

Индивидуальный хронотип больного как предиктор эффективности психофармакотерапии

Герасимчук М.Ю.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Резюме. Проведено исследование больных с депрессией ($n=100$, F.31-33; средний возраст 48 ± 16 лет). Для выявления предикторов эффективности психофармакотерапии оценивались клинические и хронобиологические показатели. К положительным предикторам относились: утренний хронотип, продолжительность заболевания до 1 года, низкая тяжесть депрессии, тревожный синдром. Отрицательными являлись: вечерний хронотип, продолжительность заболевания более 10 лет, ипохондрический синдром, высокая тяжесть депрессии. Вечерний тип был ассоциирован с наследственной отягощенностью по аффективным заболеваниям, ранним началом заболевания, более тяжелым его течением, назначением антидепрессантов в первой половине дня (доля респондеров выше при терапии ТЦА, СИОЗС); утренний — с назначением антидепрессантов во второй половине дня, а также с женским полом ($p<0,05$).

Ключевые слова: депрессия, хронотип, антидепрессант

Individual chronotype as a predictor of treatment effectiveness

Gerasimchuk M.Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. A study was conducted on depressive patients ($n = 100$, F.31-33, mean age 48 ± 16 yrs) to identify factors for improve treatment effectiveness, clinical and chronobiological

characteristics were evaluated. Positive predictors included morningness, disease duration less than 1 year, low severity of depression, symptoms of anxiety while eveningness, disease duration more than 10 years, symptoms of hypochondria, high severity of depression were assessed as negative. Eveningness was associated with family history of mood disorders, early onset, severe disease, prescription of antidepressants in the morning (the proportion of responders was higher among TCAs and SSRIs groups); morningness with preponderance of women — in the evening.

Key words: depression, chronotype (morningness-eveningness), antidepressant

Депрессия рассматривается как «сложный биологический феномен», при этом нарушение ритмичности может быть как причиной, так и следствием аффективного расстройства [8, 11]. Понятие «хронотип» введено для описания устойчивой индивидуальной периодизации психофизиологического состояния человека [1]. Суточный ритм активности с поздними подъемами (около 10.00-11.30) и отходом ко сну (около 2.00-3.00) — вечерний хронотип (eveningness, owls) чаще, чем противоположный ему по основным характеристикам утренний (morningness, larks), ассоциирован с низкой успеваемостью в учебе [20], нарушениями сна [13], злоупотреблением психоактивными веществами [12], нехимическими зависимостями [18], высокой частотой психических заболеваний.

У лиц с вечерним хронотипом необходимость следовать несвойственному им графику работы приводит к утомлению, дестабилизации организационной деятельности (внешние факторы, по Бойко В. В.), повышая риск выгорания (burnout) [3, 15]. Большинство работ по изучению хронотипа рассматривают его как доманифестные состояния на неклинических выборках, изучение же роли индивидуальных ритмов у больных позволило бы использовать знания об этиопатогенезе и динамике аффективной патологии и тем са-

мым — повысить эффективность психофармакотерапии [2, 4-6, 14].

Цель: установление предикторов эффективности психофармакотерапии депрессии у лиц с разными хронотипами.

Материалы и методы

Были обследованы 100 человек (18-77 лет, средний возраст 48 ± 16) с диагнозами «депрессивный эпизод» [F.32] ($n=27$), «рекуррентное депрессивное расстройство» [F.33] ($n=53$), «биполярное аффективное расстройство», «текущий эпизод депрессии» [F.31] ($n=20$). Исследование проводилось на клинической базе ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М.Сеченова — УКБ №3 Клинике психиатрии имени С.С.Корсакова. Длительность заболевания в выборке составила от 1 месяца до 53 лет (6 [1,5; 13, 5]), за этот период больные перенесли от 0 до 25 эпизодов депрессии (3 [0; 6]). Из исследования исключались лица с шизофренией, органическим поражением ЦНС, болезнями зависимостей (алкоголизм, наркомания), декомпенсирующими заболеваниями внутренних органов.

Все больные добровольно подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Пер-

вый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (выписка из протокола №13-14 от 12.10.2014 года).

Проводилась клинико-психопатологическая оценка с применением ряда психометрических инструментов: шкалы депрессий Монтгомери-Асберга (MADRS) (Montgomery S.A., Asberg M., 1979), методики для самооценки циркадных ритмов человека (Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)) (Horne J.A., Ostberg O., 1976; адаптация Путилова А.А. и Даниленко К.В., 2008) с выделением лиц с предпочтительным уровнем активности в вечернее (вечерний хронотип (В); 16–41 баллов) или утреннее время (утренний (У); 59–86) и лиц без явной дифференциации (промежуточный (П), «аритмичный»; 42–58). Сезонность течения аффективных расстройств устанавливалась по Опроснику для оценки сезонного паттерна (SPAQ) (Rosenthal N.E. et al., 1987; адаптация Даниленко К.В., 2006).

Все больные получали антидепрессанты различных клинико-фармакологических групп: трициклические антидепрессанты (ТЦА — амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, пипофезин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС — пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, эсциталопрам), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО — пирлиндол), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН — мапротилин), селективные (СИОЗСиН — дулоксетин) и полуселективные (ИОЗСиН — венлафаксин) ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, блокаторы серотониновых и адренорецепторов (НаССА — мirtазапин, миансерин), мелатонинергический антагонист серотониновых рецепторов (агомелатин).

Статистический метод применялся для обработки собранного материала и верификации выявленных закономерностей. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей (доля, выраженная в %), количественные — значениями среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) (при нормальном распределении), медианы и процентилей — Me [$Q1$; $Q3$] в остальных случаях. При оценке пар независимых переменных применяли тест Манна-Уитни, трех и более — Краскела-Уоллиса, пар зависимых переменных — тест Вилкоксона. При анализе двух независимых групп по бинарному признаку использовался точный критерий Фишера (F), многопольных таблиц — критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Посредством корреляции Спирмена были выделены переменные, имеющие статистически значимую взаимосвязь с хронотипом ($p < 0,05$) (табл.1), после чего проанализированы социодемографические и клинико-психопатологические данные (табл.2).

Таблица 1. Переменные, имеющие взаимосвязь с хронотипом больного депрессией

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	Хронотип
Возраст	-0,241677
Возраст начала заболевания	-0,367559
Пол	-0,282613
Наследственная отягощенность по аффективным расстройствам	0,299660
Продолжительность депрессивного эпизода в анамнезе, месяцы	0,279277
MEQ	-0,880573
SPAQ	0,258696
Пресомнические расстройства	-0,235578
Первый/повторный эпизод	0,253301
PreMADRS	0,400240
PostMADRS	0,431171
dMADRS	-0,219090

Более высокие баллы MEQ отмечались у женщин — 50 [43; 56,5] баллов (у мужчин — 44,5 [37,5; 52], $p = 0,026$), чаще в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

В целом большинство обследуемых относили себя к промежуточному хронотипу: У — 12%; П — 58%; В — 30%. При первом (единственном) эпизоде депрессии процентное распределение хронотипов было следующим: У — 17,8%; П — 71,4%; В — 10,8%. При повторных эпизодах в рамках РДР и БАР доля утреннего хронотипа снижалась, а вечернего возрастала: У — 11,5%; П — 53,8%; В — 34,6% и У — 5%; П — 50%; В — 45%, соответственно.

Дальнейший анализ включал поиск взаимосвязей между изучаемыми характеристиками и эффективностью терапии. Клиническое улучшение оценивалось по доле респондеров (со снижением суммарного балла MADRS более 50%) и редуциции баллов, рассчитываемой как $dMADRS = PreMADRS - PostMADRS$, где PreMADRS и PostMADRS — показатели выраженности тяжести депрессии в баллах при поступлении и спустя 8 недель терапии. В данной выборке балл MADRS за 8 недель снизился от $29,24 \pm 2,27$ до $12 \pm 3,18$ баллов, различие между показателями ($dMADRS = 17,24 \pm 2,58$ баллов, 95%ДИ [(15) - (20,3)]) было статистически значимо ($Z = 8,6$, $p < 0,0001$).

Наряду с анализом хронотипов был выделен ряд клинических предикторов эффективности проводимой психофармакотерапии (табл.3).

Таблица 2. Сравнение больных депрессией с разными хронотипами

Показатели	Хронотип	Утренний	Промежуточный	Вечерний	p*	p**	p***
Возраст, годы		55,33±14,16	49,25±16,32	42,73±15,79	0,024	0,039	0,127
Возраст начала заболевания, годы		47,33±14,29	40,09±14,52	30,43±12,9	0,0006	0,0006	0,006
Пол (ж, %)		92%	67%	47%	0,008	0,019	0,005
Наследственная отягощенность по аффективным расстройствам		25%	12%	50%	0,139	0,0001	0,0005
Продолжительность эпизода, месяцы		2[1,25; 3]	2,75[2; 3,5]	3 [2;5]	0,013	0,016	0,161
MEQ		61,58±3,7	50,36±4,55	35,5±4,82	0,0000	0,0000	0,0000
SPAQ		3,5 [0;10]	10[3;11]	9[0;13]	0,126	0,263	0,189
PreMADRS		27,5±1,24	29,09±2,48	30,23±1,59	0,0000	0,003	0,0002
PostMADRS		10,16±2,98	12,48±3,37	14,37±2,6	0,0002	0,004	0,012
dMADRS		17,33±2,42	16,6±2,7	15,8±2,12	0,625	0,041	0,031

Примечание: *достоверность различий между утренним и вечерним типами; ** между утренним/промежуточным и вечерним; *** между всеми группами.

Таблица 3. Предикторы эффективности психофармакотерапии

Параметры	Положительные	Отрицательные	Достоверность
Хронотип	утренний	вечерний	p=0,038
Продолжительность заболевания	до 1 года, до 5 лет	более 10 лет	p=0,041
Клинический синдром	тревожный	ипохондрический	p=0,012
Тяжесть депрессии (PreMADRS)	меньшая	большая	p=0,00007

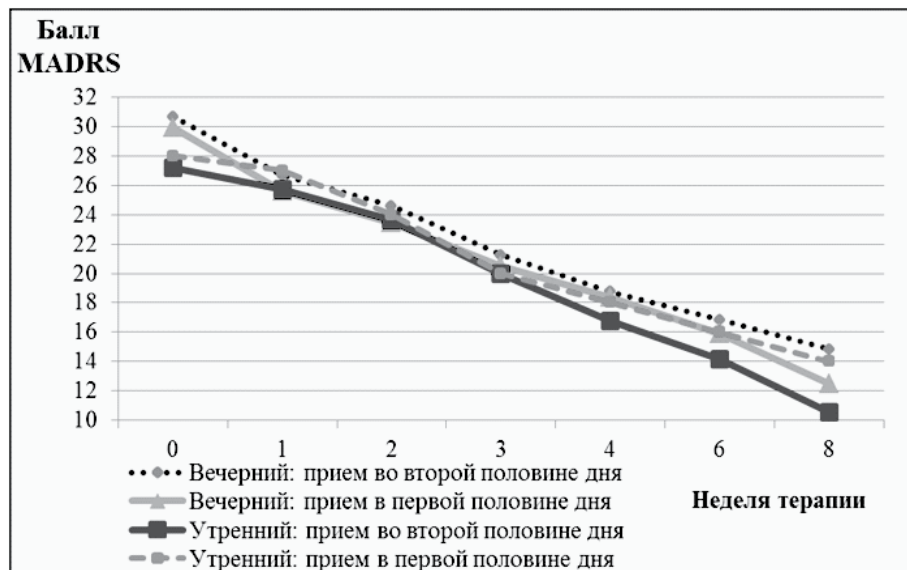


Рис. 1. Динамика тяжести депрессии по шкале MADRS у лиц с разными хронотипами при назначении антидепрессантов в разное время суток.

Примечание: вечерний/утренний — вечерний/утренний хронотипы больных

К окончанию 8 недели терапии доля респондеров была выше в группе больных

с тревожным синдромом, по сравнению с ипохондрическим (79% и 44%). При биполярном расстройстве клиническое улучшение наступало быстрее у лиц в возрасте 26-55 лет, чем в 56-70 лет ($p=0,025$).

Анализ полученных данных позволил выявить различия в подгруппах с разными хронотипами по времени приема препаратов: при вечернем типе антидепрессанты (АДП) чаще назначались в первой половине дня (92%); при утреннем — во второй (52%) ($p<0,00001$). Данный паттерн, по сравнению с противоположным (прием АДП при вечернем типе во второй половине дня, при утреннем — в первой), был ассоциирован с более высокими значениями dMADRS ($p=0,039$; $p=0,006$) (рис.1).

Наиболее часто больным назначались амитриптилин (18%), миртазапин (14%), флувоксамин (12%), агомелатин (10%). Среди лиц, принимавших антидепрессанты классов СИОЗСиН, ИОЗСиН, СИОЗН, НаССА, ИМАО и агомелатин, доля респондеров была достоверно выше в подгруппе с утренним хронотипом, по сравнению с вечерним (100% и 54%, $p=0,031$). При назначении ТЦА и СИОЗС число респондеров при вечернем хронотипе составило 70% и 72%, при утреннем — 33% и 50% ($p>0,05$).

Эффективность антидепрессантов с седативным (амитриптилин, миртазапин, миансерин, пипофезин, флувоксамин) и сбалансированным действием (мапротилин, пароксетин, пирлиндол, клонипрамин, венлафаксин) спустя 8 недель была выше при утреннем хронотипе, по сравнению с вечерним (63% и 43%; 100% и 64%). При этом лицам с предпочтительной активностью в первой половине дня препараты с активирующим влиянием (флуоксетин, имипрамин) не назначались. Больные с вечерним типом чаще дополнительно получали анксиолитики (20%) и снотворные (16,7%).

Наряду с монотерапией антидепрессантом (АДП) ($n=17$), для лечения использовались комбинации антидепрессанта с нормотимиком (АДП+НТ) ($n=11$) или нейролептиком (АДП+НЛ) ($n=45$), или нормотимиком и нейролептиком (АДП+НТ+НЛ) ($n=27$). Все применявшиеся схемы оказались эффективны, показав выраженную редукцию симптоматики (61,98%; 61,31%; 56,06% и 52,1%, соответственно), при этом по доле респондеров были выявлены некоторые различия ($p=0,041$). Так при РДР монотерапия антидепрессантом, в сравнении с другими вариантами терапии, была ассоциирована с выраженным клиническим улучшением к 8 неделе ($p=0,017$ по числу респондеров; $p=0,001$ по dMADRS).

Внутри подгрупп с утренним, промежуточным и вечерним хронотипами исходный средний балл MADRS у лиц, получавших монотерапию АДП, АДП+НТ, АДП+НЛ и АДП+НТ+НЛ, статистически значимо не различался ($p=0,308$;

$p=0,052$; $p=0,986$). При утреннем хронотипе снижение MADRS за 8 недель наблюдения и редукция депрессивной симптоматики были выше на фоне монотерапии АДП (до 8,33 баллов; 70,34%), чем при других схемах (АДП+НТ — 9 и 65,4%; АДП+НЛ — 9,7 и 64,6%; АДП+НТ+НЛ — 15 и 51,4%). Подобная закономерность была установлена и для больных с промежуточным хронотипом (10,6 и 61,9%; 11,8 и 60,9%; 12,8 и 55,9%; 14,4 и 52,7%). При вечернем же типе редукция была незначительно выше на фоне АДП+НЛ (14,4 и 52,7%), чем на фоне монотерапии АДП (15,5 и 49,9%) и применении АДП+НЛ+НТ (14,3 и 52,7%).

Обсуждение

В результате анализа полученных сведений можно видеть, что больные с разными хронотипами при установленном диагнозе депрессии отличаются по ряду параметров:

вечерний хронотип ассоциирован с наследственной отягощенностью, более высокой средней продолжительностью депрессивного эпизода в анамнезе, тяжелым исходным состоянием при поступлении или наблюдавшимся на фоне проводимой терапии. При этом если ранее вечерний тип расценивался как фактор риска развития манифестных состояний, проведенное исследование продемонстрировало нарастание его доли по мере течения заболевания от первого к последующим эпизодам.

Наши выводы о преобладании в выборке промежуточного хронотипа (58%), находят подтверждение в многочисленных наблюдениях иностранных ученых [10].

Гендерные различия (высокая доля женщин среди лиц с утренним хронотипом), вероятно, определяются не только полом, но и социально обусловленным феноменом: А. Rahafar (2017) полагает, что сознательный выбор в данной ситуации играет значительно большую роль, чем эндогенный циркадианный ритм [9, 17]. Выявленная более высокая частота сезонных расстройств при вечернем типе (по данным Опросника SPAQ), как ранее было показано, связана с аномальным запаздыванием суточного периодизма при обоих состояниях [16].

В ходе работы были продемонстрированы различия в психофармакотерапии: при вечернем хронотипе эффективнее было назначение АДП в первой половине дня (доля респондеров была выше на фоне терапии ТЦА, СИОЗС), при утреннем — во второй. Были подтверждены данные о более частом назначении снотворных препаратов при вечернем типе [19].

К положительным клиническим предикторам эффективности психофармакотерапии депрессии наряду с утренним хронотипом больные были отнесены: продолжительность заболевания до 1 года, низкая тяжесть депрессии, простой тревожный синдром. Отрицательными предикторами являлись: вечерний хронотип,

продолжительность заболевания более 10 лет, ипохондрический синдром, высокая тяжесть депрессии. Лечение униполярных депрессий одним антидепрессантом являлась оправданным выбором, необходимость же применения комплексной терапии была связана с худшим прогнозом лечения.

Учет широкого диапазона хронотипов и разработка индивидуальных графиков путем сопоставления внешнего и внутреннего времени в донологическом периоде могли бы снизить потенциальные риски для здоровья и безопасности, улучшить качество жизни больных [7].

Заключение

Лишь комплексная оценка клинического состояния с учетом биологических параметров позволит составить целостное представление о каждом конкретном больном. Индивидуальный хронотип больного может рассматриваться как инструмент превентивно-предиктивной направленности (выявление лиц с повышенным риском развития аффективной патологии, профессионального выгорания, прогнозирование «зоны риска» рецидива), выбора направления психофармакотерапии и разработки адекватных программ реабилитации.

Литература

1. Вайнер Э.Н., Костюнин С.А. Адаптивная физическая культура: Краткий энциклопедический словарь. — М.: Флинта-Наука. — 2003. — 144 с.
2. Герасимчук М.Ю. Персонализируемая и трансляционная психиатрия // Медицина и высокие технологии. 2017. — Т. 1. — С. 25-27.
3. Кмить К.В., Попов Ю.В. Эмоциональное выгорание, не связанное с профессиональным стрессом // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 3. — С. 3-10
4. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Еричев А.Н., Волчек И.В. Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2014. — № 2. — С. 52-58.
5. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутома Б.Г., Мельникова Ю.В., Еричев А.Н., Саврасов Р.Г. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 2 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2014. — № 1. — С.65-69.
6. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2015. — № 1. — С. 15-23
7. Незнанов Н. Г., Вид В.Д. Трансформация концепции реабилитации в современных условиях // Сборник научных статей по материалам Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». — Москва. — 2016. — С. 333-334.
8. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — № 3 (26). — С. 5-15.
9. Пичиков А.А., Попов Ю.В. «Гендерный парадокс» суицидального поведения // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2015. — № 2. — С. 22-29.
10. Au J, Reece JJ The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis // *Affect Disord.* — 2017. — Vol.218. — P. 93-104.
11. Bielen J., Melada A., Markelić I. Depression and circadian typology // *Psychiatr Danub.* — 2015. — Vol.27(2). — P. 190-192.
12. Kervran C., Fatséas M., Serre F, et al. Association between morningness/eveningness, addiction severity and psychiatric disorders among individuals with addictions // *Psychiatry Res.* — 2015. — Vol. 229(3). P. 1024-1030.
13. Lyamin A.V., Neznanov N. G., Martynikhin I. A., Martynikhin A. V. Circadian Rhythms, Effects of Their Changes, and Asthenia in the Context of Higher Educational Studies with Remote Learning // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2015. — Vol. 45. — № 5. — P. 583-585.
14. Mazo G. E., Neznanov N. G., Krizhanovskii A. S. Models for Evaluating Therapeutic Resistance of Depression // *Neuroscience and behavioral physiology.* — 2016. — Vol. 46. — №5. — P. 539-543.
15. Merikanto I., Suvisaari J., Lahti T., Partonen T. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults // *Nord J Psychiatry.* — 2016. — Vol.70. — P. 72-80.
16. Murray G., Allen N.B., Trinder, J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness // *J. Affect. Disord.* — 2003. — Vol.76. — P. 15-22.
17. Rahafar A., Castellana I., Randler C., Antúnez JM. Conscientiousness but not agreeableness mediates females' tendency toward being a morning person // *Scand J Psychol.* — 2017. — Vol. 58. — P. 249-253.
18. Randler C., Wolfgang L., Matt K., et al. Smartphone addiction proneness in relation to sleep and morningness-eveningness in German adolescents // *J Behav Addict.* — 2016. — Vol. 5. — P. 465-473.
19. Urrila A. S., Paunio T., Palomäki E., Marttunen M. Sleep in adolescent depression: physiological perspectives // *Acta Physiol.* — 2015. — Vol. 213. — P. 758-777.
20. Zerbini G., van der Vinne V., Otto L.K.M., et al. Lower school performance in late chronotypes: underlying factors and mechanisms // *Sci Rep.* — 2017. — Vol.7. — P.4385.

References

1. Vajner Je.N., Kostjunin S.A. *Adaptivnaja fizicheskaja kul'tura: Kratkij jenciklopedi-cheskij slovar.* — M.: Flinta-Nauka. — 2003. — 144 s. (In Rus.).
2. Gerasimchuk M. *Personalized and translation psychiatry.* — *Meditsina i vysokie tekhnologii.* — 2017. — 1. — S. 25-27 (In Rus.).
3. Kmit K.V., Popov Y.V. *Burnout not linked to work-related stress.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2013. — № 3. — С. 3-10 (In Rus.).
4. 2013; 3: 3-10 Kotsubinsky A.P., Butoma B.G., Eriчев A.N., Volchek I.V. *Personalized pharmacotherapy of endogenic mental disorders.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2014. — № 2. — S. 52-58 (In Rus.).
5. Kotsyubinsky A.P., Sheinina N.S., Boutoma B.G., Melnikova Yu.V., Eriчев A.N., Savrasov R.G. *Holistic diagnostic approach in psychiatry. Paper 2.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2014. — №1. — S. 65-69 (In Rus.).
6. Mazo G.E., Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V. *Psychiatric diagnosis: Up The Down Staircase.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2015. — № 1. — S. 5-15 (In Rus.).
7. Neznanov N. G., Wied V. D. *Transformation of the concept of rehabilitation in present-day context. Sbornik nauchnyh statej po materialam Kongressa «Psichicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka».* — Moskva. — 2016. — S. 333-334 (In Rus.).
8. Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O., Gorobets L.N. *Atypical depression: from phenotype to endophenotype.* — *Social'naja i klinicheskaja psichiatrija.* — 2016. — № 3. — S. 5-15 (In Rus.).
9. Pichikov A.A., Popov Y.V. *«Gender paradox» of suicidal behavior.* — *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii.* — 2015. — № 2. — S. 22-29 (In Rus.).

Сведения об авторе

Герасимчук Мария Юрьевна — аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: mygerasimchuk@gmail.com