

# Прогностический и предиктивный анализы эффективности фармакологического и нелекарственного подходов к лечению хронической инсомнии

П.В. Пчелина<sup>✉</sup>, М.Г. Полуэктов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В настоящее время существует проблема низкой доступности наиболее эффективного и безопасного метода лечения хронической инсомнии – когнитивно-поведенческой терапии (КПТ-И), решением которой является разработка сокращенных и удаленных методик. Необходимо выявить предикторы эффективности этих подходов для достижения быстрого результата лечения.

**Цель.** Поиск предикторов эффективности терапии с применением снотворного средства и сокращенного варианта КПТ-И – структурированной методики терапии инсомнии (СМТ-И).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 42 участников рандомизированного исследования, получавших 1 из 2 видов терапии хронической инсомнии в течение 2 нед: зопиклон в дозировке 7,5 мг или СМТ-И. Основным показателем эффективности лечения было снижение индекса тяжести инсомнии (ИТИ). В качестве предикторов проанализированы демографические, анамнестические, полисомнографические показатели, фоновые результаты по шкале депрессии Бека, шкале тревоги Спилбергера, Торонтской алекситимической шкале, индексу гигиены сна, шкале дисфункциональных убеждений в отношении сна, Эпвортской шкале сонливости. Проведены прогностический анализ с построением моделей простой линейной регрессии и предиктивный анализ с построением моделей множественной линейной регрессии с взаимодействием. Эти анализы позволили исследовать эффект потенциальных предикторов снижения ИТИ сразу после курса лечения и через 2 нед динамического наблюдения после терапии.

**Результаты.** Прогностически значимыми для определения эффекта лечения оказались: большее количество пробуждений в течение ночи, которое обеспечивало снижение ИТИ на 0,2202 пункта ( $p=0,05$ ) с каждым дополнительным пробуждением, и большая представленность I стадии медленного сна, которая улучшала показатель эффективности на 0,55 пункта ( $p=0,039$ ) с каждым процентом от общего времени сна. Прогноз терапии ухудшался на 0,233 пункта ( $p=0,047$ ) с каждым баллом по шкале депрессии Бека при фоновом исследовании и на 0,2 пункта ( $p=1,55e-06$ ) с каждым годом возраста. Клиническими предикторами лучшего ответа на СМТ-И оказались отсутствие жалоб на длительное засыпание, отсутствие употребления агонистов ГАМКергических рецепторов в анамнезе и более высокий балл по Эпвортской шкале сонливости.

**Заключение.** Частота пробуждений, представленность I стадии сна, уровень депрессии, возраст, уровень дневной сонливости – предикторы эффективности СМТ-И, что следует учитывать при назначении сокращенного (2–4 нед) или полного (6–8 нед) курса КПТ-И.

**Ключевые слова:** сон, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, структурированная методика терапии инсомнии, хроническая инсомния, предикторы эффективности, регрессионный анализ

**Для цитирования:** Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Прогностический и предиктивный анализы эффективности фармакологического и нелекарственного подходов к лечению хронической инсомнии. Consilium Medicum. 2021;23(11):818–824. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201154

ORIGINAL ARTICLE

## Prognostic and predictive analysis of effectiveness of pharmacological and non-pharmaceutical treatment approaches for chronic insomnia

Polina V. Pchelina<sup>✉</sup>, Mikhail G. Poluektov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Limited access to cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) which is the most effective and safe treatment approach for chronic insomnia leads to the elaboration of shortened and interned delivered CBT-I methods. Investigation of effectiveness predictors of the new methods is important for their better result.

**Aim.** Investigation of effectiveness predictors for pharmacotherapy and CBT-I based brief behavioral therapy for insomnia (BBT-I).

**Materials and methods.** The data for the analysis were acquired from a randomized study of 42 participants with chronic insomnia who received either zopiclone 7.5 mg or BBT-I for 2 weeks. The difference of the insomnia severity index from pre- to post-treatment was the main outcome measure. Potential predictors included demographic and medical history data, objective sleep characteristics, baseline scores of Beck depression inventory (BDI), Spielberger anxiety scale, Toronto alexithymia scale, sleep hygiene index, dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Пчелина Полина Валерьевна – канд. мед. наук, врач-невролог УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polbox@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5051-2106

Полуэктов Михаил Гурьевич – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, зав. отд-нием медицины сна УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6215-0918

<sup>✉</sup>Polina V. Pchelina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polbox@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5051-2106

Mikhail G. Poluektov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6215-0918

Epworth sleepiness scale. Univariate linear regression analysis was used for prognostic analysis. To identify predictors of treatment outcome after the treatment course and after the 2 weeks follow-up we used multiple linear regression models with interaction.

**Results.** In the prognostic analysis higher amount of awakenings during the night and a higher proportion of the 1 stage NREM sleep measured objectively correlated with better outcome  $E=0.2202$  ( $p=0.05$ ) and  $E=0.55$  ( $p=0.039$ ) respectively. Older age and higher baseline BDI score significantly worsened the outcome:  $E=0.233$  ( $p=0.047$ ) and  $E=0.2$  ( $p=1.55e-06$ ) respectively. Clinical predictors of the BBT-I effectiveness were an absence of the sleep onset problems and absence of GABA hypnotics use in medical history and the higher baseline daytime sleepiness.

**Conclusion.** Neurophysiological (frequency of awakenings, percentage of the sleep stage N1) and clinical (severity of depression, age, daytime sleepiness) predictors of the effectiveness of BBT-I were revealed. This findings will help to select the patients who should undergo a shortened course of CBT-I.

**Keywords:** sleep, cognitive behavioral therapy for insomnia, brief behavioral therapy for insomnia, chronic insomnia, effectiveness predictors, regression analysis

**For citation:** Pchelina PV, Poluektov MG. Prognostic and predictive analysis of effectiveness of pharmacological and non-pharmaceutical treatment approaches for chronic insomnia. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):818–824. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201154

## Введение

Хроническая инсомния (ХИ) характеризуется наличием субъективных жалоб на сон, сопровождающихся ухудшением дневного самочувствия: длительное засыпание, частые пробуждения и невозможность заснуть после пробуждений в течение ночи, поверхностный сон, ранние утренние пробуждения.

Для постановки диагноза ХИ в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна 2014 г. эти жалобы должны возникать не реже 3 ночей в 1 нед и продолжаться не менее 3 мес [1]. Распространенность ХИ варьирует от 6 до 10% во взрослой популяции [2, 3]. Высокая распространенность и негативное влияние на качество жизни пациента и его окружающих обуславливают необходимость поиска эффективного метода лечения ХИ [4]. В течение последних лет международные и национальные клинические рекомендации называют когнитивно-поведенческую терапию инсомнии (КПТ-И) методом первого выбора при ХИ [5, 6]. КПТ-И объединяет несколько методов, направленных на изменение привычек и дисфункциональных убеждений в отношении сна: ограничение времени пребывания в постели, контроль стимуляции, гигиена сна, релаксационные методы, когнитивные техники [7]. Несмотря на длительно сохраняющийся эффект КПТ-И, описанный в многочисленных исследованиях и метаанализах, этот метод остается недоступным для большинства пациентов вследствие нехватки специалистов [8, 9]. Применение гипнотиков коротким курсом является возможной альтернативой, если КПТ-И неэффективна или недоступна [6, 10]. Однако на практике оказывается, что пациенты принимают снотворные препараты почти постоянно. Длительное употребление снотворных приводит к толерантности, злоупотреблению, зависимости от препарата и развитию синдрома отмены при попытке преодоления зависимости [2, 11–13]. В отличие от КПТ-И после окончания курса терапии снотворными препаратами показатели сна часто вновь ухудшаются.

Несмотря на описанные преимущества КПТ-И, 30–40% пациентов не получают клинически значимого эффекта даже на фоне этой терапии [14]. Это диктует необходимость создания доступных методов предоставления знаний о нелекарственной терапии ХИ и поиска целевой группы пациентов, для которых эти методы окажутся действительно эффективными. Решением первой задачи могут стать разработка и внедрение в практику сокращенных или дистанционных курсов КПТ-И. Эффективность коротких курсов поведенческой терапии, включающих только 2–4 сеанса, уже доказана в ряде исследований, однако их недостаточно для однозначной оценки [15]. Для дистанционных методов КПТ-И доказательная база значительно обширнее, что позволяет считать их полноценной альтернативой очному курсу КПТ-И [16, 17].

Выявление целевой группы пациентов для применения разных методов лечения (поиск предикторов эффективности лечения) позволит практикующим врачам делать обоснованное назначение каждому пациенту и быстрее добиваться результата.

**Цель исследования** – поиск предикторов эффективности двух видов терапии: с применением снотворного средства (зопиклон) и сокращенного варианта КПТ-И.

## Дизайн

Для анализа использовалась часть данных проспективного рандомизированного исследования с перекрестным (кроссоверным) дизайном, при котором участники, прошедшие первоначальное анкетирование, случайным образом распределялись в группу, получавшую фармакотерапию, или группу, получавшую лечение по структурированной методике терапии инсомнии (СМТ-И), сокращенному варианту КПТ-И. После периода лечения, продолжавшегося 2 нед, пациенты проходили повторное анкетирование и 2-недельный период динамического наблюдения. После периода наблюдения каждая группа повторно оценивалась и получала доступ к тому виду терапии, который до этого не получала. Таким образом, участники каждой группы получали лечение обоими методами, но в различной последовательности. Результаты анализа данных перекрестного исследования, показавшие, что нелекарственная методика не уступала в эффективности зопиклону, опубликованы ранее [18].

Для анализа предикторов эффективности использовались данные первых 3 измерений: первоначального обследования, анкетирования после 1-го курса лечения и после периода динамического наблюдения. Отказ от использования данных, полученных после 2-го курса лечения, обусловлен необходимостью сократить число временных точек для построения моделей прогностического и предикторного анализов до 2 (до и после лечения или до лечения и после периода динамического наблюдения).

## Материалы и методы

**Интервенции.** В исследовании сравнивалось фармакологическое лечение с применением препарата, являющегося агонистом  $\alpha 1$ -субъединицы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, зопиклона в дозировке 7,5 мг за 30 мин до укладывания в постель в течение 2 нед и лечение с применением СМТ-И, моделью которого стал сокращенный курс поведенческой терапии (Brief behavioral therapy – ВВТ-И), эффективность которого подтверждена в исследовании D. Vuysse и соавт. (2011 г.) [15].

СМТ-И состояла из 2 индивидуальных сессий, проводившихся 1 раз в неделю, в ходе которых с пациентом осуществлялась беседа о механизмах регуляции сна, причинах развития инсомнии и дезадаптивных стратегиях поведения при ней; обсуждение методики ограничения времени пребывания в постели и установление индивидуального режима на основании дневников сна, заполняемых пациентом; обсуждение способов контроля внешней стимуляции, правил гигиены сна и их применимости для участника; выдача памятки, включающей упомянутые принципы; предоставление авторской обучающей записи «Сеанс релаксации и отдыха при бессоннице» специалиста по психопедагогике А.А. Табидзе в качестве релаксационной методики.

### Показатели эффективности

Главным показателем эффективности было снижение балла индекса тяжести инсомнии (ИТИ) после лечения, который вычислялся как разница между фоновым баллом и баллом после курса лечения. Также оценивалось снижение этого показателя и после динамического наблюдения, вычисляемое как разница между фоновым баллом и баллом после динамического наблюдения. ИТИ разработан и валидизирован С. Mogin и соавт. [19, 20]. Русскоязычная версия прошла полную апробацию: чувствительность теста составила 90,2%, специфичность – 95,2% [21].

**Предикторы.** В качестве потенциальных предикторов эффективности лечения использовались демографические, анамнестические данные, полученные путем структурированного опроса при первом визите, полисомнографические данные, результаты анкетирования на первом визите. Полисомнографическое исследование ночного сна проводилось в условиях палаты стационара (без адаптационной ночи) на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4ВП» с регистрацией 6-канальной электроэнцефалограммы, 2 каналов электроокулограммы, 1 канала электромиограммы подбородочных мышц, положения тела в постели с параллельным видеомониторированием. Расшифровка данных проводилась согласно критериям Американской академии медицины сна 2007 г. с добавлениями от 2012 г. [22]. В качестве потенциальных предикторов использовались объективно измеренные латентность сна, эффективность сна, общая продолжительность сна, время бодрствования в течение ночи, доля I–III стадий медленноволнового сна, доля сна с быстрыми движениями глаз, количество пробуждений.

Структурированный опрос включал в себя паспортную часть, фенотипическую оценку жалоб на инсомнию, режима сна, продолжительности и течения заболевания, применявшееся лечение. В качестве потенциальных предикторов использовались следующие переменные: наличие пресомнических, интрасомнических, постсомнических жалоб, продолжительность заболевания, вариант его течения (прогрессирующее, ремиттирующее, без динамики), применение антидепрессантов или агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (бензодиазепины, Z-препараты) в анамнезе.

Анкетирование включало в себя шкалу депрессии Бека, шкалу тревоги Спилбергера, содержащую субшкалы личностной и ситуативной тревожности, Торонтскую алесситимическую шкалу – краткую версию (TAS-20), ИТИ, индекс гигиены сна (ИГС), шкалу дисфункциональных убеждений в отношении сна, Эпвортскую шкалу сонливости [20, 21, 23–26].

### Пациенты

Объем выборки – 42 пациента (женщин – 28, мужчин – 14), имеющих диагноз ХИ в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна – 3 [1]. Средний возраст участников составил 50,8±14,7 года (от 29 до 80), средняя продолжительность заболевания – 8,7±8,0 года. Группы были однородны по полу (50% мужчин в 1-й группе против 54% во 2-й) и другим категориальным переменным (наличие пресомнических, интрасомнических, постсомнических жалоб, применение ГАМКергических препаратов или антидепрессантов, вариант течения инсомнии). Количественные показатели: возраст, продолжительность инсомнии, полисомнографические данные, результаты опросников имели нормальное распределение.

Из обследованных пациентов большинство (n=34) предъявляли жалобы на пресомнические нарушения в виде длительного засыпания от 1 до 5–6 ч. Всего 5 пациентов жаловались, что не могут заснуть «всю ночь», 31 пациент жаловался на интрасомнические нарушения в виде частых пробуждений и, реже, поверхностного сна, 28 пациентов предъявляли жалобы на постсомнические нарушения:

ранние пробуждения и отсутствие чувства бодрости утром. У 14 пациентов сочетались все 3 типа жалоб.

При опросе 35 пациентов сообщали, что ранее принимали снотворные препараты (агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, Z-препараты), 20 испытуемых ранее принимали антидепрессанты.

### Статистический анализ

Пропущенные значения в наборе данных устранялись методом множественных импутаций (Multivariate Imputation by Chained Equations) с использованием пакета *mi* для R [27, 28]. Для выявления прогностически значимых факторов улучшения и предикторов эффекта лечения использовался регрессионный анализ. Для проверки значимости влияния на главный показатель эффективности брались фоновые демографические, анамнестические, полисомнографические и анкетные показатели. В связи с тем, что фоновый показатель ИТИ оказывал значимый эффект на зависимую переменную, он включен во все модели прогностического и предикторного анализа в качестве ковариаты.

Для прогностического анализа строились линейные однофакторные регрессионные модели зависимости изменения ИТИ (ИТИ в фоне – ИТИ после курса терапии) от фоновых демографических, анамнестических, полисомнографических и анкетных данных. Модели, построенные в рамках прогностического анализа, имели вид ИТИ\_изменение~ИТИ\_t0+Предиктор. Модели предикторного анализа эффекта от лечения были многофакторными и включали, помимо фоновых показателей, их взаимодействие с группой лечения, что позволило выявить, зависели ли изменения ИТИ от вида терапии. Эти модели имели следующий вид: ИТИ\_изменение~ИТИ\_t0+Предиктор×группа. Для моделей, в которых величина статистической значимости эффекта взаимодействия (*p*) была ниже 0,1, построены графики взаимодействия, которые позволили изучить направление взаимодействия [29].

### Результаты

**Прогностический анализ.** Прогностически значимыми для снижения ИТИ сразу после лечения (через 2 нед) оказались следующие факторы. Больше количество пробуждений в течение ночи, измеренное при полисомнографии, предсказывало лучший результат. Каждое пробуждение соотносилось со снижением ИТИ на 0,2202 пункта (*p*=0,05). Более высокий исходный уровень депрессии, наоборот, предсказывал более низкий эффект: каждый балл по шкале депрессии Бека предсказывал менее выраженное снижение ИТИ на 0,233 пункта (*p*=0,047).

Для снижения ИТИ после периода наблюдения прогностически значимыми оказались другие факторы. Большой возраст достоверно ухудшал прогноз: каждый дополнительный год ухудшал показатель эффективности на 0,2 пункта (*p*=1,55e-06). Более поверхностный сон за счет увеличения представленности I стадии медленного сна оказался предиктором лучшего ответа. С увеличением представленности I стадии на 1% результат улучшался на 0,55 пункта (*p*=0,039). Характеристики моделей представлены в табл. 1, 2.

**Предиктивный анализ.** Статистически значимый эффект взаимодействия обнаружен только для моделей, оценивающих эффект сразу после лечения. Для выявленных предикторов построены графики взаимодействия.

Пациенты, не предъявлявшие жалоб на проблемы с засыпанием на этапе включения в исследование, попав в группу СМТ-И, показывали значительно лучший результат, чем в группе лекарственной терапии. Если среди жалоб участников были трудности засыпания, то эффект в обеих группах значительно не отличался (рис. 1).

Пациенты в группе СМТ-И лучше отвечали на терапию, если никогда раньше не принимали агонисты ГАМК.

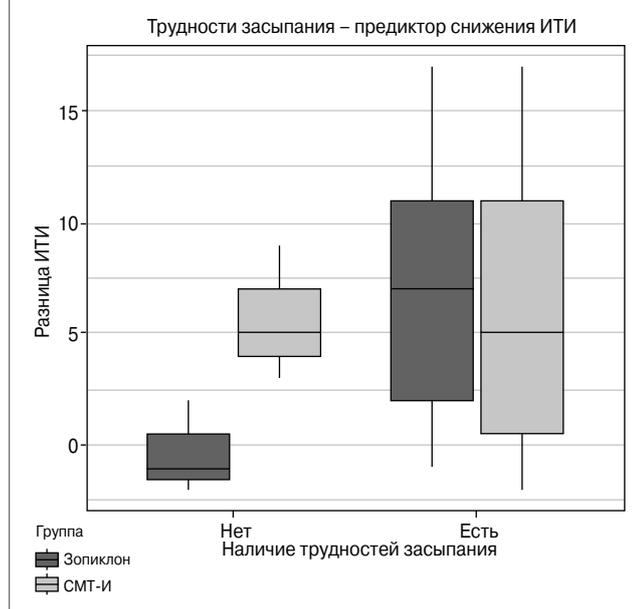
Таблица 1. Результаты регрессионного анализа эффекта терапии сразу после окончания курса

	Прогностический анализ		Предиктивный анализ	
	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p
Intercept	-5,92 (3,19)	–	–	–
Пол	0,29 (1,52)	0,850	0,77 (3,09)	0,803
Возраст, лет	-0,04 (0,05)	0,376	-0,11 (0,10)	0,280
Пресомнические жалобы	2,07 (2,16)	0,343	-9,43 (4,16)	0,029*
Интрасомнические жалобы	-1,17 (1,73)	0,504	-2,55 (3,55)	0,476
Постсомнические жалобы	-1,68 (1,59)	0,297	3,58 (3,36)	0,293
Течение инсомнии:				
ремиттирующее	1,36 (2,06)	0,512	-9,08 (5,59)	0,112
прогрессирующее	-0,61 (2,09)	0,774	-4,40 (5,69)	0,443
Продолжительность инсомнии, лет	0,09 (0,09)	0,348	0,10 (0,21)	0,627
Прием ГАМКергических препаратов	-0,99 (1,59)	0,537	-6,27 (3,10)	0,050*
Прием антидепрессантов	-1,64 (1,41)	0,252	-1,71 (2,87)	0,554
Эффективность сна, %	0,05 (0,04)	0,262	-0,08 (0,09)	0,366
Латентность сна, мин	0,004 (0,02)	0,839	0,03 (0,04)	0,474
Время бодрствования в течение ночи, мин	-0,01 (0,01)	0,311	-0,01 (0,02)	0,630
Количество пробуждений	0,22 (0,12)	0,050*	0,07 (0,23)	0,763
Представленность I стадии медленного сна	0,30 (0,24)	0,222	0,41 (0,49)	0,406
Представленность II стадии медленного сна	0,005 (0,08)	0,945	0,07 (0,16)	0,655
Представленность III стадии медленного сна	-0,08 (0,10)	0,397	-0,05 (0,20)	0,810
Представленность быстрого сна	-0,03 (0,11)	0,796	-0,02 (0,23)	0,933
Продолжительность сна, ч	0,09 (0,43)	0,830	0,35 (0,88)	0,694
Шкала депрессии Бека	-0,23 (0,11)	0,047*	-0,13 (0,26)	0,602
Субшкала ситуативной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,04 (0,09)	0,647	-0,13 (0,26)	0,602
Субшкала личностной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,18 (0,10)	0,074	0,01 (0,18)	0,964
Алекситимия	-0,12 (0,06)	0,057	0,07 (0,12)	0,551
Эпвортская шкала сонливости	0,15 (0,21)	0,464	1,07 (0,58)	0,070
Шкала дисфункциональных убеждений о сне	-0,05 (0,03)	0,076	-0,03 (0,06)	0,637
ИГС	-0,07 (0,11)	0,558	0,12 (0,24)	0,624

Примечание. В предиктивном анализе коэффициент регрессии показан для взаимодействия предиктора с группой лечения.

\*Статистически значимый эффект  $p < 0,05$ .

**Рис. 1. Трудности засыпания – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения.** Диаграмма отражает разброс показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, в зависимости от того, отмечали пациенты трудности засыпания или нет: медиану, 25, 75-й перцентили, минимальное и максимальное значения.



Пациенты, никогда не принимавшие агонисты ГАМК, значительно лучше отвечали на СМТ-И, чем на фармакотерапию (рис. 2).

У пациентов с высоким первоначальным уровнем дневной сонливости эффект от зопиклона был меньше, а от СМТ-И – достоверно больше. При низком базовом уровне сонливости эффект от лечения не различался (рис. 3).

Количественные характеристики всех моделей предиктивного анализа представлены в табл. 1, 2.

## Обсуждение

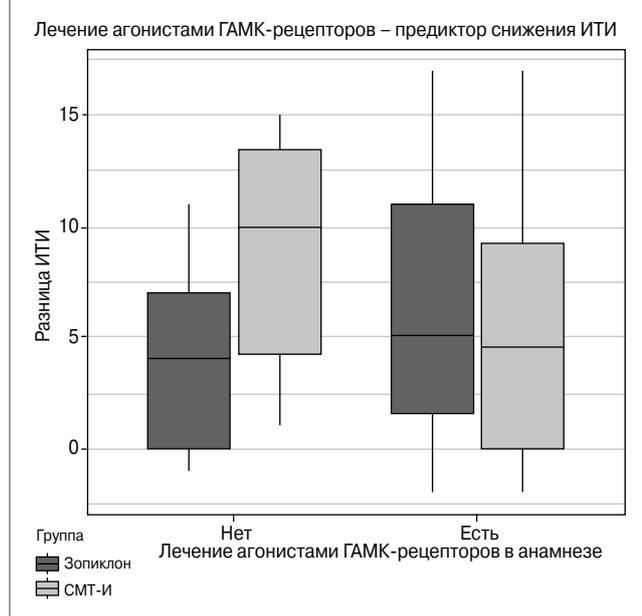
Вопрос о том, каков портрет пациента, который получит наилучший эффект от КПТ-И, уже не раз поднимался в научной литературе. Большинство исследований, в которых проводился поиск предикторов ответа, включало в анализ демографические показатели, такие как пол, возраст, национальная принадлежность, образование, уровень дохода, и не продемонстрировало их статистически значимого эффекта на результат лечения. В отношении влияния некоторых факторов получены противоречивые результаты. Так, результаты ряда исследований показывают, что КПТ-И более эффективна у людей старшего возраста [30–32], однако есть и доказывающие обратное [33, 34]. Такие же противоречивые данные получены и в отношении уровней тревоги и депрессии как предиктивного фактора [30, 31, 35–37]. Проведенный нами анализ показывает, что старший возраст и более высокий уровень депрессии предсказывали худший ответ на терапию вне зависимости от вида лечения.

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа эффекта терапии сразу после периода динамического наблюдения

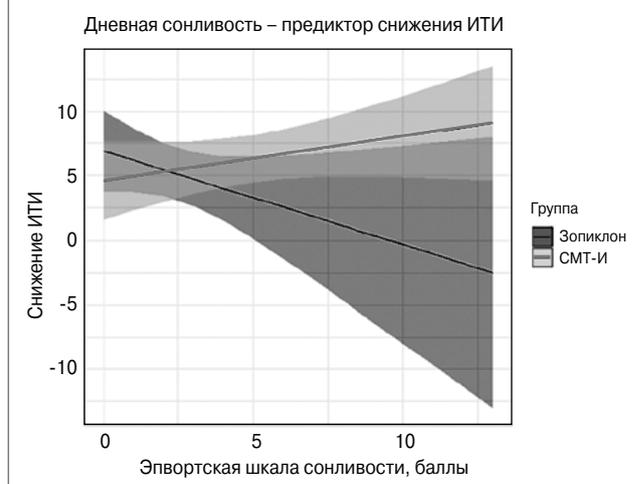
	Прогностический анализ		Предиктивный анализ	
	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p
Intercept	-7,29 (3,54)	–	–	–
Пол	2,99 (1,62)	0,073	0,99 (3,28)	0,765
Возраст, лет	-0,24 (0,04)	1,55e-06*	-0,07 (0,09)	0,401
Пресомнические жалобы	-0,19 (2,43)	0,937	-3,87 (4,90)	0,434
Интрасомнические жалобы	-0,15 (1,94)	0,939	-1,03 (3,98)	0,797
Постсомнические жалобы	-0,71 (1,78)	0,692	4,43 (3,78)	0,248
Течение инсомнии:				
ремиттирующее	0,99 (2,33)	0,673	1,09 (6,55)	0,869
прогрессирующее	0,39 (2,36)	0,868	0,63 (6,67)	0,925
Продолжительность инсомнии, лет	-0,17 (0,10)	0,099	0,24 (0,23)	0,307
Прием ГАМКергических препаратов	-2,66 (1,73)	0,132	-5,28 (3,43)	0,130
Прием антидепрессантов	-1,74 (1,57)	0,273	1,10 (3,20)	0,733
Эффективность сна, %	0,03 (0,05)	0,480	0,01 (0,10)	0,901
Латентность сна, мин	-0,01 (0,02)	0,657	-0,01 (0,05)	0,854
Время бодрствования в течение ночи, мин	-0,01 (0,01)	0,796	-0,01 (0,02)	0,578
Количество пробуждений	0,14 (0,13)	0,260	0,33 (0,26)	0,204
Представленность I стадии медленного сна	0,55 (0,26)	0,039*	0,37 (0,53)	0,487
Представленность II стадии медленного сна	-0,11 (0,08)	0,186	-0,14 (0,17)	0,424
Представленность III стадии медленного сна	0,14 (0,11)	0,197	0,14 (0,22)	0,520
Представленность быстрого сна	-0,08 (0,12)	0,500	0,13 (0,25)	0,608
Продолжительность сна, ч	0,38 (0,48)	0,430	0,59 (0,96)	0,545
Шкала депрессии Бека	-0,20 (0,13)	0,121	-0,26 (0,29)	0,367
Субшкала ситуативной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,04 (0,10)	0,647	0,14 (0,20)	0,481
Субшкала личностной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,20 (0,11)	0,077	0,01 (0,21)	0,966
Алекситимия	-0,06 (0,06)	0,357	0,11 (0,14)	0,443
Эпвортская шкала сонливости	0,04 (0,23)	0,853	0,10 (0,67)	0,885
Шкала дисфункциональных убеждений о сне	-0,05 (0,03)	0,159	-0,02 (0,06)	0,709
ИГС	0,19 (0,12)	0,129	-0,09 (0,26)	0,728

Примечание. В предиктивном анализе коэффициент регрессии показан для взаимодействия предиктора с группой лечения.  
\*Статистически значимый эффект  $p < 0,05$ .

**Рис. 2. Лечение агонистами ГАМК в анамнезе – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения.** Диаграмма отражает разброс показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, в зависимости от того, принимали пациенты в прошлом агонисты ГАМК-рецепторов или нет: медиану, 25, 75-й процентиля, минимальное и максимальное значения.



**Рис. 3. Дневная сонливость – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения.** Линии регрессии на графике отражают зависимость показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, от фонового уровня сонливости по Эпвортской шкале сонливости. Закрашенная область вокруг линий регрессии отражает 95% доверительный интервал.



Высокий уровень тяжести инсомнии стабильно оказывался предиктором лучшего ответа на лечение, что показано во многих исследованиях; это может быть связано с более высокой мотивацией к лечению [30, 36, 38]. В описанном статистическом анализе значимый эффект базового

уровня ИТИ учитывался в качестве ковариаты в моделях для других предикторов. Другие ожидаемые предикторы эффекта – исходный высокий уровень дисфункциональных убеждений в отношении сна, неправильные привычки сна. Эти факторы являются мишенью КПТ-И, поэтому неудивительно, что воздействие на них сопряжено с наличием клинического эффекта.

Фенотип инсомнии также может оказаться предиктором эффективности лечения. В 2009 г. появилась гипотеза о том, что инсомния с объективно короткой продолжительностью сна ассоциирована с физиологической гиперактивацией и хуже поддается терапии КПТ-И в отличие от инсомнии с нормальной продолжительностью сна [39]. Позже она нашла подтверждение в нескольких исследованиях [36, 40]. В нашем анализе из объективных показателей сна только количество пробуждений в течение ночи и доля I стадии медленноволнового сна оказались прогностически значимыми факторами улучшения. Это может быть связано с тем, что оба вида терапии влияют на глубину сна: снотворный препарат зопиклон за счет воздействия на рецепторы ГАМК, а СМТ-И – за счет увеличения давления сна. Клиническая значимость этой находки была бы подтверждена выявлением значимого эффекта субъективных жалоб на поверхностный сон с частыми пробуждениями, однако интрасомнические жалобы не оказали значимого эффекта на изменение ИТИ. Результаты нашего анализа обращают внимание на паттерн субъективных инсомнических жалоб. Пациенты, отмечавшие трудности засыпания, хуже отвечали на СМТ-И, чем участники, не испытывавшие проблем с засыпанием. Это может объясняться тем, что такой паттерн жалоб часто связан с руминированием (длительным повторением одних и тех же размышлений), беспокойством о последствиях бессонницы. Для таких пациентов более эффективной могла бы оказаться длительная КПТ-И с переоценкой и реструктуризацией паттернов негативного мышления. Оценка наличия и частоты жалоб на трудности засыпания может быть быстро проведена на первичном приеме и поможет врачу определить предпочтительный способ лечения – сокращенный вариант терапии или развернутая КПТ-И.

Исследование опыта применения агонистов ГАМК как предиктора эффекта показало, что наилучший ответ на лечение наблюдался у пациентов, никогда не применявших таких препаратов и рандомизированных в группу СМТ-И. Это может объясняться тем, что названную подгруппу составляли люди, изначально искавшие способ справиться с проблемой инсомнии без применения лекарств. Это повышало их мотивацию к лечению нелекарственными методами. Таким образом, отсутствие опыта применения агонистов ГАМК пациентами может свидетельствовать в пользу того, что начинать терапию желательно с нелекарственных методов, однако это требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Хороший эффект СМТ-И у подгруппы участников с высокой дневной сонливостью можно объяснить тем, что эти пациенты действительно могли спать днем, что усиливало нарушения ночного сна. Базовая рекомендация в рамках проводимого курса СМТ-И – исключить дневной сон и установить четкие рамки пребывания в постели – позволила нормализовать их режим и улучшить ночной сон за счет этого. Наличие дневного сна у пациента может быть показанием для направления на курс нелекарственной терапии, в ходе которой ему будут разъяснены механизмы сна и принципы ограничения времени в постели.

Ограничениями данного исследования стали небольшой объем выборки и отсутствие группы контроля, которая не получала никакого лечения. Подтверждение значимости выявленных предикторов и прогностических факторов улучшения возможно при проведении исследований КПТ-И с большим числом участников и большей продолжительности.

## Заключение

По данным проведенного нами ранее исследования, а также по результатам исследований других авторов и мета-анализов нелекарственные методы лечения ХИ не уступают в эффективности снотворным препаратам [14, 18, 41]. Отсроченные результаты методик КПТ-И оказываются эффективнее лекарственной терапии, так как они корректируют дисфункциональные убеждения относительно сна, связанные с ними поведенческие факторы, чем защищают от рецидива инсомнии. К преимуществам нелекарственной терапии относится отсутствие побочных эффектов, риска развития привыкания и злоупотребления. В связи с этим в международных клинических рекомендациях по лечению ХИ метод КПТ-И имеет наивысшие показатели доказательности и клинической эффективности – IA [5]. Для повышения доступности методов КПТ-И для пациентов создаются сокращенные методики или онлайн-курсы, позволяющие осваивать КПТ-И даже в отдаленных регионах.

Существующие метаанализы исследований, сравнивающих онлайн-КПТ-И с группами контроля, свидетельствуют о высокой эффективности удаленного подхода к терапии [16]. При сравнении величины эффекта (Hedges's  $g$ ) онлайн-КПТ-И с индивидуальной или групповой КПТ-И статистически значимых различий практически не выявляется [17]. В настоящее время нами проводится исследование эффективности программы онлайн-КПТ-И на русском языке и поиск предикторов ответа на такое лечение [42].

Несмотря на высокую эффективность очных и онлайн-форм КПТ-И, около 30% пациентов остаются резистентными даже к этим видам лечения [14]. Это создает необходимость уже при первом обращении пациента понимать, какой метод с наибольшей вероятностью приведет к успеху. Результаты данного исследования представляют информацию о том, какие факторы влияют на успех разных подходов к лечению. Их понимание облегчает выбор модальности терапии и приводит к снижению затрат на лечение. Необходимы дальнейшие исследования возможностей и предикторов эффективности различных подходов КПТ-И: сокращенных методов, дистанционных форм КПТ-И. В результате это позволит создать алгоритм действий для практикующего врача, в котором назначение разных вариантов КПТ-И будет определяться наличием соответствующих клинических и нейрофизиологических предикторов. Наиболее важным здесь является решение о назначении сокращенного (2–4 нед) или полного (6–8 нед) курса КПТ-И. Также это позволит определять необходимость добавления снотворных препаратов к курсу психологической терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Голеньков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:64-7 [Golenkov AV, Poluektov MG. Prevalence of sleep disorders in citizens of Chuvash Republic (results from complete interview study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111:64-7 (in Russian)].
3. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia, Comorbidity, and Risk of Injury Among Insured Americans: Results from the America Insomnia Survey. *Sleep*. 2012;35(6):825-34. DOI:10.5665/sleep.1884
4. Morin CM, Leblanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7:123-30. DOI:10.1016/j.sleep.2005.08.008
5. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016;2:41-51 [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of

- clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016;2:41-51 (in Russian)].
6. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. DOI:10.1111/jsr.12594
  7. Edinger JD, Carney CE. Overcoming insomnia: A cognitive-behavioral therapy approach, therapist guide. Oxford University Press, 2014.
  8. Currie CL, Kuzmina MV, Nadyuk RI. The Counseling Profession in Russia: Historical Roots, Current Trends, and Future Perspectives. *J Couns Dev*. 2012;90:488-93. DOI:10.1002/j.1556-6676.2012.00060.x
  9. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho>. Accessed: 30.08.2021.
  10. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577-601. DOI:10.1177/0269881110379307
  11. Everitt H, McDermott L, Leydon G, et al. GPs' management strategies for patients with insomnia. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e112-9. DOI:10.3399/bjgp14X677176
  12. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med*. 2015;88:247-56.
  13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
  14. Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005-15. DOI:10.1001/jama.2009.682
  15. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, et al. Efficacy of Brief Behavioral Treatment for Chronic Insomnia in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):887-95. DOI:10.1001/archinternmed.2010.535
  16. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy to treat insomnia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149139. DOI:10.1371/journal.pone.0149139
  17. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2016;30:1-10. DOI:10.1016/j.smrv.2015.10.004
  18. Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэктов М.Г. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(2):48-55 [Pchelina PV, Tabidze AA, Poluektov MG. Comparative study of effectiveness of cognitive-behavior therapy and zopiclone for chronic insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2017;117(2):48-55 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171174248-55
  19. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307. DOI:10.1016/S1389-9457(00)00065-4
  20. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8. DOI:10.1093/sleep/34.5.601
  21. Рассказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дис. ... канд. психол. наук. М.: Изд-во МГУ, 2008 [Rasskazova EI. Narusheniia psikhologicheskoi samoreguliatcii pri nevroticheskoi insomnii: dis. ... kand. psikhol. nauk. Moscow: MSU Publishing, 2008 (in Russian)].
  22. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. DOI:10.5664/jcsm.2172
  23. Beck AT, Steer RA, Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: TX: Psychological Corporation, 1996.
  24. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
  25. Bagby M, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994;38(1):23-32. DOI:10.1016/0022-3999(94)90005-1
  26. Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J Behav Med*. 2006;29(3):223-7. DOI:10.1007/s10865-006-9047-6
  27. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn CGM. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3):1-67. DOI:10.18637/jss.v045.i03
  28. Wulf JN, Ejlskov L. Multiple Imputation by Chained Equations in Praxis: Guidelines and Review. *Electronic J Business Res Methods*. 2017;15(1):41-56.
  29. Harrell FE. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. DOI:10.1007/978-3-319-19425-7\_10
  30. Espie CA, Inglis SJ, Harvey L. Predicting clinically significant response to cognitive behavior therapy for chronic insomnia in general medical practice: Analyses of outcome data at 12 months posttreatment. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(1):58-66. DOI:10.1037//0022-006X.69.1.58
  31. Batterham PJ, Christensen H, Mackinnon AJ, et al. Trajectories of change and long-term outcomes in a randomised controlled trial of internet-based insomnia treatment to prevent depression. *BJPsych Open*. 2017;3(5):228-35. DOI:10.1192/bjpo.bp.117.005231
  32. Cui R, Fiske A. Predictors of treatment attendance and adherence to treatment recommendations among individuals receiving Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Cogn Behav Ther*. 2020;49(2):113-9. DOI:10.1080/16506073.2019.1586992
  33. Alpers J, Biglan A. Self-administered treatment of sleep onset insomnia and the importance of age. *Behav Ther*. 1979;10(3):347-56. DOI:10.1016/S0005-7894(79)80024-6
  34. Lovato N, Lack L, Kennaway DJ. Comparing and contrasting therapeutic effect of cognitive-behavior therapy for older adults suffering from insomnia with short and long objective sleep duration. *Sleep Med*. 2016;4:4-12. DOI:10.1016/j.sleep.2016.04.001
  35. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M, et al. Internet Treatment Addressing either Insomnia or Depression, for Patients with both Diagnoses: A Randomized Trial. *Sleep*. 2015;38(2):267-77. DOI:10.5665/sleep.4412
  36. Troxel WM, Conrad TS, Germain A, Buysse DJ. Predictors of treatment response to brief behavioral treatment of insomnia (BBTI) in older adults. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1281-9. DOI:10.5664/jcsm.3270
  37. Van de Laar M, Pevernagie D, van Mierlo P, Overeem S. Psychiatric Comorbidity and Aspects of Cognitive Coping Negatively Predict Outcome in Cognitive Behavioral Treatment of Psychophysiological Insomnia. *Behav Sleep Med*. 2015;13(2):140-56. DOI:10.1080/15402002.2013.845781
  38. Van Houdenhove L, Buysse B, Gabriëls L, Van Den Bergh O. Treating primary insomnia: Clinical effectiveness and predictors of outcomes on sleep, daytime function and health-related quality of life. *J Clin Psychol Med Settings*. 2011;18(3):312-21. DOI:10.1007/s10880-011-9250-7
  39. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, et al. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-7. DOI:10.1093/sleep/32.4.491
  40. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for Insomnia. *Sleep*. 2017;40(1):zsw012. DOI:10.1093/sleep/zsw012
  41. Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:5-11. DOI:10.1176/appi.ajp.159.1.5
  42. Pchelina P, Poluektov M, Berger T, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia in clinical settings. *Front Psychiatry*. 2020;11:838. DOI:10.3389/fpsy.2020.00838

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU