УДК 616.89 – 008.454 – 055.1 – 074

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РЕКУРРЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА

Гринь Екатерина Викторовна

Резюме

В статье на основании проведенного клинико-психопатологического исследования, исходя из концепции хронодиагностики, хронотерапии и хронопрофилактики, опираясь на современные достижения психофармакотерапии с соблюдением принципов индивидуальности, комплексности, наследственности и этапности, приведена система лечебно-диагностических мероприятий рекурентного депресивного растройства. Терапевтические вмешательства у лиц, страдающих рекуррентной депрессией, должны быть комплексными, патогенетически направленными, симптоматическими и учитывать состояние циркадианных ритмов пациентов.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, биологический ритм, антидепрессант, терапия.

ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ З УРАХУВАННЯМ СТАНУ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ ОРГАНІЗМУ

Гринь Катерина Вікторівна

Резюме

У статті на підставі проведеного клініко-психопатологічного дослідження, виходячи з концепції хронодігностики, хронотерапії та хронопрофілактики, спираючись на сучасні досягнення психофармакотерапії з дотриманням принципів індивідуальності, комплексності, спадковості і етапності, наведена система лікувально-діагностичних заходів відносно рекурентного депресивного розладу. Терапевтичні втручання у осіб, які страждають на рекурентну депресію,

повинні бути комплексними, патогенетично направленими, симптоматичними і враховувати стан циркадіанних ритмів пацієнтів.

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, біологічний ритм, антидепресант, терапія.

THE PRINCIPLES OF THERAPY RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER IN VIEW OF THE BIOLOGICAL RHYTHMS

Hryn Kateryna Vyktorivna

Summary

The article based on our clinical and psychopathological study, based on the concept chronodiagnostik, chronotherapy and chronoprophylaxis, based on recent advances pharmacotherapy with the principles of individuality, complexity, inheritance and heredity, given the system of therapeutic and diagnostic measures recurrent depressive disorders. Therapeutic interventions in patients suffering from recurrent depression, should be comprehensive, pathogenetically directed, symptomatic status and consider circadian rhythms of patients.

Key words: recurrent depressive disorder, biological rhythm, antidepressant, therapy.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РЕКУРРЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА

Проблема патологии аффективной сферы, в частности тревожных и депрессивных расстройств, на современном этапе развития медицинской науки приобретает особую актуальность, а изучение клиники депрессивных состояний остается и сегодня одним из главных направлений психиатрических исследований [3, 4]. Отмеченное обусловлено не только достижениями психофармакологии, но и значительной распространенностью депрессий в

общей популяции [6, 8]. Между тем, адекватная терапия депрессий в 60-70% случаев приводит к их обратному развитию, предотвращению рецидивов, устраняет тяжелые медицинские и социальные последствия [1, 5, 7].

На сегодняшний день стремительное развитие современной психофармакотерапии привело к появлению большого количества антидепрессантов разных механизмов действия, количество которых, с одной стороны, раскрывает перед практикующим психиатром широкие возможности выбора, а с другой, сам подбор антидепрессанта становится определенной стратегической проблемой, особенно для начинающего специалиста.

Цель

Целью работы явилась разработка системы терапевтических мероприятий по лечению пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с учетом биологических ритмов.

Материал и методы

Соответственно цели исследования после получения информированного согласия было обследовано 130 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, находившихся на стационарном лечении в Полтавской областной клинической психиатрической больнице им. А. Ф. Мальцева за период с 2009 по 2011 гг. и 25 психически здоровых лиц сравнительной группы (в рамках биоритмологичного исследования). Среди обследованных пациентов мужчин было 33 человека (25,38%), женщин – 97 (74,62%). Обследованные больные были госпитализированы от 1 до 18 раз. Среднее количество госпитализаций составило 4,2 случаев. При этом 29 (22,3%) человек были госпитализированы впервые. Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 35 лет, средняя продолжительность – 9,2 года. Продолжительность текущего депрессивного эпизода колебалась от 14 до 60 дней, средняя продолжительность составила 23,2 дня. Все обследованные пациенты были распределены на три клинико-диагностические группы по критерию степени выраженности депрессивного эпизода. При этом распределении руководствовались как клинической оценкой текущего депрессивного эпизода по критериям МКБ-10 [2], так и результатом

первичного обследования пациентов по шкале HAMD-21 [10]. Комплексная оценка эффективности лечебных и профилактических мероприятий осуществлялась путем повторних психодиагностических обследований с использованием шкал CGI-S и CGI-I.

Соответствии с задачами исследования было проведено статистическую обработку и анализ полученных результатов на персональной ЭВМ IBM PC / AT с помощью программы Excel пакета Microsoft Office 2007.

В I клиническую группу вошло 40 (30,76%) обследованных с легкой степенью тяжести депрессивного эпизода (средний балл по HAMD-21 15,2), во II группу - 50 (38,48%) пациентов, страдающих депрессией средней степени выраженности (24,66 баллов по HAMD-21), в III клиническую группу вошло 40 (30,76%) обследованных с тяжелым депрессивным эпизодом (33,77 баллов по HAMD-21). Сравнительную группу (в рамках биоритмологичного исследования) составило 25 психически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу пациентам исследуемых групп.

По клинико-синдромальной структуре депрессии распределение обследованных следующее: 49 (37,69%) пациентов с преобладанием тревожно-депрессивного синдрома, 37 (28,47%) пациентов с апато-адинамическим, 13 (10%) пациентов с депрессивно-параноидной симптоматикой, 11 (8,46%) − с астено-анергичной, 9 (6,93%) − с тоскливой (меланхолической) депрессией, 8 (6,16%) − с сенесто-ипохондрической, 2 (1,53%) − с депрессивно-истерической и 1 (0,76%) пациент с сомато-вегетативной депрессией.

На начальном этапе осуществлялись диагностические и хронодиагностични меры, которые служили основой для системы дальнейших дифференцированных медикаментозных, лечебных и профилактических стратегий. Основными задачами хронодиагностики были определение индивидуального циркадианного хронотипа пациента (биоритмологичного статуса). Биоритмологическая диагностика была проведена путем использования модифицированной для средней полосы стран СНГ анкеты Естберга (С. И. Степанова, 1986) [9], что позволило определить хронотипологические

особенности течения депрессивного эпизода. Установленный индивидуальный биоритмологичний статус учитывался при выборе способа назначения медикаментозной терапии в зависимости от акрофазы физиологического (вегетативного) параметра. Практическая эффективность такого подхода приходится в ряде современных научных исследований [11, 13, 14, 15].

В результате проведенного биоритмологичного исследования было установлено три типа биологических ритмов, максимумы которых приходятся на утренние, дневные и вечерние часы, что, согласно современным представлениям о биоритмологическом статусе организма, соответствует трем типам работоспособности человека: утреннему, вечернему и индифферентному.

Сравнивая полученные результаты с данными по общей популяции, существенных различий в соотношении между биоритмологическими типами установлено не было ($p>0,01$). Среди обследованных пациентов лиц утреннего типа было 75 (57,69% против 50,00% в общей популяции), вечернего - 19 (14,62% против 15,00% в общей популяции) и индифферентного типа - 36 (27,69% против 30,00% в общей популяции). Распределение индивидуальных хронотипов среди пациентов мужского и женского пола практически не отличалось от общего.

Обследованные I клинической группы по распределению индивидуального хронотипа существенно отличались от общей популяции, вследствие увеличения удельного веса лиц утреннего типа (75,00% против 50,00%, $p<0,05$). Среди пациентов II и III клинических групп распределение индивидуальных хронотипов отвечало общепопуляционному без статистически значимых отклонений.

Итак, пациентам утреннего хронотипа назначение основных медикаментозных средств проводилось с распределением основного дозирования на утренние часы. У представителей индифферентного типа медикаментозная терапия назначалась в утренние и дневные часы. Лицам вечернего типа циркадианного ритма назначения основных доз препаратов приходилось на дневные и вечерние часы.

Клинико-психопатологическая диагностика на синдромальном уровне определяла выбор ведущего медикаментозного средства с тенденцией к монотерапии. У пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой мы назначали ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), среди которых предпочтение отдавалось пароксетину. Препарат назначали в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг в сутки). Больным с апато-динамически вариантом депрессии назначали трициклические или четирехциклические антидепрессанты (амитриптилин, мелипрамин, миансерин) и, при необходимости, тимонейролептики (эглонил) или атипичное антипсихотическое средство (кветиапин, амисульприд). Суточная доза трициклических антидепрессантов колебалась от 75 до 300 мг, миансерина - 30-60 мг, эглонила - 100-400 мг, антипсихотического средства - от 50 до 200 мг. У пациентов с ведущей тоскливой симптоматикой депрессивного эпизода также предпочитали ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, сертралин, ципралекс). Уровень дозировки в данной синдромальной подгруппе был аналогичным таковому у больных с тревожно-депрессивной симптоматикой. В случаях астено-анергичного варианта депрессивного состояния мы назначали тимонейролептические средства (эглонил) в малых дозах (50-100 мг в сутки) в сочетании с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин) или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин). Доза последнего колебалась от 37,5 до 150 мг в сутки. Когда синдромальная структура депрессивного эпизода определялась сенесто-ипохондрическими или сомато-вегетативными проявлениями, пациенты получали комбинацию тимонейролептиков (эглонил) и антидепрессанта из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) в дозах, аналогичных другим синдромальным подгруппам. Случаи депрессивно-параноидного варианта депрессивного эпизода нуждались в назначении пациентам комбинации антидепрессанта и антипсихотического средства. Следует отметить, что во всех случаях параноидные идеи имели конгруэнтный аффекту характер. Мы, основываясь на принципе максимального приближения к

монотерапии и опираясь на современные научные данные об использовании атипичных антипсихотиков в лечении депрессивных состояний [12, 16, 17], склонялись к последней схеме. Предпочитали такие препаратам, как амисульприд и кветиапин, дозировка которых колебалась от 400 до 800 мг в сутки. Следует отметить, что поскольку стержневым признаком у таких больных был психотических регистр имеющихся психопатологических расстройств, это, учитывая нарушение метаболических процессов и развитие эндотоксикоза у них потребовало назначения детоксикационных методов терапии. С целью дезинтоксикации использовали введение реосорбилакта, реополиглюкина, 40% раствора глюкозы, тиосульфата натрия. В комплексе детоксикационной терапии с целью активации окислительных ферментов и улучшения тканевого обмена назначались витамины группы В (В1, В6, В12), витамин С, РР. Важным элементом в медикаментозном лечении пациентов с депрессивно-параноидной симптоматикой было также назначение препаратов метаболического действия (ноотропы). С этой целью применяли ноотропил и пирацетам. В случае депрессивно-истерического синдрома, который встречался в единичных случаях, мы назначали антидепрессанты группы СИОЗС в соответствующих тяжести психического состояния дозах.

Кроме того, независимо от синдромального варианта депрессивного состояния, в отдельных случаях применяли бензодиазепиновые анксиолитики (гидазепам, сибазон), ноотропные препараты, витамины группы В, С, РР, ангиотропные средства (винпоцетин). Для коррекции инсомнических нарушений в случае необходимости назначали зопиклон или седативные антипсихотики в малых (до 50 мг) дозах (труксал), при запорах - слабительные препараты (препараты сенны).

На этапе назначения профилактической терапии непосредственно перед завершением стационарного лечения пациентам назначались соответствующие антидепрессанты и (или) антипсихотические средства в поддерживающих дозах.

С целью исследования влияния единственного на сегодня антидепрессанта с циркадианным механизмом действия – агомелатина (Мелитор) – на редукцию

депрессивной симптоматики у обследованных пациентов, в каждой из трех клинических групп было выделено отдельную подгруппу, которая составляла 50% пациентов каждой группы. Таким образом, среди обследованных основных клинических групп 20 человек в I-й, 25 - во II-й и 20 в III-ей получали в качестве антидепрессивной монотерапии агомелатин в дозировке от 25 до 50 мг в сутки, в зависимости от тяжести депрессивного эпизода. В данных подгруппах также учитывался основной принцип хронотерапии, т.е. назначение основной дозы антидепрессанта приходилось на период наибольшей физиологической активности организма. Несмотря на рекомендации по применению агомелатина в вечернее время, мы назначали этот препарат среди пациентов утреннего хронотипа в утренние часы. Как отмечалось выше, комплексная оценка эффективности терапевтических вмешательств проводилась по каждой клинической группе отдельно.

В качестве ведущих показателей эффективности лечения мы использовали результаты динамического обследования пациентов каждой клинической группы по шкалам CGI-S и CGI-I.

Применение шкалы тяжести психического состояния CGI-S проводилось с целью верификации тяжести депрессии. Шкала применялась два раза: во время первичного обследования (базовая оценка) и на 6-й неделе терапии. Шкала улучшения психического состояния пациентов CGI-I использовалась с целью динамической оценки эффективности назначенной терапии и применялась трижды: на всех промежуточных этапах лечения (2, 4, 6 недели).

Результаты применения указанных психодиагностических шкал в I клинической группе представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателей по шкалам CGI-S и CGI-I у пациентов I клинической группы

Циркадианный хронотип	Клинические подгруппы									
	I подгруппа (агомелатин)					II подгруппа (другие антидепрессанты)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Недели терапии									
	БО	6-я	2-я	4-я	6-я	БО	6-я	2-я	4-я	6-я
Утренний	3,56	1,98	3,67	2,78	1,43	3,56	1,93	3,88	3,05	1,83
Индиферентный	3,44	1,87	3,52	2,66	1,51	3,44	1,92	3,91	3,11	1,78
Вечерний	3,61	1,44	3,01	2,04	1,03	3,61	1,87	3,90	2,86	1,84

Примечание: БО – базовая оценка

Как видно из представленной таблицы 1, динамика редукции депрессивной симптоматики в двух клинических подгруппах имела родственный характер с тенденцией к более ускоренному антидепрессивного эффекта у пациентов, получавших агомелатин ($p > 0,05$). Кроме того, наиболее низкие показатели по шкале CGI-I на 6-й неделе терапии имели место у представителей вечернего циркадианного хронотипа, принимавших агомелатин (1,03; $p < 0,05$).

Аналогичные результаты во II клинической группе представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей по шкалам CGI-S и CGI-I у пациентов II клинической группы

Циркадианный хронотип	Клинические подгруппы									
	I подгруппа (агомелатин)					II подгруппа (другие антидепрессанты)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Недели терапии									
	БО	6-я	2-я	4-я	6-я	БО	6-я	2-я	4-я	6-я
Утренний	4,57	1,53	2,87	2,04	1,65	4,57	1,66	2,98	2,34	1,58
Индиферентный	4,60	1,63	2,79	2,25	1,78	4,60	1,74	3,03	2,75	2,18
Вечерний	4,72	1,34	2,83	2,06	1,12	4,72	1,52	3,14	2,91	2,37

Примечание: БО – базовая оценка

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 2, во II клинической группе также наблюдалась родственная динамика редукции депрессивной симптоматики в обеих клинических подгруппах. В то же время, тенденция к

более быстрому формированию ремиссии была более выражена у пациентов I подгруппы, но, как и в первой клинической группе, без статистической достоверности (p>0,05). Опять, как и в предыдущей клинической группе, лица вечернего типа циркадианности, принимавшие агомелатин, продемонстрировали лучшие показатели по шкале CGI-I в конце лечения (1,12; p<0,05). С другой стороны, представители утреннего циркадианного хронотипа II-й клинической подгруппы обнаружили низкие показатели по обозначенной шкале.

Результаты применения шкал CGI-S и CGI-I у обследованных III клинической группы показано в таблице 3.

Таблица 3

Динамика показателей по шкалам CGI-S и CGI-I у пациентов III клинической группы

Циркадианный хронотип	Клинические подгруппы									
	I подгруппа (агомелатин)					II подгруппа (другие антидепрессанты)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Недели терапии									
	БО	6-я	2-я	4-я	6-я	БО	6-я	2-я	4-я	6-я
Утренний	6,34	2,03	4,25	3,78	2,10	6,34	2,21	4,38	3,56	2,08
Индиферентный	6,44	2,12	4,16	3,67	2,22	6,44	2,33	4,32	3,71	2,36
Вечерний	6,68	2,31	4,29	3,32	1,87	6,68	2,38	4,47	3,88	2,42

Примечание: БО – базовая оценка

Из представленной таблицы 3 видно, что у больных с рекуррентным депрессивным расстройством III-й клинической группы динамика редукции аффективной симптоматики существенно не отличалась от двух предыдущих групп, т.е. более быстрое становление ремиссии имело место у пациентов, получавших агомелатин, причем у лиц вечернего хронотипа эта динамика была статистически достоверно лучшей (1,87; p<0,05).

Теоретическим основанием предложенной комплексной системы диагностики, терапии и профилактики рекуррентных депрессий стало следующее концептуально-гипотетическое положение: выявленные в процессе исследования закономерности связи клинических особенностей депрессивного эпизода с индивидуальным хронотипом обследованных должны обуславливать

дифференцированный терапевтический эффект лечебно-реабилитационных программ, учитывающих состояние циркадианных ритмов пациентов.

Таким образом, предложенная в нашем исследовании система диагностики, терапии и профилактики рекуррентных депрессий с учетом индивидуального биоритмологичного статуса требует комплексного применения медикаментозной терапии в соответствии с состоянием циркадианных ритмов пациентов. Как показали результаты проведенного исследования, ее эффективность оказалась наиболее высокой у пациентов вечернего циркадианного хронотипа, получавших антидепрессант с циркадианным механизмом действия. В то же время, общая эффективность лечения рекуррентного депрессивного расстройства на основе хронотерапии была достаточно высокой во всех клинических группах и подгруппах. Тот факт, что агомелатин, единственный на сегодня антидепрессант, влияющий на механизмы циркадианного десинхроноза, показал высочайшую эффективность у пациентов вечернего хронотипа, что позволяет считать таких пациентов популяционной когортой для назначения именно этого препарата, как антидепрессанта выбора. Кроме того, применение принципов хронодиагностики, хронотерапии и хронопрофилактики в курации больных с рекуррентным депрессивным расстройством с соответствующим подбором конкретного антидепрессанта в зависимости от хронотипа и синдромальной структуры эпизода, позволит существенно повысить эффективность существующих сегодня терапевтических стратегий.

Литература

1. Алексеева М.В. Клинико-патогенетические и психосоциальные предпосылки к диагностике и терапии суицидальных проявлений: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.18 „ Психиатрия ” / М.В. Алексеева. − Москва, 2009. – 20 с.

2. Классификация болезней в психиатрии и наркологии: [пособие для врачей]; под ред. М. М. Милевского. – М.: Изд. „Триада-Х”. – 2003. – 184 с.

3. Марута Н.А. Новые возможности терапии депрессивных расстройств / Н.А. Марута // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 5.

4. Михайлов Б.В. Соматизированные депрессии в общесоматической практике / Б.В. Михайлов // Международный медицинский журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 68–70.

5. Напрєєнко О.К. Особливості клініки та фармакотерапії депресій з урахуванням сучасних патопластичних факторів / О.К. Напрєєнко, В.О. Процик // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10, №1 (31). – С. 9–10.

6. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия: [руководство для врачей] / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. – Харьков: Торнадо, 2003. – 352 с.

7. Психіатрична допомога в Україні у 2001 році та перспективи її розвитку / [Н.Г. Гойда, Н. П. Жданова, О.К. Напреєнко, В.В. Домбровська] // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 9–12.

8. Пришляк В.І. Проблема хроніфікованих депресій у психіатричних дослідженнях. Частина І / В.І. Пришляк, О.О. Фільц // Журнал психиатрии и медицинской психологии. − 2006. − №1 (16). – С. 132–141.

9. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 206 с.

10. Хлебникова Л.Ю. Клиническая характеристика атипичных (маскированных) депрессивных расстройств у больных в общей медицинской практике: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.18 „Психиатрия” / Л.Ю. Хлебникова. – Москва, 2004. − 22 с.

11. Eberhard-Gran M. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations / M. Eberhard-Gran, A. Eskild, S. Opjordsmoen // Drugs. − 2006. – Vol. 20. – P. 187–198.

12. Gerretsen P. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression / P. Gerretsen, B.G. Pollock // Expert Open Drug Metabolic Toxicological. – 2008. − Vol. 4(12) . – P. 1465–1478.

13. Rutcher S. Suicide risk management: a manual for Health Professionals Rutcher / S. Rutcher, S. Chehil. – UK: Oxford, 2007. – 134 p.

14. Smeraldi E. Circadian rhytms and bipolar depression / E. Smeraldi // Medicographia. – 2007. − Vol. 29. – P. 38−43.

15. The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT2C receptors / M.J. Millan, P. Marin, M. Kamal [et al.] // The International Journal of Neuropsychopharmacology. − 2010. − Vol. 15. – P. 1−16.

16. Treating depression on effectively (applying clinical Guidelines) / [S.H. Rennedy, R.W. Lam, D.J. Nutt, M.E. Thase]. − London, 2007. − 183 p.

17. Tsuno N. Sleep and depression / N. Tsuno, A. Besset, K. Ritchie // Journal of Clinical Psychiatry. – 2005. − Vol. 66. – P. 1254−1269.