

revealed. It has been statistically proved that there is significant correlation between TLR-4 gene Asp299Gly polymorphism and susceptibility to the inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tracts, and TLR-3 gene Leu412Phe polymorphism and the impairments of mainly lower respiratory tract. Moreover, it has been found out the persons with mutant genotypes TLR-3 and TLR-4 and their combination are susceptible to frequent acute viral respiratory infections and following complications. Thus, it has been determined that the marker of high susceptibility to inflammatory respiratory diseases is the presence of polymorphous changed TLR-3 and TLR-4 genotypes and their combination.

УДК 616.89-008.454-085.851

**Скрипніков А. М., Гринь К. В.**

## **ТЕРАПІЯ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОСТІ**

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проведене дослідження показало, що загальна ефективність лікування рекурентного депресивного розладу на засадах хронотерапії є достатньо високою серед пацієнтів, що страждають на рекурентний депресивний розлад. Застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад з відповідним підбором конкретного антидепресанту в залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду дозволить суттєво підвищити ефективність існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.*

*Ключові слова:* рекурентний депресивний розлад, біологічні ритми, хронотерапія.

*Дана публікація містить результати дисертаційного дослідження, яке є самостійною науково-дослідницькою роботою, «Клініко-психопатологічна характеристика, патоморфоз та лікування депресивних станів з урахуванням біологічних ритмів», номер держреєстрації 0110U003031.*

### **Вступ**

Актуальність проблеми депресій обумовлена їх поширеністю, суттєвим впливом на якість життя, соціальне функціонування людини практично у всіх сферах життя: трудовій, сімейній, у сфері соціальних контактів [5]. Депресія відноситься до захворювань, які супроводжуються вираженими медико-соціальними наслідками, серед яких інвалідність, суїциди та економічні збитки [2, 7, 10]. Показники непрацездатності при депресивних розладах перевищують аналогічні показники при цереброваскулярних та серцево-судинних захворюваннях [9]. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 року депресія буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності [3]. Чисельні схеми і стандарти лікування депресивних розладів підтверджують той факт, що всі пацієнти з депресивними розладами повинні отримувати лікування, яке повинно розпочинатись як можна раніше [1, 12]. Сьогодні продовжується пошук нових антидепресантів, застосування яких дозволить збільшити ефективність терапії депресивних розладів та попередити розвиток побічних ефектів [7].

Не дивлячись на стрімкий розвиток психофармакології, численні дослідження клінічних проявів депресивних розладів, проблема депресії залишається надзвичайно актуальною, потребує подальших досліджень.

### **Мета дослідження**

Розробити комплексну, ефективну систему діагностики та терапії рекурентних депресивних розладів на підставі вивчення їх клініко-психопатологічних та біоритмологічних особливостей.

### **Матеріали та методи дослідження**

За допомогою клініко-анамнестичного, клініко-психопатологічного та біоритмологічного методів, після отримання інформованої згоди, було обстежено 130 пацієнтів з рекурентним депресивним розладом, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній психіатричній лікарні ім. О. Ф. Мальцева з 2009 по 2011рр. Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на три клініко-діагностичні групи за критерієм ступеню вираженості депресивного епізоду. При цьому розподілі керувалися як клінічною оцінкою поточного депресивного стану за критеріями МКХ-10 [4], так і результатом первинного обстеження пацієнтів за шкалою HAM-D-21 [14].

Комплексна оцінка ефективності терапевтичних втручань здійснювалася шляхом клініко-психопатологічного спостереження в умовах стаціонару за редукцією афективної симптоматики, повторними психодіагностичними обстеженнями з використанням шкал CGI-I (через два, чотири та шість тижнів терапії), CGI-S (при первинному обстеженні та через шість тижнів терапії) та проводилася по кожній клінічній групі окремо. Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів проведено на персональній ЕОМ IBM PC/AT за допомогою програми Excel пакету Microsoft Office 2007.

### **Результати та їх обговорення**

В результаті проведеного біоритмологічного дослідження було встановлено три типи біологічних ритмів, максимуми яких припадають на ранкові, денні та вечірні години, що, згідно сучас-

них уявлень про біоритмологічний статус організму, відповідає трьом типам працездатності людини: ранковому, вечірньому та індіферентному [15]. Серед обстежених пацієнтів осіб ранкового типу було 75 (57,69%), вечірнього – 19 (14,62%), індіферентного типу – 36 (27,69%).

Після проведеного клініко-психопатологічного обстеження з визначенням ступеню тяжкості депресивного епізоду встановлено, що до I клінічної групи увійшло 40 (30,76%) обстежених з легким ступенем тяжкості депресивного епізоду (середній бал за HAMD-21 15,2), до II групи – 50 (38,48%) пацієнтів з депресією середнього ступеню вираженості (24,66 балів за HAMD-21), до III клінічної групи увійшло 40 (30,76%) обстежених з тяжким депресивним епізодом (33,77 балів за HAMD-21).

На наступному етапі дослідження у кожній з трьох клінічних груп було виділено окрему підгрупу, що складала 50% пацієнтів кожної групи з метою призначення та дослідження ефективності антидепресанту з циркадіанним механізмом дії (агомелатину). Серед обстежених основних клінічних груп 20 осіб у I-й, 25 – у II-й та 20 у III-й отримували в якості антидепресивної монотерапії агомелатин у дозуванні 25–50 мг на добу, залежно від тяжкості депресивного епізоду. В даних підгрупах враховувався основний принцип хронотерапії, тобто призначення основної дози антидепресанту припадало на період найбільшої фізіологічної активності організму. Незважаючи на рекомендації щодо застосування агомелатину у вечірній час, ми призначали цей препарат серед пацієнтів ранкового хронотипу у ранкові години.

Інші 50% пацієнтів кожної з клінічних груп отримували антидепресивну терапію за синдромальним принципом з тенденцією до монотерапії: пацієнтам з тривожно-депресивною симптоматикою призначався препарат з групи інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (ІЗЗС), серед яких перевагу надавали пароксетину. Препарат призначали в індивідуально підібраній дозі (від 20 до 40 мг на добу). Хворим з апато-динамічним варіантом депресії призначали трициклічні (амітриптилін в добовій дозі 75–300 мг) або 4-циклічні антидепресанти (меліпрамін, міансерін в дозі 30-60 мг/добу) і, за необхідності, тимонейролептики (еглоніл 100-400 мг/добу) або атипичний антипсихотичний засіб (кветіапін, амісульприд в добовому дозуванні 50–200 мг). У пацієнтів з провідною тужливою симптоматикою депресивного стану також віддавали перевагу ІЗЗС (пароксетин, сертралін, ципралекс). Рівень дозування в даній синдромальній підгрупі був аналогічним такому у хворих з тривожно-депресивною симптоматикою. У випадках астено-анергічного варіанту депресивного стану ми призначали тимонейролептичні засоби (еглоніл) в малих дозах (50-100 мг на добу) у поєднанні з трициклічними антидепресантами (амітриптилін) або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і

норадреналіну (венлафаксин). Доза останнього коливалася від 37,5 до 150 мг на добу. Коли синдромальна структура депресивного епізоду визначалася сенесто-іпохондричними або сомато-вегетативними проявами, пацієнти отримували комбінацію тимонейролептиків (еглоніл) та антидепресанту з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин) у дозах, аналогічних іншим синдромальним підгрупам. Випадки депресивно-параноїдного варіанту депресивного епізоду потребували призначення пацієнтам комбінації антидепресанта і антипсихотичного засобу [6, 8] (призначалися амісульприд і кветіапін 400 до 800 мг на добу). При депресивно-істеричному синдромі, який зустрічався у поодиноких випадках, ми призначали антидепресанти групи ІЗЗС у відповідних тяжкості психічного стану дозах.

Крім того, незалежно від синдромального варіанту депресивного стану, в окремих випадках, при необхідності, застосовували бензодіазепінові анксиолітики (гідазепам, сібазон), ноотропні препарати (пірацетам), вітаміни групи В, С, РР, ангіотропні засоби (вінпоцетин, серміон). Для корекції інсомнічних порушень в разі потреби призначали зопіклон або седативні антипсихотики в малих (до 50 мг) дозах (труксал, левомепромазин). Враховуючи небіполярний характер основного захворювання, а також суперечливі літературні дані щодо ефективності препаратів нормотимічної дії у пацієнтів з рекурентними (уніполярними) депресіями [12], засоби означеної фармакологічної групи ми не використовували. На етапі призначення профілактичної терапії безпосередньо перед завершенням стаціонарного лікування пацієнтам призначалися відповідні антидепресивні та (або) антипсихотичні засоби в підтримуючих дозах.

В даних підгрупах також враховувався основний принцип хронотерапії, тобто призначення основної дози антидепресанту припадало на період найбільшої фізіологічної активності організму.

Динаміка редукції депресивної симптоматики в двох підгрупах I клінічної групи мала споріднений характер з тенденцією до більш прискороного антидепресивного ефекту у пацієнтів, що отримували агомелатин ( $p > 0,05$ ). Крім того, найбільш низькі показники за шкалою CGI-I на 6-му тижні терапії мали місце у представників вечірнього циркадіанного хронотипу, які приймали агомелатин (1,03;  $p < 0,05$ ). У II клінічній групі також спостерігалася споріднена динаміка усунення депресивної симптоматики в обох клінічних підгрупах. В той же час, тенденція до більш швидкого формування ремісії була більше виражена у пацієнтів I підгрупи, але, як і в першій клінічній групі, без статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ). Знову, як і в попередній клінічній групі, особи вечірнього типу циркадіанності, які приймали агомелатин, виявили найкращі показники за шкалою CGI-I наприкінці лікування (1,12;

$p < 0,05$ ). З іншого боку, представники ранкового циркадіанного хронотипу II-ї клінічної підгрупи виявили найнижчі показники за означеною шкалою. У хворих на рекурентний депресивний розлад III-ї клінічної групи динаміка редукції афективної симптоматики суттєво не відрізнялася від двох попередніх груп, тобто більш швидке становлення ремісії мало місце у пацієнтів, що отримували агомелатін, причому у осіб вечірнього хронотипу ця динаміка була статистично достовірно найкращою.

### Висновки

Таким чином, запропонована в нашому дослідженні система діагностики та терапії рекурентних депресій з урахуванням індивідуального біоритмологічного статусу потребує комплексного застосування медикаментозної терапії відповідно до стану циркадіанних ритмів пацієнтів.

Загальна ефективність лікування рекурентного депресивного розладу на засадах хронотерапії була достатньо високою в усіх клінічних групах і підгрупах.

Застосування розробленої нами комплексної системи лікувально-профілактичних заходів щодо рекурентних депресивних розладів на засадах хрономедицини, довело її достатню ефективність, причому найбільш високою вона була у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, які отримували антидепресант з циркадіанним механізмом дії ( $p < 0,05$ ), що дозволяє вважати таких пацієнтів популяційною когортою для призначення цього препарату як антидепресанту вибору.

Крім того, ми вважаємо, що застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад з відповідним підбором конкретного антидепресанту в залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду дозволить суттєво підвищити ефективність

існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.

### Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум; [пер. с англ.]. – М. : БИНОМ, 2006. – 416 с.
2. Асанова А. А. Качество жизни, связанное со здоровьем больных депрессивными расстройствами / А.А. Асанова // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2008. – №2 (14). – С. 82–85.
3. Бачериков А. М. Психодіагностичні предиктори суїцидальної поведінки у хворих на депресивні розлади / А.М. Бачериков, Т.В. Ткаченко // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вип. 1(50), (додаток). – С. 154–155.
4. Классификация болезней в психиатрии и наркологии: [пособие для врачей] ; Под ред. М.М. Милевского. – М. : Изд. „Триада-Х”. – 2003. – 184 с.
5. Кутько І. І. Афективні розлади / І.І. Кутько, О.К. Напрєнко, В.М. Козидубова ; Під ред. проф. О.К. Напрєнка. – К. : Здоров'я, 2001. – С. 353–372.
6. Мазо Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г.Э. Мазо, С.Е. Горбачев, Н.Н. Петрова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 2. – С. 87–96.
7. Марута Н. А. Новые возможности терапии депрессивных расстройств / Н.А. Марута, Е.Е. Семикина // Український вісник психоневрології. – Т. 15, № 3(52). – 2007. – С. 89–94.
8. Медведев В. Э. Комбинированная терапия депрессий Вальдоксаном (агомелатин) и антипсихотиками / В.Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 20–23.
9. Основные тезисы образовательной программы по диагностике и лечению депрессивных расстройств. Модуль 1. Обзор и основные аспекты / НейроNews психоневрология и нейропсихиатрия. – 2007. – №1. – С. 68–77.
10. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Отчёт о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров / [М. Данзон ; пер. с англ. А. Носиков. – ВОЗ : Женева, 2006. – 185 с.
11. Fournier J.C. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis / J.C. Fournier, R.J. DeRubeis, S.D. Hollon [et al.] // JAMA. – 2010. – V. 303. – P. 47–53.
12. Henkel V. Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: prevalence, specific characteristics and consequences / V. Henkel, H. Mergl, J.C. Coyne [et al.] // Journal Affective Disorders. – 2004. – V. 83. – P. 237–242.
13. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis / B. Arroll [et al.] // Annals of Family Medicine. – 2005. – V. 3. – P. 449–456.
14. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – V. 27. – P. 56–62.
15. Lambert D. Service use of rural and urban Medicaid beneficiaries suffering from depression: the role of supply / D. Lambert, M. Agger, D. Harley // Journal of Rural Health. – 1999. – V. 15, № 3. – P. 344–355.

### Реферат

ТЕРАПИЯ РЕКУРРЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С УЧЕТОМ ЦИРКАДИАННОСТИ

Скрыпников А.Н., Гринь Е. В.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, биологические ритмы, хронотерапия.

Проведенное исследование показало, что общая эффективность терапии рекуррентного депрессивного расстройства на основе хронотерапии является достаточно высокой. Использование принципов хронодиагностики, хронотерапии и хронопрофилактики при курации пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством с соответствующим подбором конкретного антидепрессанта в зависимости от хронотипа и синдромальной структуры эпизода, позволит существенно повысить эффективность существующих на сегодня терапевтических стратегий.

### Summary

THERAPY OF RECURRENT DEPRESSIONS CONSIDERING CIRCADIAN RHYTHMS

Skrypnikov A.N., Grin' K. V.

Key words: recurrent depressive disorder, biological rhythms, chronotherapy.

The study showed that the overall effectiveness of the therapy of recurrent depressive disorders based on chronotherapy is high enough. Using the principles of chronodiagnosics, chronotherapy and chronoprophylaxis in the therapy for patients with recurrent depressive disorders and the appropriate choice of specific antidepressant depending on chronotype and syndromal structure of the episode, will significantly enhance the effectiveness of current therapeutic strategies.