

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени
Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Любавская Светлана Сергеевна

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
ТРЕВОЖНО- ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
У ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Доктор медицинских наук, профессор Чернов Ю.Н

Актуальность исследования

Суммарная доля пограничных психических расстройств в общей медицинской практике приближается к 50% (Смулевич А.Б., 2011)

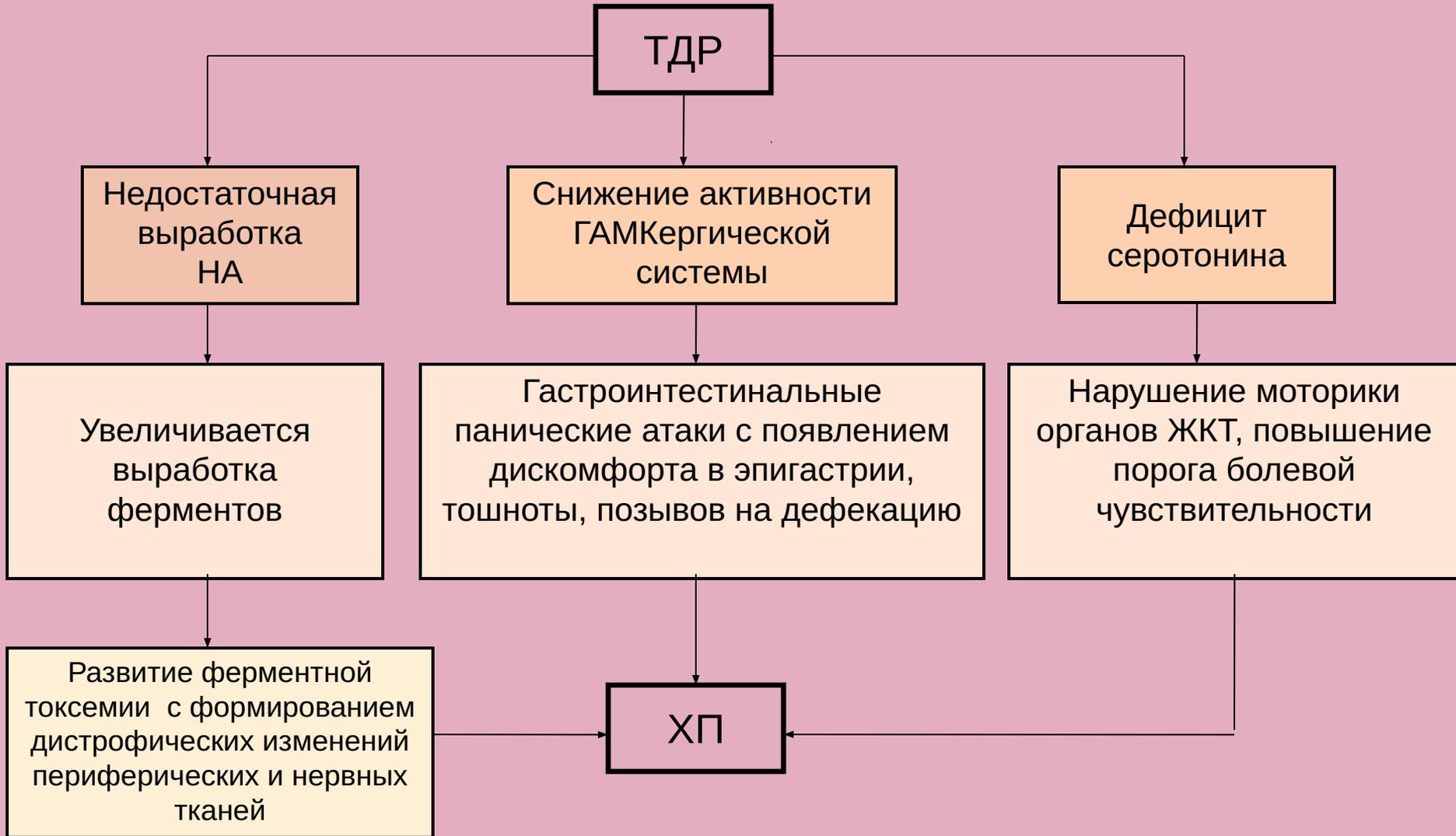
Клиническое и субклиническое состояние тревоги и депрессии у пациентов соматического звена регистрируется в 20-80% случаев (Белялов Ф.И., 2014, Dhillon S. et al, 2007)

Аффективные нарушения ухудшают течение соматического заболевания, препятствуют становлению полноценных ремиссий с увеличением госпитализаций в 3 раза, способствуют развитию резистентности к терапии и негативно влияют на профессиональную деятельность (Слюняева М.К. и соавт., 2016, Ткач С.М., 2009, Маев И.В. и соавт., 2007)

Заболевания органов пищеварения психогенной природы регистрируются у 30-70% больных, поступающих на лечение в гастроэнтерологические отделения (Котова О.В., 2011, Циммерман Я.С., 2009)

Тревога и депрессия у пациентов с хроническим панкреатитом встречаются в 60-90% случаев (Кушнир И.Э, 2010, Липатов В.А. и соавт., 2007)

Патогенетические особенности формирования патологии органов ЖКТ у больных ТДР



Коморбидность соматического заболевания и ТДР у лиц операторских профессий

- снижение временных периодов трудоспособности
- «истощение» компенсаторных возможностей организма
- замедление скорости зрительно-моторных реакций



Нарушение профессиональной работоспособности

Принципы фармакотерапии у работников железнодорожного транспорта

- влияние на патогенез заболевания
- эффективность в отношении симптомов болезни
- безопасность фармакотерапии
- доступность по стоимости

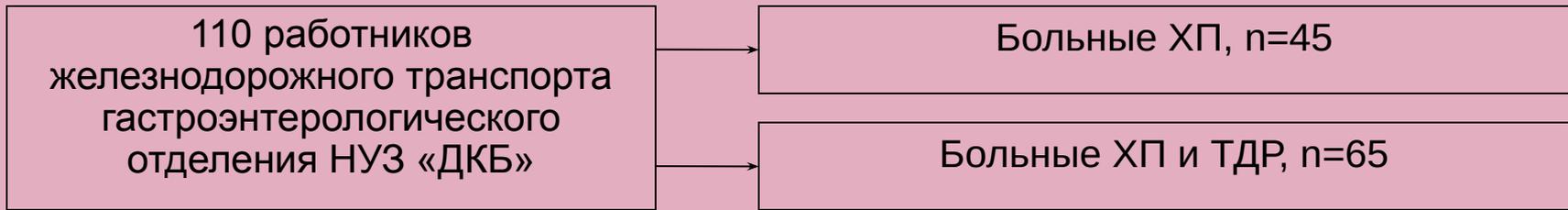
Цель работы

повышение эффективности терапии хронического панкреатита в сочетании с тревожно-депрессивным синдромом у работников железнодорожного транспорта с учетом профессионально значимых психофизиологических функций

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения хронического панкреатита в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами у работников железнодорожного транспорта.
2. Определить влияние тревожно-депрессивного синдрома, коморбидного хроническому панкреатиту, на психофизиологические функции у работников железнодорожного транспорта.
3. Оценить результаты стандартной фармакотерапии обострения хронического панкреатита на фоне расстройств тревожно – депрессивного спектра.
4. Провести сравнительный анализ эффективности использования «адаптола» и «афобазола» в комплексной терапии больных хроническим панкреатитом с тревожно-депрессивными расстройствами.
5. Оценить безопасность назначения «адаптола» и «афобазола» у работников железнодорожного транспорта с учетом влияния препаратов на скорость зрительно-моторных реакций.
6. Выполнить фармакоэкономический анализ комплексной фармакотерапии обострения хронического панкреатита в сочетании с тревожно-депрессивным синдромом.

Группы наблюдения



Клинико-функциональная характеристика исследуемых

Показатели	Больные ХП (n=45)	Больные ХП и ТДР (n=65)
Ср.возраст, лет	47±3,1	42±3,2
Общий стаж работы на железной дороге, лет	18±3,7	20,1±4,3
Давность ХП, лет	7±1,2	8,4±0,9
Давность ТДС, лет	-	6,4±0,4
Количество обострений ХП в год	2±0,2	4,5±0,2**
Количество госпитализаций за год	1,3±0,1	3,02±0,2**

** p<0,01 – достоверность отличия от показателей больных ХП

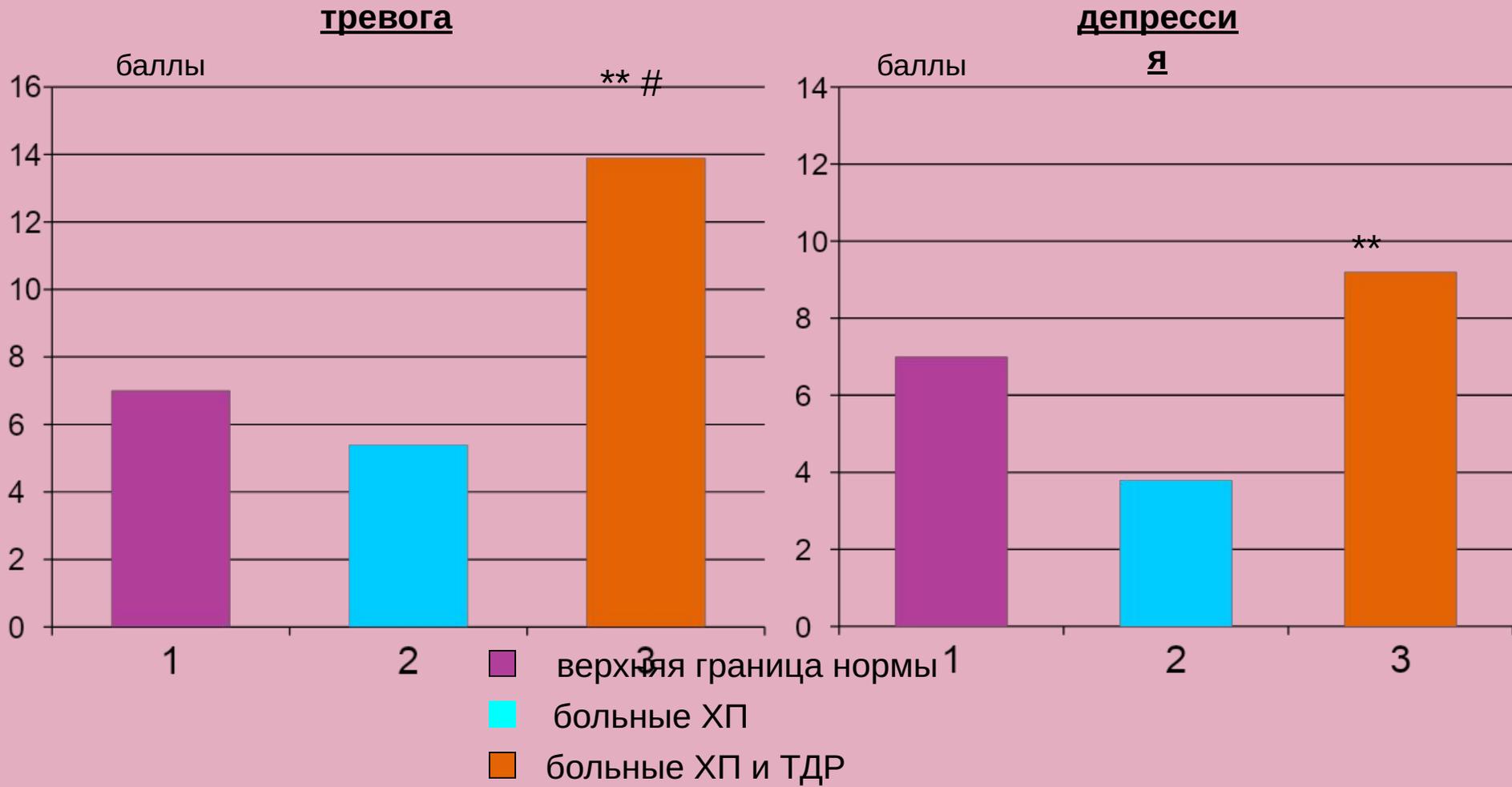
Программа обследования

<i>Методы</i>	<i>Показатели</i>
Анкетирование	<ul style="list-style-type: none">▣ шкала HADS (тревога/депрессия)▣ шкала Цунга (депрессия)▣ тест Спилберга-Ханина (реактивная и личностная тревожность)▣ опросник САН (самочувствие, активность, настроение)
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	<ul style="list-style-type: none">▣ болевой синдром▣ тошнота▣ горечь во рту▣ нарушение стула
Исследование психофизиологических функций	<ul style="list-style-type: none">▣ простая двигательная реакция (ПДР)▣ критическая частота световых мельканий (КЧСМ)▣ сложная двигательная реакция (СДР)▣ реакция на движущийся объект (РДО)

1 положение, выносимое на защиту

Тревожно-депрессивные расстройства утяжеляют течение хронического панкреатита, вызывая снижение показателей скорости зрительно – моторных реакций у работников железнодорожного транспорта

Показатели тревоги и депрессии (шкала HADS) у больных ХП и с сочетанием ХП и ТДР



** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования больных ХП

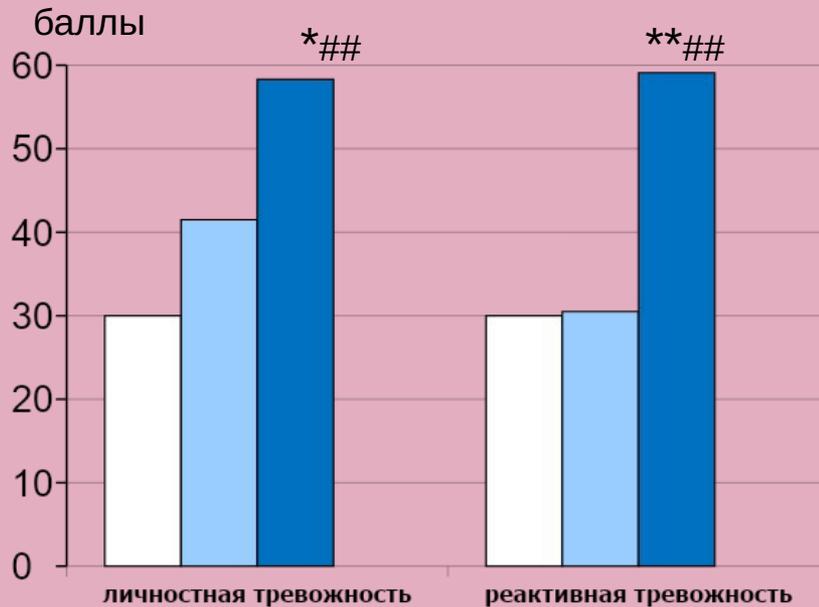
$p < 0,05$ – достоверность различий с нормативными показателями по шкале HADS

Показатель депрессии (шкала Цунга) у больных ХП и с сочетанием ХП и ТДР

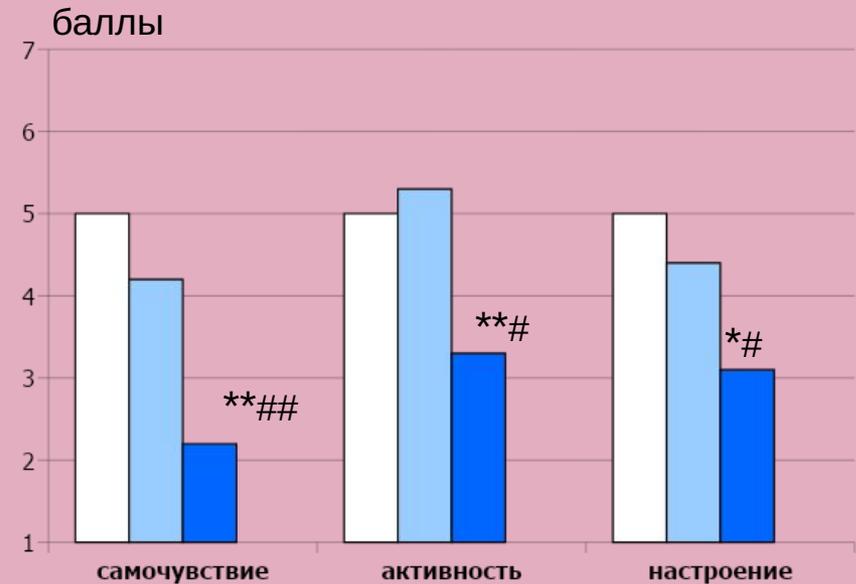


Показатели психоэмоциональной сферы у больных ХП и с сочетанием ХП и ТДР

Тест Спилберга-Ханина



Тест САН

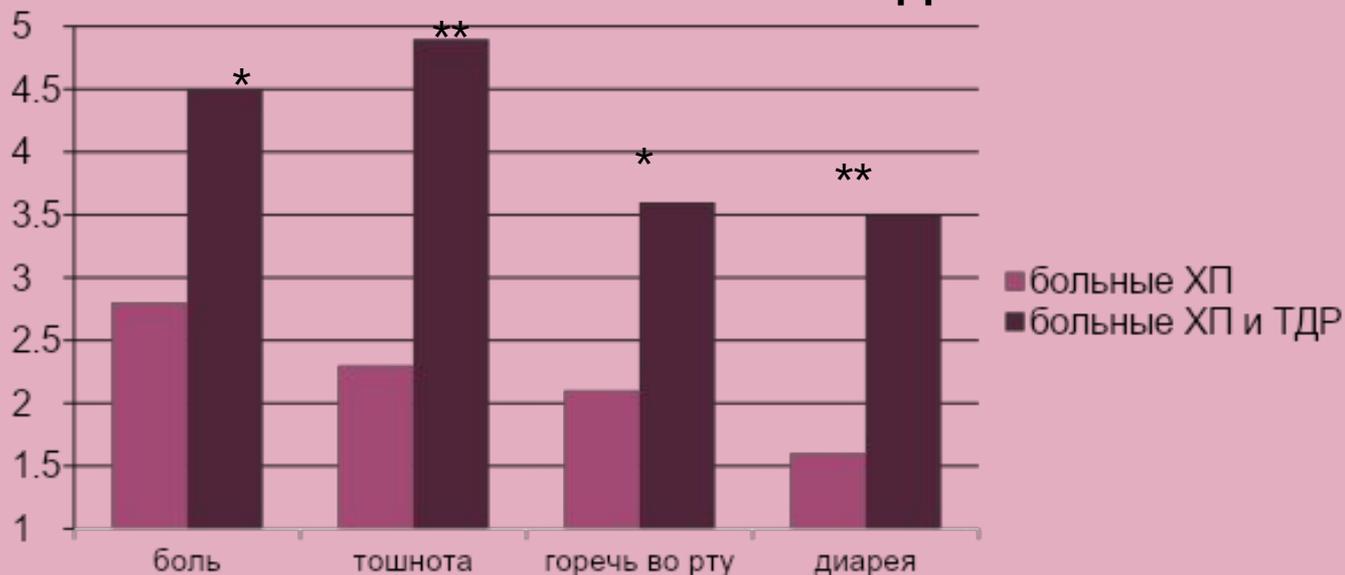


- верхняя/нижняя граница нормы
- больные ХП
- больные ХП и ТДР

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования больных ХП

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – достоверность различий с нормативными показателями по шкалам Спилберга-Ханина и САН

Гастроэнтерологические показатели (шкала ВАШ) у больных ХП и при сочетании ХП и ТДР



Особенности болевого синдрома

	Больные ХП	Больные ХП и ТДР
Характеристика	непостоянная ноющая боль опоясывающего характера, схваткообразная	постоянная пульсирующая, схваткообразная, колющая, стреляющая, жгучая, сверлящая, леденящая
Локализация	эпигастральная область, левое и/или правое подреберье	эпигастральная, пупочная области, зона проекции толстого кишечника
Связь с приемом пищи	усиление боли после приема пищи	не связана с приемом пищи

Скорость зрительно-моторных реакций у больных ХП и при сочетании ХП и ТДР

Результаты выполнения теста простой двигательной реакции (ПДР)
и критической частоты световых мельканий (КЧСМ)



Результаты выполнения теста сложной двигательной реакции (СДР)



Результаты выполнения теста реакции на движущийся объект (РДО)



* p < 0,05, ** p < 0,01 – достоверность различий с результатами обследования больных ХП

2 положение, выносимое на защиту

Использование в комплексной терапии обострения хронического панкреатита и тревожно-депрессивных расстройств транквилизатора «адаптол» и анксиолитика «афобазол» приводит к устранению психосоматического компонента аффективной патологии наряду с изменением скорости реакции

Группы наблюдения на фоне комплексной терапии



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ХП: ферментные, спазмолитические, антидиарейные препараты, ингибиторы протонного насоса, ненаркотические анальгетики, прокинетики



Динамика уровня тревоги и депрессии на фоне комплексной терапии

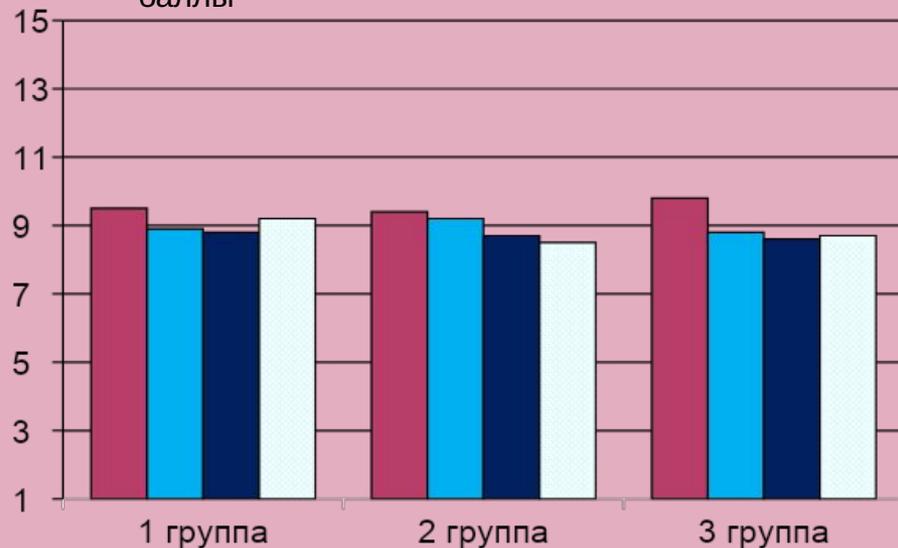
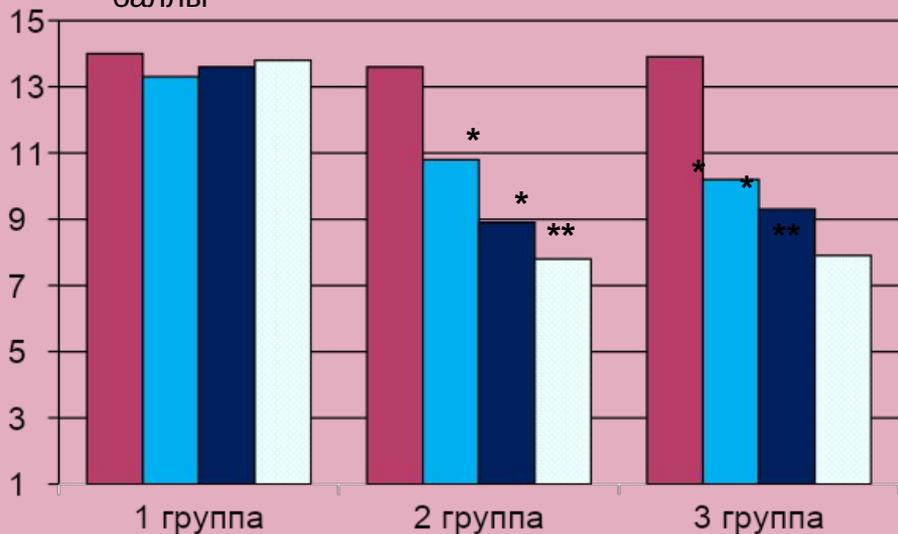
Шкала HADS

тревога

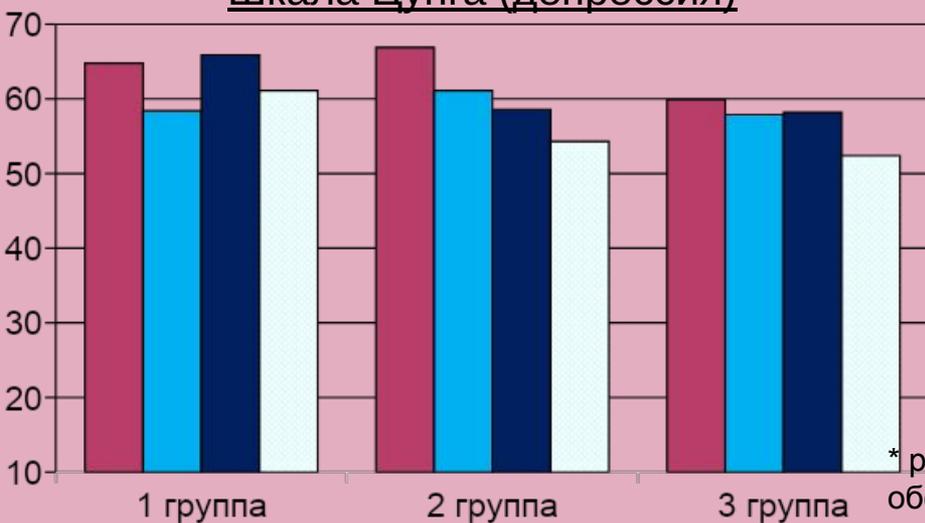
депрессия

баллы

баллы



Шкала Цунга (депрессия)

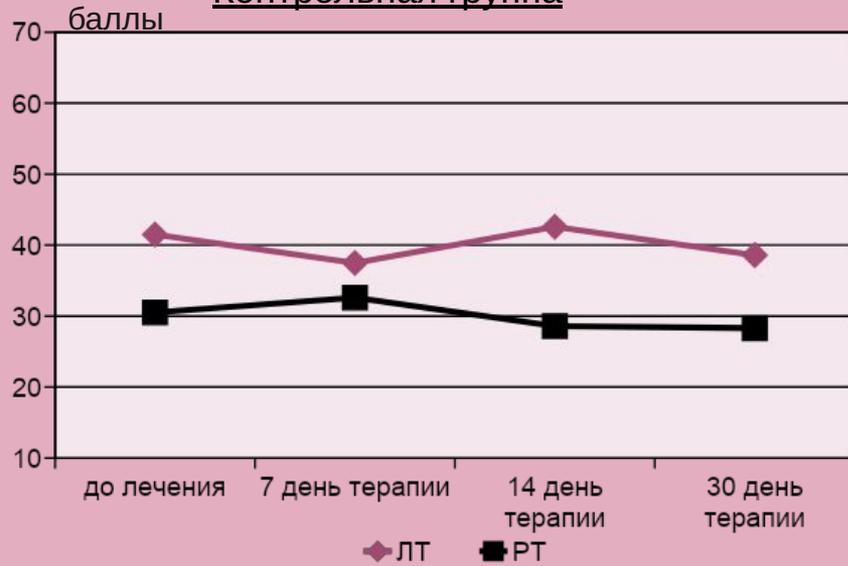


- до лечения
- 7 день лечения
- 14 день лечения
- 30 день лечения

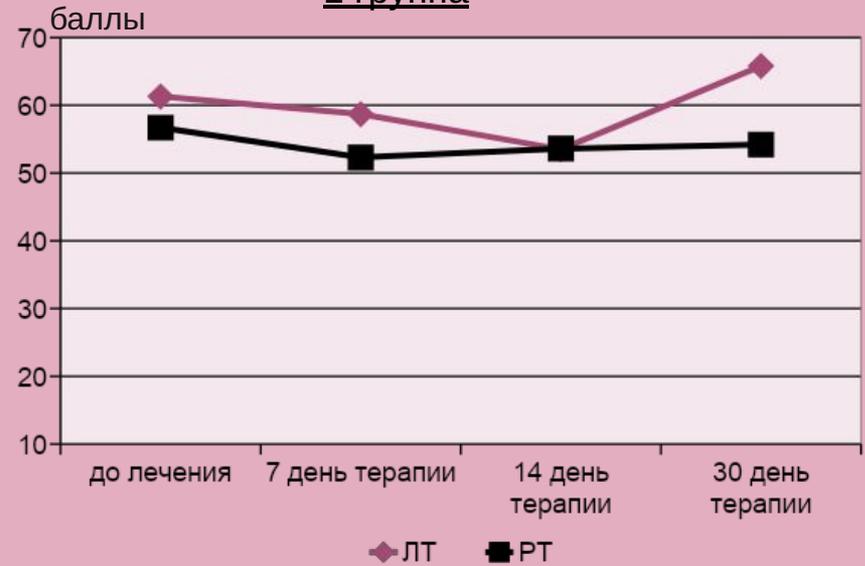
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

Динамика показателей тревожности по методике Спилберга-Ханина на фоне базисной и комплексной терапии

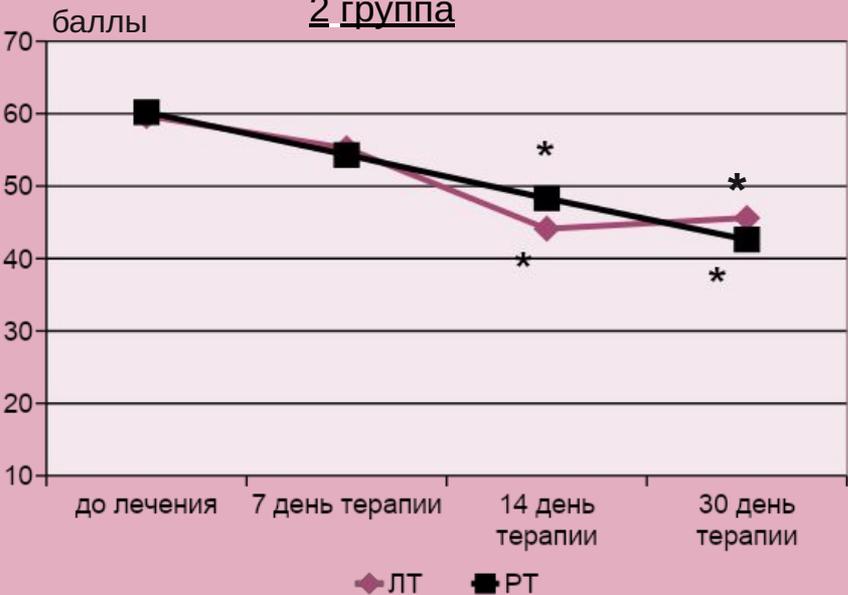
Контрольная группа



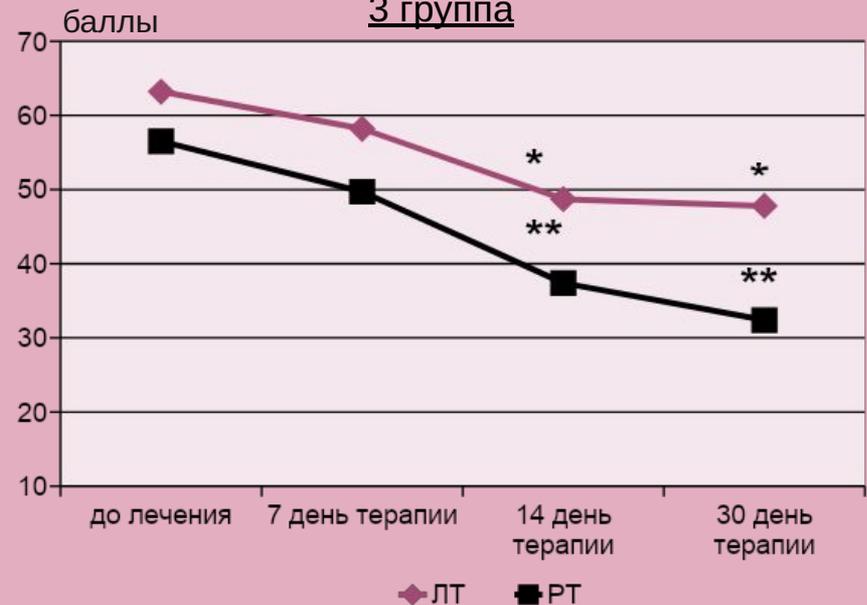
1 группа



2 группа



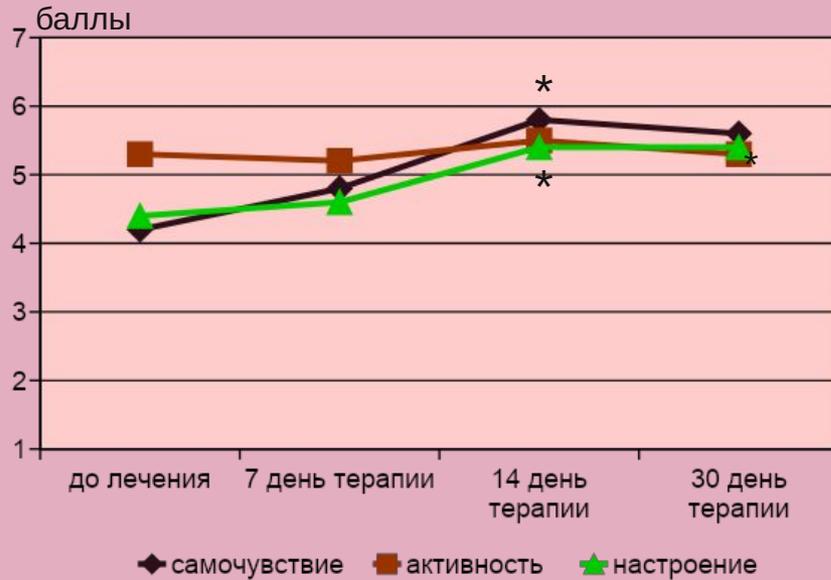
3 группа



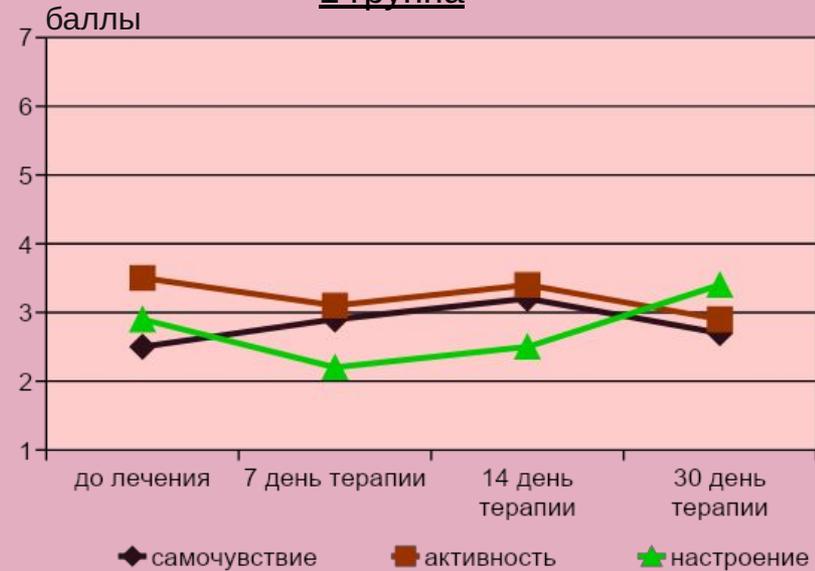
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

Результаты психологического тестирования по методике САН на фоне базисной и комплексной терапии

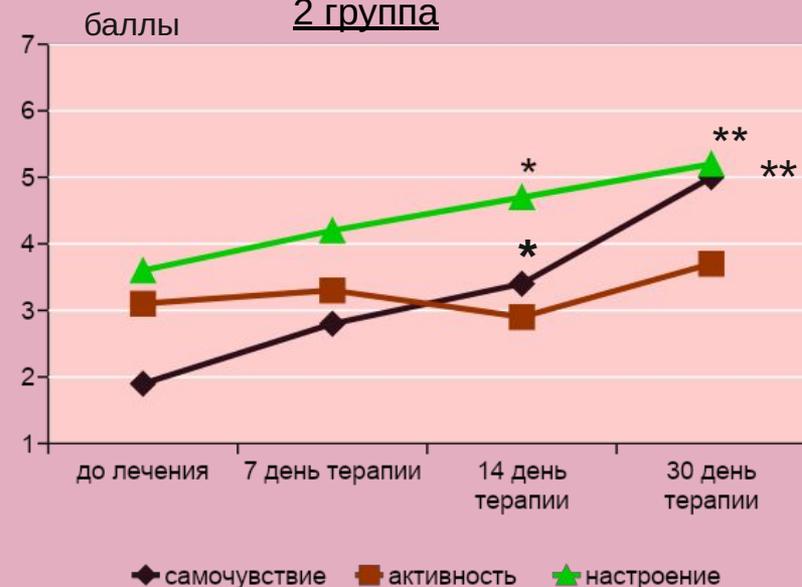
Контрольная группа



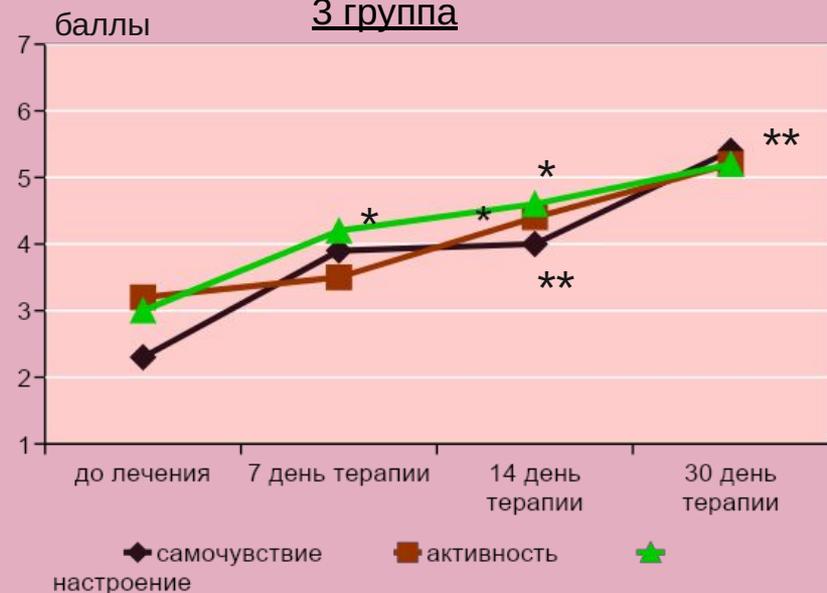
1 группа



2 группа



3 группа



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

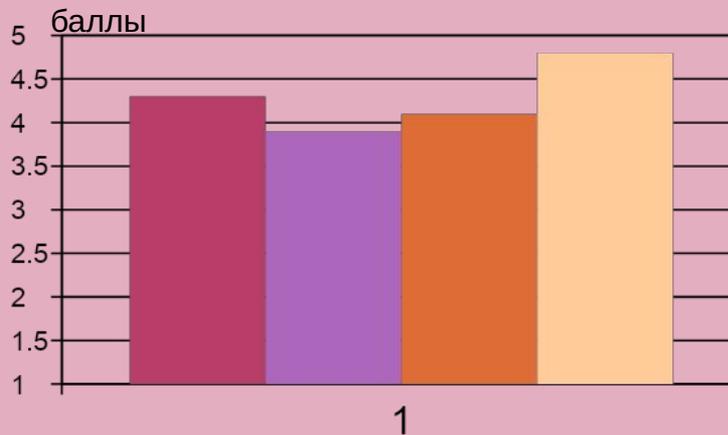
Динамика гастроэнтерологических показателей по ВАШ (болевой синдром)

Базисная терапия

Контрольная группа

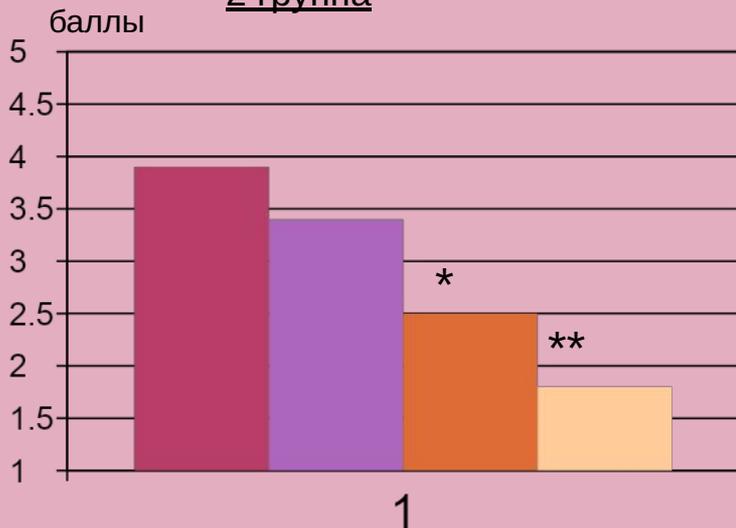


1 группа

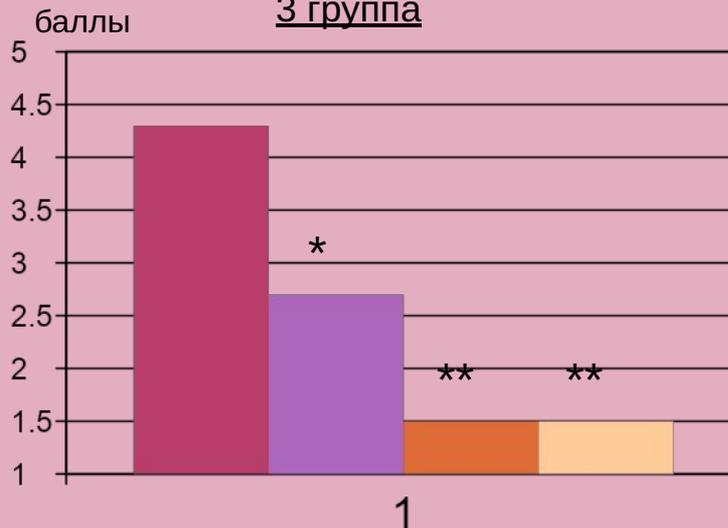


Комплексная терапия

2 группа



3 группа



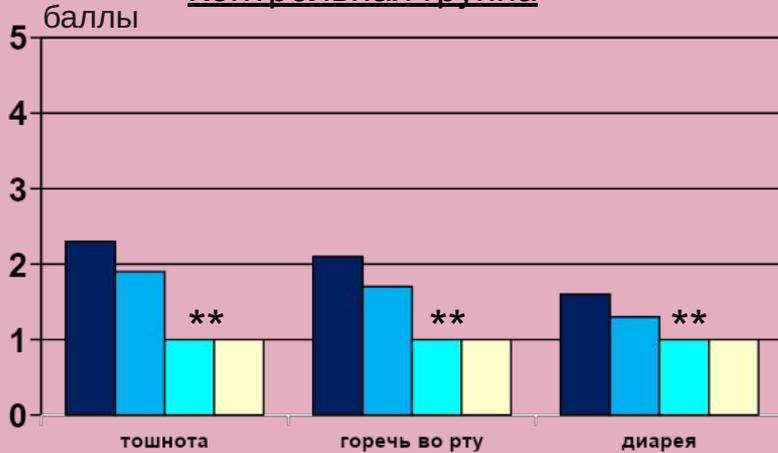
■ До лечения ■ 7 день лечения ■ 14 день лечения ■ 30 день лечения

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

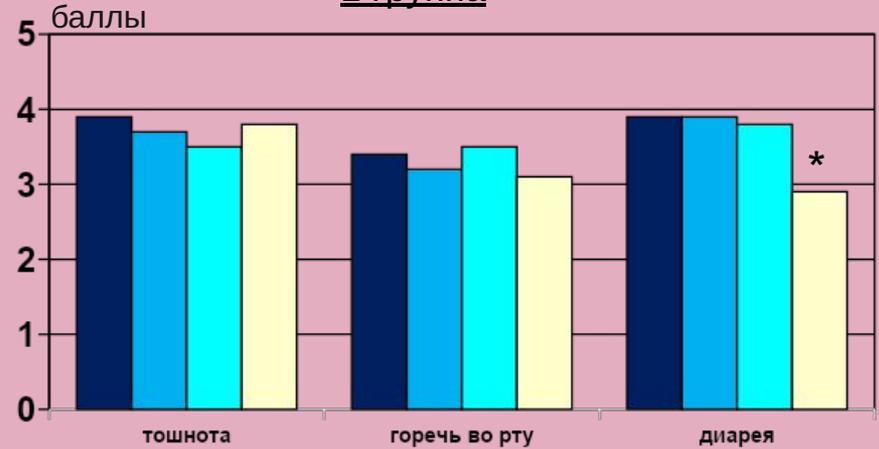
Динамика гастроэнтерологических показателей по ВАШ (диспепсические расстройства)

Базисная терапия

Контрольная группа

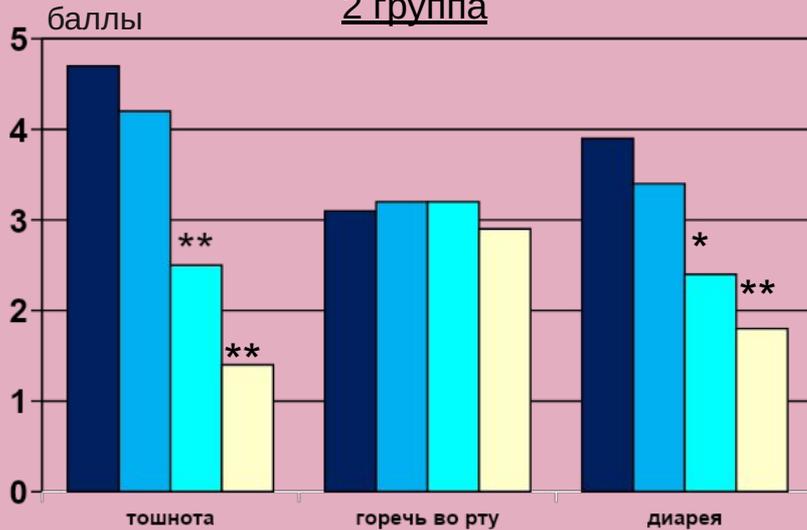


1 группа

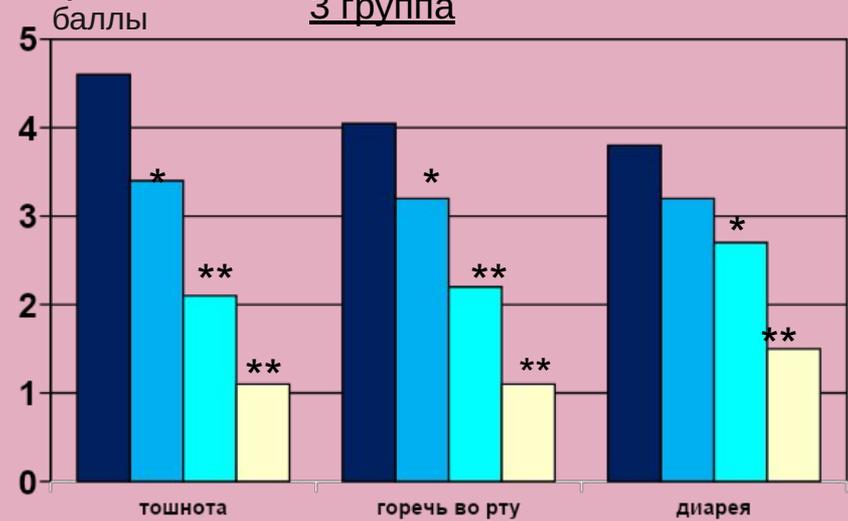


Комплексная терапия

2 группа



3 группа



до лечения
 7 день лечения
 14 день лечения
 30 день лечения

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

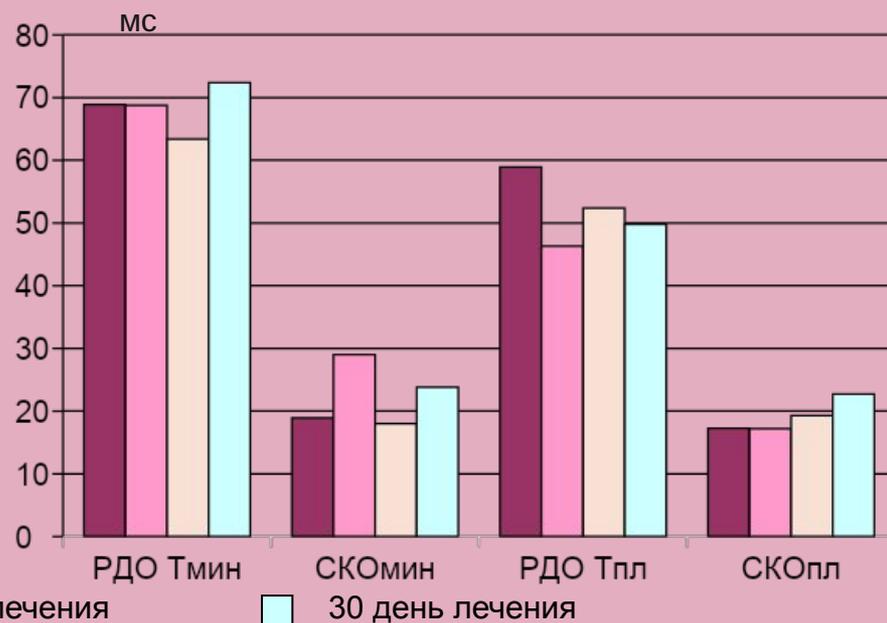
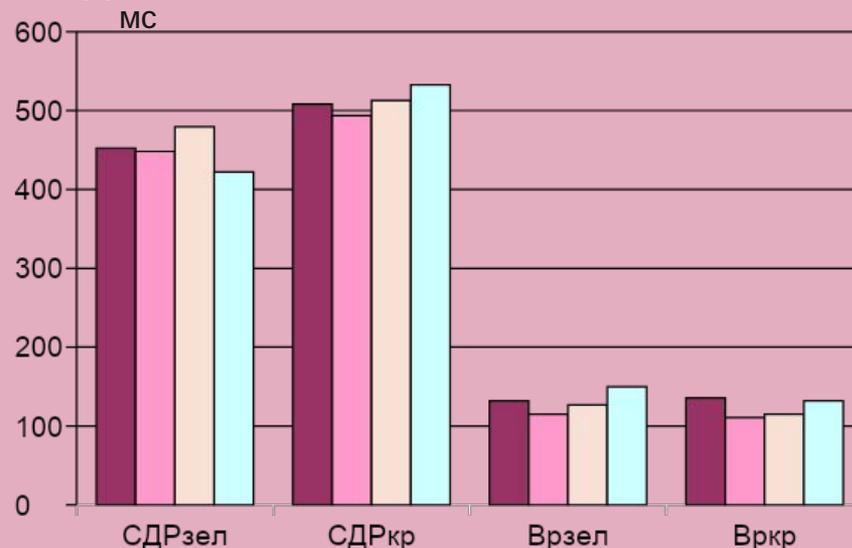
Состояние скорости зрительно-моторных реакций на фоне базисной терапии

Контрольная группа



■ ПДР, мс

□ КЧСМ, Гц



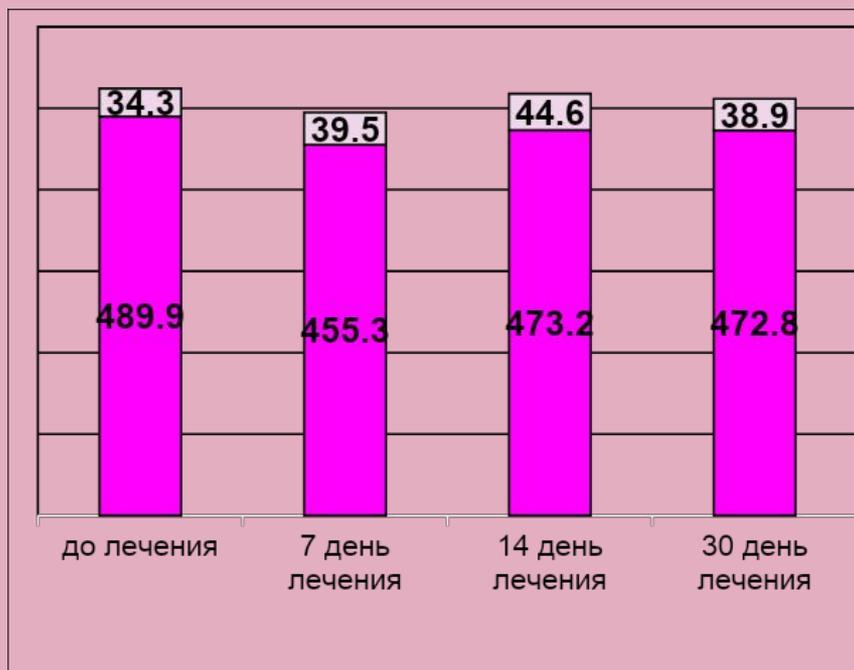
■ до лечения

■ 7 день лечения

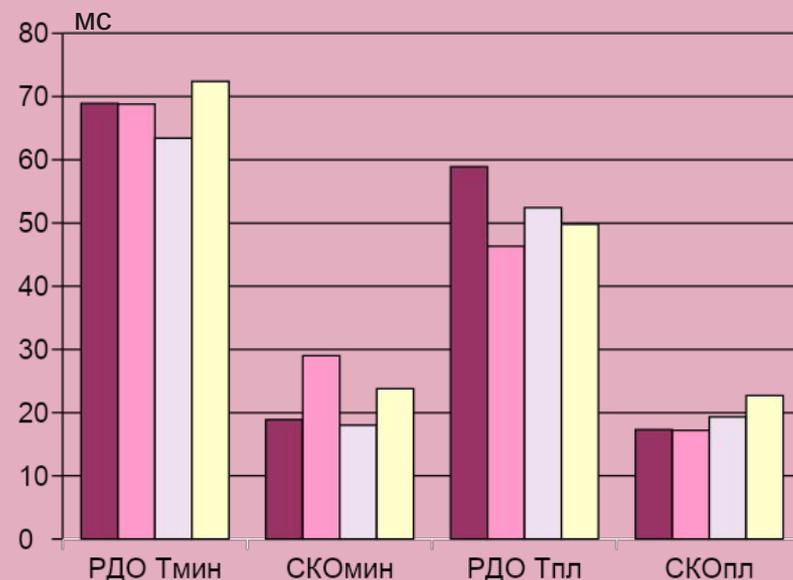
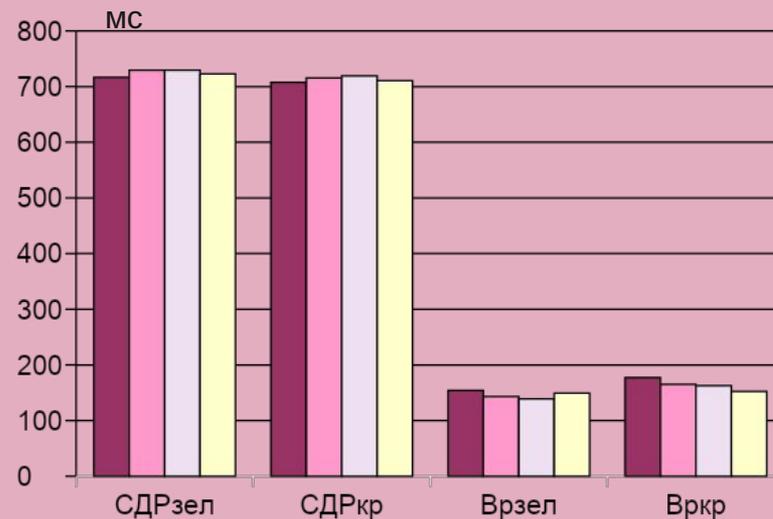
■ 14 день лечения

■ 30 день лечения

Состояние скорости зрительно-моторных реакций на фоне базисной терапии 1 группа



■ ПДР, мс □ КЧСМ, Гц

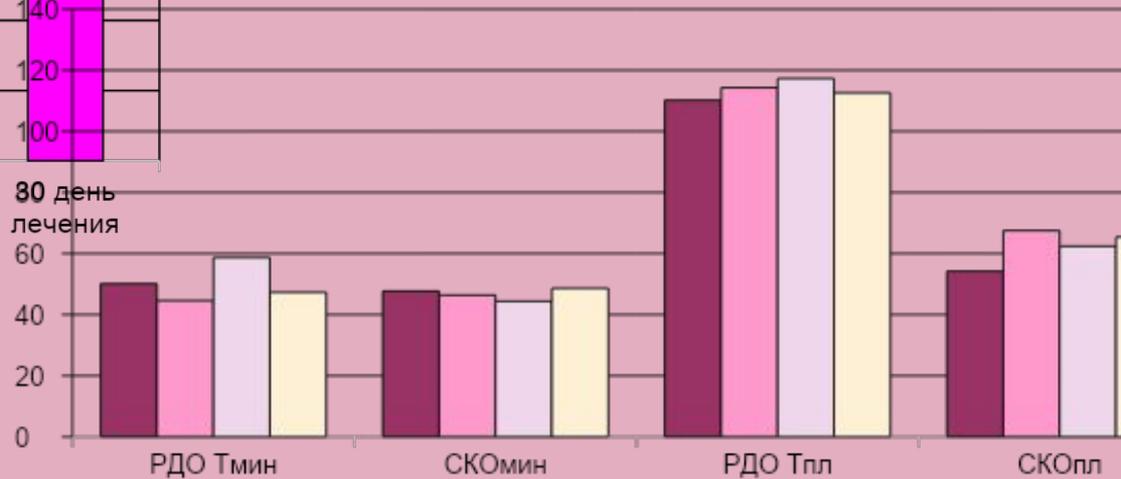
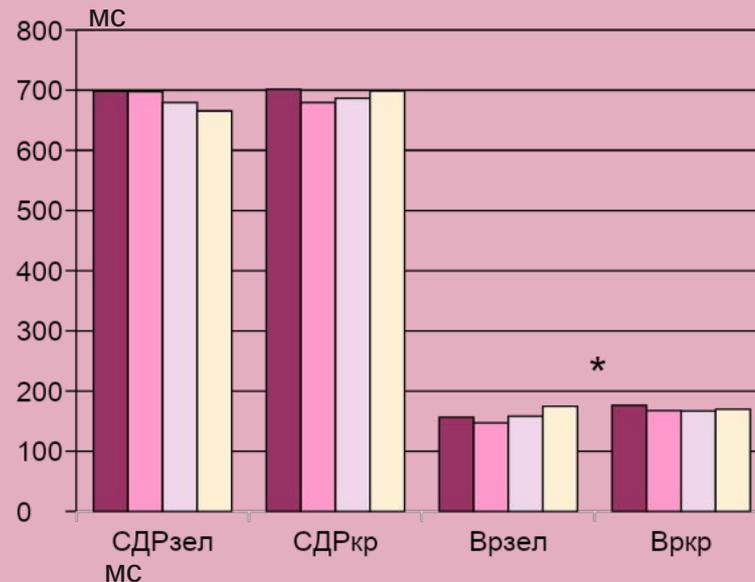


■ до лечения ■ 7 день лечения □ 14 день лечения ■ 30 день лечения

Состояние скорости зрительно-моторных реакций на фоне базисной терапии 2 группа



■ ПДР, % □ КЧСМ, Гц

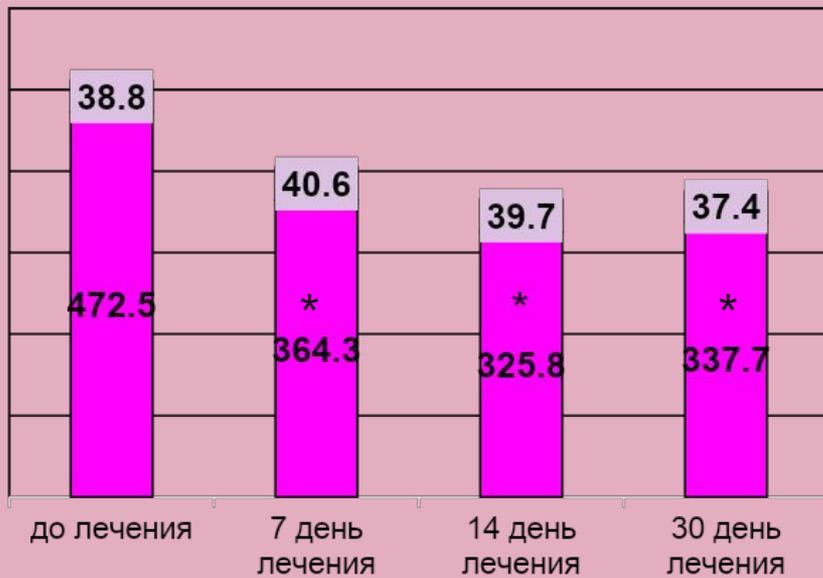


■ до лечения ■ 7 день лечения □ 14 день лечения □ 30 день лечения

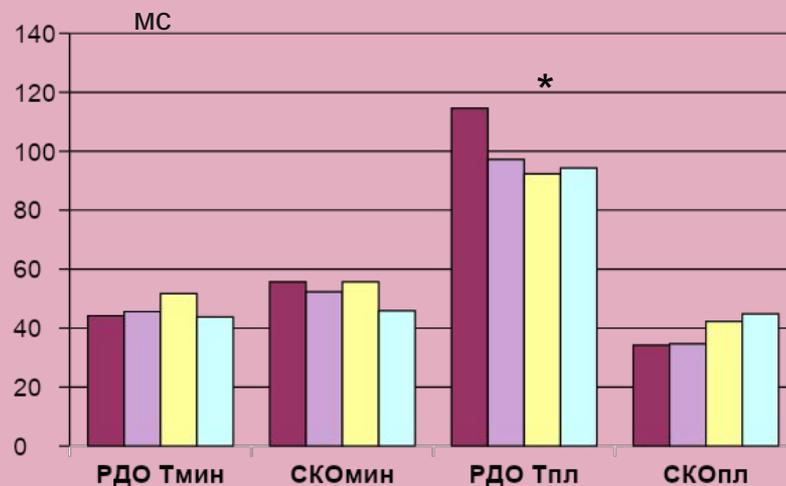
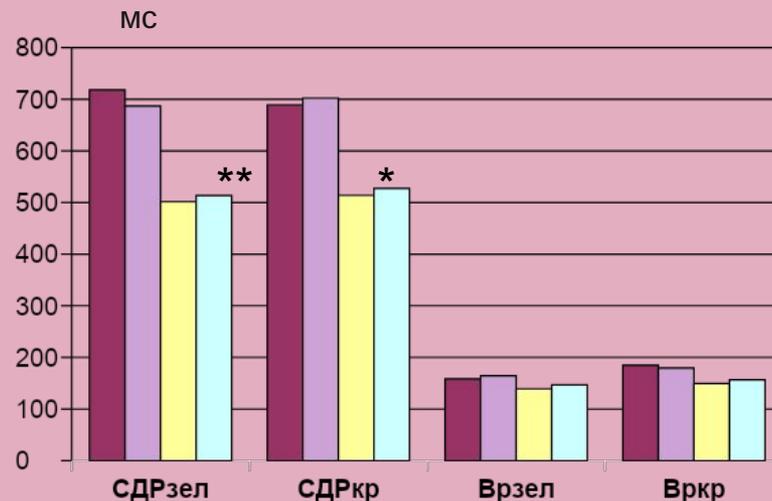
* $p < 0,05$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

Состояние скорости зрительно-моторных реакций на фоне комплексной терапии

3 группа



■ ПДР, мс □ КЧСМ, Гц



■ до лечения ■ 7 день лечения ■ 14 день лечения ■ 30 день лечения

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий с результатами обследования до начала терапии

Патент на изобретение №2528110 от 16.07.2014 г

3 положение, выносимое на защиту

Проведение фармакоэкономического анализа при коморбидной патологии, включающей тревожно-депрессивные расстройства, позволяет определить эффективную и экономически более выгодную схему терапии психосоматических нарушений при назначении анксиолитика «афобазола»

Определение схем терапии (1 этап)

Стандартная фармакотерапия

(ферментные препараты, блокаторы протонного насоса, спазмолитические средства, ненаркотические анальгетики, прокинетики, антидиарейные препараты)

1 группа (n=45)
пациенты с ХП

2 группа (n=25)
пациенты с ХП и ТДР

Стандартная фармакотерапия + Психотропная фармакотерапия

«Адаптол»
500 мг 2 р/д

3 группа (n=20)
пациенты с ХП и ТДС

«Афобазол»
10 мг 3 р/д

4 группа (n=20)
пациенты с ХП и ТДР

Анализ затрат (2 этап)

- Прямые медицинские затраты (расходы на лекарственные средства) на стационарный этап фармакотерапии ($14,5 \pm 1,5$ к/д)
- Компьютерная программа «Расчет индивидуальной стоимости лечения» (св-во №2011610459 от 11.01.2012 г. в Реестре программ РФ)
- Прайс-лист аптеки НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД» (апрель 2016 г.)
- Средние розничные цены за упаковку аналитической компании «Инфорум» (<http://www.analit.net/apteka>) в аптеках г. Воронежа (апрель 2016 г.)

Определение критериев эффективности (3 этап)

- ✓ Гастроэнтерологическая симптоматика: болевой синдром, тошнота, горечь во рту, диарея (шкала ВАШ)
- ✓ Тревожно-депрессивная симптоматика: тревога, депрессия (шкала HADS)

Оценка эффективности лечения

Показатель регресса гастроэнтерологической симптоматики (ПРГС) и показатель регресса тревожно-депрессивной симптоматики (ПРТДС):

ПГРС или ПРТДС = (величина динамики/исходная величина) X 100%

Индекс эффективности лечения (ИЭЛ):

ИЭЛ1 = Σ ПРГС/к;

ИЭЛ2 = Σ ПРТДС/к

Σ – сумма всех ПРГС (ПРТДС)

к – количество показателей эффективности лечения

Анализ затраты - эффективность (коэф. CER) (4 этап)

$$\underline{CER = DC / Ef,}$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность» (затраты на единицу эффективности)

DC – прямые медицинские затраты (стоимость лекарственных препаратов)

Ef – эффективность применения медицинской технологии

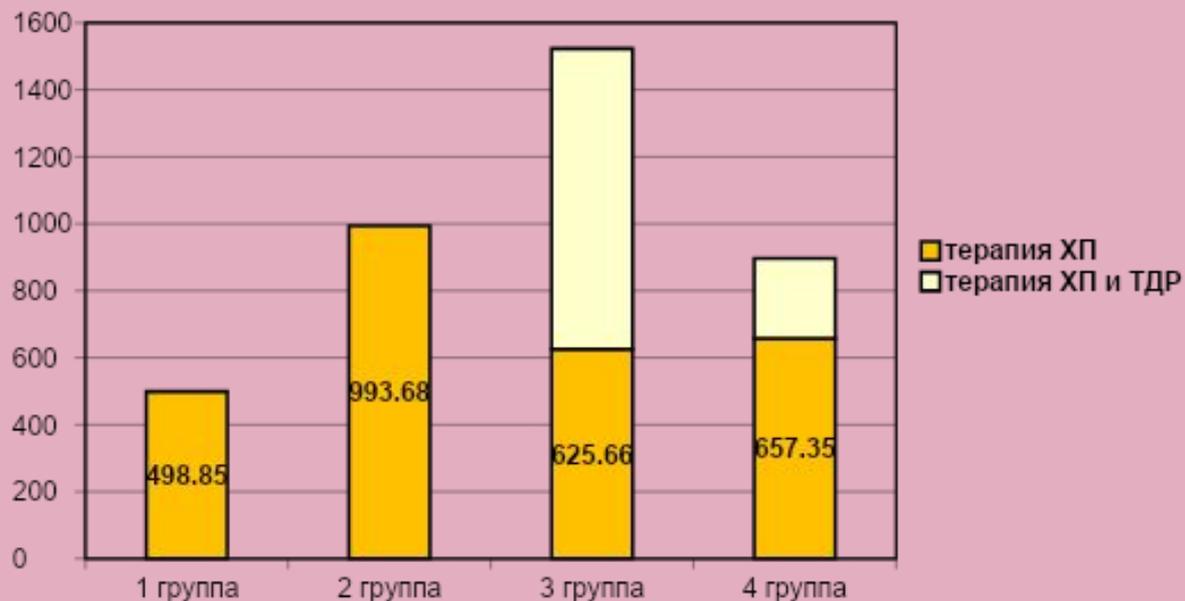
Стоимость стационарного курса стандартной фармакотерапии одного пациента



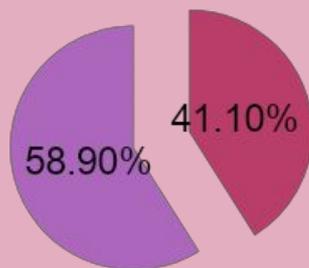
Курс терапии базисными препаратами для лечения ХП

Группа пациентов	Спазмолитические ЛС, дни	Анальгетические ЛС, дни	Прокинетики ЛС, дни
1 группа (n=45)	7,2±0,2	5,3±0,2	5,4±0,3
2 группа (n=25)	10,6±1,8	9,2±1,1	8,4±1,2
3 группа (n=20)	7,9±1,3	7,2±0,4	5,8±1,2
4 группа (n=20)	8,2±1,4	6,8±1,5	6,2±1,4

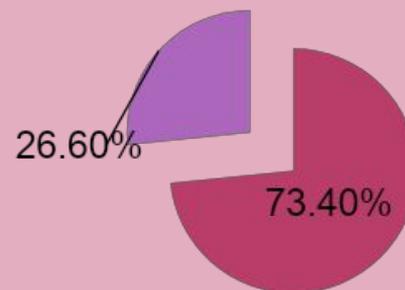
Структура прямых медицинских затрат на стационарном этапе



3 группа



4 группа



■ стандартная терапия
■ психотропная терапия (адаптол)

■ стандартная терапия
■ психотропная терапия (афобазол)

Анализ «затраты - эффективность»

	1 группа (контроль)	2 группа	3 группа	4 группа
ПРГС				
Болевой синдром	64,3	4,7	35,8	65,1
Тошнота	56,5	10,3	46,8	54,3
Горечь во рту	52,4	-2,9	-3,22	45,6
Диарея	37,5	2,6	38,5	28,9
Сумма ПРГС	210,7	14,7	117,9	193,9
ИЭЛ₁, ед	52,7	3,7	29,5	48,5
CER1	9,4	272,2	51,7	18,4
ПРТДС				
Тревога	-	2,8	34,5	33,09
Депрессия	-	7,3	7,4	12,2
Сумма ПРТДС	-	10,1	41,9	45,3
ИЭЛ₂, ед	-	5,05	20,9	22,6
CER2	-	196,7	72,8	39,6

Выводы (1)

1. Сочетание хронического панкреатита и тревожно - депрессивных расстройств способствует усилению болевого синдрома, развитию гастроинтестинальных панических атак и формированию рецидивирующего течения основного заболевания.
2. Тревожно-депрессивный синдром, коморбидный хроническому панкреатиту, приводит к замедлению скорости зрительно-моторных реакций, увеличивая время выполнения простой двигательной реакции на 45,5%, сложной двигательной реакции на 37,4% и реакции на движущейся объект в 2 раза, по сравнению с аналогичными показателями пациентов с хроническим панкреатитом.
3. Тревожно-депрессивные расстройства способствуют развитию резистентности к терапии, увеличивая затраты на лечение в 2 раза за счет возрастания курсовых доз анальгетических, спазмолитических и прокинетических лекарственных средств.

Выводы (2)

4. Комплексная терапия, включающая прием транквилизатора «адаптол» обеспечивает регресс тревоги на 7 день терапии, гастроэнтерологической симптоматики на 14 день терапии, тогда как анксиолитик «афобазол» на 7 день лечения снижает уровень тревоги и диспепсических расстройств.
5. Прием анксиолитика «афобазол» в составе комплексной терапии обострения хронического панкреатита обеспечивает увеличение скорости зрительно – моторных реакций у 80% пациентов, тогда как транквилизатор «адаптол» ухудшает психофизиологические показатели 65% случаев.
6. Фармакотерапия обострения хронического панкреатита, включающая дополнительный прием «адаптола», приводит к увеличению стоимости стационарного этапа лечения в 2,4 раза, тогда как назначение «афобазола» повышает расходы в 1,4 раза, что позволяет считать схему комплексной терапии с «афобазолом» доминантной при лечении работников железнодорожного транспорта, страдающих обострением хронического панкреатита и тревожно-депрессивными расстройствами.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени
Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации»

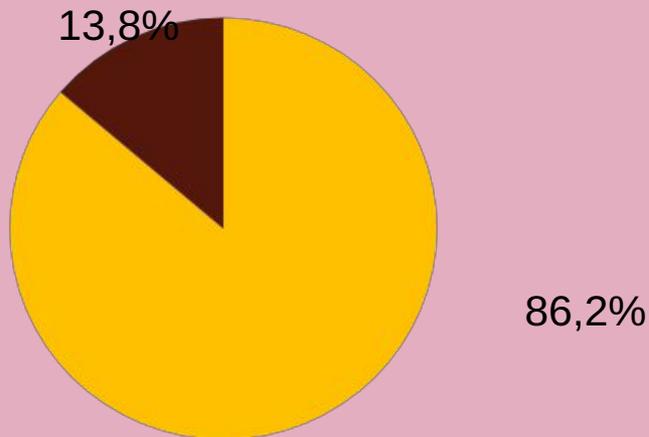
Любавская Светлана Сергеевна

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
ТРЕВОЖНО- ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
У ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА**

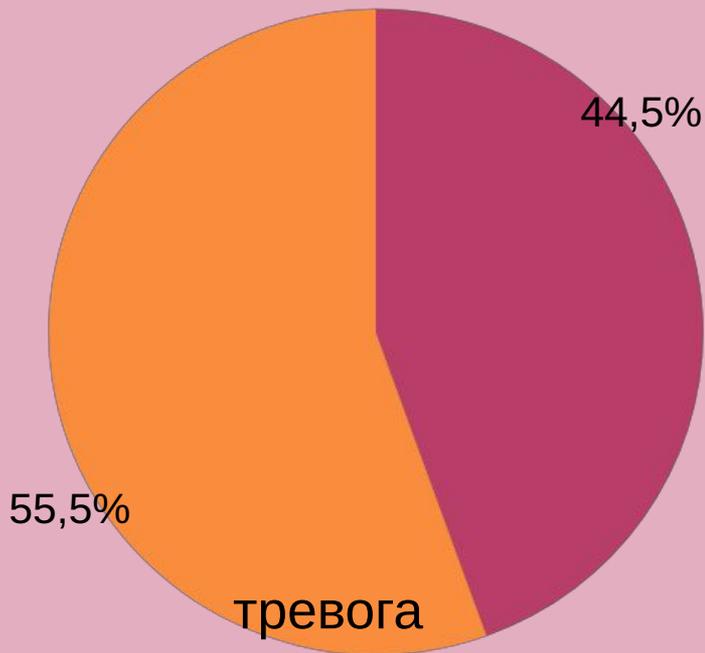
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Доктор медицинских наук, профессор Чернов Ю.Н

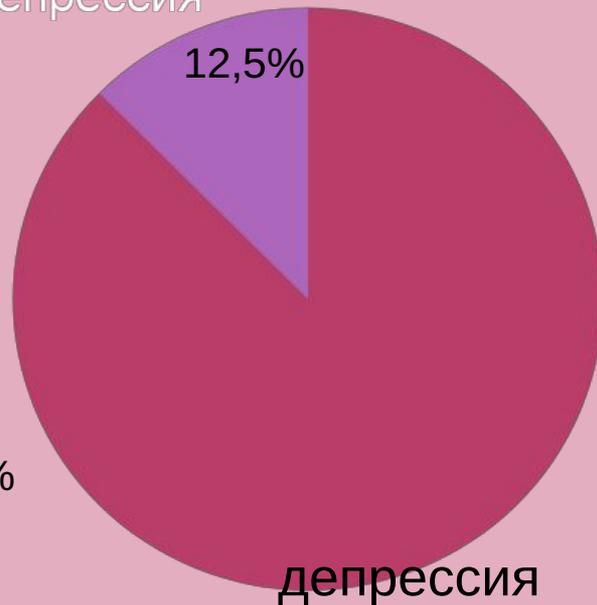
Тревога и депрессия у больных ХП и ТДР (шкала HADS)



■ тревога ■ депрессия



тревога



депрессия

■ 11 и более баллов ■ 8-10 баллов

Оценка индивидуальной переносимости психотропных препаратов

НПР	3 группа (Адаптол)		4 группа (Афобазол)	
	n=20		n=20	
	абс.	%	абс.	%
Сонливость днем	-	-	2	10
Миорелаксация	-	-	-	-
Заторможенность	-	-	-	-
Синдром «отмены»	-	-	1	5
Лекарственная зависимость	1	5	1	5
Аллергические реакции	-	-	-	-
Горечь во рту	14	70	-	-
Головокружение	1	5	-	-
Головная боль	-	-	-	-
Неудобство приема (большой размер таблетки, частый прием препарата в течение суток	11	55	6	30

Фармакоэкономический анализ

1 этап

Определение схем терапии (выбор альтернатив)

2 этап

Анализ затрат

3 этап

Определение критерий эффективности

4 этап

Анализ затраты/эффективность (коэф. CER)

