

ВЛИЯНИЕ ФЛУОКСЕТИНА НА ПАРАМЕТРЫ СНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова*

Московский государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне

О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Цель. Изучить влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследование включены 98 пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом в возрасте $54,3 \pm 8,7$ лет. Всем пациентам назначали флуоксетин 20 мг/сут в течение 6 мес. Влияние на параметры сна оценивали на основании субъективных и объективных методик исследования сна. Субъективную оценку проводили при помощи специальной анкеты. Объективную оценку параметров сна проводили с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы подбородочной мускулатуры и пульсоксиметрию.

Результаты. При полисомнографическом исследовании, проведенном в конце лечения, было отмечено снижение показателя бодрствования внутри сна ($\Delta 33\%$; $p < 0,05$), что отразилось в улучшении показателя эффективности сна. Были зарегистрированы снижение индекса дыхательных расстройств ($\Delta 20\%$) и повышение уровня сатурации ($\Delta 12\%$), $p < 0,05$. Улучшилась архитектура сна: значительно снизилась представленность 2-ой стадии фазы медленного сна на 15% и значительно повысилась представленность медленноволнового дельта-сна ($\Delta 71\%$). Кроме того, увеличилась доля фазы быстрого сна ($\Delta 25\%$; $p < 0,05$) и после курса флуоксетина у больных снизился индекс массы тела на 12% ($p < 0,05$). Выраженных побочных действий препарата зарегистрировано не было.

Заключение. Назначение флуоксетина пациентам с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне оказало положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне. Это улучшило адаптивную функцию сна и способствовало уменьшению нарушений сна.

Ключевые слова: обструктивное апноэ во сне, метаболический синдром, флуоксетин.

РФК 2010;6(3):333–338

Effect of fluoxetine on sleep architecture in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome

O.V. Lyubshina, A.L. Vertkin, M.Yu. Maksimova*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To study effect of fluoxetine on sleep architecture in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome.

Material and methods. 98 patients with obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome (aged 54.3 ± 8.7 y.o.) were included into the study. All patients received fluoxetine 20 mg once daily during 6 months. Influence of fluoxetine on sleep architecture was evaluated with special questionnaire and by polysomnography, including electroencephalogram, electrooculogram, mentalis electromyogram and pulseoxymetry.

Results. Decrease in wake time after sleep onset ($\Delta 33\%$; $p < 0.05$) was found at the end of treatment. It resulted in improvement of sleep efficacy index. Decrease in respiratory sleep disorders index ($\Delta 20\%$) and rising of blood oxygen saturation ($\Delta 12\%$; $p < 0.05$) was also found. Improvement of the sleep architecture (reduction in the 2nd phase of slow wave sleep by 15%, increase in delta-sleep ($\Delta 71\%$) and rapid eye movement sleep ($\Delta 25\%$; $p < 0.05$) was also observed. Besides reduction in body mass index after fluoxetine therapy ($\Delta 12\%$; $p < 0.05$) was found. Serious adverse effects were not registered.

Conclusion. Fluoxetine use in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome shown positive effect on objective indices of sleep architecture and respiratory sleep disorders. It improved adaptive function of the sleep and contributed to reduction in sleep disorders.

Key words: obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, fluoxetine.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):333–338

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kafedrakf@mail.ru

Последние годы ознаменованы появлением ряда работ, оценивающих взаимосвязь расстройств дыхания во сне и метаболического синдрома. Ряд авторов причиной возникновения синдрома обструктивного апноэ во сне считают артериальную гипертензию, дислипидемию и ожирение [1], а не собственно инсулинорезистентность, лежащую в основе патогенеза метаболического синдрома. При этом

наибольшая роль отводится ожирению [2]. В другом исследовании, изучавшем пациентов без избыточной массы тела, была актуализирована роль артериальной гипертензии и дислипидемии [3]. Следует заметить, что схожие взаимосвязи были релевантными вне зависимости от возраста [4].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что наличие синдрома обструктивного апноэ во сне – значимый фактор риска метаболического синдрома [5-8]. Важная роль в пусковом механизме патологического каскада метаболического синдрома принадлежит постоянным эпизодам гипоксемии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление [9, 10].

Нарушения цикла бодрствование-сон, диссомния (инсомния, дневная сонливость) могут быть вторичны по от-

Сведения об авторах:

Любшина Ольга Владимировна,

к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ
Вертин Аркадий Львович,

д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Максимова Марина Юрьевна,

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней МГМСУ

ношению к соматической или психогенной патологии (тревожным и депрессивным расстройствам), но в то же время могут играть и значительную роль в патогенезе соматической болезни и метаболической дисрегуляции [11, 12]. Известно, что особые вегетативные соотношения в период сна могут служить фактором риска развития или существенно изменять картину различных заболеваний, в том числе и ассоциированных с метаболическим синдромом [13].

Наиболее сложными являются вопросы фармакологической коррекции данного состояния. Основными требованиями для таких препаратов являются метаболическая нейтральность, отсутствие отрицательного влияния на обструктивное апноэ во сне, а также хорошая переносимость пациентами.

Одним из таких препаратов может явиться антидепрессант флуоксетин. Фармакологическое действие флуоксетина основано на ингибировании обратного захвата серотонина, в результате чего происходит накопление этого трансмиттера в щели нейронального синапса. Это приводит к стойкому терапевтическому эффекту – исчезновению или выраженному уменьшению депрессивного состояния любой этиологии, а также ее “маски” [14]. Зарегистрированными показаниями для флуоксетина являются депрессия, булимический невроз, обсессивно-компульсивные расстройства, предменструальная дисфория. Однако положительные эффекты флуоксетина продемонстрированы и при метаболических расстройствах [15], и при синдроме обструктивного апноэ во сне [16, 17].

Флуоксетин прост в применении (20 мг = 1 доза в сутки), а пропуск однократной дозы не влияет на выраженность терапевтического эффекта. Кроме того, он хорошо переносится пациентами и на него нет синдрома отмены. Его можно применять при лечении больных разных возрастных групп (за исключением детского возраста), и, что особенно важно, его можно назначать больным старшей возрастной группы с нетяжелыми соматическими нарушениями.

Флуоксетин оказывает влияние на функциональную активность надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, положительно действует на нейроэндокринно-обменные расстройства, прежде всего за счет анорексигенного действия. Флуоксетин характеризуется отсутствием отрицательного влияния на функцию дыхания во время сна. Кроме того, он хорошо сочетается с антигипертензивными средствами и усиливает эффект противодиабетических препаратов [18].

Цель исследования – изучить влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом.

Материал и методы

На предварительном этапе был проведен скрининг 136 пациентов с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром устанавливался как сочетание основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин) – и 2 дополнительных факторов. К дополнительным факторам относили повышение уровня глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л; уровень АД более 135/85 мм рт.ст.; снижение ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин; повышение триглицеридов > 1,7 ммоль/л; повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) > 3,0 ммоль/л.

Критерии включения в исследование:

- метаболический синдром;
- возраст от 40 до 65 лет;
- синдром обструктивного апноэ во сне.

Критерии исключения:

- зависимость от алкоголя;
- злоупотребление психоактивными веществами;
- психическое заболевание или недееспособность;
- степень когнитивных функций, трактуемая как деменция;
- отсутствие готовности больного к сотрудничеству;
- артериальная гипертензия 3 степени (АД > 180/110 мм рт.ст.), а также вторичная артериальная гипертензия; прогрессирование артериальной гипертензии в течение последнего месяца;
- нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 3 месяцев до исследования; сердечная недостаточность II-IV фазы (согласно критериям NYHA); стеноз аорты, билатеральный стеноз почечных артерий; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV функционального класса; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; расстройство периферического кровообращения (I-IV фаза по Fontaine);
- выраженные неврологические нарушения;
- гипотиреоз; акромегалия; аномалии развития лицевого скелета.

Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом МГМСУ. Все пациенты, участвующие в исследовании, были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие.

У всех больных оценивались данные анамнеза, неврологический, соматический и психо-вегетативный статусы, а также выполнялись электрокардиография, офтальмоскопия, клинический и биохимический анализы крови и мочи.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Наличие расстройств дыхания во сне (индекс апноэ > 10/час) устанавливалось на основании изучения субъективных и объективных характеристик сна.

1. Субъективная оценка качества сна

Для исследования частоты и выраженности диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанная в Социологическом центре МЗ РФ [19]. В этой анкете больным предлагается оценить следующие параметры сна:

- 1) длительность засыпания;
- 2) длительность сна;
- 3) количество пробуждений;
- 4) качество сна;
- 5) количество сновидений;
- 6) качество утреннего пробуждения.

Оценка проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого из параметров, где минимальные значения соответствовали грубым проявлениям. После заполнения анкеты подсчитывался суммарный балл анкеты. Значения суммарного балла <18 свидетельствовали о субъективно плохом качестве сна; >22 – о хорошем качестве сна; в пределах 18-22 баллов – о пограничном качестве сна.

2. Объективная оценка параметров сна и событий во сне

Объективная оценка параметров сна проводилась с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы в центральных и затылочных отведениях в соответствии с международной системой 10×20 (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы подбородочной мускулатуры (ЭМГ). Идентификация фаз и стадий сна осуществлялись согласно международной классификации по атласу A. Rechtschaffen, A. Kales. Исследование проводилось в условиях, максимально приближенных к условиям обычного ночного сна пациента. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи.

Определялись: общая длительность сна (время от момента засыпания – наступления первой стадии сна – до полного утреннего пробуждения с вычетом времени бодрствования, если оно отмечалось в течение ночи); количество циклов сна (завершенным циклом считался отрезок сна, который начинался медленным сном и заканчивался быстрым сном, даже если какие-либо стадии фазы медленного сна отсутствовали в этом отрезке); латентный период сна – время, прошедшее с момента начала полиграфической записи (выключения света в помещении) до наступления первой стадии сна; длительность стадий и фаз сна (в мин) и их представленность по отношению к общей длительности сна в %; для получения целостной картины нарушений сна использовался международный индекс эффективности сна, который вычислялся по формуле: индекс эффективности сна = (время нахождения в постели /общее время сна) × 100%.

Для оценки событий во сне дополнительно к стандартным параметрам, идентифицирующим стадии сна, оценивались показатели, характеризующие дыхательную и сер-

дечную функцию: электрокардиограмма; сатурация крови кислородом (при пульсоксиметрии); показатель двигательной активности во сне (движения конечностей билатерально с m. anterior tibialis); ороназальный поток воздуха; дыхательные движения грудной стенки; дыхательные движения брюшной стенки; показатель выраженности храпа.

Критерием апноэ является уменьшение дыхательного потока ниже 20% от исходного уровня или его полное отсутствие длительностью 10 сек и более. Гипопноэ характеризуется уменьшением дыхательного потока более чем на 50%, но не ниже 20% от исходного уровня, длительностью более 10 секунд.

После скрининга в исследование включены 98 пациентов, удовлетворяющие критериям включения, средний возраст которых составил 54,3±8,7 лет.

Всем пациентам назначался флуоксетин (Прозак, Eli Lilly) в суточной дозе 20 мг, применяемой однократно утром в течение 6 месяцев. Препарат предоставлялся пациентам бесплатно на весь курс терапии. Выбор данного антидепрессивного препарата для исследования был обусловлен особенностями его фармакодинамики, описанными ранее, а также отсутствием отрицательного влияния на функцию дыхания во время сна и взаимодействия с антигипертензивными средствами.

Длительность исследования составила 6 месяцев. В конце каждого месяца исследования больные приглашались на общеклинический осмотр, включающий оценку субъективных характеристик сна, мониторинг нежелательных эффектов терапии. Исходно и в конце исследования оценивалось качество сна с помощью объективных и субъективных методик.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и среднеквадратичными отклонениями (SD); не имевшие нормального распределения – медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3).

Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона. Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0.05$.

Результаты

У всех пациентов на основании изучения субъективных и объективных характеристик сна констатированы выраженные расстройства дыхания во сне (индекс апноэ > 10/час).

Среди изучаемых пациентов было 76 (77,6%) больных

Таблица 1. Клинические показатели у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне на фоне лечения флуоксетином (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Тревожность (балл)	6,2±1,7	5,4±1,2
Депрессия (балл)	6,4±2,1	6,8±2,3
Вегетативная дистония (балл)	29,6±3,1	27,2±3,9
САД (мм рт.ст.)	175±21	144±23*
ДАД (мм рт.ст.)	108±11	86±13*
Индекс массы тела (кг/м ²)	35,8±2,6	31,4±2,1*

* p < 0,05

Таблица 2. Показатели сна больных на фоне лечения флуоксетином (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Индекс эффективности сна (%)	92,0±4,9	95,0±3,2
Латентный период 1 стадии (мин)	4,3±0,4	4,4±0,7
Бодрствование внутри сна (%)	7,3±0,6	4,9±3,4*
1 стадия сна (%)	8,6±2,1	8,2±3,8
2 стадия сна (%)	75,7±11,4	64,8±8,9*
Дельта-сон 3-я и 4-я стадии (%)	4,9±3,1	8,4±2,2*
Фаза быстрого сна (%)	9,7±2,8	12,2±4,9*
Индекс апноэ (апноэ/час)	25,1±3,8	19,4±3,1*
Сатурация кислородом (%)	74,5±3,9	83,7±4,2

* p < 0,05

с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени, остальные 22 (22,4%) – с АГ 1 степени. У 64 пациентов артериальное давление (АД) не контролировалось должным образом, из них 29 не принимали ранее, а 21 – изредка принимали антигипертензивные средства. 14 больных лечились регулярно, однако целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) не был достигнут.

В ходе исследования всем больным проводилась антигипертензивная терапия (препараты подбирались, а дозы титровались в течение первых 60 дней исследования). У большинства больных (87,8%) было достигнуто целевое значение артериального давления. Однако у ряда (12,2%) больных целевое АД не достигнуто, что и отразилось на среднем значении САД и ДАД в конце исследования (табл. 1). При этом следует констатировать статистически значимое снижение уровня как САД, так и ДАД.

У 56 (57,1%) пациентов было констатировано нарушение липидного обмена. Так, уровень общего холестерина в группе (n=98) составил 6,6±1,3 ммоль/л, триглицериды – 2,2±0,7 ммоль/л, ЛПВП – 0,6±0,2 ммоль/л, ЛПНП – 4,3±1,1 ммоль/л. У 48 (48,9%) была выявлена гипергликемия. Средний уровень гликемии (n=98) составил 6,8±1,4 ммоль/л. Среднее значение окружности талии в группе было у мужчин – 108,3±5,1, у женщин – 96,9±5,8 см.

В ходе исследования у всех больных было отмечено сни-

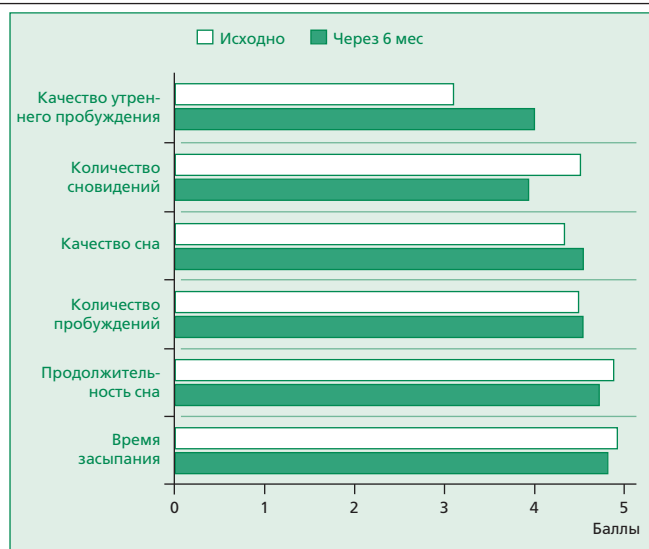


Рисунок 1. Субъективная оценка сна на фоне терапии флуоксетином

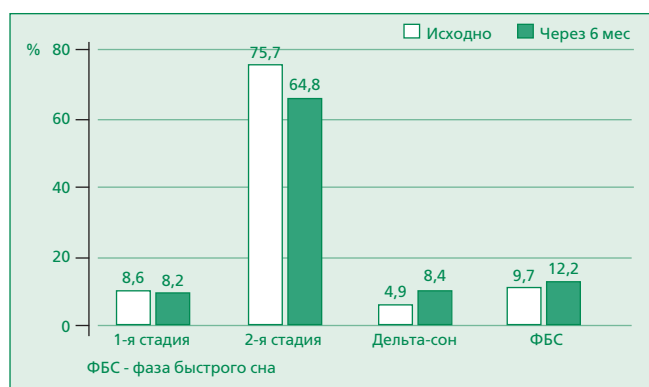


Рисунок 2. Архитектура сна на фоне терапии флуоксетином

жение ИМТ, в среднем по группе ИМТ снизился на 12%, p<0,05.

После лечения флуоксетином регрессировали постсомнические расстройства, которые были представлены жалобами на «неосвежающий» сон, отсутствие бодрости, увеличение времени включения в активную деятельность после сна, чувство разбитости, «сонного опьянения» после сна, утренние головные боли. Данные улучшения субъективного состояния отразились в достоверном улучшении балла качества утреннего пробуждения (на 24%) с 3,3±1,3 баллов до лечения до 4,1±0,8 баллов по данным анкеты качества сна, p<0,05 (рис. 1).

При полисомнографическом исследовании, проведенном после лечения флуоксетином, было отмечено снижение показателя бодрствования внутри сна (на 33%; p<0,05), что отразилось в улучшении показателя эффективности сна (табл. 2). После лечения флуоксетином у больных было зарегистрировано статистически значимое снижение индекса дыхательных расстройств (на 20%) и повышение уровня насыщения крови кислородом во время сна (на 12%; p<0,05).

Кроме того, у пациентов улучшилась архитектура сна: статистически значимо снизилась представленность 2-ой стадии фазы медленного сна (на 15%), и значительно повысилась процентная представленность медленноволнового дельта-сна (на 71%), увеличилась представленность фазы быстрого сна (на 25%; $p < 0,05$).

Следует отметить, что изменение фазы быстрого сна в сторону нормализации (увеличение) после лечения флуоксетином характеризовало улучшение адаптивной стресс-лимитирующей функции сна (рис. 2).

При применении флуоксетина выраженных побочных действий препарата и влияния его на проявления основного заболевания зарегистрировано не было. Следует отметить возникновение головной боли (по типу головной боли напряжения) у 2 пациентов, повышение тревожности в первые 14 дней приема у 4 человек, повышение потливости — у 1 человека, учащение мочеиспускания — у 1 человека. Данные расстройства не носили выраженного характера и полностью регрессировали в течение 14 дней.

У ряда больных были пропуски приема препаратов по объективным причинам. В среднем в течение 6 месяцев количество пропусков на одного человека составило $4,7 \pm 3,2$ дня, что не отразилось на эффективности терапии.

Обсуждение

В литературе нами не найдено аналогичных работ, посвященных данной проблеме. Антидепрессивная эффективность флуоксетина доказана в ряде исследований [20,21]. Принципиальным отличием нашего исследования является изучение влияния флуоксетина на характеристики сна, а также его безопасности у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне.

Следует обратить внимание, что на фоне терапии флуоксетином в группе снизился ИМТ на 12%. Одной из причин этого может быть увеличение воздействия серотонина на функциональную активность лимбико-ретикулярного комплекса, приводящее к нормализации пищевого поведения, уменьшению нейроэндокринно-обменных расстройств и, как следствие, — снижению массы тела. Ожирение является наиболее существенным фактором расстройств дыхания во сне, ночные остановки дыхания приводят к нарушению выработки соматотропного гормона в глубоких стадиях медленного сна. Недостаток соматотропного гормона, в свою очередь, способствует формированию абдоминального ожирения, и как результат — формированию «порочного круга»: ожирение → апноэ во сне → ожирение. По результатам данного исследования, можно предположить, что флуоксетин является препаратом, разрывающим этот «порочный круг». Доказательства эффективности флуоксетина в отношении избыточной массы тела также представлены в

Кокрановском обзоре S.L. Norris et al. [22] у больных сахарным диабетом 2 типа.

Нами установлено, что на фоне 6-месячного приема флуоксетина отмечено существенное положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне. Это способствовало улучшению адаптивной функции сна и течения метаболического синдрома, а также снижению ИМТ больных. Данные изменения отражали увеличение представленности глубоких стадий фазы медленного сна, что являлось показателем улучшения качества сна, улучшением его адаптивной восстановительно-метаболической функции, что выразилось в регрессе постсомнических расстройств (низком качестве утреннего пробуждения, дневной сонливости). Эти позитивные сдвиги, вероятнее всего, обусловлены регулирующим действием серотонина на фазы и стадии сна: облегчение наступления и поддержание медленноволнового сна [22].

На фоне терапии флуоксетином уменьшилось количество эпизодов апноэ во сне, повысилась сатурация крови кислородом, что является фактором, снижающим риск сосудистых катастроф во сне. Изменения архитектуры сна характеризовались увеличением представленности глубоких стадий и снижением представленности поверхностных стадий фазы медленного сна, увеличением представленности фазы быстрого сна, что приводило к оптимизации метаболических процессов и повышению адаптивной функции сна. Субъективно пациенты отмечали регресс постсомнических расстройств: уменьшение дневной сонливости и повышение качества утреннего пробуждения. Терапия флуоксетином хорошо переносилась пациентами, не влияла отрицательно на течение метаболического синдрома, побочные действия возникали редко и не носили серьезного характера. Отрицательного действия препарата на артериальное давление отмечено не было.

Данный положительный эффект флуоксетина на качество сна и расстройства дыхания во сне, наиболее вероятно, был обусловлен особенностями действия серотонина, разрывающего порочный круг «ожирение → апноэ во сне → ожирение», что могло привести к снижению веса и регрессу расстройств дыхания во сне.

Заключение

Назначение селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина пациентам с метаболическим синдромом и расстройствами дыхания во сне (синдром обструктивного апноэ) приводило к регрессу постсомнических расстройств. Объективно снизилась выраженность расстройств дыхания во сне и улучшились показатели архитектуры сна. При этом терапия флуоксетином хорошо переносилась пациентами и не оказывала отрицательного влияния на течение основного заболевания.

Литература

1. Gruber A., Horwood F., Sithole J. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with metabolic syndrome but not the insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22.
2. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(2):190-5.
3. Kono M., Tatsumi K., Saibara T. et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131(5):1387-92.
4. Redline S., Storfer-Isser A., Rosen C.L. et al. Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4):401-8.
5. McNicholas W.T., Bonsignore M.R.; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156-78.
6. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3):211-24.
7. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
8. Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M., Day R.M. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40(10):1683-92.
9. Gozal D., Kheirandish L. Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end organ morbidity. *Sleep Med Rev* 2006;10(2):83-96.
10. Foster G.E., Poulin M.J., Hanly P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnea. *Exp Physiol* 2007;92(1):51-65.
11. Gislason T., Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221(5):475-81.
12. Akerstedt T., Nilsson P.M. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254(1):6-12.
13. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М: Эйдос Медиа; 2002.
14. Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E 3rd, Winters M.E. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34(9):497-502.
15. Goldstein D.J., Rampey A.H. Jr., Enas G.G. et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(3):129-35.
16. Prasad B., Radulovacki M., Olopade C.S. et al. Single-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1257.
17. Hanzel D.A., Proia N.G., Hudgel D.W. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100(2):416-21.
18. Kasper S., Hesselmann B., Wein W. Maintenance therapy with 20 mg fluoxetine. Results of an administration study of 1737 depressed patients (in German). *Wien Klin Wochenschr* 1997;109(6):197-201.
19. Левин Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы. М.: Медпрактика; 2005.
20. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):417-24.
21. Newhouse P.A., Krishnan K.R., Doraiswamy P.M. et al. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):559-68.
22. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004096.

Поступила 10.02.2010
Принята в печать 09.03.2010