

Герасимчук М.Ю.

Кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.9

Хронобиологический подход к терапии депрессии

В современном мире рассогласование между биологическими и социальными ритмами на фоне существующей генетической предрасположенности повышает риск возникновения и хронизации депрессии. Для решения этой проблемы используются разные подходы, в том числе и хронобиологический.

Цель исследования — изучение взаимосвязи хронобиологических особенностей и психофармакотерапии у пациентов с депрессией.

Пациенты и методы. Обследовано 80 больных с депрессией, среди которых преобладали женщины (68,7%). Возраст больных составил 18–75 лет ($47,6 \pm 15,6$ года). Хронотип больных был установлен на основании опросника для определения типа суточного ритма (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ). Динамика состояния оценивалась клинически и по психометрическим показателям.

Результаты. Нарушения сна были наиболее выражены при рекуррентном расстройстве — $4,1 \pm 1,1$ балла (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS, пункт 4). Инвертированный характер суточных колебаний чаще наблюдался у больных с первым депрессивным эпизодом ($p < 0,05$). На основании данных MEQ были выделены три группы пациентов: с утренним (5%), промежуточным (65%) и вечерним (30%) хронотипами. При этом последний хронотип отчетливо ассоциировался с семейной отягощенностью, более ранним возникновением депрессии, большим числом перенесенных эпизодов, более высокой средней продолжительностью эпизода в анамнезе, более молодым возрастом и тяжелым состоянием на момент обращения, требовал назначения дополнительной психофармакотерапии. При вечернем хронотипе эффективнее оказалось назначение антидепрессантов утром, при утреннем/промежуточном хронотипе — вечером.

Заключение. У больных с исходно разными хронотипами выявлены различия в преморбиде, дебюте и течении заболевания. Учет хронотипа может быть рассмотрен как один из подходов к оптимизации психофармакотерапии.

Ключевые слова: депрессия; опросник MEQ; сон; хронотип; психофармакотерапия.

Контакты: Мария Юрьевна Герасимчук; mygerasimchuk@gmail.com

Для ссылки: Герасимчук М.Ю. Хронобиологический подход к терапии депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):31–35.

A chronobiological approach to therapy for depression

Gerasimchuk M. Yu.

*Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021*

In the modern world, the discrepancy between biological and social rhythms in the presence of the existing genetic predisposition increases a risk for the occurrence and chronicity of depression. To solve this problem, various approaches, including a chronobiological one, are applied.

Objective: *to explore the relationship between chronobiological characteristics and psychopharmacotherapy in patients with depression.*

Patients and methods *Eighty patients with depression, among whom women (68.7%) predominated, were examined. The age of the patients was 18–75 years (47.6 ± 15.6 years). Their chronotype was identified using the Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ) to determine the type of circadian rhythm. Changes in the patients' status were clinically assessed utilizing the psychometric indicators.*

Results. *Sleep disorders were most pronounced in recurrent depression (4.1 ± 1.1 scores) (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS, item 4). The inverted pattern of daily variations was more frequently observed in patients with a first depressive episode ($p < 0.05$). According to MEQ scores, the investigators identified three groups of patients with morning (5%), intermediate (65%), and evening (30%) chronotypes. At the same time, the latter chronotype was clearly associated with the positive family history of affective disorders, earlier onset of depression, a larger number of experienced episodes, a higher average duration of an episode in the history, younger age, and severe condition when visiting a physician's office required additional psychopharmacotherapy. It was more effective to use antidepressants in the morning, if the patient had an evening chronotype, and in the evening, if he/she had a morning/intermediate chronotype.*

Conclusion. *The patients with initially different chronotypes showed differences in the premorbid, onset, and course of the disease. The account of a chronotype can be considered as one of the approaches to optimize psychopharmacotherapy.*

Keywords: *depression; MEQ; sleep; chronotype; psychopharmacotherapy.*

Contact: *Maria Yurevna Gerasimchuk; mygerasimchuk@gmail.com*

For reference: *Gerasimchuk M Yu. A chronobiological approach to therapy for depression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):31–35.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-31-35>

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли депрессивных расстройств в общей структуре психических заболеваний. По прогнозам ВОЗ и Национального института психического здоровья США (Depression Guideline Panel), к 2020 г. депрессия выйдет на 2-е место по числу лет нетрудоспособности, а к 2030 г. — на 1-е место по распространенности в мире [1]. При депрессии повышается риск развития инсульта, инфаркта миокарда и осложнений сахарного диабета, вероятность инвалидизации увеличивается в 1,78 раза, смерти — в 1,8 раза [2–4].

Рекуррентность и хронизация депрессии со снижением порога стресса и повышением спонтанной дезрегуляции (kindling hypothesis) ухудшают перспективы терапии [5, 6]. В современном мире уязвимость организма к возникновению нового приступа сопряжена с воздействием экзогенных факторов, в том числе рассогласования между биологическими предпочтениями индивида по времени активности (хронотип) и реально существующими социальными ритмами (изменение режима сна-бодрствования).

Актуальность данной проблемы возрастает в связи с глубинными связями между различными системами организма: доказано, что инверсия гормона эпифиза мелатонина, регулятора суточных ритмов, влияет на пространственную память [7]. Мелатонергическая система может быть вовлечена в патогенез головокружения (matutinal vertigo), синдрома «выгорания» (burnout) и других клинических феноменов [8]. Таким образом, все ритмы организма синхронизированы между собой, что указывает на комплексность и междисциплинарность этой проблемы [9, 10]. Однако проводимые исследования ограничиваются лишь констатацией выявляемых нарушений.

Широкое применение антидепрессантов в рутинной клинической практике обуславливает необходимость создания новых диагностических подходов и терапевтических стратегий: хронобиология исследует изменения колебательных процессов как при заболеваниях (хронопатология), так и на фоне действия лекарственных веществ (хронофармакология) [11].

Цель настоящей работы — изучение взаимосвязи хронобиологических особенностей и психофармакотерапии у пациентов с депрессией.

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с депрессией (F31.3–31.5; F32; F33 по МКБ-10) в возрасте 18–75 лет (47,6±15,6 года), преимущественно женщины (68,7%). Исследование выполнялось в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова (университетской клинической больнице № 3).

В исследование включали больных, давших письменное информированное согласие на участие в нем. Основными критериями исключения были: беременность, кормление грудью; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии; депрессивное состояние в рамках шизофрении, органического поражения ЦНС, болезней зависимости от психоактивных веществ (алкоголизм, наркомания).

При поступлении для каждого больного заполнялась специально разработанная формализованная карта исследования (демографические данные и данные анамнеза, эффективность проводившейся ранее психофармакотерапии); состояние оценивалось до начала и при проведении психофармакотерапии еженедельно клинически и с применением стандартизированных психометрических шкал.

Оценку депрессии и тревоги осуществляли с использованием широко применяемых в клинической практике шкал MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; от 16 баллов и выше) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale; от 11 баллов и выше, что соответствует клинически выраженным тревоге и депрессии).

Для определения клинического впечатления об эффективности и переносимости лечения применяли шкалу CGI (Clinical Global Impression Scale), которая позволяет оценить наличие и выраженность терапевтического эффекта (минимальный, умеренный, выраженный) и побочных явлений (незначительные, значительные, превышающие терапевтический эффект). Для исключения пациентов с деменцией использовали шкалу оценки когнитивных функций MMSE (Mini-mental State Examination). При поступлении пациентов показатели шкалы MMSE составляли 27,5±2,9 балла [24; 30], что указывало на отсутствие деменции.

Наиболее распространенным является установление хронотипа на основании опросника для определения типа суточного ритма MEQ-SA (Morningness-Eveningness Questionnaire, Self-Assessment Version; адаптированная версия Путилова, 2008) [12]. Принято деление лиц на три категории: с утренним (morningness, M-type), промежуточным (intermediate; neither, N-type) и вечерним (eveningness, E-type) хронотипами [11, 13]. Опросник MEQ-SA содержит 19 вопросов, суммарный балл составляет от 16 до 86, большее значение говорит о тенденции к утреннему предпочтению.

В настоящем исследовании больные получали в стандартных терапевтических дозах антидепрессанты различных классов: амитриптилин, агомелатин, анафранил, венлафаксин, имипрамин, миансерин, мirtазапин, дулоксетин, пароксетин, пипофезин, флувоксамин, эсциталопрам. При недостаточной эффективности назначали комплексную терапию, включая нейролептики (хлорпротиксен, тиоридазин, клозапин, кветиапин, рисперидон, галоперидол, перфеназин, сульпирид, тиоридазин, левомепромазин, трифлуоперазин); стабилизаторы настроения — нормотирики (вальпроаты, карбамазепин, лития карбонат), анксиолитики (алпразолам, феназепам, тофизолам, гидроксизин, диазепам).

Проведено сравнение текущей терапии с TAU-терапией (therapy as usual) в период предыдущих депрессивных эпизодов по данным медицинской документации.

Длительность наблюдения после начала психофармакотерапии составляла не менее 8 нед. Динамику состояния оценивали клинически и по психометрическим показателям, включая число респондеров (больные со снижением исходного суммарного числа баллов MADRS >50%) и число больных с ремиссией (суммарный балл MADRS <12).

Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica 13. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных; число, доля и распределение для качественных переменных).

Результаты и обсуждение. Нарушения сна по шкале MADRS (пункт 4, от 0 до 6 баллов) были наиболее выражены при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) — 4,1±1,1 балла: первичный депрессивный эпизод (ПДЭ) —

3,3±1,6 балла; биполярное аффективное расстройство (БАР), эпизод депрессии – 3,6±1,01 балла соответственно, что свидетельствует о высокой частоте аномальной ритмичности при повторных эпизодах ($p=0,09$ при сравнении групп ПДЭ и РДР; $p=0,23$ в целом при сравнении всех групп).

У большинства больных с РДР и БАР наблюдалось утреннее ухудшение настроения (в 81,8 и 66,7% случаев соответственно). Инвертированный характер суточных колебаний был характерен для больных с ПДЭ ($p=0,00004$ при сравнении групп РДР и ПДЭ; $p=0,044$ при сравнении групп БАР и ПДЭ). Таким образом, патологический ритм отражал обострение восприятия основных проявлений гипотимии.

На основании данных опросника MEQ-SA были выделены три группы больных: с утренним (5%), промежуточным (65%) и вечерним (30%) хронотипами (рис. 1). В ходе исследования установлены гендерные различия: преобладание в группе утреннего хронотипа лиц женского пола.

Вечерний хронотип был отчетливо ассоциирован с наличием семейной отягощенности. По сравнению с больными с утренним/промежуточным хронотипами у пациентов с вечерним хронотипом отмечены более раннее начало заболевания ($30,67\pm 13,08$ и $38,97\pm 14,77$ года), более молодой возраст на момент настоящего обращения ($41,43\pm 15,85$ и $49,6\pm 15,79$ года), а также большее число перенесенных эпизодов и более высокая средняя продолжительность эпизода в анамнезе.

Проанализирована психофармакотерапия, которую получали больные. Каждый больной принимал одновременно от 1 до 4 препаратов. При вечернем хронотипе чаще требовалось назначение 2 и более дополнительных препаратов: ноотропов (холина альфосцерат), нормотимиков, снотворных (диазепам + циклобарбитал, зопиклон, золпидем). Проведена оценка динамики состояния больных по средним значениям баллов MADRS (рис. 2).

Исходно тяжесть депрессии в группе с вечерним хронотипом была несколько выше ($30,25\pm 4,03$ и $28,44\pm 3,49$ балла). Отмечалось более быстрое снижение баллов MADRS в этой группе, при дальнейшем наблюдении различия нивелировались, и купирование симптомов происходило в сопоставимом темпе (59,3 и 61,7%). Число респондеров (доля больных на 8-й неделе, у которых исходные показатели по MADRS уменьшились более чем наполовину) было практически одинаковым (74,6 и 70,3%).

При вечернем хронотипе более эффективным оказалось назначение антидепрессантов утром, при утреннем/промежуточном хронотипах – вечером (рис. 3).

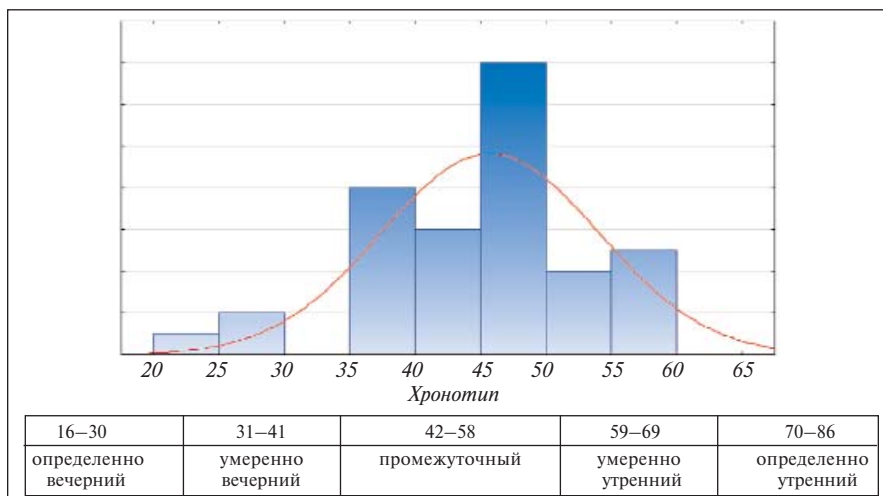


Рис. 1. Распределение баллов MEQ-SA у пациентов с депрессией

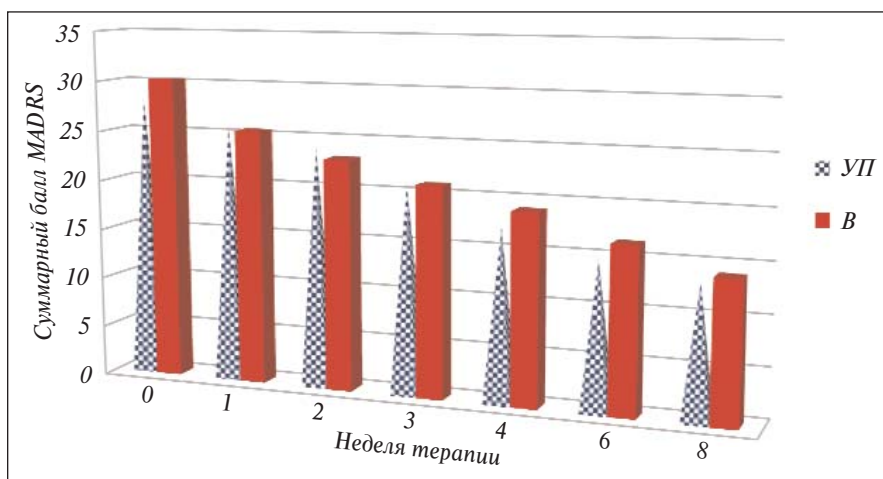


Рис. 2. Динамика тяжести депрессии при психофармакотерапии у больных с утренним/промежуточным (УП) и вечерним (В) хронотипами

В группе с утренним/промежуточным хронотипами более эффективным было назначение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина, в группе с вечерним хронотипом – СИОЗС флувоксамина и селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) дулоксетина. Трициклический антидепрессант (ТЦА) amitриптилин, блокатор пресинаптических α_2 -адренергических и 5-НТ-рецепторов мirtазапин были эффективны в обеих группах.

В настоящем исследовании продемонстрировано нарастание ритмологических нарушений в динамике заболевания: так, выраженные нарушения сна преобладали в группе с рекуррентным течением депрессии. Во многом это связано с тем, что десинхроноз выступал одновременно и как причина, и как следствие аффективного расстройства: с одной стороны, психосоциальные факторы, оказывая влияние на супрахиазматические ядра переднего гипоталамуса, вызывали нарушение ритма, и стойкая инсомния являлась одним из наиболее значимых предикторов развития депрессии [14]. С другой стороны, в нашей выборке подавляющее большинство составили больные с повторным эпизодом

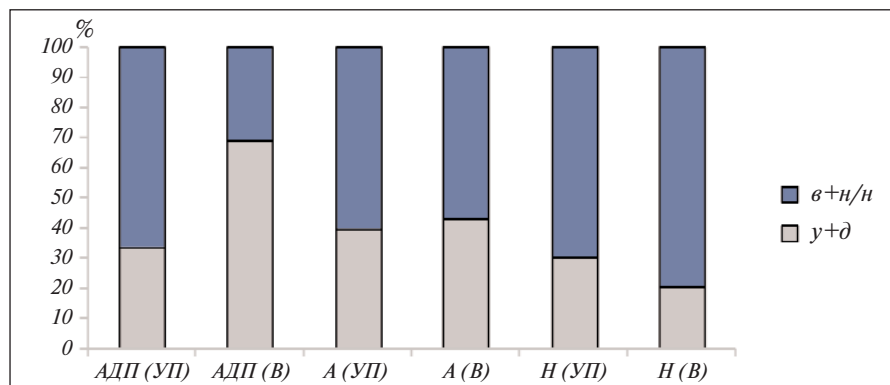


Рис. 3. Распределение психофармакологических препаратов в зависимости от времени приема. * — достоверные различия между группами ($p=0,007$). АДП — антидепрессанты, А — антипсихотики, Н — нормотимики. УП — больные с утренним/промежуточным хронотипами, В — больные с вечерним хронотипом; у — прием препарата утром (10.00), д — прием препарата днем (14.00), в + н/н — прием препарата вечером (19.00) и перед сном (22.00)

(66%). По мере течения заболевания формируется своеобразный «порочный круг»: нарастание тяжести и увеличение продолжительности фаз потенцирует дальнейшее рассогласование ритмов (цикл сон-бодрствование, суточные колебания настроения), что рассматривается уже как классические симптомы заболевания.

У наших пациентов инвертированный характер суточных колебаний с наибольшей выраженностью феноменов во второй половине дня у лиц с ПДЭ ($p<0,05$) предположительно был связан с манифестацией после экзогенной провокации и развитием реактивных по структуре депрессий, полиморфной клинической картины.

Результаты настоящего исследования (30%), как и данные зарубежных коллег, свидетельствуют о значительном возрастании при депрессии доли лиц с преимущественной активностью во второй половине дня по сравнению с популяцией в целом (1,4–10,4%) [15–17]. Превалирование в

группе с утренним хронотипом лиц женского пола, старшего возраста (утренний хронотип — $55,33\pm 14,16$ года; промежуточный — $49,25\pm 16,32$ года; вечерний — $42,73\pm 15,79$ года; $p=0,0541$, критерий Краскела–Уоллиса) объясняется как изменением суточного предпочтения, социальных потребностей на протяжении жизни, так и, независимо от возраста, сознательным выбором женщины быть более деятельной в первой половине дня (conscientiousness) [18].

Существенными представляются различия в течении заболевания при разных хронотипах. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости дополнительного назначения препаратов (ноотропы, нормотимики, снотворные) у лиц с вечерним предпочтением, а установленная более вы-

раженная тяжесть депрессии исходно при поступлении согласуется с данными недавно опубликованного метаанализа [11].

Наше исследование подтверждает факт ресинхронизирующего влияния антидепрессантов различных классов с практических позиций. Эквивалентная эффективность психофармакотерапии спустя 8 нед (74,6; 70,3%; $p>0,05$), достигнутая за счет дифференцированного назначения препаратов, отражает важность учета индивидуальных особенностей больных.

Заключение. Хронобиологические нарушения занимают важное место при депрессии. У больных с исходно разными хронотипами выявлены различия в преморбиде, дебюте и течении заболевания. Предпочтительно назначение препаратов в зависимости от хронотипа. Учет хронотипа позволяет по-новому посмотреть на взаимосвязь этиопатогенеза, клинико-динамических и терапевтических аспектов аффективной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal correlates of depression. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(24):4825–48. doi: 10.1007/s00018-015-2044-6. Epub 2015 Nov 5.
2. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428
3. Czeh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Jan 4;64:293–310. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.04.004. Epub 2015 Apr 17.
4. Wedegaertner F, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, et al. Depression — and anxiety-related sick leave and the risk of permanent disability and mortality in the working population in Germany: a cohort study. *BMC Public Health.* 2013 Feb 17;13:145. doi: 10.1186/1471-2458-13-145.
5. Shapero BG, Weiss RB, Burke TA, et al. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Effects of Early Adversity. *Behav Ther.* 2017 May; 48(3):322–34. doi: 10.1016/j.beth.2016.12.003. Epub 2016 Dec 26.
6. Тиганов АС, редактор. Психиатрия: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2012. С. 638–677. [Tiganov AS, editor. *Psikhiatriya: rukovodstvo dlya vrachei* [Psychiatry: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2012. P. 638–77.]
7. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010;2(2):49–54. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Differential diagnosis and treatment of vestibular vertigo. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(2):49–54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-84
8. Kohyama J. Neurochemical and Neuropharmacological Aspects of Circadian Disruptions: An Introduction to Asynchronization. *Curr Neuropharmacol.* 2011 Jun;9(2): 330–41. doi: 10.2174/157015911795596522.
9. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2017 May 19. pii: S0016-6480(17)30172-7. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.05.013. [Epub ahead of print].
10. Герасимчук МЮ. Персонализированная и трансляционная психиатрия. *Медицина и высокие технологии.* 2017;(1):25–7. [Gerasimchuk MYu. Personalized and transla-

tional psychiatry. *Meditsina i vysokie tekhnologii*. 2017;(1):25-7. (In Russ.).

11. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Apr 26; 218:93-104. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.021. Epub 2017 Apr 26.

12. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.

13. Герасимчук МЮ. Депрессия: перспективы дифференцированной психофармакотерапии. Архив внутренней медицины. 2016;6(4):8-13. [Gerasimchuk MYu.

Depression: perspectives of differentiated psychopharmacotherapy. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016;6(4):8-13. (In Russ.).

doi:10.20514/2226-6704-2016-6-4-8-13

14. Pigeon WR, Bishop TM, Krueger KM.

Insomnia as a Precipitating Factor in New Onset Mental Illness: a Systematic Review of Recent Findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug; 19(8):44. doi: 10.1007/s11920-017-0802-x.

15. von Schantz M, Taporoski TP, Horimoto AR, et al. Distribution and heritability of diurnal preference (chronotype) in a rural Brazilian family-based cohort, the Baependi study. *Sci Rep*. 2015 Mar 18;5: 9214. doi: 10.1038/srep09214.

16. Furusawa M, Okubo Y, Kuroda R, et al. Relationship between morningness-eveningness typology and cumulative fatigue or depression among Japanese male workers. *Ind Health*. 2015; 53(4):361-7. doi: 10.2486/indhealth.2013-0068. Epub 2015 Jun 6.

17. Bielen J, Melada A, Markeli? I. Depression and circadian typology. *Psychiatr Danub*. 2015 Jun;27(2):190-2.

18. Rahafar A, Castellana I, Randler C, Antunez JM. Conscientiousness but not agreeableness mediates females' tendency toward being a morning person. *Scand J Psychol*. 2017 Jun; 58(3):249-253. doi: 10.1111/sjop.12362.

Поступила 9.07.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.