров'ям анкети визначення якості життя, наприклад анкета Св. Георгія (SGRQ) і опитувальник для оцінки хронічних захворювань дихальної системи, також забезпечують глобальний опис хвороби і можуть бути дуже корисними для кращого уявлення комплексного характеру ХОЗЛ [12]. Якість життя пацієнтів з ХОЗЛ нижча, ніж при інших хронічних захворюваннях, а якість життя пацієнтів з коморбідною ХОЗЛ депресією та порушеннями сну нижча, ніж при ХОЗЛ без депресії [16, 44].

ХОЗЛ розвивається в результаті взаємодії генетичних факторів і дії факторів навколишнього середовища. До них відносяться паління, вік, респіраторні інфекції в ранньому дитячому віці, професійні шкідливості, забруднення повітря всередині приміщень внаслідок спалювання біоорганічного палива для приготування їжі та

обігріву в погано провітрюваних житлових приміщеннях, високий рівень забруднення міського повітря, бідність; поширеність же ХОЗЛ в даний час майже однакова серед жінок і серед чоловіків, а результати деяких досліджень дозволили припустити, що жінки навіть більш чутливі до дії тютюнового диму, ніж чоловіки [26].

Відсутність рухової активності, поганий раціон, запалення, гіпоксія, які є характерними для пацієнтів з ХОЗЛ, посилюють дисфункцію скелетних м'язів, в той час як ризик розвитку супутніх захворювань підвищується за рахунок зниження фізичної активності. Варто відзначити, що фізична неактивність сама по собі може викликати системне запалення, і, як було зазначено вище, є одним із типових симптомів депресії. Таким чином пацієнти з ХОЗЛ обмежені у своїй соціальній активності через фізичні вади і не можуть брати участь у багатьох громадських заходах [9], їх діяльність у повсякденному житті може бути значно порушена внаслідок хронічного психологічного стресу, соматичних болів, частих госпіталізацій і залежності від лікарського і сестринського персоналу [43]. Все це приводить пацієнта у порочне коло: пригнічений настрій знижує зусилля, необхідне для того, щоб впоратися з хронічним захворюванням, посилює психосоціальні згубні наслідки хвороби, а фізичні симптоми стають менш стерпними [20].

Розуміння факторів ризику розвитку депресії у хворих на ХОЗЛ може відігравати значну роль у профілактиці і лікуванні цього супутнього захворювання і поліпшити щоденний догляд за пацієнтами.

Депресія при ХОЗЛ асоціюється з такими факторами, як молодий вік, жіноча стать, паління, низький ОФВ1, кашель, більш високі бали по SGRQ (тобто більш низька якість життя, пов'язана зі здоров'ям), серцево-судинні захворювання в анамнезі [26]. Багатовимірний аналіз показав, що ступінь обмеження швидкості повітряного потоку був значно слабшим предиктором депресії, ніж такі фактори як стан здоров'я, стать, наявність кардіоваскулярної патології, поточний статус паління [31].

Існує чіткий зв'язок між симптомами депресії і палінням, проте причини для цієї асоціації не дуже добре зрозумілі. В МКХ-10 паління відноситься до класу психічних розладів та розладів поведінки і є хворобою залежності. Хронічне паління навіть можна розглядати як зовнішній прояв депресивних симптомів. У курців з ХОЗЛ симптоми депресії виникають частіше, в той час як хворі на ХОЗЛ, які кинули палити, рідше мають депресивні симптоми [30, 42, 43].

Всесвітня організація охорони здоров'я/Міжнародне товариство з вивчення медико-біологічних аспектів дослідження алкоголізму вивчили зв'язок між статусом паління і досвідом депресивного епізоду протягом життя у 1849 чоловіків і жінок і виявили, що 23,7 % нинішніх курців впродовж життя мали діагноз депресії, у порівнянні з 6,2 % тих, хто ніколи не палив. Ризик колишніх курців займає проміжне положення — 14,6 %. А, результати одного фінського дослідження показали, що ризик розвитку депресії у курців в 2,24 рази вищий у порівнянні з тими, хто не палить [15]. Деякі дані свідчать про те, що курці рідше завершують реабілітаційні програми, ніж не курці [26]. Вважається, що пригнічений настрій побіч-

но сприяє розвитку ХОЗЛ, оскільки пригнічені люди мають менше шансів кинути палити [15].

Крім того паління пов'язане з високою поширеністю скарг на порушення сну, більш тривалим латентним періодом до початку сну, збільшенням кількості 1 стадії сну та зменшенням повільного сну [50].

Використання перевірених інструментів для скринінгу як депресії, так і розладів сну, допоможе у вирішенні проблеми гіподіагностики даних станів. Наприклад, керівництво з надання первинної медичної допомоги США рекомендує проводити рутинний скринінг з проблем психічного здоров'я серед дорослого населення [58].

Як добре перевірені інструменти для скринінгу депресії застосовуються різноманітні опитувальники, шкали (CES-D, PHQ-9, PRIME-MD, HADS, тощо). Та перш ніж діагноз депресії буде встановлено, всі пацієнти, які відібрані за допомогою скринінгових інструментів, потребують клінічного обстеження [7, 26, 31].

Опитувальники та шкали можуть бути корисними в діагностиці та лікуванні розладів сну (опитувальник шпиталю Св. Марії, LSEQ, шкала ШДУС-16, інсомнії Бергена, сонливості Епворта, тощо) [2, 59, 38, 6].

В ініціативі GOLD зазначено, що кожен новий хворий на ХОЗЛ повинен мати докладну історію хвороби, включаючи "оцінку почуття депресії або занепокоєння" [26]. Під час збору анамнезу слід враховувати вплив хвороби на життя пацієнта, включаючи обмеження фізичної активності, пропуски роботи та економічний збиток, вплив на сімейні рутинні обов'язки, відчуття депресії або збудження, вплив на благополуччя і сексуальну активність [9].

Крім вищезазначених скринінгових інструментів застосовуються психометричні шкали для оцінки депресії — клінічні тестові методики для виявлення основних типів психопатологічних розладів, корисні у визначенні тяжкості стану пацієнта та чутливі до динаміки стану пацієнта, призначені, як правило, для заповнення спеціалістом, в ідеалі — лікарем-психотерапевтом (наприклад, шкала Монтгомері-Асберга — MADRS, шкала Гамільтона — HDRS) [4, 37, 56].

Tetikurt та співавтори повідомляють, що цитологічне дослідження мокроти та бронхоальвеолярного лаважу може бути діагностичним неінвазивним інструментом для виявлення супутньої ХОЗЛ психіатричної патології, зокрема депресії, адже вони відображають ураження легеневої паренхіми, яке є провідним механізмом розвитку задишки та фізичної неспроможності таких хворих [8].

До теперішнього часу накопичено величезну кількість даних як про характер сну при психічних розладах, так і при ХОЗЛ, проте питання порушень сну при поєднанні зазначених захворювань залишається маловивченим.

Пацієнти з ХОЗЛ мають низьку якість сну. До основних змін архітектоники сну при ХОЗЛ слід віднести фрагментацію сну з частими пробудженнями, зменшений загальний час сну, подовжений латентний період до початку сну, зниження тривалості «повільного» (стадії 3 і 4 NREM фази) сну, REM сну, ефективності сну [27, 36, 50].

У більшості пацієнтів з депресією також виявляються характерні зміни архітекτονіки сну за результатами даних полісомнографії (ПСГ). Так, зменшується загальна тривалість сну, спостерігається тривалий перехід від неспання до сну (латентний період до початку сну), численні пробудження, раннє пробудження вранці, скорочується тривалість «повільного» сну, збільшується кількість 1 і 2 стадій сну, а також скорочується час переходу (латенція) до першого епізоду сну з швидкими рухами очей (REM), (останнє асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву депресії), тривалість REM-сну збільшується на початку першої половини ночі. Зокрема, повідомляється, що скорочений період латенції REM фази, зменшена тривалість «повільного» сну та збільшена кількість пробуджень відзначається в 40–70 % амбулаторних пацієнтів з депресією. Як наслідок, в порівнянні зі здоровими, у пацієнтів з депресією відмічається знижена ефективність сну. Дослідження з застосуванням ПСГ у пробандів з високим ризиком показали, що короткий час до появи REM-сну і дефіцит повільних хвиль мають сімейний характер, а відхилення від норми за даними ПСГ можуть передувати клінічному прояву депресії [28, 54, 59].

Існують певні об'єктивні та суб'єктивні перешкоди для успішного діагностування та лікування депресії у пацієнтів з ХОЗЛ як з боку пацієнта, так і з боку лікаря та системи охорони здоров'я в цілому. З боку пацієнта це — відсутність знань про депресію; віра в те, що депресія є особистим і сімейним питанням і не повинна обговорюватись з лікарями; проживання в сільській місцевості, де відсутні фахівці з психіатрії; не бажання розкривати симптоми депресії; маскування симптомів розладу настрою фізичними симптомами. Бар'єри з боку лікаря це — відсутність уніфікованого підходу до діагностики депресії і тривоги у пацієнтів з ХОЗЛ; неефективне використання скринінгових інструментів; відсутність досвіду проведення психологічної (психіатричної) експертизи; короткі періоди часу для відвідувань; відсутність ретельного спостереження; брак часу для навчання пацієнтів про їх захворювання; відсутність можливості уважно стежити за прихильністю до терапії та її наслідками. Бар'єри з боку системи охорони здоров'я — це відсутність електронних реєстрів захворювань; поганий зв'язок між первинною ланкою медичної допомоги та системою охорони психічного здоров'я; акцент на продуктивність лікаря, а не на час, проведений з пацієнтом; відсутність адекватного страхування для лікування психічних розладів [7].

Актуальність розуміння цих бар'єрів обумовлена ще й тим, що тільки половина пацієнтів з депресією отримують точний діагноз на етапі первинної медичної допомоги, і тільки одна третина тих, кому було встановлено діагноз депресії, отримують відповідне медикаментозне або психотерапевтичне лікування. В останні роки в США застосування так званої моделі спільної допомоги (Collaborative care model in COPD) пов'язане з помітним поліпшенням якості надання допомоги при депресії в первинній медичній ланці, зокрема, збільшенням прихильності до терапії антидепресантами [13, 33]. А останнє, як повідомляють Yohannes та співавтори, є дуже важливим, адже пацієнти з ХОЗЛ неохоче приймають ще один препарат на додачу до основної терапії ХОЗЛ [62].

Ціллю лікування пацієнтів з ХОЗЛ, враховуючи його незворотною природу, є невилікувати, а зменшити симптоми, запобігти чи сповільнити прогресування захворювання, підвищити функціонування і покращити якість життя [47, 52].

Багато хворих на ХОЗЛ мають транзиторні симптоми порушення настрою під час загострень, які покращуються спонтанно, як тільки їх фізичний стан поліпшується. На відміну від депресії, яка, швидше за все, вимагає лікування антидепресантами або застосування іншої специфічної настрій-орієнтованої терапії.

Лікування депресії у пацієнта з ХОЗЛ повинно проводитися у відповідності зі стандартними рекомендаціями, оскільки немає даних про те, що депресію слід лікувати інакше при наявності ХОЗЛ і навпаки [26].

Специфічна терапія депресії, включає легеневу реабілітацію, яка має істотний та клінічно виразний ефект [9, 26, 55, 45], психотерапію, зокрема, когнітивну поведінкову терапію та фармакотерапію [26, 31]. Нарешті, якщо депресія була б пов'язана з системним запаленням, то лікування запалення в легенях або системне протизапальне лікування також могло б бути ефективним [57]. Ефективне ж управління розладами сну вимагає діагностики і ефективного лікування психічних розладів. Прояви безсоння зменшуються при покращенні настрою при депресії [59].

Дані численних рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень свідчать, що в даний час основним доведеним засобом вибору терапії депресії є антидепресанти (АД), зокрема, найбільше інформації є щодо терапії депресії трициклічними АД — ТЦА (ефективні також при безсонні) та селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС). Результати Кокранівського систематичного огляду застосування антидепресантів у пацієнтів з соматичними захворюваннями, в який увійшли три трайли, що включали пацієнтів з ХОЗЛ, свідчать, що ТЦА і СІЗЗС були більш ефективні, ніж плацебо [31].

Більшість антидепресантів змінюють архітекτονіку сну в позитивному напрямку. Найбільше ефектів АД терапії відмічено на REM-фазу сну. Вони підвищують латентний період до її настання, зменшують її тривалість в цілому, як у здорових людей, так і у пацієнтів з депресією, але можуть впливати на частоту пробуджень на початку лікування в зв'язку з чим їх прийом необхідно поєднувати з прийомом снодійних засобів. Найбільше це стосується СІЗЗС. Снодійні засоби, які просто скорочують час до початку сну та число нічних пробуджень, не лікують депресію, а до того ж мають здатність підвищувати опір в дихальних шляхах та знижувати респіраторний драйв, що чинить негативний вплив на обмін газів у пацієнтів з ХОЗЛ. «Повільний» сон має тенденцію до збільшення тривалості після тривалого лікування депресії. Крім того АД мають вплив на ініціацію та підтримання сну, але тут ефекти їх відрізняються в групах. ТЦА та 5-HT₂-антагоністи серотонінових рецепторів покращують сон вже на ранньому етапі лікування, що може бути дуже важливим для пацієнтів, що виснажені безсонням і це може покращити прихильність до терапії, але ТЦА мають значну кількість небажаних побічних ефектів [28, 7, 59, 14, 21, 15, 61].

Так, ТЦА є найбільш частою причиною суїциду через отруєння при самостійному вживанні ліків, мають потенціал до кардіотоксичності, що часто призводить до призначення терапевтично недостатніх доз і до передчасного припинення лікування, в той час як терапію СИЗС пацієнти готові продовжувати достатній час і в адекватних дозах [16, 59].

З клінічної точки зору, суб'єктивне відчуття сну є більш важливим, ніж ПСГ знахідки. АД, які є 5-НТ2-блокаторами можуть покращувати суб'єктивну якість сну при депресії. ТЦА також мають цей ефект, тому що вони є могутніми антагоністами НТ-1гістамінових рецепторів, але мають більше небажаних побічних ефектів, зазначених вище [59].

З'являється все більше доказів того, що порушення циркадної функції може бути головним фактором нейропсихічних розладів. Вагомими факторами, що сприяють циркадним розладам є тривале порушення режиму сну, зловживання алкоголем та іншими психоактивними речовинами, подорожі з пересіченням меридіанів чи змінна робота, загально медичні захворювання. Відомо, що NREM сон регулюється переважно гомеостатичною системою, в той час як REM сон регулюється циркадною системою. Методи лікування, направлені на нормалізацію останньої, сприяють як покращенню настрою, так і поліпшенню когнітивних функцій [28].

Мелітор (міжнародна та хімічна назва — агомелатин) — це АД нового покоління, представник класу мелатонінергічних антидепресантів (синтетичний аналог гормону мелатоніну). Препарат є агоністом мелатонінових МТ1 і МТ2 рецепторів і 5-НТ2с-антагоністом серотонінових рецепторів, завдяки чому він забезпечує вира-

жений антидепресивний ефект, в першу чергу, за рахунок відновлення порушених циркадних ритмів, які істотно порушені у пацієнтів з депресією і має анксиолітичний ефект. Препарат сприяє підвищенню рівня допаміну і норадреналіну, а оскільки він не впливає на рівень серотоніну, то не викликає типових для багатьох інших АД побічних ефектів — гастроінтестинальних, статевих та метаболічних, зокрема, збільшення ваги, порушення сексуальної функції, психомоторне збудження тощо. А такі побічні ефекти як нудота, запаморочення, головний біль за ступенем вираженості не відрізняються від плацебо. Препарат протипоказаний пацієнтам з порушеною функцією печінки та пацієнтам, що приймають ліки, які потенційно пригнічують цитохром Р450 [22, 29, 28, 32].

Встановлено, що у лікуванні депресивних розладів агомелатин в дозі 25–50 мг має еквівалентно високі рівні ремісії як венлафаксин (інгібітор зворотнього захоплення серотоніну-норепінефрину) в дозі 75–150 мг [5], був достовірно ефективнішим в лікуванні депресивного епізоду тяжкого ступеня за флуоксетин (СИЗС) в дозі 20–40 мг [53] та більш висока ефективність агомелатину відзначена по відношенню до серталіну на симптоми депресії в дозі 50–100 мг [22]. Достовірно більш виражене покращення сну, а саме підвищення його якості, редукція нічних пробуджень та інсомнії відмічались при терапії агомелатином в порівнянні з венфалаксином [34]. До того ж агомелатин зменшує частоту рецидивів депресії [28].

Таким чином, застосування мелітору (агомелатину) у якості доповнення до базової терапії ХОЗЛ, при наявності супутніх депресії та порушень сну, може мати позитивні наслідки для цієї категорії хворих, а його вплив на архітектуру сну є дуже актуальним на сьогоднішній день.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2011. — № 2. — С. 6.
2. Фещенко, Ю. И. Эффективное и безопасное лечение синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2009. — № 23/1. — С. 20–22.
3. Яшина, Л. А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2011. — № 2. — С. 37–38.
4. Психометрические шкалы для оценки депрессий и методика их применения [Electronic resource] / Научный центр психического здоровья РАМН / <http://www.psychiatry.ru/lib/54/book/22/chapter/37>.
5. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR [Text] / S. H. Kennedy [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. — 2008. — Vol. 28. — P. 329–333.
6. A new scale for measuring insomnia: the Bergen insomnia scale [Text] / S. Pallesen [et al.] // Perceptual and Motor Skills. — 2008. — Vol. 107. — P. 691–706.
7. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs [Text] / J. Maurer [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 134, Suppl. 4. — P. 43–56.
8. Anxiety and depression in COPD patients and correlation with sputum and BAL cytology [Text] / C. Tetikurt [et al.] // Multidisciplinary Respiratory Medicine. — 2011. — Vol. 6. — P. 226–231.
9. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [Text] / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1165–1185.
10. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area [Text] / E. O. Bixler [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1979. — Vol. 36. — P. 1257–1262.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul. *Khronicheskoye obstruktivnoye zabolevaniye legkikh — aktualnaya mediko-sotsialnaya problema* (Chronic obstructive pulmonary disease - a medical and social problem). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2011;No 2:6.
2. Feshchenko Yul, Yashina LA. *Effektivnoye i bezopasnoye lecheniye sindroma obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna* (Effective and safe treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea). *Zdorovya Ukrainy*. 2009;No 23(1):20-22.
3. Yashina LA. *Obosnovaniye tselesoobraznosti i analiz effektivnosti kombinirovannoy terapii khronicheskogo obstruktivnogo zabolevaniya legkikh* (Justifications and analysis of the effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease). *Astma ta alergiya*. 2011;No 2:37-38.
4. *Psikhometricheskiye shkaly dlya otsenki depressiy i metodika ikh primeneniya*. Nauchnyy tsentr psikhicheskogo zdorovya RAMN (Psychometric scales to assess depression and methods of their application. Mental Health Research Center of RAMS). Available at: <http://www.psychiatry.ru/lib/54/book/22/chapter/37>.
5. Kennedy SH, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008;28:329–333.
6. Pallesen S, et al. A new scale for measuring insomnia: the Bergen insomnia scale. *Perceptual and Motor Skills*. 2008;107:691–706.
7. Maurer J, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4):43–56.
8. Tetikurt C, et al. Anxiety and depression in COPD patients and correlation with sputum and BAL cytology. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2011;6:226–231.
9. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J*. 2009;33:1165–1185.
10. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am. J. Psychiatry*. 1979;36:1257–1262.

11. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD — a cross-sectional study [Text] / G-C. Funk [et al.] // Respiratory Research. — 2009. — Vol. 10.
12. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort [Text] / A. Agusti [et al.] // Respir Res. — 2010. — Vol. 11. — 122 p.
13. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes [Text] / S. Gilbody [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 2314–2321.
14. Chokroverty, S. Sleep disorders medicine. Basic science, technical considerations, and clinical aspects [Text] / S. Chokroverty // Elsevier Inc. — 2009. — 676 p.
15. COPD and the Risk of Depression [Text] / C. Schneider [et al.] // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 341–347.
16. Depression in COPD — management and quality of life considerations [Text] / K. B. Stage [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. — Vol. 1. — P. 315–320.
17. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life [Text] / T. P. Ng [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 60–67.
18. Determinants of depression in the ECLIPSE COPD cohort [Text] / N. A. Hanania [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 604–611.
19. Dyspnea and emotional states in health and disease [Text] / G. Scano [et al.] // Respiratory Medicine. — 2013. — Vol. 107. — P. 649–655.
20. Ede, van L. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [Text] / L. van Ede, C. J. Yzermans, H. J. Brouwer // Thorax. — 1999. — Vol. 54. — P. 688–692.
21. Effects of Zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Steens [et al.] // Sleep. — 1993. — Vol. 16. — P. 318–326.
22. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline [Text] / S. Kasper [et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 2010. — 71. — P. 109–120.
23. Ford, D. E. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention [Text] / D. E. Ford, D. B. Kamerow // JAMA. — 1989. — Vol. 262. — P. 1479–1484.
24. Gay, P. C. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep [Text] / P. C. Gay // Respiratory care. — 2004. — Vol. 49. — P. 39–51.
25. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [Text] / R. J. Halbert [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 523–532.
26. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — Updated 2013. — 80 p.
27. Herdegen, J. J. Chronic disease and sleep architecture. Pharmacotherapeutic considerations [Text] / J. J. Herdegen // Sleep and Sleep Disorders. — 2006. — P. 163–169.
28. Hickie, I. B. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression [Text] / I. B. Hickie, N. L. Rogers. // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 621–631.
29. Howland, R. H. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression [Text] / R. H. Howland // Drug Saf. — 2011. — Vol. 34. — P. 709–731.
30. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision.
31. Jones, P. W. Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Common Concomitant Disease [Text] / P. W. Jones // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 562–563.
32. Kasper, S. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action [Text] / S. Kasper, M. Hamon // World J. Biol. Psychiatry. — 2009. — Vol. 10. — P. 117–126.
33. Klink, M. E. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population [Text] / M. E. Klink, R. Dodge, S. F. Quan // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 151–154.
34. Lemoine, P. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine [Text] / P. Lemoine, C. Guilleminault, J. Alvarez // Clin. Psychiatry. — 2007. — Vol. 68. — P. 1723–1732.
35. Managing co-morbid depression and anxiety in primary care patients with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial [Text] / A. M. Pommer [et al.] // Trials. — 2012. — Vol. 13. — 6 p.
11. Funk G-C, et al. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD — a cross-sectional study. Respiratory Research. 2009;10(1):1.
12. Agusti A, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122 p.
13. Gilbody S, et al. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. Arch. Intern. Med. 2006;166:2314–2321.
14. Chokroverty S. Sleep disorders medicine. Basic science, technical considerations, and clinical aspects. Elsevier Inc,2009. p.676.
15. Schneider C, et al. COPD and the Risk of Depression. Chest. 2010;137:341–347.
16. Stage KB, et al. Depression in COPD — management and quality of life considerations. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006;1:315–320.
17. Ng TP, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. Arch. Intern. Med. 2007;167:60–67.
18. Hanania NA, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE COPD cohort. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:604–611.
19. Scano G, et al. Dyspnea and emotional states in health and disease. Respiratory Medicine. 2013;107:649–655.
20. Ede van L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax. 1999;54: 688–692.
21. Steens R, et al. Effects of Zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Sleep. 1993;16:318–326.
22. Kasper S, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J. Clin. Psychiatry. 2010;71:109–120.
23. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention. JAMA. 1989;262:1479–1484.
24. Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. Respiratory care. 2004;49:39–51.
25. Halbert RJ, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2006;28:523–532.
26. National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2013; 80 p.
27. Herdegen JJ. Chronic disease and sleep architecture. Pharmacotherapeutic considerations. Sleep and Sleep Disorders. 2006;163–169.
28. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. Lancet. 2011;378:621–631.
29. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. Drug Saf. 2011;34:709–731.
30. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision.
31. Jones PW. Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Common Concomitant Disease. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:562–563.
32. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. World J. Biol. Psychiatry. 2009;10:117–126.
33. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. Chest. 1994;105:151–154.
34. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez J. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. Clin. Psychiatry. 2007;68:1723–1732.
35. Pommer AM, et al. Managing co-morbid depression and anxiety in primary care patients with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012;13:6.
36. Mohsenin V. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2005;26:109–116.
37. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry. 1979;134:382–389.
38. Morin CM, Vallières A, Ivers H. Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS): Validation of a Brief Version (DBAS-16). Sleep. 2007;30:1547–1554.

36. *Mohsenin, V.* Sleep in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / V. Mohsenin // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. — Vol. 26. — P. 109–116.
37. *Montgomery, S. A.* A new depression scale designed to be sensitive to change [Text] / S. A. Montgomery, M. Asberg // *British Journal of Psychiatry.* — 1979. — Vol. 134. — P. 382–389.
38. *Morin, C. M.* Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS): Validation of a Brief Version (DBAS-16) [Text] / C. M. Morin, A. Vallières, H. Ivers // *Sleep.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1547–1554.
39. *Mortality in COPD: Role of comorbidities* [Text] / D. D. Sin [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1245–1257.
40. *National sleep foundation. Sleep topics. Depression and sleep* [Electronic resource] // <http://www.sleepfoundation.org/article/sleep-topics/depression-and-sleep>.
41. *Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD* [Text] / Y. F. Heijdra [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 153. — P. 260–265.
42. *Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / E. Rebecca [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1757–1762.
43. *Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease* [Text] / Y. Ju. Ryu [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 25. — P. 51–57.
44. *Prevalence of depression and sleep disorder in COPD in Japan* [Text] / K. Ito [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183. — P. A2983.
45. *Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD* [Text] / H. Paz-Diaz [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2007. — Vol. 86. — P. 30–36.
46. *Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression* [Text] / G. Gudmundsson [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 414–419.
47. *Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants* [Text] / J. G. van Manen [et al.] // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 412–416.
48. *Sateia, M. J.* Update on Sleep and Psychiatric Disorders [Text] / M. J. Sateia // *Chest.* — 2009. — Vol. 135. — P. 1370–1379.
49. *Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / L. J. Julian [et al.] // *COPD.* — 2009. — Vol. 6. — P. 452–458.
50. *Sleep and Obstructive Lung Diseases* [Text] / E. E. Michael [et al.] // *Sleep Med. Clin.* — 2008. — Vol. 3. — P. 505–515.
51. *Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study* [Text] / V. Bellia [et al.] // *Sleep.* — 2003. — Vol. 26. — P. 318–323.
52. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper* [Text] / B. R. Celli [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 932–946.
53. *Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study* [Text] / A. Hale [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 305–314.
54. *Szelenberger, W.* Sleep disorders in psychiatric practice [Text] / W. Szelenberger, C. Soldatos // *World Psychiatry.* — 2005. — Vol. 4. — P. 186–190.
55. *The effect of comprehensive outpatient on anxiety and depression in COPD patients: A Single center experience* [Text] / N. Jain [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183. — P. A3980.
56. *The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures* [Text] / T. Carmody [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 601–611.
57. *The possible association between systemic inflammatory biomarkers and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD* [Text] / K. Al-shair [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181. — P. A2375.
58. *U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: recommendations and rationale* [Text] / *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. — 136. — P. 760–764.
59. *Wilson, S.* Sleep disorders [Text] / S. Wilson, D. Nutt // Oxford University Press. — 2008. — 132 p.
60. *Weitzenblum, E.* Sleep and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. Weitzenblum, A. Chaouat // *Sleep medicine reviews.* — 2004. — Vol. 8. — P. 281–289.
61. *Wilson, S.* Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature [Text] / S. Wilson, S. Argyropoulos // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65. — P. 927–947.
62. *Yohannes, A. M.* A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Yohannes, M. J. Connolly, R. C. Baldwi // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 16. — P. 451–454.
39. *Sin DD, et al.* Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006;28:1245–1257.
40. *National sleep foundation. Sleep topics. Depression and sleep.* Available at: <http://www.sleepfoundation.org/article/sleep-topics/depression-and-sleep>.
41. *Heijdra YF, et al.* Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:260–265.
42. *Rebecca E, et al.* Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1757–1762.
43. *Ryu YJu, et al.* Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. *Korean J. Intern. Med.* 2010;25: 51–57.
44. *Ito K, et al.* Prevalence of depression and sleep disorder in COPD in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:A2983.
45. *Paz-Diaz H, et al.* Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007;86:30–36.
46. *Gudmundsson G, et al.* Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur. Respir. J.* 2005;26:414–419.
47. *Manen van JG, et al.* Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax.* 2002;57:412–416.
48. *Sateia MJ.* Update on Sleep and Psychiatric Disorders. *Chest.* 2009;135:1370–1379.
49. *Julian LJ, et al.* Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2009;6:452–458.
50. *Michael EE, et al.* Sleep and Obstructive Lung Diseases. *Sleep Med. Clin.* 2008;3:505–515.
51. *Bellia V, et al.* Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep.* 2003;26:318–323.
52. *Celli BR, et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004;23:932–946.
53. *Hale A, et al.* Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010;25:305–314
54. *Szelenberger W, Soldatos C.* Sleep disorders in psychiatric practice. *World Psychiatry.* 2005;4:186–190.
55. *Jain N, et al.* The effect of comprehensive outpatient on anxiety and depression in COPD patients: A Single center experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:A3980.
56. *Carmody T, et al.* The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006;16:601–611.
57. *Al-shair K, et al.* The possible association between systemic inflammatory biomarkers and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:A2375.
58. *U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann. Intern. Med.* 2002;136:760–764.
59. *Wilson S, Nutt D.* Sleep disorders. Oxford University Press. 2008:132.
60. *Weitzenblum E, Chaouat A.* Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep medicine reviews.* 2004;8:281–289.
61. *Wilson S, Argyropoulos S.* Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs.* 2005;65:927–947.
62. *Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwi RC.* A feasibility study of antidepressant drug therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2001;16:451–454.