

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas Psichiatrijos klinika

Benediktas Chomičius VI kursas, 10 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Miego sutrikimų vaidmuo depresijos patogenezėje ir gydyme

**The Role of Sleep Disturbance in the Pathogenesis and Treatment of
Depression**

Darbo vadovas

asist. dr. Edgaras Dlungauskas

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Sigita Lesinskiene

Vilnius, 2025

Benediktas.chomicius@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	4
SUMMARY.....	5
SANTRUMPOS.....	6
RAKTAŽODŽIAI	6
ĮVADAS.....	7
DARBO TIKSLAS	8
DARBO UŽDAVINIAI	8
TIRIAMOJI PROBLEMA.....	9
DARBO STRUKTŪRA	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1.1. MIEGO YPATUMAI	10
1.2. MIEGO FAZĖS	10
1.3. NEMIGOS IR DEPRESIJOS SĄSAJOS.....	13
1.3.1. Nemigos ir depresijos ryšys	13
1.3.2. Kas yra nemiga?.....	13
1.3.3. Miegas ir nemiga: dvikryptis ryšys su depresija	14
1.3.4. Nemiga yra depresijos išsivystymo rizikos veiksnys.....	14
1.4. GALIMI MIEGO SUTRIKIMŲ IR DEPRESIJOS MECHANIZMAI.....	15
1.4.1. Uždegimo hipotezė.....	15
1.4.2. Biocheminiai keliai	16
1.4.3. Monoaminai	17
1.4.4. Glutamatas	17
1.4.5. Hipotalaminė-hipofizinė-antinksčių ašis.....	17
1.4.6. Genetinės sąsajos	18
1.4.7. Cirkadinis ritmas	18
1.5. POLISOMNOGRAFIJA	19
1.5.1. Polisomnografiniai duomenys sergant sunkiu depresiniu sutrikimu.....	19
1.5.2. Polisomnografija ir pirminiai miego sutrikimai.....	20
1.6. FARMAKOLOGINĖS GYDYMO STRATEGIJOS.....	20
1.6.1. Hipnotikai ir raminamieji vaistai	21
1.6.2. Antidepresantų terapija	21
1.6.3. Benzodiazepinai	23
1.6.4. Melatoninas ir melatonino receptorių agonistai	23
1.6.5. Barbitūratai.....	24
1.6.6. Kombinuota terapija.....	24
1.7. NEFARMAKOLOGINĖS GYDYMO STRATEGIJOS	25
1.7.1. Psichoterapija ir miego higiena sergant nemiga.....	25
1.7.2. 5 pagrindiniai kognityvinės elgesio terapijos miegui komponentai :	26

1.7.3.	Psichoterapija dėl nemigos ir depresijos	27
1.7.4.	Miego trūkumas ir jo poveikis depresijai	27
1.8.	PAGRINDINĖS BŪSIMŲ MOKSLINIŲ TYRIMŲ IR KLINIKINĖS PRAKTIKOS	
KRYPTYS		28
1.8.1.	Įtvirtinti kognityvinę elgesio terapiją nemigai kaip depresijos prevencinę strategiją	28
1.8.2.	Nauji vaistai depresijai ir miego sutrikimams gydyti.....	28
1.8.3.	Neinvazinių smegenų stimuliacijos metodų potencialas gydant nemigą ir depresiją	29
1.8.4.	Nemigos ir depresijos neurobiologinės patogenezės tyrimai naudojant gyvūnų modelius	29
IŠVADOS		30
REKOMENDACIJOS		32
ŠALTINIAI		34

SANTRAUKA

Darbo tikslas ir uždaviniai: Išanalizuoti miego sutrikimų vaidmenį depresijos patogenezėje ir jų gydymo galimybes, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais bei literatūros duomenimis. Aptarti pagrindinius miego procesus ir jų fiziologinius aspektus, išnagrinėti miego fazių pokyčius bei jų sąsajas su depresija. Taip pat siekiama įvertinti nemigos ir depresijos tarpusavio ryšį, išanalizuoti farmakologinius ir nefarmakologinius depresijos su miego sutrikimais gydymo metodus bei nustatyti, kaip miego kokybės gerinimas gali prisidėti prie depresijos gydymo rezultatų.

Darbo metodika: Atlikta literatūros apžvalga naudojantis PubMed, MEDLINE ir kitomis duomenų bazėmis, siekiant atrinkti mokslinius straipsnius, kurie atitinka temą ir pateikia informaciją apie miego ir depresijos ryšį. Buvo pasirinkti straipsniai anglų kalba, apimantys tyrimus apie miego struktūros, nemigos, miego fazių pokyčių ir depresijos sąsajas. Pagrindiniai raktiniai žodžiai: depresija, nemiga, miego sutrikimai, farmakologinis gydymas, kognityvinė elgesio terapija.

Rezultatai: Į literatūros apžvalgą įtraukti 110 šaltiniai, kurie nagrinėja miego sutrikimų, tokių kaip nemiga, ir depresijos tarpusavio ryšį. Atrinktuose tyrimuose aptarta, kaip miego struktūros pokyčiai, sumažėjęs lėtųjų bangų miegas bei padidėjęs REM miego laikotarpis lemia depresijos simptomų sunkumą. Nustatyta, kad tiek farmakologinės, tiek nefarmakologinės intervencijos, pvz., raminamieji antidepresantai ir kognityvinė elgesio terapija yra veiksmingos tiek nemigos, tiek depresijos simptomams valdyti.

Išvados: Literatūros apžvalga parodė, kad miego sutrikimai, ypač nemiga, ne tik padidina depresijos atsiradimo riziką, bet ir daro įtaką jos sunkumui bei gydymo efektyvumui. Farmakologinis gydymas gali reikšmingai pagerinti depresijos simptomus, tačiau būtina atsižvelgti į galimą šalutinį poveikį miego kokybei. Nefarmakologinės priemonės, tokios kaip kognityvinė elgesio terapija nemigai, yra būtinos siekiant ilgalaikių rezultatų gydant depresiją su miego sutrikimais. Tinkamas miego režimas ir jo higienos užtikrinimas gali reikšmingai prisidėti prie geresnių depresijos gydymo rezultatų.

Raktiniai žodžiai: depresija, nemiga, miego sutrikimai, farmakologinis gydymas, kognityvinė elgesio terapija, miego higiena

SUMMARY

Objective and tasks: To analyse the role of sleep disorders in the pathogenesis of depression and their treatment options, based on the latest research and literature. Discuss the basic sleep processes and their physiological aspects, and examine changes in sleep phases and their relationship to depression. It also aims to assess the relationship between insomnia and depression, to analyse pharmacological and non-pharmacological approaches to the treatment of depression with sleep disorders and to identify how improving sleep quality can contribute to the outcome of depression.

Methodology: A literature review was conducted using PubMed, MEDLINE, and other databases to select scientific articles relevant to the topic, providing information on the relationship between sleep and depression. Articles in English were selected, covering studies on sleep structure, insomnia, changes in sleep phases, and their association with depression. The main keywords used were: depression, insomnia, sleep disturbances, pharmacological treatment, cognitive behavioral therapy.

Results: The literature review included 110 sources that examined the relationship between sleep disturbances, such as insomnia, and depression. The selected studies discussed how changes in sleep structure, reduced slow-wave sleep, and increased REM sleep periods contribute to the severity of depressive symptoms. It was found that both pharmacological and non-pharmacological interventions, such as sedative antidepressants and cognitive behavioral therapy for insomnia, are effective in managing both sleep disturbances and depression symptoms.

Conclusions: The literature review revealed that sleep disturbances, particularly insomnia, not only increase the risk of developing depression but also influence the severity of its symptoms and treatment effectiveness. Pharmacological treatment can significantly improve both sleep and depression symptoms, but attention should be paid to potential side effects on sleep quality. Non-pharmacological approaches, such as cognitive behavioral therapy for insomnia, are essential for achieving long-term results in treating depression with sleep disturbances. Proper sleep hygiene and routine are also crucial factors in improving depression treatment outcomes.

Keywords: depression, insomnia, sleep disturbances, pharmacological treatment, cognitive behavioral therapy, sleep hygiene

SANTRUMPOS

- GABA – Gama-aminosviesto rūgštis
- IL-6 – Interleukinas-6
- TNF – Naviko nekrozės faktorius
- CRP – C reaktyvus baltymas
- NF-κB – Branduolinis faktorius-kappaB
- REM – Greitų akių judesių miegas
- NREM – Ne greitų akių judesių miegas
- CNS – Centrinė nervų sistema
- KET-i – Kognityvinė elgesio terapija nemigai
- KET – Kognityvinė elgesio terapija
- SSRI – Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai
- SNRI – Serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai
- MAOI – Monoaminooksidazės inhibitoriai
- TCA – Tricikliai antidepresantai
- AMPA – α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionrūgštis
- EEG – Elektroencefalografija
- HPA ašis – Hipotalaminė-hipofizinė-antinksčių ašis
- TSD – Visiškas miego trūkumas (Total Sleep Deprivation)
- PSD – Dalinis miego trūkumas (Partial Sleep Deprivation)
- SWS – Lėtųjų bangų miegas (Slow Wave Sleep)
- SWA – Lėtųjų bangų aktyvumas (Slow Wave Activity)
- FDA - JAV maisto ir vaistų administracija

RAKTAŽODŽIAI

Depresija, nemiga, miego sutrikimai, farmakologinis gydymas, kognityvinė elgesio terapija, miego higiena

IVADAS

Knygoje „Melancholijos anatomija“ Robertas Burtonas rašė, kad senovės graikų gydytojai pastebėjo, jog melancholikai dažnai sunkiai užmigdavo, neišsimiegodavo arba atsibudavo per anksti ryte. Antikos laikais miego sutrikimai buvo sprendžiami raminančia veikla, pavyzdžiui, klausantis ramios muzikos, skaitant arba vartojant psichoaktyvias medžiagas(1). Šiuolaikinės psichiatrijos pradininkas Emilis Kraepelinas pastebėjo, kad psichikos sutrikimai daugiausia skirstomi į dvi pagrindines kategorijas. Jis įvedė diagnostinius terminus „maniakinė depresija“ ir „dementia praecox“, kurie šiandien artimai atitinka klinikinės afektinių ir psichozinių sutrikimų sąvokas. Kraepelinas pastebėjo specifines sąsajas tarp tam tikrų depresijos rūšių ir konkrečių miego sutrikimų, pavyzdžiui, nemigos atsiradimas miego metu - su „neurotine“ depresija, o miego palaikymo sutrikimai arba ankstyvi rytiniai prabudimai - su „endogenine“ depresija. Todėl konceptas, kad konkretūs miego sutrikimai gali padėti atskirti depresijos potipius, atsirado daugiau nei prieš šimtmetį, o XX a. septintajame dešimtmetyje, nustatius, kad depresija sergantiems asmenims dažnai sutrumpėja greitų akių judesių (REM) miego latentinis laikas, ja vėl susidomėta. Prieš tai su depresija susiję miego sutrikimai buvo gydomi tokiais vaistais kaip bromidai, paraldehidai, skopolaminas ar barbitūratai, kuriuos XX a. šeštajame ir septintajame dešimtmetyje palaipsniui pakeitė benzodiazepinų hipnotikai ir raminamieji antidepresantai(2).

Pasaulyje sergamumas depresija vis didėja, o dabartiniai epidemiologiniai duomenys rodo, kad depresija tapo trečiu pagal dydį visuomenės sveikatos iššūkiu pasaulyje. Apskaičiuota, kad maždaug 25 % pramoninių šalių gyventojų tam tikru gyvenimo laikotarpiu patiria depresiją(3,4).

1953 m. nustatius REM miego fazes, susidomėjimas miego mokslu labai išaugo ir galiausiai atsirado psichiatrinis miego tyrimas- polisomnografija (5).

Miego sutrikimai yra pagrindinis depresijos simptomas. Iki 90 % depresija sergančių asmenų patiria nemigą, skundžiasi sutrumpėjusia miego trukme (6 val. ar mažiau)(6,7). Naujausi moksliniai tyrimai rodo, kad miegas turi priežastinį arba prognostinį poveikį depresijos atsiradimui. Perspektyvių tyrimų metaanalizės atskleidė, kad nemiga dvigubai padidina riziką susirgti depresija (8,9). Be to, atlikus metaanalizę paaiškėjo, kad trumpas miegas padidina riziką susirgti depresija 31 % (10). Trumpai tariant, tiek nemiga, tiek trumpas miegas yra depresijos rizikos veiksniai.

Maždaug du trečdaliai asmenų, patiriančių depresijos epizodą, kenčia nuo nemigos. Apie 40 % iš jų susiduria su sunkumais užmigti, dažnais prabudimais arba pabudimu per anksti miego metu, o daugelis jų nurodo visas tris problemas vienu metu (11,12). Pacientai gali susidurti ir su užsitęsusiu miegu - hipersomnija pasireiškia maždaug 15 % asmenų.

Su depresija susijusi nemiga dažnai laikoma antriniu depresijos simptomu. Tiek klinikinėje praktikoje, tiek epidemiologiniuose tyrimuose depresija pripažįstama pagrindine lėtinės nemigos priežastimi (13,14). Tačiau miego sutrikimai dažnai pasireiškia prieš prasidedant naujam ar pasikartojančiam depresijos epizodui. Nemaža dalis nuotaikos sutrikimų turinčių pacientų nurodo, kad nemiga prasidėjo prieš (40 %) arba kartu su (22 %) kitais depresijos simptomais (15). Tyrimai rodo, kad nemiga gali būti ankstyvas įspėjamasis depresijos požymis, o tai reiškia, kad miego sutrikimai gali prisidėti prie depresijos atsiradimo. Lėtinė nemiga gali išlikti kelis mėnesius ar net metus iki depresijos epizodo (16).

Nuo 24 % iki 58 % asmenų, turinčių miego sutrikimų (pvz., obstrukcinę miego apnėją), atitinka depresijos kriterijus (17,18). Iki 18 % asmenų, kuriems diagnozuota depresija, taip pat kenčia nuo miego sutrikimų, o 17,6 % asmenų, kuriems diagnozuoti miego sutrikimai, serga depresija. Panašiai ir pacientams, sergantiems narkolepsija - liga, kuriai būdingas pernelyg didelis mieguistumas dienos metu, depresija pasireiškia dažniau: 28-57 % jų patiria padidėjusių depresijos simptomų (19,20). Net trys ketvirtadaliai asmenų, sergančių uždelstos miego fazės sindromu, t. y. cirkadinio ritmo sutrikimu, sukeliančiu antrinę nemigą ir trikdančiu funkcionavimą dienos metu, praeityje arba šiuo metu yra sirgę depresija (21). Neramių kojų sindromas taip pat dažniau siejamas su depresija (22).

DARBO TIKSLAS

Išanalizuoti miego sutrikimų vaidmenį depresijos patogenezėje ir jų gydymo galimybes, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais bei literatūros duomenimis.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Apžvelgti pagrindinius miego procesus ir jų fiziologinius aspektus.
2. Išnagrinėti miego fazių pokyčius ir jų sąsajas su depresija.
3. Aptarti nemigos ir depresijos tarpusavio ryšį bei jo dvikryptį poveikį.

4. Įvertinti farmakologinius ir nefarmakologinius depresijos su miego sutrikimais gydymo metodus.
5. Nustatyti, kaip miego kokybės gerinimas gali prisidėti prie depresijos gydymo rezultatų.

TIRIAMOJI PROBLEMA

Miego sutrikimai yra vienas dažniausių depresijos simptomų, tačiau jų įtaka depresijos vystymuisi, pasikartojimo rizikai bei gydymo efektyvumui vis dar nėra iki galo ištirta. Šiame darbe siekiama nustatyti, kokiais mechanizmais miego problemos gali skatinti depresijos atsiradimą ir kaip jų korekcija gali pagerinti gydymo rezultatus.

DARBO STRUKTŪRA

Darbas susideda iš kelių pagrindinių dalių. Pirmoje dalyje pristatoma miego fiziologija ir jo svarba žmogaus organizmui. Antroje dalyje analizuojami miego fazių pokyčiai bei jų ryšys su depresijos patogenezė. Trečioje dalyje aptariama nemigos ir depresijos dvikryptė sąveika, o ketvirtoje – farmakologiniai ir nefarmakologiniai gydymo metodai, skirti depresijos su miego sutrikimais valdymui. Paskutinėje darbo dalyje pateikiamos išvados bei rekomendacijos.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. MIEGO YPATUMAI

Miegas yra labai sudėtingas procesas - tai aktyvi organizmo sukeliama nesąmoningumo būseną, kurios metu smegenys išlieka santykinai ramybės būsenoje ir pirmiausia reaguoja į vidinius dirgiklius. Tiksliai miego funkcija vis dar nėra iki galo suprasta. Miego priežastis bandyta paaiškinti įvairiomis svarbiomis teorijomis, įskaitant neveiklumo teoriją, energijos išsaugojimo teoriją, atkūrimo teoriją ir smegenų plastiškumo teoriją (23).

Neaktyvumo teorija grindžiama idėja, kad gyvūnai, kurie naktį būna neaktyvūs, tamsiu paros metu rečiau nukenčia arba yra medžiojami, todėl jie turi pranašumą išgyventi ir daugintis, nes naktį būna neaktyvūs (23).

Energijos taupymo teorija teigia, kad pagrindinė miego paskirtis - sumažinti žmogaus energijos poreikį dienos ir nakties metu, kai mažiau efektyvu ieškoti maisto. Šią teoriją patvirtina įrodymai, kad miego metu organizmo medžiagų apykaita sumažėja iki 10 % (23).

Atkuriamoji teorija teigia, kad miegas leidžia organizmui atkurti biologinėms funkcijoms būtinus ląstelių komponentus, kurie per dieną yra išsekvojami. Šią teoriją patvirtina įrodymai, kad daugelis gyvybiškai svarbių procesų, tokių kaip raumenų atstatymas, audinių augimas, baltymų sintezė ir pagrindinių augimo hormonų išsiskyrimas, pirmiausia vyksta miego metu (23).

Smegenų plastiškumo teorijoje teigiama, kad miegas yra būtinas smegenų struktūrai ir funkcijoms pertvarkyti ir augti. Miegas yra labai svarbus kūdikių ir vaikų smegenų vystymuisi, ir tai paaiškina, kodėl kūdikiams reikia miegoti net 14 valandų per parą (23).

Šios teorijos nėra išsamios ir neapima visų esamų idėjų apie miegą; priešingai, jos pabrėžia tai, kad mūsų supratimas apie miegą vis dar yra neišsamus. Visuotinai pripažįstama, kad nė viena teorija nepateikia išsamaus paaiškinimo, todėl tikrąjį miego supratimą greičiausiai padės pasiekti šių teorijų derinys(23).

1.2. MIEGO FAZĖS

Miegas vyksta penkiais etapais: budrumo, N1, N2, N3 ir REM. N1-N3 etapai priskiriami ne greitų akių judesių (NREM) miegui, o kiekvienas etapas reiškia vis gilesnį miego lygį. Apie 75 %

miego laiko praleidžiama NREM etapuose, o didžiausią dalį sudaro N2 etapas (24). Įprastą nakties miegą sudaro 4-5 miego ciklai, o miego etapai vyksta tokia tvarka: N1, N2, N3, N2, REM (25). Pilnas miego ciklas trunka maždaug 90-110 minučių. Pradinis REM periodas yra trumpas, tačiau nakčiai bėgant REM periodai ilgėja, o gilaus miego (NREM) laikas trumpėja (26).

Wake/Alert (Būdravimas)

EEG įrašai rodo, kad beta bangos yra didžiausio dažnio ir mažiausios amplitudės, o alfa bangos atsiranda, kai žmogus yra ramus ir budrus. Pradinis etapas, vadinamas budrumo etapu arba W etapu, skiriasi priklausomai nuo to, ar akys atviros, ar užmerktos. Budrumo metu kuomet akys yra atmerktos, dominuoja beta bangos, tačiau kai žmogus tampa mieguistas ir užmerkia akis, pagrindiniu modeliu tampa alfa bangos (27).

N1 (1 etapas) - lengvas miegas (5%)

EEG įrašuose matomos mažos įtampos teta bangos lengviausioje miego stadijoje. Šis etapas prasideda tada, kai daugiau kaip 50 % alfa bangų pakeičia mažos amplitudės mišraus dažnio aktyvumas. Skeleto raumenų tonusas išlieka, o kvėpavimas reguliarus. Ji paprastai trunka nuo 1 iki 5 minučių ir sudaro apie 5 % viso miego laiko (26)

N2 (2 etapas) - gilesnis miegas (45 %)

Šios stadijos EEG įrašuose matomos miego verpstės ir K-kompleksai, žymintys gilesnį miego lygį, kai sumažėja širdies ritmas ir kūno temperatūra. Miego verpstės yra trumpi, intensyvūs neuronų aktyvumo protrūkiai. Manoma, kad šis procesas atlieka svarbų vaidmenį sinapsinio plastiškumo procese. Daugelis tyrimų rodo, kad miego verpstės yra labai svarbios atminties konsolidavimui (28).

K-kompleksai yra ilgesnės delta bangos, trunkančios apie vieną sekundę, ir yra laikomos ilgiausiomis ir ryškiausiomis smegenų bangomis. Manoma, kad jos atlieka svarbų vaidmenį palaikant miegą ir padedant įtvirtinti atmintį (29).

2 miego stadija trunka apie 25 minutes per pirmąjį ciklą ir ilgėja su kiekvienu vėlesniu ciklu, kol galiausiai sudaro apie 45 % viso miego. Šioje miego stadijoje pasireiškia bruksizmas (dantų griežimas) (26).

N3 (3 etapas) - giliausias ne REM miegas (25 %)

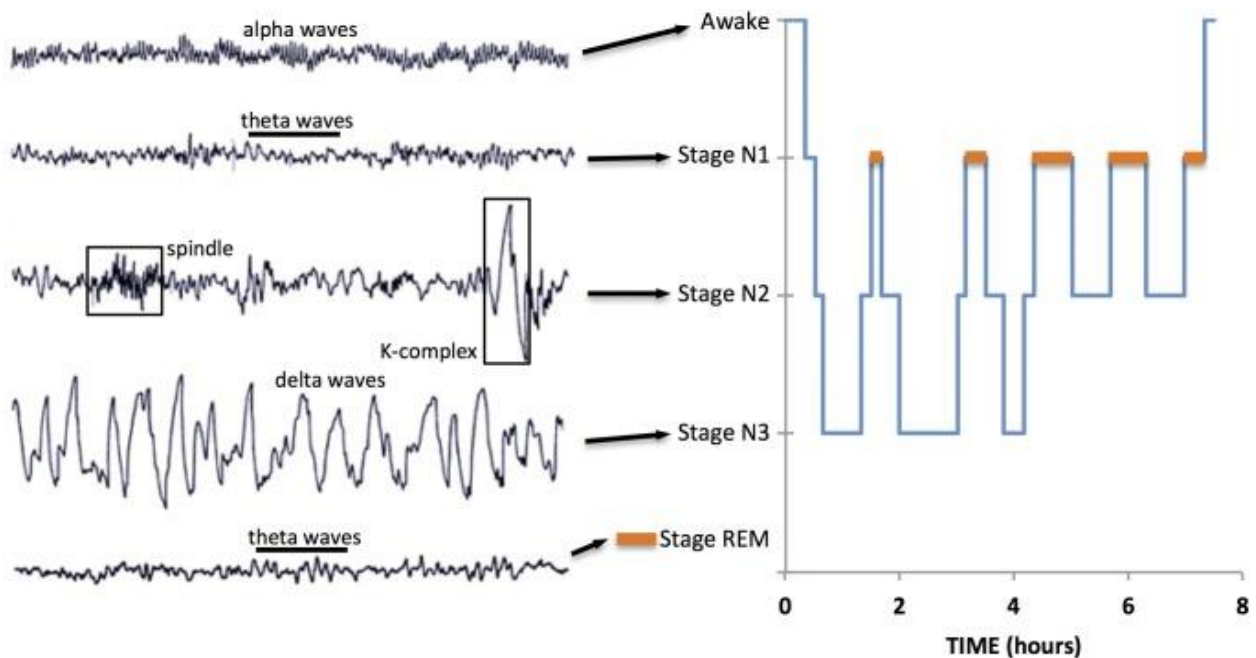
EEG įrašė matomos delta bangos, kurių dažnis yra žemiausias, o amplitudė didžiausia.

N3, dar vadinama lėtųjų bangų miegu (angl. slow-wave sleep, SWS), yra giliausia miego stadija, kuriai būdingos lėtos, didelės amplitudės delta bangos. Tai sunkiausiai pažadinama stadija, iš kurios žmogų pažadinti gali nepavykti net garsiai skambant daugiau nei 100 decibelų garsams. Senstant žmonės vis mažiau miega delta bangų miego stadijoje, o daugiau - N2 stadijoje. Pažadinus žmogų iš šios stadijos, laikinai atsiranda protinis rūkas, vadinamas miego inercija. Kognityviniai testai rodo, kad protinė veikla vidutiniškai sumažėja 30-60 minučių po pažadinimo šioje stadijoje (30). Šiuo etapu organizmas atkuria ir regeneruoja audinius, formuojasi kaulai ir raumenys, stiprėja imuninė sistema. Šiuo etapu taip pat pasireiškia lunatizmas, naktiniai siaubai ir šlapinimasis į lovą (31).

REM (25%)

EEG įrašas: beta bangos panašios į stebimas budrumo metu.

REM miegas yra susijęs su sapnavimu. Nors EEG raiška labai panaši į budraus žmogaus raišką, skeleto raumenys yra paralyžiuoti ir neaktyvūs, išskyrus akis ir diafragmą, kurie toliau veikia. Šioje stadijoje kvėpavimas tampa nereguliarus ir nepastovus. REM miegas paprastai prasideda praėjus maždaug 90 minučių po užmigimo, o kiekvienas vėlesnis REM ciklas per naktį vis ilgėja. Pradinis REM ciklas trunka apie 10 minučių, o baigiamasis - iki valandos (32).



1 paveikslas. EEG miego/budrumo etapų požymiai (kairėje) ir tipiška suaugusio žmogaus sveiko naktinio miego laiko organizacija (dešinėje)(33)

1.3. NEMIGOS IR DEPRESIJOS SĄSAJOS

1.3.1. Nemigos ir depresijos ryšys

Nemigą ir depresiją sieja dvikryptis ryšys, kai kiekvienas iš jų gali daryti įtaką kitos ligos eigai (34). Nemiga yra dažniausias miego sutrikimas tarp sergančiųjų depresija - ji pasireiškia maždaug 80-90 % pacientų (35). Tyrimai rodo, kad nemiga dvigubai padidina riziką susirgti depresija – ši rizika prilygsta tai, kuri nustatoma žmonėms, turintiems pirmos eilės giminaitį, sergantį pasikartojančiu depresiniu sutrikimu. (8).

1.3.2. Kas yra nemiga?

DSM-5 nebeliko skirtumo tarp pirminės ir antrinės nemigos ir dabar naudojama viena diagnostinė kategorija – „Miego sutrikimas“ (36). Remiantis šiais kriterijais, nemiga pasireiškia sunkumu užmigti, kankina dažni prabūdimai naktį. Kartu su šiais turi pasireikšti ir požymiai dieną, pavyzdžiui, sutrikusi dėmesio koncentracija. Kad būtų diagnozuotas miego sutrikimas, šie simptomai turi pasireikšti bent tris kartus per savaitę mažiausiai tris mėnesius. Jei nemigos simptomai aiškiai susiję su kitu medicininio, psichikos ar miego sutrikimu arba psichoaktyviųjų medžiagų vartojimu, jie atskirai nediagnozuojami. Tačiau daugeliu atvejų nemiga gali atsirasti anksčiau nei kitas sutrikimas arba išlikti net ir po to, kai kitas sutrikimas buvo sėkmingai išgydytas. Tokiais atvejais pirmenybė teikiama ne vienai diagnozei, o gretutinei diagnozei. Nemiga, kaip simptomas, pasireiškia labai dažnai (>50 % gyventojų per metus) ir daugeliu atvejų išnyksta, pavyzdžiui, nustojus veikti ūmiam stresoriui (37,38). Manoma, kad pramoninėse šalyse apie 10 proc. gyventojų kenčia nuo lėtinės nemigos (39). Naujausiose gydymo gairėse pabrėžiama, kad dėl nemigos sveikatos priežiūros sistema patiria daug išlaidų, o sergantieji ja patiria daug kančių. Gydymui naudojami benzodiazepinai, benzodiazepinų receptorių agonistai ir kiti neturintys indikacijų vaistai, pavyzdžiui, raminamieji antidepresantai - įdomi tendencija, pabrėžianti glaudų nemigos ir depresijos ryšį (40,41). Šiuo metu, remiantis naujausiomis rekomendacijomis, pirmos eilės nemigos gydymas yra kognityvinė elgesio terapija nemigai gydyti (KET-I). Svarbu pažymėti, kad nemigos, kaip ir kitų psichikos sutrikimų, diagnozė grindžiama subjektyvia asmens patirtimi, o ne polisomnografiniu tyrimu (PSG) nustatytais kriterijais (40,41).

1.3.3. Miegas ir nemiga: dvikryptis ryšys su depresija

Atsižvelgiant į tai, kad beveik visi depresija sergantys pacientai patiria tam tikrus miego sutrikimus ir kad pati nemiga labai padidina depresijos ir savižudybės riziką, miego ir depresijos ryšys turėtų būti suprantamas kaip dvikryptis. Šią perspektyvą patvirtina keletas pastebėjimų: nemigos ir depresijos etiologiniai ir patofiziologiniai paaiškinimai akivaizdžiai sutampa, nes abi būsenos sukelia psichosocialiniai stresoriai. Gydomo požiūriu, abiem atvejais galima naudoti seduojančius antidepresantus, o KET-I, veiksmingiausias nemigos gydymo būdas, iš dalies pritaikytas pagal tradicinę depresijos KET. Be to, ankstyvas nemigos gydymas gali padėti išvengti depresijos simptomų arba juos palengvinti (2). Siūloma pripažinti, kad nemiga ir depresija gali pasireikšti nepriklausomai viena nuo kitos, nes daugelis asmenų, sergančių lėtine nemiga, niekada neserga depresija. Tačiau nemiga taip pat gali būti pradinis žingsnis link psichopatologijos atsiradimo, nes jai būdingi kai kurie su depresija susiję (epi-)genetiniai, asmenybės ir neurobiologiniai pokyčiai. Ar depresija išsivystys, gali priklausyti nuo papildomų aplinkos veiksnių, tokių kaip psichosocialinis stresas, gyvenimo būdas, įveikos mechanizmai ir ankstyvosios prevencinės intervencijos. Atsižvelgiant į tai, kad tik nedidelė dalis nemiga sergančių pacientų gauna tinkamą gydymą (pvz.,KET-I), yra daug galimybių ištirti, ar ankstyvas ir nuoseklus nemigos gydymas galėtų sumažinti ilgalaikę depresijos išsivystymo riziką (2).

1.3.4. Nemiga yra depresijos išsivystymo rizikos veiksnys

Tyrimai patvirtina, kad nemiga yra rizikos veiksnys, lemiantis tiek pirmą kartą, tiek pakartotinai pasireiškiantį depresijos sutrikimą. Nacionalinio Jungtinių Amerikos Valstijų psichikos sveikatos instituto epidemiologinio tyrimo imtyje (n=7954) asmenims, kuriems nemiga buvo nuolatinė (pasireiškusi tiek pradžioje, tiek po 1 metų), buvo gerokai didesnė tikimybė patirti naują depresijos epizodą tolesnio stebėjimo metu, palyginti su tais, kurių nemiga išnyko (šansų santykis = 39,8) (42). Tolesnė analizė parodė, kad miego sutrikimai buvo dažniausias depresijos simptomas, pasireiškęs 13,6 proc. asmenų. Miego sutrikimų turintiems asmenims buvo didžiausia santykinė tikimybė - 7,6 karto didesnė tikimybė, kad per ateinančius metus jiems pasireikš naujas depresijos epizodas, palyginti su tais, kurie miego problemų neturėjo. Miego problemos taip pat leido prognozuoti, kad 47 % asmenų kitais metais susirgs depresija, t. y. daugiau nei bet kuris kitas depresijos simptomas. Todėl miego sutrikimai turėjo didžiausią prognostinę vertę nustatant, kam išsivystys depresija. Ankstyva nemigos diagnostika ir gydymas gali užkirsti kelią vėlesniam depresijos išsivystymui (43).

Atlikus tyrimą, kuriame dalyvavo 979 jauni suaugusieji, nustatyta, kad nemiga per trejus metus keturis kartus padidino santykinę riziką susirgti depresija (95 % PI = 2,2-7,0), net ir atsižvelgus į pradinius depresijos simptomus. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 591 jauni suaugusieji, depresijos ir nemigos simptomai buvo vertinami šešis kartus per 21 metų laikotarpį (44,45). Nemiga su gretutine depresija arba be jos laikui bėgant buvo labai stabili. Nuo 17 % iki 50 % atvejų, kuriems nebuvo depresijos, bet per pastaruosius 6 mėnesius 2 savaites ar ilgiau kamavo nemiga, vėliau išsivystė depresijos epizodas (44,45).

Viename tyrime daugiau kaip 1000 medicinos studentų vyrų buvo stebimi vidutiniškai 34 metus (1-45 metų intervalas). Tiek nemiga, tiek miego sunkumai, patiriami medicinos mokykloje, didino vėlesnės depresijos riziką (46).

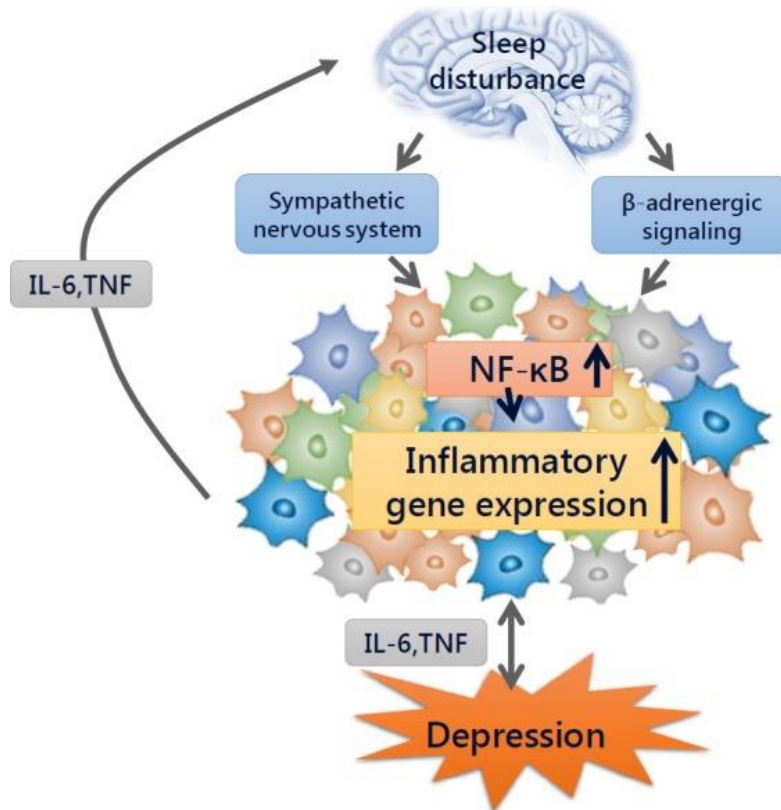
Nemiga ne visada prasideda prieš depresiją, todėl minėtuose tyrimuose nenustatytas aiškus priežastinis ryšys tarp šių dviejų ligų. Be to, nemažai įrodymų rodo, kad tiek depresija, tiek jos gydymas gali sukelti miego sutrikimų. Nors tarp nemigos ir depresijos egzistuoja dvikryptė įtaka, tyrimų nuoseklumas tvirtai rodo, kad nemiga yra reikšmingas depresijos rizikos veiksnys. Nemigos sutrikimai gali turėti įtakos depresijos atsiradimui ir sunkumui. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant nustatyti, ar ankstyvas miego sutrikimų gydymas gali padėti sumažinti depresijos atvejų skaičių (7).

1.4. GALIMI MIEGO SUTRIKIMŲ IR DEPRESIJOS MECHANIZMAI

1.4.1. Uždegimo hipotezė

Tyrimais įrodyta, kad dėl miego trūkumo padidėja uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-6 ir TNF, kiekis (47). Be to, įrodyta, kad didesnis CRP ir IL-6 kiekis yra susijęs su miego sutrikimais (48). Dėl miego trūkumo gali padažnėti ląstelių uždegimas, o šis poveikis labiau pasireiškia moterims (49). Sutrikus miegui suaktyvėja branduolinis faktorius-kappaB (NF-κB), kuris yra pagrindinis transkripcijos kontrolės kelias uždegimo signalizavimo kaskadoje, ir dėl to padidėja IL-6 ir TNF transkripcija (50). Taip pat pastebėtas stiprus uždegimo ir depresijos ryšys (51). Nustatyta, kad depresija sergančių asmenų uždegimo žymenys yra padidėję, palyginti su depresija nesergančiais asmenimis, o uždegiminiais sutrikimais sergantiems pacientams dažnai pasireiškia gretutinė depresija (52). Sutrikus miegui gali padidėti uždegimo žymenų (pvz., IL-6 ir CRP) kiekis, nes suaktyvėja simpatinė nervų sistema ir β-adrenerginė signalizacija, kuri gali

padidinti NF- κ B ir suaktyvinti uždegiminių genų ekspresiją (53). Nors miego sutrikimų, uždegimo ir depresijos ryšys yra akivaizdus, tikslus jų sąveikos pobūdis tebėra neaiškus.



2 paveikslas. Miego sutrikimų ir depresijos uždegimomechanizmas(54)

1.4.2. Biocheminiai keliai

Depresija siejama su greitų akių judesių (REM) miego sutrikimais (55,56). Pereinant į REM miegą greitai sumažėja monoaminų (tokių kaip serotoninas [5-HT], noradrenalinas [NE] ir dopaminas) ir kartu padidėja cholinerginis aktyvumas (57). Taigi cholinerginių ir monoaminerginių neuronų abipusis poveikis reguliuoja REM miego pradžią (58). Monoamino hipotezė yra plačiausiai pripažinta depresijos patofiziologijos teorija. Ji teigia, kad depresijos atsiradimą lemia monoaminų kiekio pokyčiai. Pacientams, kuriems diagnozuota depresija, nustatytas sumažėjęs serotonino metabolitų ir noradrenalino (NE) kiekis, taip pat sutrikusi serotoninerginės transmisijos genetinė reguliacija (59,60). Tam tikri antidepressantai, įskaitant triciklius antidepressantus (TCA), selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius (NRI) ir serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), teigiamai veikia depresijos simptomus taip, kad būtų patvirtinta ši hipotezė

(61). Norint suprasti miego ir depresijos ryšį, reikėtų geriau išsiaiškinti monoaminų ir kitų susijusių neurotransmiterių vaidmenį.

1.4.3. Monoaminai

Nors tikslus fiziologinis miego ir nuotaikos ryšys nėra iki galo išaiškintas, vis daugiau biocheminių tyrimų rodo, kad miegą reguliuojančios sistemos yra glaudžiai susijusios su nuotaiką reguliuojančiomis sistemomis. Prasidėjus greitųjų akių judesių (REM) miegui, greitai sumažėja monoaminerginių medžiagų (serotonino, noradrenalino ir dopamino) aktyvumas ir kartu padidėja cholinerginių medžiagų aktyvumas (57). Manoma, kad šių monoaminų neurotransmiterių reguliacijos sutrikimai yra susiję su depresija ir gali lemti šia liga sergančių asmenų REM miego sutrikimus. Dažniausiai skiriami antidepresantai veikia didindami monoaminerginį aktyvumą ir mažindami REM miegą. Tačiau svarbu pažymėti, kad kai kurie iš šių vaistų gali sušvelninti nuotaikos simptomus nedarydami įtakos REM miegui. Be to, yra ir kitų veiksmingų antidepresantų, kurie nedidina monoaminerginio aktyvumo (62).

1.4.4. Glutamatas

Glutamato trūkumas taip pat susijęs su depresija. Manoma, kad glutamatas atlieka neuroprotekcinį vaidmenį ir kad dėl mažo glutamato kiekio gali žūti ląstelės esančios smegenų dalyje, atsakingoje už nuotaikos reguliavimą. Kai kurie antidepresantai, ypač selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (pvz., fluoksetinas), daro teigiamą alosterinį poveikį α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionrūgšties (AMPA) glutamato receptorių potypiui (63). 2019 m. FDA patvirtino esketaminą, ketamino S-enantiomerą, skirtą gydymui atsparios depresijos gydymui - tai naujas metodas, nukreiptas į glutamaterginę sistemą. Tyrimai nuolat rodo, kad šios sistemos sutrikimai yra susiję su depresija ir atsparumu tradiciniam gydymui. Esketaminas ir ketaminas visų pirma veikia blokuodami NMDA receptorių, tačiau naujesniuose tyrimuose nustatyti ir kiti antidepresiniai mechanizmai, pavyzdžiui, smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus stiprinimas, mTORC kelio aktyvinimas ir uždegimo mažinimas. Abu junginiai pasižymėjo priešuždegiminiu poveikiu, mažindami prouždegiminių citokinų, tokių kaip TNF- α ir IL-6, kiekį - manoma, kad ši savybė prisideda prie jų antidepresinio poveikio (64).

1.4.5. Hipotalaminė-hipofizinė-antinksčių ašis

Tinkamam miego reguliavimui būtinas tinkamas pagumburio, hipofizės ir antinksčių ašies veikimas (65). Normalaus gilaus miego metu kortizolio išsiskyrimas natūraliai sumažėja, o

kortikotropiną atpalaiduojančio hormono vartojimas gali lemti dažnesnius prabudimus ir prastą miegą, ypač vidutinio ar vyresnio amžiaus žmonėms. Pacientams sergantiems pirmine nemiga, būna padidėjęs kortizolio kiekis. Hiperkortizolemija taip pat dažnai pastebima depresija sergantiems asmenims. Nustatyta, kad gydant selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais normalizuojasi seilių kortizolio kiekis depresija sergantiems pacientams, kuriems būdinga hiperkortizolemija, tačiau kortizolio kiekio sumažėjimas tik silpnai susijęs su depresijos simptomų pagerėjimu (66). Šiuo metu vis dar diskutuojama, ar padidėjęs kortizolio kiekis yra depresijos ir nemigos priežastis, ar jų pasekmė. Kai kurie tyrimai rodo, kad lėtinis stresas ir su juo susijęs kortizolio perteklius gali sukelti neurobiologinius pokyčius, lemiančius depresijos atsiradimą. Kita vertus, yra duomenų, kad depresiniai simptomai ir miego sutrikimai gali aktyvuoti HHA ašį, dėl ko antriniu būdu padidėja kortizolio sekrecija. Taigi, ryšys tarp kortizolio ir depresijos yra abipusis ir sudėtingas, reikalaujantis tolesnių tyrimų (67).

1.4.6. Genetinės sąsajos

Kadaise buvo manoma, kad nemigą pirmiausia sukelia aplinkos veiksniai, stresas ar kitos psichikos ligos. Tačiau naujausi duomenys rodo, kad tam įtakos gali turėti ir genetiniai veiksniai. Dvynių tyrimai parodė, kad suaugusieji nemigą paveldi (68). Neseniai atliktas didelis longitudinalinis tyrimas patvirtino genetinę įtaką nemigos simptomams (69). Be to, dvynių tyrimai parodė, kad depresija taip pat yra paveldima, o jos genetinio paveldimumo lygis yra vidutinis arba aukštas (70). Nemiga ir depresija susijusios ne tik kliniškai, bet ir genetiškai.

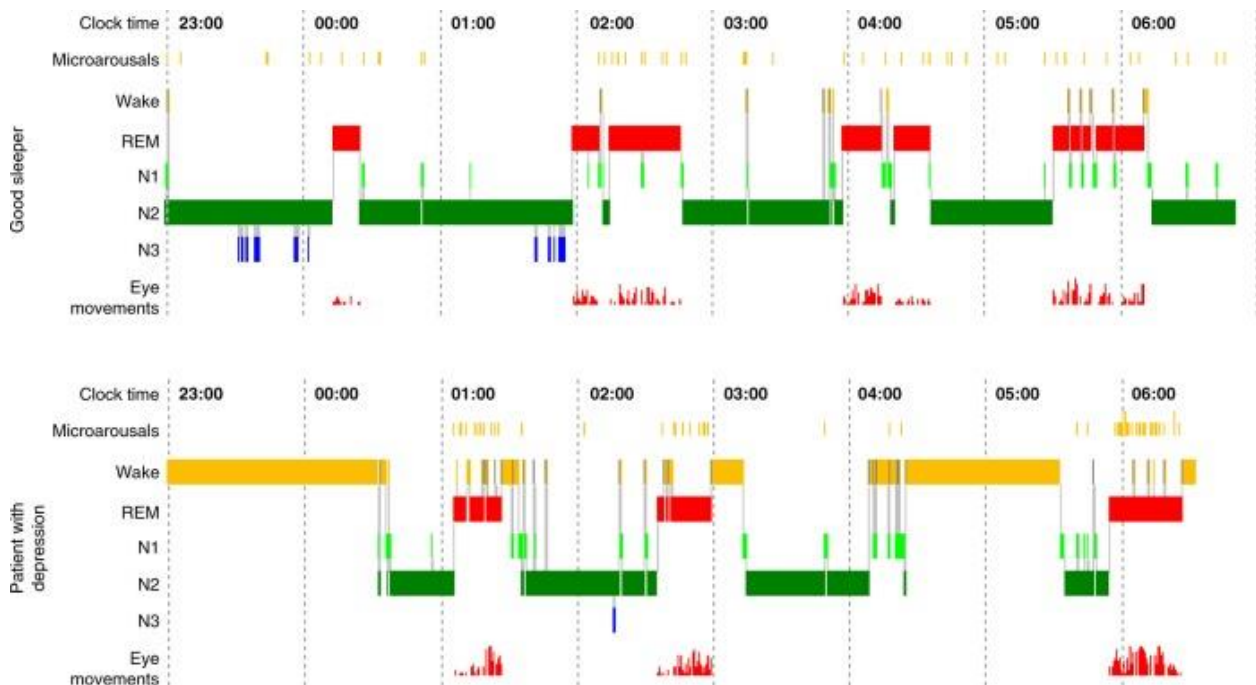
1.4.7. Cirkadinis ritmas

Cirkadinis ritmas - tai 24 valandų fiziologijos ir elgesio ritmas, kontroliuojamas suprachiazminiuose branduoliuose (SCN). Cirkadinė sistema atlieka svarbų vaidmenį miego ir budrumo ciklo reguliavime, įskaitant miego trukmę, tęstinumą ir struktūrą (71). Epifizės liauka yra pagrindinis suprachiazminio branduolio tolesnis taikinyš, išskiriantis melatoniną, kuris yra labai svarbus hormonas miegui. Sąveikaudamas su cirkadiniu ritmu, miego trukmę ir struktūrą taip pat reguliuoja homeostatinis procesas, kuriam įtakos turi miego ir budrumo ciklai (72). Ženklus cirkadinio ritmo sutrikimas pastebėtas ir pacientams, sergantiems depresija. Nustatyta, kad genai, kurie, kaip žinoma, yra labai svarbūs cirkadinio ritmo formavimuisi ir reguliavimui, yra susiję su depresija (73). Cirkadinio ritmo sutrikimai gali prisidėti prie miego sutrikimų ir depresijos išsivystymo, tačiau daugelis mechanizmų, kuriais cirkadinė sistema sąveikauja su miego ir budrumo ciklais, taip pat tikslūs molekuliniai mechanizmai lieka neaiškūs.

1.5. POLISOMNOGRAFIJA

1.5.1. Polisomnografiniai duomenys sergant sunkiu depresiniu sutrikimu

Polisomnografiniai tyrimai atskleidė, kad depresija yra susijusi su sutrikusiu miegu. Pacientai gali sunkiai užmigti, dažnai pabusti naktį, todėl miegas būna fragmentiškas ir sumažėja miego efektyvumas. Be to, depresija sergantiems asmenims dažnai sutrumpėja REM miego latentinis periodas ir pailgėja REM miego periodai nakties pradžioje, todėl apskritai padidėja bendroji REM miego dalis (74). Depresija sergančių pacientų REM miegui būdingi dažnesni greiti akių judesiai, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Greitų akių judesių skaičius normalizuojasi, kai pacientai pasiekia remisiją (75). Sumažėjęs REM miego latentiskumas pastebėtas ir nepaveiktiems pirmos eilės giminaičiams, o tai rodo galimą genetinį ryšį tarp REM miego latentiskumo ir depresijos. REM miegas santykinai pailgėja N3 miego stadijos, arba lėtųjų bangų miego (angl. slow wave sleep, SWS), sąskaita. Priešingai nei REM miego duomenys, lėtųjų bangų miego (SWS) sutrikimai sergant depresija priklauso nuo amžiaus ir dažnai patikimai nustatomi tik penktajame gyvenimo dešimtmetyje (76). Nors reikalingi tolesni tyrimai, polisomnografija ilgainiui gali būti naudinga depresija sergantiems pacientams parenkant farmakologinį preparatą.



3 paveikslas. Polisomnografinių (PSG) profilių palyginimas tarp sveiko miegančiojo (viršutinė lentelė) ir paciento, hospitalizuoto dėl sunkios depresijos pagal DSM-IV kriterijus (apatinė lentelė)(2)

Nė vienas iš šių asmenų mažiausiai 14 dienų nevartojo jokių psichotropinių vaistų. Y ašyje pavaizduotas susijaudinimas (mikroaplinka), budrumas ir miego stadijos (REM, N1-N3 stadijos) kartu su akių judesiais. X ašis žymi laiką. Depresijos miego modeliai pasižymi miego tęstinumo sutrikimais, pavyzdžiui, pailgėjusia miego pradžia ir sunkumais išlaikyti miegą ir sutrikusiu REM miegu. Duomenys gauti iš Freiburgo miego laboratorijos (2).

1.5.2. Polisomnografija ir pirminiai miego sutrikimai

Polisomnografija paprastai nenaudojama įprastai vertinant depresiją ar nemiga sergančius pacientus. Tačiau ji gali būti rekomenduojama pacientams, kai yra rimtų įtarimų dėl pirminio miego sutrikimo. Pavyzdžiui, obstrukcinė miego apnėja gali imituoti daugelį depresijos simptomų, tokių kaip nuovargis ir prasta nuotaika (77). Depresija sergantiems pacientams kartu pasireiškianti miego apnėja gali pabloginti nuotaikos simptomus ir padaryti juos rezistentiškus gydymui. Tai ypač svarbu, nes asmenims, sergantiems depresija gali padidėti rizika susirgti miego apnėja, ir atvirkščiai (77). Daugeliui pacientų, vartojančių psichotropinius vaistus, padidėja svoris, o kūno masės padidėjimas yra susijęs su didesniu miego apnėjos dažniu. Pacientams, sergantiems ir depresija, ir miego apnėja, reikėtų kuo mažiau vartoti raminamųjų antidepresantų, migdomųjų vaistų ir benzodiazepinų arba jų vengti, nes šie vaistai gali sustiprinti apnėjos simptomus. Be to, polisomnografija gali būti pateisinama depresija sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia naujų ar stipresnių neramių kojų sindromo, periodinių galūnių judesių ar REM miego elgesio sutrikimo požymių, nes antidepresantai gali sukelti ar sustiprinti šias būkles(78).

1.6. FARMAKOLOGINĖS GYDYMO STRATEGIJOS

Keletas tyrimų parodė, kad geresni rezultatai pasiekiami, kai kartu gydoma depresija ir su ja susijusios miego problemos. Depresija sergantys asmenys, kuriems kartu pasireiškia miego sutrikimai, dažniau turi minčių apie savižudybę, jiems būdingi sunkesni simptomai ir jie prasčiau reaguoja į gydymą (63). Tarp asmenų, kurie reaguoja į gydymą antidepresantais, nuolatine

nemiga, nesant dabartinių nuotaikos simptomų, yra stiprus galimo atkryčio ateityje rodiklis (79). Tai ypač neramina atsižvelgiant į tai, kad nemiga yra vienas dažniausių liekamųjų simptomų depresijos remisijos metu (79). Taip pat dažnai pasitaiko liekamoji hipersomnija, kuri taip pat susijusi su padidėjusia atkryčio rizika (80).

1.6.1. Hipnotikai ir raminamieji vaistai

Nemiga yra plačiai paplitusi problema, net ir tarp tų, kurie neturi depresijos sutrikimo, ir jai įveikti taikomi įvairūs metodai. Paprastai pirmiausia gydoma elgesio metodais, pavyzdžiui, gerinant miego higieną, tačiau dažnai papildomai vartojami vaistai. Nors tradiciškai nemigai gydyti buvo skiriami benzodiazepinai, vis populiariesni tampa naujesni ne benzodiazepinai, stiprinantys γ -aminobutyrinės rūgšties (GABA) receptorių aktyvumą, pavyzdžiui, zaleplonas, zolpidemas ir ezopiklonas (81). Melatoninas ir melatonino agonistai, pavyzdžiui, ramelteonas, taip pat vartojami ir gali būti ypač naudingi pacientams, kuriems gali trukdyti pernelyg didelė sedacija. Raminamieji antidepresantai paprastai skiriami nemigai gydyti, paprastai daug mažesnėmis dozėmis nei tie, kurie vartojami nuotaikos sutrikimams gydyti. Dažniausiai šiuo atveju vartojami tricikliai antidepresantai amitriptilinas ir doksepinas, tetraciklinis antidepresantas mirtazapinas ir serotonino antagonistas bei reabsorbcijos inhibitorius trazodonas (81). Nepaisant to, kad antidepresantai plačiai vartojami, vis dar ginčijamasi dėl to, ar tikslinga jais gydyti depresiją nesergančius asmenis(82).

1.6.2. Antidepresantų terapija

Depresijos ir miego sutrikimų gydymas vaistais gali būti sudėtingas. Dauguma antidepresantų turi įtakos miego reguliavimui, nes veikia raminančiai arba aktyvinančiai, todėl gali pablogėti esamos miego problemos arba atsirasti naujų. Šį iššūkį dar labiau apsunkina tai, kad individualus atsakas į vaistus yra skirtingas. Vaistai, kurie paprastai aktyvina, tam tikriems žmonėms kartais gali būti raminantys, ir atvirkščiai. Taigi, norint rasti tinkamą gydymo pusiausvyrą, reikia kruopščiai apsvarstyti ir dažnai tenka bandyti ir klęsti (63). Iš pradžių dauguma gydytojų stengiasi rasti optimalią vieno vaisto dozę, kuri padėtų spręsti ir nuotaikos, ir miego problemas. Ši strategija pagerina vaistų vartojimo laikymąsi ir padeda išvengti galimos vaistų sąveikos. Nors selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) yra veiksmingi nuotaikos simptomams šalinti, labiau tikėtina, kad jie gali pabloginti miego sutrikimus, ir mažai tikėtina, kad jie duos ilgalaikės naudos miego kokybei(83).Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai gali sukelti nemigą (63). Tuo tarpu trazodonas ir mirtazapinas kai kuriems pacientams sėkmingai naudojami

kaip monoterapija nemigai ir depresijai gydyti (84). Kai kurie gydytojai siūlo pacientams, kurie vartoja selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius, bupropioną ar venlafaksiną ir jaučia nemigą, apsvarstyti galimybę pereiti prie raminamųjų antidepresantų, pavyzdžiui, trazodono (84).

Lentelė 1. Antidepresantų poveikis miegui(62)

Vaistų klasė	Pavyzdžiai	Dozė: depresija (nemiga)	Farmakologinis mechanizmas	Poveikis miegui
Tricikliai antidepresantai (TCA)	Amitriptilinas (Elavil)	75–150 mg (25–50 mg)	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją. Anticholinerginis ir antihistamininis poveikis	Sedacija, REM miego slopinimas, padidėjusi 2- osios miego stadijos trukmė
	Nortriptilinas (Pamelor)	50–150 mg (25–50 mg)	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją	Sedacija, REM miego slopinimas
	Doksepinas (Sinequan)	75–300 mg (6–50 mg)	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją	Sedacija, REM miego slopinimas
	Klomipraminas (Anafranil)	100–250 mg	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją	Sedacija, REM miego slopinimas
Monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI)	Fenelzinas (Nardil)	45–90 mg	Slopina monoaminooksidazę, didindamas noradrenalino, serotonino ir dopamino kieki	Nemiga, stiprus REM miego slopinimas
	Tranylcyprominas (Parnate)	30–60 mg	Slopina monoaminooksidazę	Nemiga, REM miego slopinimas
Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)	Fluoksetinas (Prozac)	20–80 mg	Slopina serotonino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas, padidėję akių judesiai NREM miege
	Sertralinas (Zoloft)	50–200 mg	Slopina serotonino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
	Paroksetinas (Paxil)	15–60 mg	Slopina serotonino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
	Citalopramas (Celexa)	20–40 mg	Slopina serotonino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
	Escitalopramas (Lexapro)	10–30 mg	Slopina serotonino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
Serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)	Venlafaksinas (Effexor)	150–450 mg	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
	Duloksetinas (Cymbalta)	20–120 mg	Slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbciją	Nemiga, REM miego slopinimas
Kiti antidepresantai	Trazodonas	150–600	Slopina serotonino	Sedacija

	(Desyrel)	mg (25–75 mg)	reabsorbiciją, blokuoja alfa-1 adrenoreceptorius, serotoninino-2A receptorių antagonistas	
	Bupropionas (Wellbutrin)	100–450 mg	Slopina noradrenalino ir dopamino reabsorbiciją	Nemiga/Aktyvinimas
	Mirtazapinas (Remeron)	15–45 mg (7.5–15 mg)	Alfa-2 receptorių antagonistas. Serotoninino-2 ir -3 receptorių antagonistas. Antihistamininis poveikis	Sedacija, REM miego slopinimas

1.6.3. Benzodiazepinai

Benzodiazepinai veikia kaip teigiami alosteriniai modulatoriai GABAA receptorių vietoje, sustiprindami slopinamąjį GABA poveikį. Šis mechanizmas lemia jų raminamąsias, anksiolitines, migdomąsias, raumenis atpalaiduojančias ir antikonvulsines savybes(85).Šiuo metu penki benzodiazepinai - estazolamas, flurazepamas, kvazepamas, temazepamas ir triazolamas - yra patvirtinti FDA suaugusiųjų nemigai gydyti. Daugelis kitų benzodiazepinų taip pat pasižymi raminamuoju poveikiu ir dažnai skiriami ne pagal paskirtį kaip hipnotikai.Benzodiazepinai gali sukelti ataksiją, galvos svaigimą, mieguistumą, sedaciją, somnolenciją, apnėją ir neryškų matymą(86).Be to, kyla rizika tolerancijos bei priklausomybės išsivystymui.

1.6.4. Melatoninas ir melatonino receptorių agonistai

Melatoninas yra epifizės išskiriamas hormonasir atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant miego ir budrumo ciklą(87).Melatoninas veikia kaip 1 ir 2 melatonino receptorių agonistas. Jis dažniausiai naudojamas cirkadinio ritmo miego ir budrumo sutrikimams gydyti, nors turi palyginti silpną hipnotinį poveikį. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų metaanalizės rodo, kad melatoninas pagerina miego pradžios latenciją ir bendrą miego trukmę, tačiau šis poveikis yra nedidelis, palyginti su benzodiazepinaisir kitais migdomaisiais vaistais(88).Tinkamas melatonino dozavimas vis dar neaiškus.Tyrimuose nurodoma, kad dozės svyruoja nuo 0,1 mg iki 5 mg. Melatoninas paprastai yra saugus ir neturi reikšmingo nepageidaujamo poveikio, palyginti su placebo, bent jau vartojant iki 10 mg dozes. Jungtinėse Amerikos Valstijose melatoninas priskiriamas maisto papildų kategorijai, todėl jo nereguliuoja FDA(89).

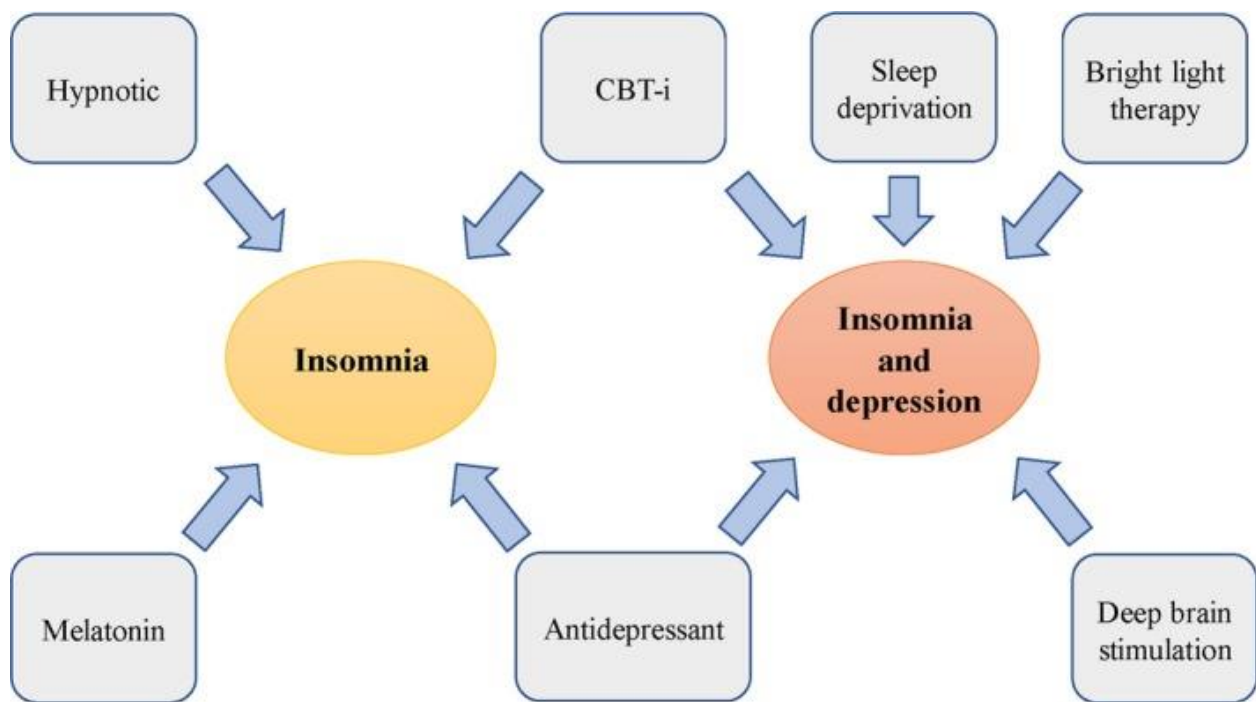
Ramelteonas veikia kaip 1 ir 2 melatonino receptorių agonistas. Remiantis 13 tyrimų, kuriuose iš viso dalyvavo 5812 dalyvių, metaanalize, nustatyta, kad šiek tiek pagerėjo ir miego pradžios laikas, ir bendra miego kokybė(90).Pagrindinis pastebėtas šalutinis poveikis buvo mieguistumas. Ramelteonas buvo tiriamas vyresniems nei 65 metų žmonėms ir buvo nustatyta, kad jis yra saugus, tačiau bendra klinikinė nauda atrodo nedidelė(91).

1.6.5. Barbitūratai

Keletas barbitūratų yra patvirtinti FDA kaip raminamieji ir migdomieji vaistai. Jie veikia kaip GABAA receptorių agonistai ir alosteriniai modulatoriai. Tačiau klinikinis jų vartojimas tapo retas dėl siauro terapinio indekso, didelio piktnaudžiavimo ir priklausomybės potencialo bei reikšmingos sąveikos su alkoholiu ir kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistais(91).

1.6.6. Kombinuota terapija

Daugeliui pacientų pasireiškia simptomai, kurių neįmanoma numalšinti vienu vaistu. Tokiems asmenims būtinas papildomas gydymas. Psichoterapija, ypač kognityvinė elgesio terapija (KET), pritaikyta nemigai, buvo veiksminga gydant nemigą, susijusią su depresija. Escitalopramo derinimas su KET nemigai gydyti parodė geresnius rezultatus siekiant miego ir nuotaikos simptomų remisijos, palyginti su vien escitalopramo vartojimu (92). Kartais skiriami papildomi antidepresantai miego problemoms, kurios išlieka nepaisant pradinio gydymo arba atsiranda kaip šalutinis poveikis, spręsti. Dažniausiai pacientams, kuriems dėl selektyvaus serotonino reabsorbcijos inhibitoriaus (SSRI) vartojimo atsiranda nemiga, skiriama maža trazodono dozė (84). Mirtazapinas taip pat dažnai vartojamas miego sutrikimams gydyti. Jei konkrečiam pacientui netinka skirti raminamuosius antidepresantus, galima apsvarstyti alternatyvas, pavyzdžiui, zaleploną, zolpidemą ar ezopikloną, tačiau reikia pasverti riziką dėl priklausomybės išsivystymo. Neseniai atlikto atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad eszopiklono derinimas su fluoksetinu reikšmingai pagerino subjektyvią miego kokybę, bendrą miego laiką ir miego efektyvumą (93).



4 paveikslas. Nemigos su depresija arba be jos gydymo būdų santrauka(54)

1.7. NEFARMAKOLOGINĖS GYDYMO STRATEGIJOS

1.7.1. Psichoterapija ir miego higiena sergant nemiga

Kognityvinė elgesio terapija nemigai gydyti (KET-I) gali veiksmingai papildyti arba pakeisti medikamentinį gydymą pacientams, sergantiems pirmine nemiga (92). Kognityvinė elgesio terapija, skirta nemigai gydyti, susideda iš kelių komponentų. Vienas pagrindinių komponentų yra stimulų kontrolės metodai, kuriais siekiama sustiprinti ryšį tarp lovos ir miego. Šie metodai apima lovos naudojimą tik miegui ir lytiniam santykiams, ėjimą į lovą tik pavargus, išėjimą iš lovos, jei nepavyksta užmigti per 15 minučių, pastovų kėlimosi laiką ir vengimą snausti (94). Kognityvinė terapija, pavyzdžiui, dėmesio atitraukimo technikos ir kognityvinis restruktūrizavimas, padeda šalinti neigiamus įsitikinimus apie miegą (94). Nemigai gydyti taip pat galima taikyti įvairias atsipalaidavimo terapijas, nors paprastai teigiama, kad jos yra mažiau veiksmingos nei kiti pirmiau aprašyti KET metodai (94). Atliekant progresuojančią raumenų relaksaciją pacientai įtempia, o paskui atpalaiduoja raumenis, sutelkdami dėmesį į atsipalaidavimo pojūtį. Gulint lovoje juos taip pat galima išmokyti pilvo (diafragminio) kvėpavimo, kuris ramina ir natūraliai atsiranda pradėjus miegoti (94). Nustatyta, kad KET-I ir

stimulų kontrolės metodų bei kognityvinės terapijos veiksmingumas yra panašus arba didesnis nei standartinės farmakoterapijos, skirtos nemigai gydyti.

1.7.2. 5 pagrindiniai kognityvinės elgesio terapijos miegui komponentai :

1.7.2.1. Miego konsolidavimas

Daugelis nemiga sergančių žmonių valandų valandas praleidžia lovoje stengdamiesi užmigti. Pacientai atsigula anksčiau siekdami ilgiau kokybiškai pamiegoti, o tai dažnai dar labiau paaštrina problemą, nes daugiau laiko praleidžiama lovoje mėginant užmigti(95). Miego konsolidavimas sumažina laiką, kurį pacientas praleidžia lovoje. Ilgiau būnant budriam, paciento noras miegoti stiprėja, o kai jis pagaliau atsigula į lovą, gali lengviau užmigti (96).

1.7.2.2. Stimulų kontrolė

Pasikartojančios pastangos užmigti lovoje išmoko nemigos kamuojamus žmones lovą ir miegamąjį sieti su nerimu ir budrumu. Norint nutraukti šį ciklą, KET-I rekomenduoja lovą naudoti tik miegui ir seksui, o kitą veiklą, pavyzdžiui, skaitymą, televizoriaus žiūrėjimą, kalbėjimą telefonu, valgymą ar darbą, atlikti kitame kambaryje. Jei pacientui nepavyksta užmigti per 10 minučių nuo šviesos išjungimo, jis turėtų išeiti iš miegamojo ir užsiimti atpalaiduojančia veikla kitame kambaryje, kol pasijus mieguistas. Kai tai įvyks, jis turėtų grįžti į lovą ir užmigti (97).

1.7.2.3. Kognityvinis restruktūrizavimas

Keičiant miego įpročius reikia šalinti neigiamas mintis ir įsitikinimus, kuriuos nemigos kamuojami žmonės susiformavo dėl ankstesnių miego sunkumų. Tarp nemigos kamuojamų žmonių paplitusios tokios mintys kaip „Nekenčiu eiti miegoti, nes neužmigsiu!“ arba „Tai siaubinga, negaliu užmigti, o rytoj būsiu išsekęs!“. Kognityvinio restruktūrizavimo metu daugiausia dėmesio skiriama šioms neigiamoms mintims pakeisti pozityvesnėmis, pavyzdžiui, „Net jei užmigti užtruks, rytoj vis tiek būsiu sveikas“ arba „Galiu atsipalaiduoti ir pasitikėti natūraliu savo kūno gebėjimu užmigti“ (98).

1.7.2.4. Miego higiena

Miego higiena - tai sveiką miegą skatinančių rekomendacijų rinkinys, apimantis šiuos dalykus:

1. Kiekvieną vakarą eiti miegoti tuo pačiu metu ir kiekvieną rytą pabuskite tuo pačiu metu.
2. Nevalgyti likus 2-3 valandoms iki miego.
3. Vengti alkoholio likus 2-3 valandoms iki miego.

4. Likus 2 valandoms iki miego vengti ryškios šviesos.
5. Nevartoti kofeino po pietų ir vakare.
6. Užsiimti atpalaiduojančia vakaro rutina.
7. Ryte arba ankstyvą popietę būti ryškioje lauko šviesoje.
8. Likus 1-2 valandoms iki miego sumažinti kompiuterių ir mobiliųjų telefonų ekranų ryškumą(95).

1.7.2.5. Atsipalaidavimo technikos

Lėtas, gilus kvėpavimas ir progresuojantis raumenų atsipalaidavimas padeda nuraminti nervų sistemą ir sukurti miegui palankią aplinką. Šis gebėjimas labai veiksmingai padeda nuraminti protą, sumažinti emocines reakcijas ir paruošti kūną miegui (95).

1.7.3. Psichoterapija dėl nemigos ir depresijos

Buvo atliktas mokslinis tyrimas, kuris siekė išsiaiškinti kognityvinės elgesio terapijos veiksmingumą nemigai gydyti. Nedidelės apimties tyrime asmenys, sergantys lengva depresijos forma (Becko depresijos indeksas >9) ir nemiga. Jie dalyvavo 6 savaitiniuose KET-I užsiėmimuose, kurių metu buvo mokoma miego higienos, taikomos stimulų kontrolės strategijos ir progresuojančios raumenų relaksacijos. Po 3 mėnesių stebėjimo visi pacientai, baigę KET-I užsiėmimus, nebejautė kliniškai reikšmingos nemigos, o 7 iš 8 pacientų nebebuvo depresijos epizodo (99). Ši nauda išliko ir po 3 mėnesių stebėjimo. Vėliau atliktas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas atskleidė, kad KET-I derinimas su escitalopramu turėjo papildomą teigiamą poveikį gydant depresiją, kurią lydėjo nemiga (92). Be to, tyrimas parodė, kad escitalopramo ir KET-I derinys buvo veiksmingesnis nei escitalopramo derinys su kontroline terapija, kurią sudarė miego higienos mokymas ir desensibilizacijos procedūra, gydant ir depresinę nuotaiką, ir nemigą.

1.7.4. Miego trūkumas ir jo poveikis depresijai

Tyrimai rodo ir teigiamą miego trūkumo įtaką depresijos simptomų gydymui. Mokslinis tyrimas parodė, kad vieną naktį visiškai netekus miego (angl. total sleep deprivation) (TSD) teigiamų rezultatų pasiekama iki 50 % dalyvių (100). Šis atsakas yra panašus į tą, kurį galima pasiekti vartojant antidepresantus. Net ir tiems pacientams, kurie gerai reaguoja į TSD, tai nėra praktiškas gydymo metodas, nes nauda išnyksta pamiegojus (101). Nors miego planavimo metodai yra perspektyvūs, jie tebėra eksperimentiniai ir dar nėra standartinės medicinos praktikos dalis.

1.8. PAGRINDINĖS BŪSIMŲ MOKSLINIŲ TYRIMŲ IR KLINIKINĖS PRAKTIKOS KRYPTYS

1.8.1. Įtvirtinti kognityvinę elgesio terapiją nemigai kaip depresijos prevencinę strategiją

Deja, išskyrus mokslinius tyrimus, KET-I iki šiol nebuvo įdiegta įprastinėje klinikinėje praktikoje ar priežiūroje JAV ar Europos šalyse. Šiai problemai įveikti mokslininkai pasiūlė taikyti pakopinės priežiūros metodą (102). Pagal šį modelį asmenys, kuriems būdingi lengvi arba vidutinio sunkumo simptomai, iš pradžių gali naudotis savipagalbos metodais, pavyzdžiui, knygomis arba interneto programomis (103). Kitame etape bendruomenėje taikomi metodai, pavyzdžiui, grupiniai kursai, kuriems vadovautų apmokytos slaugytojos, suteiktų tiesioginę pagalbą didesniai pacientų skaičiui (104). Sunkiausiais atvejais reiktų kreiptis į kvalifikuotą klinikinį psichologą, psichiatrą ar miego specialistą, kuris galėtų taikyti pažangią KET-I arba sutrumpintas šio gydymo versijas (105). Neseniai atliktas didelės apimties kognityvinės ir elgesio terapijos, skirtos nemigai gydyti, telemedicinos tyrimas parodė, kad po 8 savaičių trukmės miego higienos mokymo programos pacientams ilgam pagerėjo psichologinė savijauta ir su miegu susijusi gyvenimo kokybė (103). Tai pirmieji įrodymai, kad psichoedukacija, teikiama per interneto ir (arba) mobiliąsias platformas, kartu su standartiniu gydymu, yra patogus ir veiksmingas nemigai gydyti komponentas (2).

Būtina atlikti didesnės apimties longitudinalinius tyrimus, kad būtų įrodyta, jog KET-I, taikoma kartu su standartiniu psichologiniu ir farmakologiniu gydymu įvairiose psichiatrinėse populiacijose, ne tik palengvina nemigos simptomus, bet ir pagerina bendrus šio sutrikimo rezultatus (2).

1.8.2. Nauji vaistai depresijai ir miego sutrikimams gydyti

Nauji vaistai gali būti skirti noradrenerginiams, serotoninerginiams, histaminerginiams, adenozinerginiams, melatoninerginiams ar oreksinerginiams keliams, t. y. ne tik GABAerginei neurotransmisijai. Pastaruoju metu galima taikyti gydymą oreksino receptorių antagonistais, tokiais kaip suvoreksantas, kuris neseniai buvo patvirtintas JAV. Šis medikamentas, pagrįstas oreksino receptorių antagonizmu, parodė kliniškai reikšmingą poveikį nemiga sergančių pacientų miegui (106).

1.8.3. Neinvazinių smegenų stimuliacijos metodų potencialas gydant nemigą ir depresiją

Be psichofarmakoterapijos miegą pagerinti gali neinvaziniai smegenų stimuliavimo metodai, pavyzdžiui, termo stimuliavimas ir transkranijinė nuolatinės srovės stimuliacija (tDCS). Šie metodai gali sukelti lokalius aktyvumo pokyčius tam tikrose žievės srityse, kurie gali turėti įtakos susijaudinimui ir miegui. Atlikti pirmieji koncepcijos įrodymo tyrimai apie trumpalaikį EEG lėtųjų bangų sukėlimą naudojant tDCS sveikiems asmenims ir nuo dozės priklausomą miego trukmės ir efektyvumo pagerėjimą naudojant frontalinę smegenų termo stimuliaciją (107,108).

1.8.4. Nemigos ir depresijos neurobiologinės patogenezės tyrimai naudojant gyvūnų modelius

Depresijos modeliai su graužikais dažnai naudojami vaistų atradimo tyrimuose, kuriuose atliekami įvairūs bandymai, skirti į depresiją panašiam graužikų elgesiui įvertinti (109). Depresijos vaistų tyrimuose, kuriuose naudojami modeliai su gyvūnais, miegas retai naudojamas kaip rezultatų rodiklis. Tačiau buvo sukurta narvų keitimo paradigma, skirta tirti žiurkių streso sukeltos nemigos nervines grandines, kai lengvas stresas ir naujumas sukelia miego sutrikimus, imituojančius depresijos aspektus(110). Ši paradigma atkartoja keletą polisomnografinių požymių, kurie paprastai būdingi ūminei nemigai, įskaitant miego fragmentiškumą, pailgėjusią miego pradžios latenciją, sutrumpėjusį NREM ir REM miegą ir padidėjusį aukšto dažnio EEG aktyvumą NREM miego metu (110).

IŠVADOS

Miegas yra vienas svarbiausių fiziologinių žmogaus organizmo procesų, darantis didelę įtaką mūsų emocinei būsenai, smegenų veiklai ir psichinei sveikatai. Ilgą laiką buvo manoma, kad miego sutrikimai yra depresijos pasekmė, tačiau vis daugiau naujausių tyrimų rodo kiek sudėtingesnę ryšį – miego problemos, ypač nemiga, gali ne tik lydėti depresiją, bet ir tiesiogiai prisidėti prie jos atsiradimo arba sunkesnės eigos. Depresija sergantiems asmenims gana dažnai nustatomi specifiniai miego pokyčiai: sutrumpėja giliosios, lėtųjų bangų miego fazės trukmė, sumažėja REM miego latencija ir pailgėja patys REM miego epizodai. Šie pastebėjimai leidžia manyti, kad tarp miego sutrikimų ir depresijos egzistuoja realus neurofiziologinis ryšys.

Miego sutrikimai gali ne tik padidinti riziką susirgti depresija, bet ir stipriai apsunkinti jos gydymą. Tai patvirtina ne vienas tyrimas, rodantis, kad kai kuriems žmonėms nemiga atsiranda dar prieš depresijos simptomus, o kitiems išlieka netgi po to, kai pasiekama remisija.

Bandydami paaiškinti šį ryšį, mokslininkai išskyrė keletą galimų biologinių mechanizmų. Įrodyta, kad tam įtakos gali turėti uždegiminiai procesai, hormonų ir neurotransmiterių – tokių kaip serotoninas, noradrenalinai, dopaminas ir glutamatas disbalansas, taip pat genetiniai bei cirkadiniai sutrikimai. Tokie atradimai rodo, jog miego sutrikimai ir depresija yra glaudžiai susiję biologiniame lygmenyje. Veiksmingas depresijos gydymas praktiškai neįmanomas, jei ignoruojamos su miegu susijusios problemos.

Geriausių gydymo rezultatų galima pasiekti derinant medikamentinius ir nemedikamentinius metodus. Kai kurie antidepresantai ir migdomieji vaistai veiksmingai padeda sumažinti nemigos simptomus, tačiau tie patys vaistai gali pabloginti miego kokybę. Pavyzdžiui, selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), tokie kaip fluoksetinas, sertralinas ar citalopramas, dažnai sukelia nemigą ir trikdo REM miego struktūrą. Dėl šios priežasties klinikinėje praktikoje vis dažniau pasirenkami antidepresantai, pasižymintys raminamuoju poveikiu – mirtazapinas, trazodonas – kurie ne tik gerina nuotaikos simptomus, bet ir padeda normalizuoti miego kokybę. Nemigos gydymui dažnai pasitelkiami ir hipnotikai, tokie kaip zolpidemas, zaleplonas ar ezopiklonas, veikiantys GABAA receptorių aktyvumą. Šie vaistai veiksmingai sutrumpina užmigimo laiką ir pagerina miego efektyvumą, tačiau vartojami ilgai gali sukelti toleranciją ar priklausomybę. Taip pat taikomi melatonino receptorių agonistai, pavyzdžiui, ramelteonas, ypač naudingi esant cirkadinio ritmo sutrikimams. Retesniais atvejais skiriami barbitūratai, tačiau dėl siauro terapinio indėkso ir didelės priklausomybės rizikos jie šiandien naudojami labai ribotai.

Naujos kartos vaistai, tokie kaip NMDA receptorių antagonistai (pvz., esketaminas) ar melatonino agonistai, atveria galimybes kurti saugesnius ir labiau miego kokybę tausojančius gydymo sprendimus.

Daugeliu atvejų, kai vienas medikamentas nepakankamai veiksmingas, taikoma kombinuota terapija, pavyzdžiui, SSRI derinami su mažomis seduojančių vaistų dozėmis arba papildomi kognityvine elgesio terapija nemigai. Todėl būtina gydymą pritaikyti individualiai, atsižvelgiant į žmogaus vaistų toleravimą, ligos simptomus bei bendrą klinikinę būklę.

Geriems gydymo rezultatams pasiekti ypač svarbūs nemedikamentiniai gydymo metodai, o vienas efektyviausių kognityvinė elgesio terapija, skirta nemigai gydyti (KET-I). Daugelis tyrimų rodo, kad ši terapija ne tik pagerina miego kokybę, bet ir reikšmingai sumažina depresijos simptomus. KET-I padeda keisti netinkamus miego įpročius bei klaidingus įsitikinimus, susijusius su miegu. Derinant šį metodą su farmakologiniu gydymu, dažnai pasiekiami geresni rezultatai – paciento savijauta gerėja, o depresijos atkryčio rizika mažėja. Dar viena įdomi tyrimų kryptis yra miego trūkumo poveikis depresijai. Šis metodas kol kas naudojamas tik eksperimentuose, yra duomenų, kad trumpalaikis miego trūkumas kai kuriems žmonėms laikinai palengvina depresijos simptomus. Tai rodo dar vieną galimą neurobiologinę sąsają tarp miego, nuotaikos ir smegenų neuroplastiškumo.

Gera miego kokybė ir stabilus jo režimas yra itin svarbūs mūsų psichikos sveikatai. Sėkmingas depresijos gydymas įmanomas tik tada, kai neignoruojamos su miegu susijusios problemos. Jei miego sutrikimai lieka neįvertinti, gydymas dažnai būna mažiau efektyvus, depresija dažniau kartojasi, o gyvenimo kokybė blogėja. Depresijos gydymo strategija turėtų būti kompleksinė, apimanti biologinius, psichologinius ir elgesio aspektus, kur miego kokybės gerinimas būtų vienas iš pagrindinių tikslų.

REKOMENDACIJOS

Patarimai bendros praktikos gydytojams

Kai pacientas skundžiasi prasta nuotaika, nerimu ar bendru nuovargiu, naudinga pasiteirauti ir apie miego kokybę. Paprasti klausimai apie tai, ar lengva užmigti, ar pacientas dažnai prabunda, ar gerai išsimiega per naktį, gali padėti išsiaiškinti svarbias miego problemas, kurios galbūt lemia prastą bendrą savijautą. Jeigu pacientas skundžiasi nemiga, būtų naudinga pasiūlyti jam pasikonsultuoti su gydytoju psichiatru. Taip pat galite trumpai ir praktiškai paaiškinti pacientui miego higienos principus – patarkite laikytis reguliaraus miego režimo, vengti kofeino vakare, apriboti ekranų naudojimą prieš miegą. Nors šie patarimai labai paprasti, jie gali būti labai veiksmingi kasdienėje praktikoje.

Patarimai gydytojams psichiatrams

Konsultuojant depresija sergančius pacientus naudinga skirti papildomo dėmesio miego problemoms. Dažnai pacientai apie tai patys užsimena tik tada, kai nemiga tampa labai ryški, todėl paprastas klausimas apie miegą gali padėti anksčiau pastebėti ir išspręsti šią problemą. Jeigu pacientas patiria stiprią nemigą ir depresijos simptomai nepraeina taip greitai, kaip tikėtasi, verta peržiūrėti paskirtą farmakologinį gydymą, galbūt paskirti raminantį poveikį turintį antidepresantą, tokį kaip mirtazapinas, trazodonas. Jie ne tik sumažina depresinius simptomus, bet ir reikšmingai pagerina miego kokybę.

Jeigu pacientas vartoja stimuliuojančio poveikio antidepresantą (pavyzdžiui, fluoksetiną, sertraliną, venlafaksiną) ir skundžiasi miego pablogėjimu, verta apsvarstyti galimybę kartu paskirti mažas raminančio poveikio vaistų dozes vakare. Taip pat svarbu pacientui aiškiai ir suprantamai paaiškinti šių vaistų naudą bei galimą poveikį miegui, kad jis suprastų, kodėl vienas ar kitas vaistas parinktas konkrečiai jo atveju.

Be farmakologinio gydymo, rekomenduojama pacientams aktyviai siūlyti ir nemedikamentinius metodus, ypač kognityvinę elgesio terapiją nemigai gydyti (KET-I). Pacientui verta paprastai paaiškinti, kad ši terapija ne tik padės pagerinti miego kokybę, bet kartu gali reikšmingai sumažinti ir pačius depresijos simptomus, pagerinti gyvenimo kokybę bei ilgainiui padėti išlaikyti pasiektą remisiją. Galite paskatinti pacientą kreiptis į psichologą ar psichoterapeutą, kuris dirba su šiuo metodu.

Taip pat naudinga pacientui papasakoti apie miego higienos svarbą. Aiškiai ir paprastai aptarti kasdienės rekomendacijas: reguliaraus miego režimo laikymąsi, ekrano vengimą prieš miegą, aplinkos patogumą miegui. Galite pabrėžti, kad šie paprasti pokyčiai turi reikšmingą poveikį jo emocinei būsenai.

Verta atkreipti dėmesį į tuos pacientus, kurie skundžiasi prastu miegu, tačiau dar neturi ryškių depresijos simptomų. Ankstyva intervencija ir laiku pradėtas miego problemų sprendimas gali padėti užkirsti kelią depresijos išsivystymui ar jos paūmėjimui ateityje.

ŠALTINIAI

1. Burton R. The Anatomy of melancholy v. 1. W.J. Widdleton; 1875. 524 p.
2. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):74–89.
3. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011 Jul 6;475(7354):27–30.
4. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2011 Oct;21(10):718–79.
5. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273–4.
6. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*. 2013 Jul 1;36(7):1059–68.
7. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473–81.
8. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1–3):10–9.
9. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016 Nov 5;16(1):375.
10. Zhai L, Zhang H, Zhang D. SLEEP DURATION AND DEPRESSION AMONG ADULTS: A META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES. *Depress Anxiety*. 2015 Sep;32(9):664–70.
11. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ. Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry*. 1997 Nov 15;42(10):904–13.
12. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1989 Feb;154:201–6.
13. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders

(ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep*. 1994 Oct;17(7):630–7.

14. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry*. 1998;39(4):185–97.

15. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. 2003;37(1):9–15.

16. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord*. 1997 Feb;42(2–3):209–12.

17. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med*. 1977 Mar;137(3):296–300.

18. Reynolds CF, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry*. 1984 Jul;45(7):287–90.

19. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med*. 2003 Jul;4(4):343–5.

20. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2001 Mar;10(1):75–81.

21. Regestein QR, Monk TH. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*. 1995 Apr;152(4):602–8.

22. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep*. 2005 Jul;28(7):891–8.

23. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>

24. Malik J, Lo YL, Wu HT. Sleep-wake classification via quantifying heart rate variability by convolutional neural network. *Physiol Meas*. 2018 Aug 20;39(8):085004.

25. Feinberg I, Floyd TC. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*. 1979 May;16(3):283–91.

26. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>

27. Varga B, Gergely A, Galambos Á, Kis A. Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (*Canis familiaris*). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions. *Anim Open Access J MDPI*. 2018 Jul 2;8(7):107.
28. Antony JW, Schönauer M, Staresina BP, Cairney SA. Sleep Spindles and Memory Reprocessing. *Trends Neurosci*. 2019 Jan;42(1):1–3.
29. Gandhi MH, Emmady PD. Physiology, K Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557469/>
30. Hilditch CJ, McHill AW. Sleep inertia: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:155–65.
31. El Shakankiry HM. Sleep physiology and sleep disorders in childhood. *Nat Sci Sleep*. 2011;3:101–14.
32. Della Monica C, Johnsen S, Atzori G, Groeger JA, Dijk DJ. Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20-84 Years. *Front Psychiatry*. 2018;9:255.
33. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2016 Feb;29(1):5–9.
34. Krystal AD. Psychiatric disorders and sleep. *Neurol Clin*. 2012 Nov;30(4):1389–413.
35. Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, Jenkins R, et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep*. 2006 Nov;29(11):1391–7.
36. DSM Library [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Psychiatry Online. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
37. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Sep 3;1:15026.
38. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*. 2010 Feb;14(1):19–31.
39. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002 Apr;6(2):97–111.
40. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Jul 19;165(2):125–33.

41. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):675–700.
42. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989 Sep 15;262(11):1479–84.
43. Weissman MM, Greenwald S, Niño-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 1997 Jul;19(4):245–50.
44. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996 Mar 15;39(6):411–8.
45. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008 Apr;31(4):473–80.
46. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr.* 2000 Sep;12(3):295–306.
47. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1756–62.
48. Friedman EM, Hayney MS, Love GD, Urry HL, Rosenkranz MA, Davidson RJ, et al. Social relationships, sleep quality, and interleukin-6 in aging women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Dec 20;102(51):18757–62.
49. Irwin MR, Carrillo C, Olmstead R. Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav Immun.* 2010 Jan;24(1):54–7.
50. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008 Sep 15;64(6):538–40.
51. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014 May;140(3):774–815.
52. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009 Mar;39(3):413–23.
53. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol.* 2011 Aug 5;11(9):625–32.
54. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019 Apr;23(4):2324–32.

55. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev.* 2000 Jun;4(3):253–62.
56. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev.* 2002 Oct;6(5):341–51.
57. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Aug;3(8):591–605.
58. Wang YQ, Li R, Zhang MQ, Zhang Z, Qu WM, Huang ZL. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):543–53.
59. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry.* 2010 May;167(5):509–27.
60. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008 Oct 16;455(7215):894–902.
61. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Jun;16(3):e1-17.
62. Murphy M, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin.* 2015 Mar;10(1):17–23.
63. Peterson MJ, Benca RM. Sleep in Mood Disorders. *Sleep Med Clin.* 2008 Jun 1;3(2):231–49.
64. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47–58.
65. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):15–36.
66. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, et al. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 May;37(5):685–92.
67. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008 Sep;31(9):464–8.

68. Barclay NL, Gregory AM. Quantitative genetic research on sleep: a review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. *Sleep Med Rev.* 2013 Feb;17(1):29–40.
69. Lind MJ, Aggen SH, Kirkpatrick RM, Kendler KS, Amstadter AB. A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. *Sleep.* 2015 Sep 1;38(9):1423–30.
70. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry.* 2015;23(1):1–18.
71. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1995 May;15(5 Pt 1):3526–38.
72. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
73. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(3):333–42.
74. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Aug;49(8):651–68; discussion 669-670.
75. Thase ME, Fasiczka AL, Berman SR, Simons AD, Reynolds CF. Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Feb;55(2):138–44.
76. Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ. Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Dec;47(12):1100–5.
77. Schröder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry.* 2005 Jun 27;4:13.
78. Sculthorpe LD, Douglass AB. Sleep pathologies in depression and the clinical utility of polysomnography. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2010 Jul;55(7):413–21.
79. Benca RM, Peterson MJ. Insomnia and depression. *Sleep Med.* 2008 Sep;9 Suppl 1:S3-9.
80. Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. *Sleep Med Rev.* 2009 Aug;13(4):275–85.
81. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2008 Oct 15;4(5):487–504.

82. Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia : a suitable approach? *Drugs*. 2008;68(17):2411–7.
83. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2005 Aug;17(4):237–45.
84. Jindal RD, Thase ME. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev*. 2004 Feb;8(1):19–30.
85. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214–23.
86. Morris HH, Estes ML. Traveler’s amnesia. Transient global amnesia secondary to triazolam. *JAMA*. 1987 Aug 21;258(7):945–6.
87. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):25–39.
88. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One*. 2013;8(5):e63773.
89. Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):275–81.
90. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014 Apr;15(4):385–92.
91. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological Management of Insomnia. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):44–52.
92. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008 Apr;31(4):489–95.
93. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 1;59(11):1052–60.
94. Perlis ML, Smith MT, Jungquist C, Nowakowski S, Orff H, Soeffing J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia. In: Attarian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2024 Aug 29]. p. 281–96. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-042-7_22
95. Rossman J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: An Effective and Underutilized Treatment for Insomnia. *Am J Lifestyle Med*. 2019 Aug 12;13(6):544–7.

96. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 1987 Feb;10(1):45–56.
97. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. Stimulus Control Instructions. In: Hauri PJ, editor. *Case Studies in Insomnia* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991 [cited 2024 Sep 5]. p. 19–28. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9586-8_2
98. Carney CE, Edinger JD. Identifying critical beliefs about sleep in primary insomnia. *Sleep*. 2006 Mar;29(3):342–50.
99. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther*. 2007 Mar;38(1):49–57.
100. Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):141–51.
101. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*. 1999 Aug 15;46(4):445–53.
102. Espie CA. “Stepped care”: a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep*. 2009 Dec;32(12):1549–58.
103. Espie CA, Kyle SD, Williams C, Ong JC, Douglas NJ, Hames P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep*. 2012 Jun 1;35(6):769–81.
104. Espie CA, MacMahon KMA, Kelly HL, Broomfield NM, Douglas NJ, Engleman HM, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep*. 2007 May;30(5):574–84.
105. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen PL, Brar LK, Fletcher ME, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med*. 2011 May 23;171(10):887–95.
106. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014 May;13(5):461–71.
107. Nofzinger: Frontal cerebral thermal transfer as a... - „Google“ mokslinčius [Internet]. [cited 2024 Sep 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sleep&title=Frontal+cerebral+thermal+transfer+as+a+treatment+for+insomnia:+a+dose-ranging+study&author=E+Nofzinger&author=DJ+Buysse&volume=34&publication_year=2011&pages=A0534&

108. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006 Nov 30;444(7119):610–3.
109. O’Leary OF, Cryan JF. Towards translational rodent models of depression. *Cell Tissue Res*. 2013 Oct;354(1):141–53.
110. Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Oct 1;28(40):10167–84.