

УДК 616.24-007.272-036.12:616.895.4

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва, О. В. Поточняк, І. В. Зволь,
С. М. Москаленко, Л. А. Савельєва, Н. І. Юхно
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Застосування антидепресанта агомелатину в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з депресивним епізодом

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, депресивний епізод, агомелатин, комплексне лікування.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – захворювання, яке можна попередити та лікувати, що характеризується персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує та асоціюється з підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на шкідливі частки та гази. Загострення та супутні захворювання ще більше погіршують загальну тяжкість у окремих хворих [6, 7].

Поряд з ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових (системних) ефектів, супутніх захворювань, які обтяжують перебіг ХОЗЛ [4, 6].

Дані літературних джерел свідчать, що незважаючи на впровадження в практику сучасних принципів діагностики та лікування ХОЗЛ, досягти повного контролю над цією хворобою не вдається. В більшості випадків це пов'язано з наявністю супутньої патології при ХОЗЛ, яка не завжди буває своєчасно діагностована, в результаті чого пацієнти не отримують адекватної медичної допомоги. Недостатньо уваги приділяється психосоматичним порушенням, особливо депресивному синдрому. Маловивченими залишаються параметри якості життя хворих на ХОЗЛ з урахуванням емоційно-психічного стану пацієнтів, у зв'язку з чим методи їх корекції не розробляються належним чином [8, 18].

Найбільш схильними до розвитку депресії при ХОЗЛ є жінки, люди молодого віку, а також люди з такими факторами ризику, як паління, низький рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), кашель, низька якість життя, пов'язана зі здоров'ям, серцево-судинні захворювання в анамнезі [16].

Депресія, яка виникає при ХОЗЛ, найбільш часто проявляється як депресивний епізод (ДЕ). ДЕ – афективний розлад, що характеризується емоційними, когнітивними і соматичними порушеннями (погіршенням настрою, втратою інтересів і задоволення, зниженням енергійності та підвищенням стомлюваності). В числі додаткових симптомів також присутні знижена здатність до зосередження і уваги, знижені самооцінка і почуття впевненості в собі, вторинні ідеї самозвинувачення, похмуре і песимістичне бачення майбутнього, ідеї або дії, спрямовані на самоушкодження або суїцид, порушений сон, знижений апетит [3].

Депресія негативно впливає на якість життя та перебіг основного захворювання. ДЕ погіршує якість сну, зменшує фізичну витривалість, суттєво знижує ефективність реабілітаційних програм. Пацієнти з депресією частіше звертаються за амбулаторною допомогою, у них вище частота загострень і госпіталізацій, нижче прихильність до терапії й вище рівень смертності [8]. Тому своєчасне

виявлення і лікування депресії у хворих на ХОЗЛ є актуальною проблемою.

Слід підкреслити, що депресія при ХОЗЛ виникає вторинно. Основним патогенетичним фактором розвитку депресивного епізоду у хворих на ХОЗЛ є соматичне захворювання, а саме – ХОЗЛ. Тому специфічна терапія депресії у даному випадку в першу чергу включає легенево-реабілітацію із застосуванням адекватної базисної терапії захворювання, що полягає у призначенні кількох альтернативних режимів залежно від клінічної групи хворого: інгаляційних β_2 -агоністів короткої та пролонгованої дії, інгаляційних холінолітиків короткої або довготривалої дії, комбінації бронхолітичних засобів з різними механізмами і тривалістю дії (β_2 -агоністів і холінолітиків), теофілінів, інгаляційних та пероральних глюкокортикостероїдів [16]. І лише за відсутності ефекту від застосованої базисної терапії можуть призначатися антидепресанти.

Лікування депресії у пацієнта з ХОЗЛ повинно проводитися відповідно до Наказу МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» [4], в якому при супутній депресії рекомендується до базисної терапії ХОЗЛ призначати антидепресанти.

За даними літератури в терапії депресії найбільш часто застосовуються: трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та норадреналіну (СІЗЗСіН) [3].

Відомі антидепресанти груп ТЦА, СІЗЗС і СІЗЗСіН для досягнення клінічного ефекту потребують тривалого їх застосування. Крім того, як СІЗЗС, так і ТЦА часто необхідно поєднувати з прийомом снодійних засобів, які мають здатність підвищувати опір у дихальних шляхах та знижувати респіраторний драйв. Це негативно впливає на обмін газів, що може погіршити перебіг ХОЗЛ у пацієнтів з поєднаною патологією. До того ж, спектр небажаних побічних реакцій ТЦА, СІЗЗС та СІЗЗСіН – досить широкий. Профіль побічних властивостей ТЦА включає: сухість слизової оболонки, диплопію, запори, збільшення маси тіла, ортостатичну гіпотензію, кардіотоксичний ефект (здатність подовжувати інтервал Q–T), запаморочення, необхідність індивідуального підбору дози препарату. Нудота та шлунково-кишкові розлади є найбільш частою причиною припинення прийому СІЗЗС та СІЗЗСіН, особливо в перші тижні лікування [11, 12, 17, 24].

Крім того, необхідно враховувати, що хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ в базисній терапії основного захворювання приймають інгаляційні та пероральні препарати різних фармакологічних груп, які можуть негативно взаємодіяти з вищенаведеними препаратами.

Тому на сьогодні, за відсутності стандартних ефективних схем лікування ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, особливо актуальним постає питання вивчення ефективності та безпеки нових препаратів психотропної дії – антидепресантів, які мали б вищезазначені характеристики для застосування в загальномедичній практиці та не мали б

тих негативних ефектів, як засоби, що вже використовуються [3].

Цікавим препаратом в цьому сенсі є агомелатин, який нещодавно з'явився на ринку України.

Агомелатин – антидепресант нового покоління, який є агоністом мелатонінових МТ1 і МТ2 рецепторів і 5-НТ2с-антагоністом серотонінових рецепторів, завдяки чому він забезпечує виражений антидепресивний ефект, в першу чергу – за рахунок відновлення циркадних ритмів (порушення яких є одним із головних факторів нейропсихічних розладів), які істотно порушені у пацієнтів з депресією, і має анксиолітичний ефект. Це досягається без підвищення рівня амінів в плазмі крові, яке призводить до добре відомих серотонінергічних та норадреналінергічних побічних явищ, які пов'язані із вживанням СІЗЗС та СІЗЗСіН. Оскільки агомелатин не впливає на рівень серотоніну, то не викликає типових для багатьох інших антидепресантів побічних ефектів – гастроінтестинальних, статевих та метаболічних, зокрема збільшення маси тіла, порушення сексуальної функції, психомоторне збудження тощо [1, 10, 15, 17].

Стабільність терапевтично ефективного дозування 25 мг на добу одноразово перед сном практично знімає питання про необхідність індивідуального добору лікування. Відсутність фармакологічно активних метаболітів і мінімальна взаємодія з цитохромними ферментами печінки визначають найважливішу відмінність агомелатину від інших антидепресантів – практичну відсутність лікарської взаємодії [3]. Саме ця властивість робить можливим застосування агомелатину в комплексній терапії хворих на ХОЗЛ, які приймають декілька препаратів у базисній терапії основного захворювання.

Метою даного дослідження було вивчити ефективність комплексної терапії із застосуванням антидепресанта агомелатину у хворих на ХОЗЛ з ДЕ.

Роботу виконано за рахунок коштів державного бюджету.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 30 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (20 чоловіків і 10 жінок, середній вік $(61,7 \pm 1,9)$ року, з тривалістю ХОЗЛ $(14,8 \pm 1,1)$ року та тривалістю куріння $(14,6 \pm 2,7)$ пачко-року), після проби з бронхолітиком FEV_1 становив $(55,3 \pm 3,6) \%$, FEV_1/FVC – $(53,9 \pm 3,7)$. Всі хворі на ХОЗЛ отримували базисну терапію відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно з чинними стандартами лікування [4], яка проводилася протягом 4 тижнів до включення в дослідження, і мали стабільний перебіг ХОЗЛ (загострень за останні 4 тижні не спостерігалось).

Для лікування досліджуваних хворих послідовно проводилося два режими терапії. На першому візиті призначалася базисна терапія ХОЗЛ у добових дозах відповідно до діючих стандартів лікування, яку пацієнти отримували протягом 4 тижнів до включення в дослідження. Через 12 тижнів проводилося повторне обстеження та оцінювалася ефективність базисної терапії. Після цього до базисної терапії додатково призначали антидепресант агомелатин у дозі 25 мг 1 раз на добу (за 1 годину до сну) протягом 3 місяців.

Дизайн дослідження хворих складався з 6 візитів. Пацієнти проходили обстеження в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» до початку дослідження – візит 1, через 12 тижнів спостереження на базисній терапії ХОЗЛ та призначення комплексного лікування із застосуванням агомелатину – візит 2, через 2 тижні комплексного лікування – візит 3, через 4 тижні – візит 4, через 8 тижнів – візит 5 та через 12 тижнів від початку комплексного лікування – візит 6.

Для визначення тяжкості перебігу захворювання та оцінки якості життя хворих на ХОЗЛ протягом лікування пропонувалося заповнювати: шкалу задишки Медичної дослідницької ради (Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale) та тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)) [16], опитувальник якості життя госпітала святого Георгія [19].

Шкала mMRC відображає один симптом – задишку, добре корелює з іншими інструментами для вимірювання статусу здоров'я та передбачає ризик майбутньої смертності. Тест CAT більш повно відображає вплив захворювання на повсякденну активність хворого та його самопочуття, вміщує 8 пунктів, які вимірюють погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ. Загальний рахунок знаходиться в межах від 0 до 40; тісно корелює зі статусом здоров'я, що вимірюється згідно з опитувальником госпітала святого Георгія, є надійним та чутливим [7].

Для оцінки якості життя хворим, крім опитувальника госпітала святого Георгія, також було запропоновано заповнити компактний опитувальник стану здоров'я EuroQoL-5D (EQ-5D), який передбачає відповіді на п'ять запитань: здатність до пересування, догляд за собою, повсякденна діяльність, наявність болю чи дискомфорту, тривоги або депресії. Відповіді оцінювали за трьохбальною шкалою: 1 – порушення відсутні, 2 – є певні порушення, 3 – є виражені порушення [23].

Вивчення вентиляційної функції легень проводили усім хворим за даними спірограми з аналізом кривої «потік–об'єм» форсованого видиху та загальної плетизмографії тіла на апараті «Master Screen PFT» фірми «Cardinal Health» (Німеччина). Вивчали такі показники: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF_{25%}, MEF_{50%}, MEF_{75%}), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), загальний бронхіальний опір (R_{tot}), загальний об'єм легень (TLC), залишковий об'єм легень (RV), резервний об'єм видиху (ERV), ємність вдиху (IC). Дослідження проводили зранку, після 12–14-годинної перерви в прийманні ліків. Для визначення наявності та оцінки зворотності бронхообструкції дослідження функції зовнішнього дихання проводили до та після 15–30 хвилин після 2 інгаляцій (200 мкг) β₂-агоніста короткої дії (сальбутамолу).

Для оцінки динаміки симптомів депресивного епізоду в процесі лікування пропонувалося заповнювати шкали депресії: PHQ-9, Монтгомері–Асберга (MADRS), Спілбергера, Епворта, Бергена і ШДУС-16. До початку

терапії та протягом лікування проводилася консультація лікаря-психіатра, яким остаточно встановлювалася наявність або відсутність ДЕ.

За результатами анкети PHQ-9 виявляли депресивний епізод та оцінювали ступінь його вираженості [20]. При значенні PHQ-9 < 5 балів – ДЕ вважався відсутнім, 5–9 балів – легким, 10–14 – середнім, 15–19 – середньотяжким, а при значенні 20–27 балів – тяжким. Шкалу MADRS застосовували для швидкої і точної оцінки тяжкості депресії та її динаміки в процесі терапії [21]. Заповнення шкали основане не на відповідях на прямі запитання, а на оцінці стану пацієнта під час клінічного обстеження. Шкала складається з 10 запитань, кожне з яких оцінювалося в балах від 0 до 6. Лікар вирішував, чи відповідає тяжкість симптомів заданим балам (0, 2, 4, 6) або знаходиться між ними (1, 3, 5). При значенні MADRS < 15 – ДЕ вважався відсутнім, при значенні MADRS 16–25 – легким, при значенні MADRS 26–30 – середньої тяжкості, а при значенні 30 та більше – тяжким ДЕ.

Шкала самооцінки Спілбергера є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна тривожність – РТ) та рівня тривожності як стійкої характеристики людини (особистісна тривожність – ОТ) [5]. Шкала самооцінки складається з 2 частин, роздільно оцінюють РТ (номери висловлювань 1–20) та ОТ (номери висловлювань 21–40). На кожне з висловлювань необхідно дати один із чотирьох варіантів відповіді: 1 – майже ніколи, 2 – іноді, 3 – часто, 4 – майже завжди. Показники РТ і ОТ підраховували за формулами:

$$PT = A - B + 35,$$

де А – сума закреслених цифр на бланку по пунктах шкали 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; В – сума інших закреслених цифр по пунктах 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20;

$$OT = C - D + 35,$$

де С – сума закреслених цифр на бланку по пунктах шкали 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; D – сума інших цифр по пунктах 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

При інтерпретації результати оцінювали таким чином: до 30 балів – низька тривожність; 31–45 – помірна тривожність, 46 і більше балів – висока тривожність.

Для визначення наявності денної сонливості хворим пропонувалося заповнити шкалу сонливості Епворта [13]. Оцінку сонливості за шкалою Епворта проводили таким чином: 0–5 балів – норма, 6–8 балів – початкова ступінь сонливості, 9–12 балів – помірна, 13–18 балів – виражена, 19 і більше – крайня ступінь сонливості.

З метою оцінки вираженості дисфункціональних переконань щодо сну пацієнтам було запропоновано заповнити шкалу дисфункціональних переконань у відношенні сну – ШДУС-16 [22]. Шкала містить 16 тверджень. Хворий оцінював за 10-бальною шкалою – якою мірою він згоден, а якою – ні з кожним твердженням.

Також хворим було запропоновано заповнити шкалу інсомнії Бергена [9]. Це опитувальник, який містить 6 запитань, що стосуються сну і втоми. Пацієнта просили обвести цифру (кількість днів на тиждень), яка

найбільш відповідала його відповіді, де «0» означає, що даної проблеми не було жодного разу за тиждень, «7» – проблема була кожного дня протягом тижня.

Критеріями стабілізації клінічних симптомів депресії вважали значне зменшення тяжкості перебігу захворювання або відсутність ДЕ за результатами опитувальників: PHQ-9, MADRS, Спілбергера, Епворта, Бергена, ШДУС-16 та висновку лікаря-психіатра.

Для визначення впливу агомелатину на біохімічні показники крові проводили біохімічне обстеження хворих до і після комплексного лікування. Вимірювання проводили на біохімічному автоматизованому аналізаторі «Vitalab Selectra E», № 8-7008, 2007 р., фактична похибка вимірювання величини $\pm 0,5$ %. Отримані результати порівнювали з референтними значеннями вмісту біохімічних речовин крові.

Лікування вважалось ефективним, якщо отримало позитивну оцінку як лікаря, так і пацієнта, відбувалася позитивна динаміка як клінічних симптомів ХОЗЛ, так і ДЕ за обраними методами досліджень, покращувалась якість життя хворих.

Накопичення даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистичну обробку виконувалася за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel і полягала у визначенні часток (відсотків) та їх середньої похибки з подальшим порівнянням з метою визначення достовірності відмінностей часток, з використанням t-критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона з подальшою перевіркою достовірності результату за допомогою критерія Стьюдента [2].

Результати та їх обговорення

До початку лікування оцінка симптомів ХОЗЛ у досліджуваних хворих за шкалою mMRC становила $(2,3 \pm 0,2)$ бала і за CAT – $(20,1 \pm 1,5)$ бала, що відповідало наявності значних симптомів захворювання і прогнозувало високий ризик виникнення ускладнень.

За результатами статистичного аналізу було встановлено, що за період 12 тижнів спостереження з 1-го до 2-го візиту, коли хворі отримували тільки базисну терапію, змін клінічних симптомів ХОЗЛ за шкалами mMRC і CAT тесту не спостерігалось.

Проте при проведенні комплексного лікування із застосуванням агомелатину у всіх хворих спостерігалася

позитивна динаміка відповідних показників. Так, ступінь вираженості задишки за шкалою mMRC на початку лікування (візит 2) становив $(2,4 \pm 0,2)$ бала, а через 12 тижнів від початку комплексного лікування (візит 6) відмічалось статистично достовірне зниження ступеня вираженості задишки до $(1,9 \pm 0,2)$ бала ($p < 0,05$). Рахунок CAT до початку комплексного лікування становив $(20,8 \pm 1,3)$ бала, а через 12 тижнів відмічено статистично достовірне зниження рахунку до $(11,9 \pm 1,4)$ бала ($p < 0,0001$). Результати дослідження представлено в таблиці 1.

За 12 тижнів спостереження (з 1-го до 2-го візиту), коли хворі отримували лише базисну терапію ХОЗЛ, покращення якості життя за даними опитувальника SGRQ не було відмічено. Додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ антидепресанта агомелатину сприяло покращенню якості життя за даними опитувальника госпітального святого Георгія. Так, на 2-му візиті рахунок симптомів опитувальника якості життя госпітального святого Георгія (SGRQ) становив $(71,6 \pm 3,2)$ бала, а через 12 тижнів комплексного лікування (візит 6) було відмічено клінічно значущу різницю показника – $(61,9 \pm 4,5)$ бала. Статистично достовірно зменшилось обмеження активності з $(57,7 \pm 3,4)$ до $(43,4 \pm 3,5)$ бала ($p < 0,05$). Показники обмеження діяльності та загальний рахунок опитувальника якості життя госпітального святого Георгія через 12 тижнів від початку комплексного лікування залишилися без змін (табл. 2).

Покращення якості життя за даними опитувальника стану здоров'я EQ-5D через 12 тижнів спостереження на базисній терапії (з 1-го до 2-го візиту) також не було відмічено (табл. 3).

Проте додаткове призначення агомелатину до базисної терапії через 12 тижнів лікування зумовлювало покращення якості життя за даними опитувальника стану здоров'я EQ-5D. Так, на початку комплексного лікування (візит 2) рахунок за опитувальником стану здоров'я EQ-5D становив $(10,1 \pm 1,5)$ бала, а через 12 тижнів (візит 6) було відмічено статистично достовірне зниження рахунку до $(6,5 \pm 0,4)$ бала ($p < 0,05$).

Базисна терапія ХОЗЛ не впливала на перебіг клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ. Однак при проведенні комплексного лікування із застосуванням агомелатину відмічалася позитивна динаміка клінічних симптомів як ХОЗЛ, так і ДЕ. До початку комплексного лікування (візит 2) у всіх хворих дані опитувальників PHQ-9 і MADRS, шкал самооцінки Спілбергера, дисфункціональних переконань у відношенні сну – ШДУС-16 та інсомнії Бергена були підвищеними і відповідали

Динаміка результатів за шкалою mMRC (бали) і CAT тесту у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (M \pm m)

Таблиця 1

Шкала	Візити					
	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6
mMRC	$2,3 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2^*$
CAT	$20,1 \pm 1,5$	$20,8 \pm 1,3$	$17,7 \pm 1,1$	$16,2 \pm 1,2$	$14,0 \pm 1,5$	$11,9 \pm 1,4^\#$

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 ($p < 0,0001$).

Динаміка результатів опитувальника якості життя госпітала святого Георгія у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (M ± m)

Таблиця 2

Показники	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)		
	Візит 1	Візит 2	Візит 6
Рахунок симптомів	73,6 ± 4,1	71,6 ± 3,2	61,9 ± 4,5*
Обмеження активності	57,2 ± 3,9	57,7 ± 3,4	43,4 ± 3,5**
Обмеження діяльності	46,4 ± 3,5	46,0 ± 3,8	44,5 ± 4,7
Загальний рахунок	56,6 ± 3,0	53,0 ± 3,3	50,4 ± 4,0

Примітки: * – клінічно значуща різниця показників між візитами 2 та 6; ** – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,05).

Динаміка результатів опитувальника стану здоров'я EQ-5D у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (M ± m)

Таблиця 3

Шкала здоров'я	Візити					
	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6
EQ-5D	8,5 ± 0,4	10,1 ± 1,5	10,1 ± 2,2	9,8 ± 2,2	7,0 ± 0,3	6,5 ± 0,4*

Примітка: * – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,05).

Динаміка результатів анкети PHQ-9, MADRS, шкали Епворта, ШДУС-16, шкали інсомнії Бергена у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (M ± m)

Таблиця 4

Показник рівня депресії	Візити					
	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6
PHQ-9	15,68 ± 0,3	16,8 ± 0,3	12,9 ± 0,8	10,5 ± 0,5	7,2 ± 0,8	5,9 ± 0,6*
MADRS	–	25,5 ± 0,8	19,5 ± 0,9	16,7 ± 0,9	13,0 ± 1,2	10,3 ± 1,1*
Шкала Епворта	–	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,6	4,4 ± 0,6	3,9 ± 0,5	2,7 ± 0,5*
ШДУС-16	–	82,0 ± 4,6	75,0 ± 5,0	72,7 ± 4,8	62,2 ± 5,0	58,2 ± 4,8 [§]
Шкала інсомнії Бергена	–	70,8 ± 6,8	64,0 ± 6,6	61,1 ± 6,5	57,1 ± 5,8	53,3 ± 5,8 [#]

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,0001); [§] – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,01); [#] – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,05).

середньому ступеню тяжкості ДЕ, що підтверджувалось остаточною діагнозом, який встановлювався лікарем-психіатром (табл. 4).

Через 12 тижнів від початку комплексного лікування (візит 6) на фоні прийому агомелатину статистично достовірно знизився рівень депресії за даними анкети PHQ-9 з (16,8 ± 0,3) до (5,9 ± 0,6) бала (p < 0,0001), що відповідало легкому ступеню вираженості депресії; шкали MADRS – з (25,5 ± 0,8) до (10,3 ± 1,1) бала (p < 0,0001), що відповідало відсутності симптомів депресії. До початку комплексного лікування показник денної сонливості Епворта знаходився у межах норми і становив (5,2 ± 0,6) бала, а після лікування знизився до (2,7 ± 0,5) бала (p < 0,001). Через 12 тижнів прийому агомелатину у хворих спостерігалось статистично достовірно підвищення суб'єктивної якості сну за даними шкали ШДУС-16. Так, показники шкали ШДУС-16 зменшилися з (82,0 ± 4,6) до (58,2 ± 4,8) бала (p < 0,01),

що свідчило про зменшення дисфункціональних переконань щодо сну. Також відмічено статистично достовірно покращення сну і зменшення втоми за оцінкою динаміки результатів шкали інсомнії Бергена – до лікування (70,8 ± 6,8), після лікування – (53,3 ± 5,8) бала (p < 0,05).

Прийом агомелатину сприяв зниженню рівня тривоги, про що свідчила динаміка показників шкали самооцінки Спілбергера. Так, у досліджуваних хворих статистично достовірно знижувався показник особистісної тривожності, який за шкалою Спілбергера до лікування становив (38,0 ± 3,1) бала, а після комплексного лікування – (32,4 ± 2,2) бала (p < 0,01). Статистично достовірних змін реактивної тривожності відмічено не було. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ агомелатин виявляв м'який анксиолітичний ефект, а саме – зменшував симптоми тривоги (ОТ) в рамках депресивного розладу (табл. 5).

Таблиця 5
Динаміка результатів шкали самооцінки Спілбергера у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (М ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)	
	Візит 2	Візит 6
Реактивна тривожність	33,6 ± 1,1	31,1 ± 1,6
Особистісна тривожність	38,0 ± 3,1	32,4 ± 2,2*

Примітка: * – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,01).

Таблиця 6
Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (М ± m)

Показник, %	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)				
	Візит 1	Візит 2	Візит 4	Візит 5	Візит 6
R tot	229,5 ± 50,8	249,1 ± 37,8	226,8 ± 27,6	195,7 ± 22,6	188,5 ± 11,1
VC MAX	79,2 ± 3,2	76,1 ± 2,8	76,7 ± 3,1	77,0 ± 3,4	78,3 ± 2,9
IC	79,2 ± 3,2	84,4 ± 4,4	85,2 ± 4,0	86,9 ± 5,1	87,0 ± 4,1
RV	162,3 ± 12,0	160,5 ± 15,5	158,3 ± 14,2	153,2 ± 13,1	151,1 ± 11,4
ITGV	140,2 ± 9,2	149,0 ± 16,1	133,3 ± 9,2	132,7 ± 10,1	131,4 ± 9,2
TLC	111,8 ± 5,0	114,1 ± 5,5	116,2 ± 5,0	115,4 ± 7,0	115,0 ± 5,5
FEV ₁	55,3 ± 3,6	53,1 ± 2,8	55,4 ± 3,0	56,8 ± 3,2	59,6 ± 5,0*
FVC	79,6 ± 3,3	75,8 ± 2,8	79,0 ± 2,9	81,9 ± 3,6	83,6 ± 2,8*
FEV ₁ /FVC _{MAX}	53,9 ± 3,7	57,1 ± 2,0	56,9 ± 2,3	56,7 ± 2,5	68,2 ± 2,2*
MEF ₇₅	35,4 ± 5,6	31,9 ± 3,0	32,3 ± 2,9	35,7 ± 3,6	41,4 ± 0,3
MEF ₅₀	29,0 ± 3,3	25,6 ± 2,2	27,0 ± 2,3	28,4 ± 2,3	30,9 ± 2,6
MEF ₂₅	26,8 ± 3,1	25,5 ± 2,1	25,9 ± 1,8	26,1 ± 1,3	28,2 ± 2,0
PEF	56,4 ± 4,5	51,7 ± 3,7	53,9 ± 3,7	59,9 ± 3,6	63,8 ± 4,2

Примітка: * – статистично достовірна відмінність показників між візитами 2 та 6 (p < 0,05).

При дослідженні показників функції зовнішнього дихання встановлено, що показники функції зовнішнього дихання протягом 12 тижнів спостереження (з 1-го до 2-го візиту), коли хворі отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ, достовірно не змінювалися.

Проте додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ агомелатину сприяло покращенню показників функції зовнішнього дихання у досліджуваних хворих.

Так, до початку комплексного лікування FEV₁ становив (53,1 ± 2,8) %, а через 12 тижнів комплексної терапії – (59,6 ± 5,0) %, p < 0,05; FVC з (75,8 ± 2,8) % збільшилася до (83,6 ± 2,8) %, p < 0,05, відповідно збільшився індекс FEV₁/FVC – з (57,1 ± 2,0) до (68,2 ± 2,2), p < 0,05 (табл. 6).

У 26 (86,7 %) хворих лікування вважалось ефективним – оцінювалося позитивно як лікарем, так і пацієнтом, при цьому відбувалася позитивна динаміка як клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ, так і показників функції зовнішнього дихання.

В процесі проведення комплексного лікування порушень комплаєнсу не відмічено. Переносимість лікування була оцінена позитивно як пацієнтами, так і лікарем. При аналізі біохімічних показників крові як до, так і після проведеного лікування не було виявлено відхилень від референтних значень, що свідчило про відсутність токсичної дії агомелатину.

Висновки

В результаті проведених досліджень встановлено, що додаткове призначення антидепресанта агомелатину до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів як ХОЗЛ, так і ДЕ, підвищенню якості життя, покращенню показників функції зовнішнього дихання, в результаті чого ефективність лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ становила 86,7 %.

Комплексна терапія із застосуванням агомелатину добре переносилася хворими з поєднаною патологією і не чинила негативного впливу на біохімічні показники крові.

Список літератури

1. *Вплив антидепресивної терапії на якість сну в пацієнтів з ХОЗЛ та супутнім депресивним епізодом* [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2013. — № 3, додаток. — С. 231.
2. *Лапач, С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. *Маляров, С. О.* Депресія у загальносоматичній практиці [Текст]: рекомендації з виявлення та лікування (інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я) / С. О. Маляров; Центр психосоматики та депресії універсальної клініки «Оберіг». — К.: ЦПДУК «Оберіг», 2011. — 19 с.
4. *Міністерство охорони здоров'я України.* Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень». — К.: МОЗ України, 2013. — 92 с.
5. *Ханин, Ю. Л.* Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга [Текст] / Ю. Л. Ханин. — СПб., 1976. — 157 с.
6. *Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія* [Текст]: метод. посібник / Ю. І. Феценко [та ін.] // ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». — К.: ДУ НІФП НАМНУ, 2013. — 52 с.
7. *Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (Національна угода)* [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2013. — № 3. — С. 7–12.
8. *Феценко, Ю. І.* Хронічне обструктивне захворювання легень та супутня депресія — важлива медико-соціальна проблема [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Укр. пульмонол. журн. — 2013. — № 3, додаток. — С. 56–58.
9. *A new scale for measuring insomnia. The Bergen insomnia scale* [Text] / C. M. Morin [et al.] // Perceptual and Motor Skills. — 2008. — Vol. 107. — P. 691–706.
10. *Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control* [Text] / S. Kasper [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. — 2013. — Vol. 28. — P. 12–19.
11. *Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs* [Text] / J. Maurer [et al.] // CHEST — 2008. — Vol. 134, Suppl. 4. — P. 43–56.
12. *Chokroverty, S.* Sleep disorders medicine. Basic science, technical considerations, and clinical aspects [Text] / S. Chokroverty // Elsevier Inc. — 2009. — 676 p
13. *Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults* [Text] / James Mickman [et al.] ; Institute for Clinical System Improvement. — G. — 2008. — 55 p.
14. *Effect of antidepressive treatment on sleep in patients with COPD and concomitant depressive episode* [Text] / Y. Feschenko [et al.] // Sleep and Breathing: Abstracts. — Berlin, 2013. — P. 22.
15. *Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline* [Text] / S. Kasper [et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 2010. — Vol. 71. — P. 109–120.
16. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — Updated 2013. — 80 p.
17. *Hickie, I. B.* Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression [Text] / I. B. Hickie, Rogers N. L. // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 621–631.
18. *Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study* [Electronic resource] / Tzung-Yi Tsai [et al.] // BMC Public Health. — 2013. — Vol. 13. — Regime of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/976>.
19. *Jones, P. W.* St George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) manual [Text] / P. W. Jones, Y. Forde ; St George's University of London. — London, 2008. — 15 p.

20. *Kroenke, K.* The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure [Text] / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams // Gen. Intern. Med. — 2001. — Vol. 16. — P. 606–613.

21. *Montgomery, S. A.* A new depression scale designed to be sensitive to change [Text] / S. A. Montgomery, M. Asberg // Br. J. of Psychiatry. — 1979. — Vol. 134. — P. 382–389.

22. *Morin, C. M.* Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS): Validation of a Brief Version (DBAS-16) [Text] / C. M. Morin, A. Vallières, H. Ivers // Sleep. — 2007. — Vol. 30. — P. 1547–1554.

23. *Rabin, R.* EQ-5D-3L user guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [Text] / R. Rabin, M. Oemar, M. Oppe // EuroQol Group. — London, 2011. — 21 p.

24. *Wilson, S.* Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature [Text] / S. Wilson, S. Argyropoulos // Drugs. — 2005. — Vol. 65. — P. 927–947.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТА АГОМЕЛАТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ

Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева,
А. В. Поточняк, И. В. Зволь, С. М. Москаленко,
Л. А. Савельева, Н. И. Юхно

Резюме

На сегодня, при отсутствии стандартных эффективных схем лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в сочетании с депрессивным эпизодом (ДЭ), особую актуальность приобретает вопрос изучения эффективности и безопасности новых препаратов психотропного действия — антидепрессантов, которые бы хорошо сочетались с базисной терапией основного заболевания, не оказывали негативных побочных эффектов и хорошо переносились больными.

Целью данного исследования было изучить эффективность комплексной терапии с применением антидепрессанта агомелатина у больных ХОЗЛ с ДЭ. Обследовано 30 больных ХОЗЛ в сочетании с ДЭ (20 мужчин и 10 женщин, средний возраст (61,7 ± 1,9) года, с длительностью ХОЗЛ (14,8 ± 1,1) года и продолжительностью курения (14,6 ± 2,7) пачко-года), FEV₁ — (55,3 ± 3,6) %, FEV₁/FVC — (53,9 ± 3,7). Для лечения исследуемых больных последовательно проводилось два режима терапии. На 1-м визите назначалась базисная терапия ХОЗЛ в суточных дозах, соответствующих действующим стандартам лечения, которую пациенты получали в течение 4 недель до включения в исследование. Через 12 недель проводилось повторное обследование и оценивалась эффективность базисной терапии. После этого к базисной терапии дополнительно назначали антидепрессант агомелатин в дозе 25 мг 1 раз в сутки (за 1 час до сна) в течение 3 месяцев.

В результате проведенных исследований установлено, что дополнительное назначение антидепрессанта агомелатина к базисной терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ДЭ способствует положительной динамике клинических симптомов как ХОЗЛ, так и ДЭ, повышению качества жизни, улучшению показателей функции внешнего дыхания, в результате чего эффективность лечения больных ХОЗЛ в сочетании с ДЭ составила 86,7 %.

Комплексная терапия с применением агомелатина хорошо переносилась больными с сочетанной патологией и не оказывала негативного влияния на биохимические показатели крови.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, депрессивный эпизод, агомелатин, комплексное лечение.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 1

Ю. И. Феценко
академик, профессор,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10
тел.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18
e-mail: admin@ifp.kiev.ua

ANTIDEPRESSANT AGOMELATINE USE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH DEPRESSIVE EPISODE

Y. Feschenko, L. Iashyna, V. Ignatieva, A. Potochniak,
I. Zvol, S. Moskalenko, L. Savelieva, N. Yuhno

Summary

Today, in the absence of effective standard treatment regimens in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with depressive episode (DE), special importance is the question of the study of the efficacy and safety of new drugs psychotropic action – antidepressants, which is good combine with basic treatment of the underlying disease, have not negative side effects and well tolerated by patients.

Aim of the investigation – to examine the effectiveness of complex therapy with antidepressant agomelatine in COPD patients with DE.

The study involved 30 patients with COPD combined with DE (20 men and 10 women, mean age $(61,7 \pm 1,9)$ years, COPD duration $(14,8 \pm 1,1)$ years and duration of smoking $(14,6 \pm 2,7)$ pack-years), $FEV_1 - (55,3 \pm 3,6)$ %, $FEV_1/FVC - (53,9 \pm 3,7)$. For the treatment of patients studied successively conducted two modes of therapy. On 1 visit was intended basic therapy of COPD in daily doses according to current standards of care that patients receive within 4 weeks before

enrollment. After 12 weeks repeat examination and evaluation the effectiveness of basic therapy were performed. After that, in addition to the basic treatment prescribed antidepressant agomelatine 25 mg 1 time per day (1 hour before bedtime) for 3 months.

As a result of studies found that additional antidepressant agomelatine prescription to the basic treatment of patients with COPD combined with DE promotes positive dynamics of clinical symptoms of COPD as well as DE, improving the quality of life and respiratory function, resulting in the effectiveness of treatment COPD combined with DE was 86,7 %.

Combined therapy using agomelatine well tolerated by patients with comorbidity and not commit negative effects on biochemical parameters of blood.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, depressive episode, agomelatine, comprehensive treatment.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 1

Y. I. Feschenko

academician, professor

SO «National Institute of phthysiology

and pulmonology named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine»

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10

tel.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua