

КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Черногорюк Г.Э.¹, Фисенко А.Ю.¹, Рослякова Е.П.², Михайлова А.А.¹, Рачковский М.И.¹, Варвянская Н.В.¹, Санжаровская М.С.¹, Антипов С.И.¹, Шепелева Е.Г.¹

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (634050, Томск, Московский тракт, 2) e-mail:chernogoryuk@yandex.ru

²ОГБУЗ Томский областной онкологический диспансер (634050, Томск, ул. Ленина, 115).

В проспективном открытом сравнительном нерандомизированном исследовании в параллельных группах проведена оценка клинической эффективности препарата янтарной кислоты в отношении влияния на проявления тревоги и депрессии у пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой степени. Обследовано 134 пациента. Все обследованные – мужчины 51-68 лет. Обследование проводилось согласно критериям GOLD 2011. Для оценки уровня тревоги и депрессии использовались вопросник HADS и самоопросник депрессий CES-D. Пациентам группы 1 (n=61) проводилась стандартная терапия обострения. Пациентам группы 2 (n=72) стандартная терапия обострения была дополнена лекарственным средством «Янтарь-антитокс» в течение 14 дней по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды. Между группами сравнивались показатели, характеризующие ХОБЛ до и после лечения. Положительный эффект был достигнут в обеих группах. Пациенты, лечение которых включало янтарную кислоту достигли более высоких показателей по отношению к группе сравнения: ОФВ₁- p=0,01; ФЖЕЛ- p=0,01; дистанция, проходимая в тесте с 6-мин ходьбой - p=0,003; сатурация кислорода после 6-мин шагового теста - p=0,0001; экспираторное давление на уровне ротовой полости - p=0,01; проявления тревоги снизились - p=0,003; проявления депрессии уменьшились - p=0,0001. Делается вывод, что янтарная кислота включенная в стандарт лечения обострений ХОБЛ тяжелой степени эффективна для купирования повышенного уровня тревоги и депрессии. Этот эффект в значительной степени связан с улучшением общесоматического состояния больных после лечения. Об этом свидетельствуют корреляции между уровнем тревоги и депрессии до лечения с клиническими проявлениями обострения ХОБЛ. В частности, с ОФВ₁ (r=-0,72; p=0,01), с дистанцией, проходимой в 6-мин шаговом тесте (r=-0,61; p=0,001); с сатурацией кислорода после 6-мин шагового теста (r=-0,77; p=0,001); с экспираторным давлением в ротовой полости (r=-0,53; p=0,01), с сатурацией кислорода (r=-0,69; p=0,01).

Ключевые слова: ХОБЛ, обострение тяжелой степени, лечение, депрессия, тревожность, янтарная кислота.

CORRECTION ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chernogoryuk G.E.¹, Fisenko A.Yu.¹, Roslyakova E.P.², Michailova A.A.¹, Rachkovskiy M.I.¹, Varvyanskaya N.V.¹, Sanzharovskaya M.S.¹, Antipov S.I.¹, Shepeleva E.G.¹

¹Siberian State Medical University (634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2) e-mail:chernogoryuk@yandex.ru

²Federal State-Funded Healthcare Institution Tomsk Regional Oncologic Dispensary (634050, Tomsk, Lenina, 115)

In a prospective non-randomized comparative open, parallel-group study evaluated the clinical efficacy of succinic acid on the impact on symptoms of anxiety and depression in patients with acute exacerbation of COPD and severe. A total of 134 patients. All subjects - men 51- 68 years. The survey was conducted according to the criteria GOLD 2011. To assess the level of anxiety and depression questionnaire used HADS depression and samooprosnik CES-D. Patients in group 1 (n=61) standard therapy exacerbation. Patients in Group 2 (n=72), the standard therapy was supplemented with acute drug "Amber-antitoks" within 14 days, 1 tablet (0.5 g) 3 times daily after meals. Between groups were compared indicators characterizing COPD before and after treatment. The positive effect would be achieved in both groups. Patients whose treatment included succinic acid reached higher levels in relation to the comparison group: FEV₁- p=0.01; FVC- p=0.01; distance traversed in the test with the 6-min walk - p=0.003; oxygen saturation after the 6-minute walk test - p=0.0001; expiratory pressure at the mouth - p=0.01; decreased symptoms of anxiety - p=0.003; manifestations of depression decreased - p=0.0001. It is concluded that succinic acid is included in the standard treatment of exacerbations of COPD, severe effective for relief of elevated levels of anxiety and depression. This effect is largely associated with improved somatic condition of patients after treatment. This is evidenced by the correlation between the level of anxiety and depression prior to treatment with the clinical manifestations of COPD exacerbations. In particular, the FEV₁ (r=-0,72; p=0,01), with the distance traveled by a 6-minute walk test (r=-0,61; p=0,001); with oxygen

saturation after 6 minutes walk test ($r=-0,77$; $p=0,001$); with expiratory pressure in the oral cavity ($r=-0,53$; $p=0,01$), with the oxygen saturation ($r=-0,69$; $p=0,01$).

Keywords: COPD, exacerbation of severe, treatment, depression, anxiety, succinic acid.

В последние годы обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ: дисфункция скелетных мышц, снижение питательного статуса, анемия, остеопороз и др. Сердечно-сосудистая патология, являясь частым спутником ХОБЛ, отягощает основное заболевание [5,6]. Немаловажное значение имеют проявления тревожных и депрессивных расстройств. Согласно глобальной стратегии GOLD (2011) симптомы депрессии и/или тревожности заслуживают специальных вопросов при сборе анамнеза, поскольку при ХОБЛ такие симптомы обычны и ассоциируются с ухудшением состояния пациентов, в наибольшей степени проявляются при обострении болезни. Тренды лечения обострений ХОБЛ сегодня направлены на улучшение бронхиальной проходимости, купирование воспалительного процесса, антибактериальную терапию, а также на респираторную поддержку GOLD (2011) [3,9,10]. Выбор средств, которые могли повысить эффективность лечения обострений ХОБЛ, может лежать и в сфере влияния на внепульмональные проявления заболевания, в частности, на восстановление функции скелетных мышц, что весьма положительно отражается на течении легочной патологии [4,8]. Известно, что янтарная и кетоглутаровая кислоты способны регулировать реакции, ответственные за синтез АТФ в митохондриях. Внутренний приток вещества к сукцинатдегидрогеназе (СДГ) происходит при помощи глутамат-оксалоацетаттрансферазного шунта. Внеклеточная янтарная кислота реализует регуляторный эффект посредством сопряженного с G-белком орфан-рецептора GPR91. Это в свою очередь позволило обосновать применение некоторых метаболитов цикла Кребса (в первую очередь янтарной кислоты) для оптимизации процессов выработки митохондриями АТФ. Фармакологи объединили эти метаболиты в группу соединений - регуляторов энергетического обмена. Применение регуляторов энергетического обмена при обострении ХОБЛ при лечении тяжелого обострения ХОБЛ способствует не только положительному клиническому течению обострения болезни, но и снижает активность эффекторных компонентов воспаления в бронхолегочном регионе [7].

Цель: исследовать влияние янтарной кислоты на повышенный уровень тревожных и депрессивных расстройств при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в дизайне проспективного открытого сравнительного нерандомизированного исследования клинической эффективности препарата янтарной кислоты в отношении влияния на проявления тревоги и депрессии у пациентов в параллельных группах. В исследование включено 134 пациента с ХОБЛ тяжелой и крайне

тяжелой степеней по спирометрической классификации GOLD (2011). Критерии включения в исследование: пациенты с доказанным ранее диагнозом ХОБЛ тяжелой или крайне тяжелой степеней имеющие проявления обострения заболевания на момент включения в исследование, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: несоответствие критериям включения, участие в клинических испытаниях других лекарственных средств давностью менее 3 месяцев, отказ пациента от выполнения протокола исследований, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, онкологические заболевания, психические расстройства, лекарственная или наркотическая зависимость, применение лекарственных препаратов без назначения врача-исследователя, наличие пневмоний на фоне ХОБЛ или активного воспалительного процесса другой локализации, наличие туберкулеза или системных заболеваний соединительной ткани, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, имплантированный ЭКС, отрицательная динамика респираторных симптомов, анемия тяжелой степени.

Все пациенты – мужчины, активные курильщики с индексом курения более 20 пачка/лет. При поступлении в стационар пациентов, соответствующих критериям включения, методом случайной выборки распределяли на 2 группы. Пациентам группы 1 (n=61) (возраст – $57,5 \pm 0,6$ лет) проводилась стандартная терапия обострения. Пациентам группы 2 (n=72) (возраст – $55,9 \pm 0,8$ лет) стандартная терапия обострения была дополнена лекарственным средством «Янтарь-антитокс» в течение 14 дней по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды. На контрольных точках (при поступлении и на 14-16 день пребывания пациентов в стационаре) проводилось клиническое обследование согласно регламента GOLD. Всем пациентам в день поступления, на 14-16 день лечения проводилась шаговая проба в соответствии со стандартным протоколом. На контрольных точках проводилась динамометрия мышечной силы групп мышц и расчет показателей процентного отношения мышечной силы к массе тела. При каждом визите измерялась сила дыхательных мышц по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости с использованием прибора Micro RPM (Respiratory Pressure Meter), данные учитывались в паскалях.

Для оценки уровня тревожного и депрессивного состояния использовались вопросник HADS и самоопросник депрессий CES-D. Оценка тяжести состояния пациента по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [1]. У обследуемых пациентов определение характеристик психологического статуса проводилось дважды: в день поступления и при выписке - на 14-16 день лечения. Длительность лечения обусловлена тем, что именно этого срока было достаточно для купирования характеристик обострения ХОБЛ.

Статистические процедуры выполнялись с использованием пакета прикладных программ «STASTICA for Windows 8.0». Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного

размаха [Q₁:Q₂] (перцентили – 25 и 75); а также в виде среднего значения (M) и ошибки среднего значения (m). Применены непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения количественных показателей в несвязанных группах использовался критерий Манн-Уитни, в зависимых – критерий Вилкоксона. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах применялся критерий Фишера; в случаях, когда частоты были менее 10 – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Анализ связи двух признаков проводился методом Спирмена. Различия считали значимыми при уровне статистической значимости менее 0,05.

Результаты исследования

Сравнительная оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» показала, что клинический эффект достигался в обеих группах. Вместе с тем, большая эффективность лечения обострения была получена у пациентов, стандарт терапии которых был дополнен препаратом янтарной кислоты. Если исходные значения этих показателей в сравниваемых группах были одинаковы, то после лечения более значимое снижение было достигнуто у пациентов, получавших внутрь препарат «Янтарь-антитокс» в течение двух недель. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ этого лекарственного средства оказывало положительный клинический эффект, заключающийся в увеличении силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличении скоростных показателей вентиляции легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам, увеличении сатурации крови кислородом, снижении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания (таблица 1).

Таблица 1

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при включении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс»

(Me [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n= 61)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 72)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ФЖЕЛ (% к должным)	52,73 (41,4:62,6)	49,63 (42,4:62,5)	57,95 (48,3:71,4)	60,45 (48,9:70,6)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,01
	p>0,05		p>0,05		
ОФВ ₁ (% к должным показателям)	35,1 (28,2:41,7)	35,1 (28,1:47,6)	40,71 (30,7:49,6)	40,95 (29,1:52,1)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05
	p>0,05		p>0,05		

Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	330 (270:390)	370 (300:400)	330 (290:360)	415 (360:480)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0003$
	$p=0,00003$		$p=0,000001$		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100(89:102)	95(85:104)	95(87:109)	82(75:90)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0002$
	$p>0,05$		$p=0,000001$		
ЧДД в 1 мин до 6-МШТ	20(16:24)	20(15:23)	20(17:23)	16(14:20)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0004$
	$p>0,05$		$p=0,000001$		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	26(23:30)	25(22:27)	26(22:29)	20(18:23)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0004$
	$p=0,003$		$p=0,000001$		
SpO ₂ до 6-МШТ (%)	96(94:97)	96(95:97)	97(95:98)	98(97:98)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p>0,05$		$p=0,000001$		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	95(92:97)	96(95:98)	96(94:97)	99(98:99)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p=0,0005$		$p=0,000001$		
Динамометрия правой кисти (кг)	37,5(33:42)	37(32:45)	37(33:42)	45(41:52)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0002$
	$p>0,05$		$p=0,000001$		
Динамометрия левой кисти (кг)	35(30:40)	36(32:41)	35(30:38,5)	44(39,5:49,5)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p=0,03$		$p=0,000001$		
Становая динамометрия (кг)	65(55:80)	80(66,6:100)	75(60:100)	101(80:125)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,002$
	$p=0,000004$		$p=0,000001$		
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	6,0(4:8)	6,1(4,7:8,1)	6,65(4,0:9,0)	7,98(5,7:10)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,002$
	$p=0,04$		$p=0,000001$		

В результате приема больными препарата из группы регуляторов энергетического обмена положительно изменился психологический статус пациентов – уменьшились проявления депрессии по шкалам специализированных опросников (таблица 2). До лечения сравниваемые клинические данные были идентичны, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий между ними ($p>0,05$).

Таблица 2

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс»

(M±m)

Показатель	Стандартная терапия (n=61)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=72)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Проявление тревоги (шкала HADS, баллы)	7±0,4	7±0,4	7,7±0,4	6,8±0,5	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,003$
	$p>0,05$		$p=0,007$		
Проявление депрессии	7,4±0,4	6,7±0,5	7,7±0,4	6,6±0,4	$p_{1-3}>0,05$

(шкала HADS, баллы)	p=0,01		p=0,005		p ₂₋₄ =0,0001
Проявление депрессии (опросник CES-D баллы)	19±0,8	16,4±0,9	20,1±1,3	16,6±1,2	p ₁₋₃ >0,05
	p=0,0002		p=0,00003		p ₂₋₄ =0,03

Положительное влияние янтарной кислоты на соматопсихические проявления болезни – тревожность и депрессию реализуется не только через вероятное улучшение активности энергетических митохондриальных процессов в ЦНС (это требует проведения специального исследования), но и вследствие улучшения общеклинических характеристик, существенно влияющих на психический статус больного. В частности, повышаются физическая активность больных, толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, улучшается функция дыхания, вследствие чего нормализуется оксигенация крови. Положительная динамика показателей внешнего дыхания в значительной степени связана с усилением физических возможностей диафрагмального дыхания, которое у пациентов ХОБЛ подчас является единственным механизмом эффективного вдоха в силу выраженной эмфиземы и крайне ограниченной способности грудной клетки к увеличению объема. Об улучшении функции дыхания, связанного с дыхательной мускулатурой, свидетельствует усиление экспираторного давления на уровне ротовой полости.

Зависимость соматопсихического статуса от состояния внешнего дыхания и физического состояния убеждают полученные нами данные в отношении высокого уровня корреляции между психометрическими показателями депрессии и тревоги, выявленные до лечения, с основными клиническими характеристиками ХОБЛ. В частности, с ОФВ₁ ($r=-0,72$; $p=0,01$), с дистанцией, проходимой в 6-мин шаговом тесте ($r=-0,61$; $p=0,001$); с сатурацией кислорода после 6-мин шагового теста ($r=-0,77$; $p=0,001$); с экспираторным давлением в ротовой полости ($r=-0,53$; $p=0,01$).

Выводы

1. При обострении ХОБЛ тяжелой степени уровень тревоги и депрессии у пациентов коррелирует с тяжестью основных клинических характеристик болезни: ОФВ₁, дистанцией, проходимой в 6-мин шаговом тесте, сатурацией кислорода после 6-мин шагового теста, экспираторным давлением в ротовой полости.
2. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой степени более эффективно снижается при дополнении стандартной терапии приемом внутрь янтарной кислоты – ежедневно по 0,5 г три раза в день, в течение 14 дней.

Список литературы

1. Адрющенко А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики /А.В. Адрющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – № 5. – С. 11-18.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер.с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Кириллова Н.А. Эффективность базисной терапии и уровень т-регуляторных клеток при хронической обструктивной болезни легких /Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., Огородова Л.М., Черногорюк Г.Э., Куликов Е.С., Федосенко С.В. //Бюллетень сибирской медицины. 2012. –Т. 11, № 6. С. – 153-159.
4. Кузьменко Д.И. Коррекция дисфункций мышц при хронической обструктивной болезни легких /Кузьменко Д.И., Черников А.В., Фисенко А.Ю., Серебров В.Ю., Черногорюк Г.Э., Хазанов В.А., Пурлик И.Л., Энглевский Н.А.//Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. –2013. – Т. 11, № 2. – С. 51-58.
5. Оюнарова Т.Н. Взаимосвязь клинического течения острого инфаркта миокарда со структурно-функциональными характеристиками сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у длительно курящих /Оюнарова Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э., Антипов С.И., Катков В.А. //Фундаментальные исследования. –2013. – № 5-2. – С. 362-367.
6. Оюнарова Т.Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии / Оюнарова Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э., Антипов С.И., Катков В.А. //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1; URL: www.science-education.ru/107-8538
7. Санжаровская М.С., Влияние регулятора энергетического обмена на клиническое течение и биомаркеры воспаления при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких /Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Печёркина И.Н., Смотрова А.А., Антипов С.И., Рослякова Е.П., Акбашева О.Е., Санжаровская О.П., Хазанов В.А., Черногорюк Г.Э.//Бюллетень сибирской медицины. –2008. – Т. 7, № 3. – С. 109-115.
8. Фисенко А.Ю. Коррекция дисфункции скелетных мышц стимулятором быстрого метаболического кластера митохондрий при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких/ Фисенко А.Ю., Черников А.В., Кузьменко Д.И., Санжаровская М.С., Черногорюк Г.Э.//Современные проблемы науки и образования. –2012. – № 4. – С. 46.

9. Черногорюк Г.Э. Клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления /Черногорюк Г.Э., Смотров А.А., Фисенко А.Ю., Акбашева О.Е., Климентьева Т.К., Рослякова Е.П., Михайлова А.А., Варвянская Н.В., Санжаровская Н.С., Кириллова Н.А., Федосенко С.В.//Практическая медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 92-97.

10. Черногорюк Г. Факторы устойчивости части «злостных» курильщиков к развитию хронической обструктивной болезни легких /Черногорюк Г., Михайлова А., Санжаровская М., Ямкина Н., Акбашева О., Варвянская Н., Климентьева Т., Рослякова Е., Фисенко А.//Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 95.

Рецензенты:

Агеева Т.С., д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск;

Калюжина Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск.