

Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

И.А. Волчегорский^{✉1}, А.В. Важенин^{1,2}, А.П. Алексеева²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Аннотация

Цель. Сравнительный анализ влияния антиоксидантных препаратов метилэтилпиридинола (Эмоксипин), этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) и этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) на самооценку неспецифических клинических симптомов у женщин, получающих адъювантную лучевую терапию после радикального хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы. Проведено краткосрочное проспективное простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование влияния 14-дневного курсового применения Эмоксипина (150 мг [0,87 ммоль] в день внутривенно), Этоксидола (225 мг [0,83 ммоль] в сутки внутривенно) и Мексидола (225 мг [0,88 ммоль] ежедневно внутривенно) на динамику самооценки неспецифических клинических симптомов у пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки. Самооценку клинической симптоматики и качества жизни (КЖ) изучали с помощью опросника MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory), эмоциональную окраску жалоб оценивали с помощью Гиссенского опросника.

Результаты. Четырнадцатидневное применение Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола в практически эквивалентных разовых дозах предотвращало негативное влияние лучевой терапии на самооценку клинических симптомов и КЖ по MDASI. Это проявилось значимым уменьшением «слабости», «печали» и «подавленности», а также предотвращением «тошноты» и «нарушений аппетита» в процессе лучевой терапии. Одновременно уменьшалась эмоциональная окраска «желудочных» и «сердечных» жалоб, «истощения» и «давления жалоб» по Гиссенскому опроснику. Позитивное влияние Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола на самооценку клинического состояния и эмоциональную окраску соответствующих жалоб сопровождалось улучшением таких составляющих КЖ, как: «общая активность», «настроение», «способность к работе», «отношения с другими людьми» и «способность радоваться жизни». Изученные препараты не различались по выраженности выявленных эффектов.

Заключение. Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол существенно улучшают многоаспектную самооценку клинического состояния пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки. Полученные результаты позволяют рассматривать Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол в качестве равноэффективных средств поддерживающей терапии на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

Ключевые слова: лучевая терапия после хирургического лечения рака тела матки, самооценка клинических симптомов, Эмоксипин, Этоксидол, Мексидол

Для цитирования: Волчегорский И.А., Важенин А.В., Алексеева А.П. Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Современная Онкология. 2022;24(2):177–183. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201556

Характер течения разнородных заболеваний и их исходы существенно зависят от особенностей эмоционально окрашенной интерпретации клинических проявлений болезни со стороны пациента. Данная закономерность лежит в основе представлений о «субъективном уровне заболевания» [1], контроль которого особенно важен при лечении злокачественных новообразований [2]. Это связано со страхом фатального исхода болезни, преувеличенными представлениями об инвалидизирующих последствиях онкохирургических вмешательств, а также с неблагоприятным профилем переносимости антибластных препаратов

и лучевой терапии [2–4]. Перечисленные обстоятельства ведут к развитию психологического дистресса, требующего целенаправленной коррекции в рамках поддерживающей терапии [2]. Для контроля эффективности такого лечения используются стандартизованные опросники, позволяющие оценить динамику самооценки неспецифических клинических симптомов и связанных с ними аспектов качества жизни (КЖ) [2, 5]. Подобный подход позволил продемонстрировать целесообразность применения оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (Эмоксипина, Реамберина и Мексидола) в ранние

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волчегорский Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, засл. деят. науки РФ. E-mail: volcheg@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3186-3960; Author ID: 124020; SPIN-код: 2384-6572

Важенин Андрей Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., и. о. ректора, зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ, засл. врач РФ. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0002-7807-8479; SPIN-код: 1350-9411; Author ID: 185048; Scopus: 7003627756

Алексеева Анна Павловна – клин. фармаколог ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ. E-mail: hramluk_ap@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6621-0284

✉ **Ilya A. Volchegorskii** – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University. E-mail: volcheg@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3186-3960; Author ID: 124020; SPIN code: 2384-6572

Andrey V. Vazhenin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0002-7807-8479; SPIN code: 1350-9411; Author ID: 185048; Scopus: 7003627756

Anna P. Alekseeva – clinical pharmacologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: hramluk_ap@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6621-0284

The effect of antioxidant drugs on the self-assessment of clinical symptoms in women during radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer: Placebo-controlled randomized trial

Ilya A. Volchegorskii^{✉1}, Andrey V. Vazhenin^{1,2}, Anna P. Alekseeva²

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. Comparative analysis of the effect of methylethylpyridinol (Emoxipine), ethylmethoxyhydroxypyridine malate (Ethoxidol) and ethylmethoxyhydroxypyridine succinate (Mexidol) on the self-assessment of nonspecific clinical symptoms in women receiving adjuvant radiation therapy after radical surgical treatment of uterine body cancer.

Materials and methods. A short-term, prospective, simple "blind", placebo-controlled, randomized study of the effect of 14-day course use of emoxipine (150 mg [0.87 mmol] per day intravenously), ethoxidol (225 mg [0.83 mmol] per day intravenously) and mexidol (225 mg [0.88 mmol] daily intravenously) on the dynamics of self-assessment of nonspecific clinical symptoms in patients during radiotherapy after surgical treatment of endometrial cancer was conducted. Self-assessment of clinical symptoms and quality of life (QOL) was studied using the MDASI questionnaire (M.D. Anderson Symptom Inventory). The emotional complaints were assessed using the Giessen questionnaire.

Results. The 14-day use of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol in almost equimolar single doses prevented the negative impact of radiation therapy on the self-assessment of clinical symptoms and QOL according to MDASI. This was manifested by a significant decrease in "weakness", "sadness" and "depression", as well as the prevention of "nausea" and "appetite disorders" during radiation therapy. At the same time, the emotional coloring of "stomach" and "heart" complaints, "exhaustion" and "pressure of complaints" decreased according to the Giessen questionnaire. The positive effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the self-assessment of the clinical condition and the emotional coloring of the corresponding complaints was accompanied by an improvement in such components of QOL as "general activity", "mood", "ability to work", "relationships with other people" and "ability to enjoy life". The studied drugs did not differ in the intensity of the identified effects.

Conclusion. Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol significantly improve the multidimensional self-assessment of the clinical condition of patients receiving radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer. The results obtained allow us to consider Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol as equally effective means of maintenance therapy at the stage of postoperative radiation treatment of patients with endometrial cancer.

Keywords: radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer, self-assessment of clinical symptoms, Emoxipine, Ethoxidol, Mexidol

For citation: Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Alekseeva AP. The effect of antioxidant drugs on the self-assessment of clinical symptoms in women during radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer: Placebo-controlled randomized trial. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):177–183. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201556

сроки после хирургического лечения рака молочной железы. Эти лекарственные средства (ЛС) уменьшали выраженность послеоперационной боли и улучшали КЖ пациенток [6–8]. Наиболее эффективным производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказался Мексидол, повышавший КЖ прооперированных больных не только за счет антиноцицептивного эффекта, но и благодаря своей антидепрессивной активности [6, 8]. По химической природе Мексидол является янтарнокислой солью 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, которая благодаря своему сукцинатному компоненту превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (Эмоксипин) по анальгезирующему действию, антидепрессивной активности и способности повышать КЖ [6–9]. Данный факт укладывается в рамки представлений о том, что терапевтический потенциал сукцинатсодержащих препаратов связан с биоэнергетической функцией янтарной кислоты, являющейся важнейшим метаболитом цикла трикарбоновых кислот [10]. Не исключено, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина малат (Этоксидол), анион которого представлен другим метаболитом цикла трикарбоновых кислот (яблочной кислотой), может оказаться не менее перспективным, чем Мексидол, для использования в поддерживающей терапии онкобольных. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния ЛС на основе солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола) на самооценку неспецифических клинических симптомов у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы

Проведено краткосрочное проспективное простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование влияния Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола на динамику самооценки неспецифических клинических симптомов у пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического

лечения рака тела матки. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). Исследование выполнялось в период с марта 2020 по ноябрь 2021 г. на базе радиотерапевтического гинекологического отделения ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ. План исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №1 от 17.01.2020). В соответствии с критериями включения и на основании письменного информированного согласия для исследования отобраны 104 женщины в возрасте от 33 до 87 лет с диагнозом «рак тела матки» (C54 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), госпитализированные для проведения адъювантной лучевой терапии через 30–60 сут после расширенной экстирпации матки с придатками. В качестве критериев исключения рассматривали анамnestические указания на повышенную чувствительность к препаратам из группы производных 3-оксипиридина, отказ от стационарного лечения, отказ от дальнейшего применения изучаемых препаратов, наличие психических и наркологических заболеваний, цирроз печени, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также соматических заболеваний, требующих неотложной специализированной медицинской помощи, и клинически значимых негативных изменений состояния пациенток в процессе исследования. В динамике исследования из него выбыли 8 пациенток [3 – в связи с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, 5 – как контактные с больными новой коронавирусной инфекцией (на основании Санитарных правил 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19))]. Закончили исследование 96 пациенток.

Медианное значение возраста больных, закончивших исследование, составило 65 (59–70) лет. У всех пациенток диагностирована эндометриодная карцинома тела матки

Ia–IIIc1 стадий. Наиболее часто (50 пациенток; 52,1%) опухоль характеризовалась умеренной степенью дифференцировки G2. Значительно реже (31 больная; 32,3%) встречался опухолевый процесс высокой степени дифференцировки G1. Лишь в 15,6% случаев (у 15 женщин) выявлена опухоль низкой степени дифференцировки G3. Чаще всего (у 43 женщин; 44,8%) встречалась II стадия опухолевого роста, существенно реже – Ia и Ib стадии (у 22 пациенток; 22,9% и у 15 больных; 15,6% соответственно), еще реже – IIIa стадия (в 10 случаях; 10,4%) и наиболее редко (по 6 случаев; 6,3%) – IIIc1 стадия и первично множественный рак. Все пациентки получали стандартное (базисное) лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению рака тела матки и саркомы матки (2020, 2021 г. утверждения). В условиях профильного отделения всем больным, участвовавшим в исследовании, проводили конформную дистанционную лучевую терапию с предварительной топометрией по данным компьютерной томографии. Суммарная доза облучения составляла 50 Гр в режиме фракционирования 2 Гр, 5 раз в неделю. В период проведения исследования больные не получали противоопухолевых препаратов.

Помимо рака тела матки женщины, закончившие исследование, страдали сопутствующими заболеваниями. В изученной совокупности больных наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (88 женщин; 91,7%), ожирение (75 случаев; 78,1%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (59 человек; 61,5%), нарушения углеводного обмена (34 пациентки; 35,4%), хроническая анемия (29 женщин; 30,2%), желчнокаменная болезнь (21 случай; 21,9%), ишемическая болезнь сердца (12 больных; 12,5%) и аутоиммунный тиреоидит (9 человек; 9,4%). С наименьшей частотой (по 7 случаев; 7,3%) встречались бронхиальная астма и фибрилляция предсердий. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [11] больные, включенные в исследование, разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, распределению гистологических форм рака эндометрия, стадии заболевания, характеру коморбидных состояний и их терапии ($p=0,061$ – $1,00$). Больным 1-й группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл 0,9% раствора NaCl. Данное воздействие рассматривалось как «активная плацебо-терапия» [12]. Пациенткам остальных групп (2–4-й) вводили изучаемые ЛС в близких к эквивалентным (разовых дозах (0,83–0,88 ммоль). Больные 2-й группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг (0,87 ммоль) Эмоксипина (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Пациенткам 3-й группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 225 мг (0,83 ммоль) Этоксидола (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Курган), разведенного в 400 мл 0,9% раствора NaCl. Больным 4-й группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 225 мг (0,88 ммоль) Мексидола (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Во всех группах инфузионная терапия начиналась одновременно с лучевой терапией и продолжалась 14 дней.

За 1 сут до начала исследования, через 24 ч после заключительной инфузии изучаемых препаратов и через 28 дней от начала лечения у всех больных проводили дифференцированный анализ спектра субъективных симптомов, наиболее часто встречающихся при онкологических заболеваниях. С этой целью использовали валидизированную русскоязычную версию опросника M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), предназначенного для самооценки 13 основных симптомов и 6 дополнительных показателей, характеризующих влияние совокупности симптомов на отдельные параметры КЖ [2]. Каждая из 19 шкал MDASI позволяет дать числовую (порядковую) оценку выраженности изучаемых параметров в диапазоне от 0 до 10 баллов. При этом нарастание показателей

по 13 основным шкалам MDASI отражает увеличение тяжести соответствующих клинических симптомов, в то время как прирост оценок по 6 дополнительным шкалам, наоборот, иллюстрирует улучшение анализируемых аспектов КЖ.

Дополнительно изучали интенсивность эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия. Данный раздел исследования выполнен с помощью русскоязычного варианта Гиссенского опросника, адаптированного в ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (Санкт-Петербург) [1]. Этот опросник представляет собой инструмент самооценки 24 основных симптомов, сгруппированных в 4 шкалы ликкертовского типа, каждая из которых состоит из 6 вопросов, в совокупности отражающих отдельные кластеры жалоб. Тяжесть каждого симптома может принимать значения от 0 до 4 баллов, суммарный показатель каждой шкалы изменяется в диапазоне от 0 до 24 баллов, интегральный параметр опросника («давление жалоб») варьирует от 0 до 96 баллов.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-23.0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25-й процентиль) и «верхним» (UQ, 75-й процентиль) квартилями. Межгрупповые различия по этим показателям на каждом сроке исследования оценивали с помощью непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа (критерия Краскела–Уоллиса). При выявлении значимой неоднородности групп проводили апостериорное (post hoc) уточнение межгрупповых различий по критерию Дана–Бонферрони. Интегральный анализ динамики соответствующих показателей в каждой группе выполняли с помощью критерия Фридмана. Уточняющий анализ отличий от исходного уровня в каждой группе проводили только на тех сроках исследования, где выявлены значимая неоднородность групп по критерию Краскела–Уоллиса и существенные отличия от группы «активная плацебо-терапия» по критерию Дана–Бонферрони. Этот раздел уточняющего анализа данных проводился при помощи парного критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони, детерминируемой числом сформированных групп. Для минимизации риска статистических ошибок 1-го рода [11] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения с достоверными отличиями показателей в группах, где применялись исследуемые препараты, от группы «активная плацебо-терапия» при условии значимых различий с исходным уровнем как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп. Сопоставимость групп и значимость межгрупповых различий по номинальным показателям оценивали при помощи точного критерия Фишера. При использовании парного критерия Уилкоксона критический уровень значимости с учетом поправки Бонферрони для отдельной группы составил $p=0,0125$. В остальных случаях проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$. Во всех случаях применялись двусторонние (2-tailed) варианты критериев значимости.

Результаты и обсуждение

Анализ исходной сопоставимости сформированных групп продемонстрировал, что они не различались между собой ни по показателям MDASI, ни по параметрам Гиссенского опросника (табл. 1, 2). Это свидетельствует об эффективности примененной процедуры рандомизации, которая обеспечила статистическую однородность изучаемых групп на начальном этапе исследования. Соблюдение данного условия является важнейшим критерием надлежащей организации сравнительной оценки эффективности ЛС в параллельных группах [11].

На начальном этапе исследования наиболее выраженные жалобы больных по MDASI касались «слабости», «печали» и «подавленности», медианные значения которых составляли 40–50% от максимально возможных величин (см. табл. 1).

Таблица 1. Влияние Эмоксипина, Этиксилола и Мексидола на динамику самооценки клинических симптомов и КЖ в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным опросника MDASI в баллах; Me [LQ–UQ])
 Table 1. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of self-assessment of the clinical symptoms and quality of life during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the MDASI Questionnaire in points; Me [LQ–UQ])

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этиксилол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Боль	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,109
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,109
p (по критерию Фридмана)		0,368	1	1	0,135	–
Слабость	До терапии	5 (4–5)	4,5 (3–6)	5 (4,25–6,00)	5 (4–6)	0,112
	Через 14 дней	6 (5–7)*	3 (2–4)**	3 (2–3,75)**	3 (2–4)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (6–7)*	2,5 (2–3)**	2,5 (2–3)**	2 (1,25–4)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Тошнота	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,872
	Через 14 дней	2,5 (0–3,75)*	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)**	0,011
	Через 28 дней	0 (0–2,75)*	0 (0–0)**	0 (0–0)**	0 (0–0)**	0,003
p (по критерию Фридмана)		<0,001	0,025	0,001	0,144	–
Нарушение сна	До терапии	3 (2–4)	2 (1–3)	3 (1–5,5)	3 (2–4)	0,494
	Через 14 дней	3 (2–5)*	2 (1,25–3)	2,5 (1–3)	3 (0,25–3,75)	0,141
	Через 28 дней	3 (2–4,75)	2 (1,25–3)	2 (1,25–3,0)	2,5 (0,25–3,75)	0,253
p (по критерию Фридмана)		0,003	0,895	0,001	<0,001	–
Подавленность	До терапии	4 (3–4,75)	4 (3–5)	5 (3,25–5)	5 (4–5)	0,084
	Через 14 дней	5 (4–5,75)*	3 (2,25–4)**	3 (2–3,75)**	3 (2–3)**	<0,001
	Через 28 дней	5 (4–6)*	3 (1,25–3)	2,5 (1,25–3,0)**	2 (0–3)	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Одышка	До терапии	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,069
	Через 14 дней	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,056
	Через 28 дней	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1,0)	0 (0–0)	0,102
p (по критерию Фридмана)		0,717	0,135	0,116	0,819	–
Нарушение памяти	До терапии	2 (0,25–2)	2 (0,25–2)	2 (1,25–3)	2 (1–2,75)	0,571
	Через 14 дней	2 (0–2)	2 (0–2)	2 (1–3)	2 (1–2)	0,378
	Через 28 дней	2 (1–2)	2 (0–2)	2 (0,25–3)	2 (1–2)	0,371
p (по критерию Фридмана)		0,264	0,037	0,497	0,326	–
Нарушение аппетита	До терапии	0 (0–1,75)	0 (0–1)	0 (0–0,75)	0 (0–1,75)	0,936
	Через 14 дней	3 (0–4)*	1 (0–2)	0 (0–1)**	1 (0–1,75)	0,028
	Через 28 дней	1 (0–4)*	1 (0–2)**	0 (0–1,0)**	0 (0–1)**	0,022
p (по критерию Фридмана)		0,001	0,001	0,021	0,126	–
Сонливость	До терапии	2,5 (0–4)	3 (1–4)	3 (0–4)	3 (2–4,75)	0,507
	Через 14 дней	2,5 (0–4)	1 (0–2)	1 (0–2,75)	1,5 (0–2)	0,183
	Через 28 дней	2 (0–3)	0 (0–2)	0 (0–1,0)	0 (0–1)	0,127
p (по критерию Фридмана)		0,236	<0,001	<0,001	<0,001	–
Сухость во рту	До терапии	0 (0–1,75)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	0,573
	Через 14 дней	0 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	0,195
	Через 28 дней	0 (0–2)	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1,75)	0,462
p (по критерию Фридмана)		0,607	0,607	0,223	0,513	–
Печаль	До терапии	4,5 (3,25–5,0)	4,5 (3–5,75)	5 (4–6)	5 (4–6)	0,215
	Через 14 дней	5 (5–6)*	3,5 (2–4,75)**	3 (3–4,75)**	3 (2,25–4)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6,75)*	2,5 (1–4)**	3 (2–4)**	3 (2–4)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Рвота	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	1
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	1
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
p (по критерию Фридмана)		0,368	1	1	1	–

Таблица 1. Влияние Эмоксипина, Этиоксидола и Мексидола на динамику самооценки клинических симптомов и КЖ в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным опросника MDASI в баллах; Me [LQ–UQ]). Окончание
Table 1. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of self-assessment of the clinical symptoms and quality of life during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the MDASI Questionnaire in points; Me [LQ–UQ]). The ending

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этиоксидол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Онемение	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,568
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
p (по критерию Фридмана)		1	1	1	0,368	–
Общая активность	До терапии	6 (5–7)	6 (5,25–7,0)	6 (5–6,75)	6 (5–6)	0,557
	Через 14 дней	6 (5–6)	7 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6)	8 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,072	<0,001	<0,001	<0,001	–
Настроение	До терапии	6 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	0,213
	Через 14 дней	5 (5–5,75)	6 (6–7)**	7 (6,25–7)**	7 (6–7)**	<0,001
	Через 28 дней	5 (5–5)*	7 (6–7,75)**	7 (6,25–7,75)**	7 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Способность двигаться	До терапии	8 (7–8)	8 (7,25–9)	8 (7–9)	8 (8–9)	0,331
	Через 14 дней	8 (7–8)	8 (8–9)	8 (7,25–9)	8,5 (8–9)	0,171
	Через 28 дней	8 (7–8)	8 (8–9)	8 (7,0–9,0)	8,5 (8–9)	0,150
p (по критерию Фридмана)		0,368	0,368	0,030	0,135	–
Способность к работе	До терапии	8 (7–8)	8 (7–8,75)	7,5 (7–8)	8 (7–8)	0,49
	Через 14 дней	7 (7–8)	8 (8–8,75)	8 (7–8)	8 (8–8,75)	0,007
	Через 28 дней	7 (7–8)*	8 (8–8)**	8 (7,0–8,0)	8 (8–8,75)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,002	0,074	0,044	0,011	–
Отношения с людьми	До терапии	7 (6–7)	7 (6–8)	7 (5,25–8)	7 (6–8)	0,76
	Через 14 дней	7 (6–7)	7 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	0,002
	Через 28 дней	7 (6–7)	7 (7–8)**	8 (7,0–8,0)**	8 (7–8,75)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,025	0,097	<0,001	<0,001	–
Способность радоваться жизни	До терапии	6 (5–7)	6 (5–7)	5,5 (5–6)	6 (5–6)	0,364
	Через 14 дней	6 (5–6)	6 (6–7,75)**	7 (6–7)**	7 (7–8)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6,75)	7 (6–7,75)**	7 (7,0–7,0)**	7 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,076	<0,001	<0,001	<0,001	–

Примечание.

1. Здесь и далее в табл. 2 результаты применения изученных ЛС считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения с достоверными отличиями показателей в группах, где применялись исследуемые препараты, от группы «активная плацебо-терапия» при условии значимых различий с исходным уровнем как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп.

2. Анализ отличий от исходного уровня в каждой группе проводили только на тех сроках исследования, где выявлены значимая неоднородность групп по критерию Краскела–Уоллиса и существенные отличия от группы «активная плацебо-терапия» по критерию Дана–Бонферрони ($p < 0,05$ в обоих случаях). Этот раздел статистического анализа проводился только при значимой неоднородности показателей в динамике по критерию Фридмана с апостериорным уточнением различий по парному критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони, детерминированной числом сформированных групп (критический уровень значимости для отдельной группы $p = 0,0125$).

3. Позиции, в которых установлены статистически значимые изменения, выделены полужирным шрифтом.

*Значимые изменения относительно исходных величин в группе «активная плацебо-терапия» ($p < 0,0125$ по парному критерию Уилкоксона с учетом поправки Бонферрони).

**Параллельные значимые отличия от конечных величин в группе «активная плацебо-терапия» ($p < 0,05$ по критерию Дана–Бонферрони) и от исходных показателей как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп ($p < 0,0125$ по парному критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони) при значимой неоднородности параметров в динамике исследования ($p < 0,05$ по критерию Фридмана) и конечных показателей в совокупности изученных групп ($p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса).

Значительно меньшей выраженностью характеризовались жалобы на «нарушения памяти», «сонливость» и «нарушения сна» (20–30% от максимально возможного уровня). Пациентки практически не предъявляли жалоб на «боль», «тошноту» и «рвоту», «одышку», «нарушения аппетита», чувство «онемения» и «сухость во рту». Исходное «давление жалоб», по данным Гиссенского опросника, составило 9–10% от максимальной величины (см. табл. 2). Наибольший (59%) вклад в интегративный показатель «давления жалоб» внесла оценка по шкале «истощение», существенно меньший – по шкалам «ревматический фактор» и «сердечные жалобы» (по 4% в каждом случае). Относительно низкая выраженность клинических симптомов и эмоциональной окраски соответствующих жалоб сопровождалась достаточно высокой самооценкой КЖ по данным 6 дополнительных

шкал MDASI (см. табл. 1). Как видно, значения MDASI-регистрируемых параметров КЖ составляли 60–80% от максимального уровня. Полученные данные отражают высокое качество предшествовавшего онкохирургического лечения и эффективности послеоперационной реабилитации, обеспечившей достаточно низкую выраженность неспецифических симптомов и приемлемый уровень КЖ пациенток.

Лучевая терапия вызвала негативную динамику самооценки симптомов по MDASI. Как видно (см. табл. 1), в группе «активная плацебо-терапия» через 14 и 28 дней от начала лучевого лечения возросла выраженность «печали» на 11 и 33% соответственно, «слабости» – на 20% и «подавленности» – на 25%. Невзирая на неизменность медианного значения «нарушений сна», через 2 нед от начала лучевого лечения интерквартильный размах этого показателя значимо сместился в

Таблица 2. Влияние Эмоксипина, Этиксилола и Мексидола на динамику эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным Гиссенского опросника в баллах; Me [LQ–UQ])
Table 2. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of emotionally coloured complaints concerning physical well-being during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the Giessen Questionnaire in points; Me [LQ–UQ])

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этоксидол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Истощение	До терапии	5 (4,25–6,75)	6 (4–8)	6 (5–7,75)	6 (5–7)	0,743
	Через 14 дней	7 (6–7,75)*	3 (2–4)**	3 (2–3)**	3 (2–3,75)**	<0,001
	Через 28 дней	7 (6–8)*	2 (1–3)**	2,5 (2–3)**	2 (1,25–3)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,002	<0,001	<0,001	<0,001	–
Желудочные жалобы	До терапии	0 (0–1)	0,5 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,537
	Через 14 дней	2 (0,25–2,75)*	1 (0–1)	0 (0–1)**	0 (0–1)**	0,001
	Через 28 дней	1 (0–2)*	0 (0–1)	0 (0–1)**	0 (0–1)**	0,018
p (по критерию Фридмана)		<0,001	0,074	0,142	0,459	–
Ревматический фактор	До терапии	1 (0–3)	1 (0–2,75)	1 (0–2,75)	1 (0,25–2)	0,919
	Через 14 дней	1 (0–2,75)	0 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–1,75)	0,387
	Через 28 дней	1 (0–2)	0 (0–1,75)	0,5 (0–2)	0 (0–1)	0,385
p (по критерию Фридмана)		0,014	<0,001	0,001	<0,001	–
Сердечные жалобы	До терапии	1 (0–2)	1 (1–1)	1,5 (0,25–2,75)	1 (0,25–1,75)	0,532
	Через 14 дней	1 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,150
	Через 28 дней	1 (0–2)	0 (0–0)**	0 (0–1)	0 (0–0)**	0,003
p (по критерию Фридмана)		0,889	<0,001	<0,001	<0,001	–
Давление жалоб	До терапии	8,5 (8–10,75)	9 (7–11,5)	10 (8–10,75)	9 (8–10)	0,658
	Через 14 дней	11 (9–13,75)*	5 (4–7)**	4 (4–5,75)**	4,5 (3–6,75)**	<0,001
	Через 28 дней	10,5 (8–13)	4 (3–5)**	4 (3–5)**	3 (2–5)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

сторону более высоких значений. Одновременно появились жалобы на «тошноту», выраженность которой вернулась к исходному уровню через 4 нед от начала лучевой терапии. Синхронно с «тошнотой» возникли жалобы на «нарушения аппетита», которые сохранялись до конца исследования. Идентичная динамика наблюдалась в отношении интенсивности «желудочных жалоб» по Гиссенскому опроснику (см. табл. 2). Кроме того, Гиссенский опросник выявил увеличение «давления жалоб» на 29% через 14 дней от начала исследования и нарастание «истощения» на 40% через 2 и 4 нед от начала лучевого лечения. Нарастание тяжести клинических симптомов и эмоциональной окраски соответствующих жалоб сопровождалось снижением отдельных составляющих КЖ по дополнительным шкалам MDASI (см. табл. 1). Это касается «способности к работе» и «настроения», которые снизились на 13 и 17% соответственно к концу исследования.

Курсовое 14-дневное введение Эмоксипина, Этиксилола и Мексидола предотвращало негативное влияние лучевой терапии на самооценку клинических симптомов по MDASI (см. табл. 1). Это проявилось значимым уменьшением «слабости», «печали» и «подавленности» на 22–60% по сравнению с исходным уровнем и на 30–67% в сравнении с «активной плацебо-терапией». В отношении «слабости» и «печали» данный эффект всех изученных препаратов наблюдался через 2 и 4 нед от начала исследования. В те же сроки установлено снижение «подавленности» под действием Этиксилола. Эмоксипин и Мексидол уменьшали самооценку «подавленности» только через 14 дней от начала лечения. Все изученные препараты предотвращали развитие «тошноты» и сопутствующих «нарушений аппетита» в процессе лучевой терапии. Проявления «тошноты» уменьшались под действием Эмоксипина и Этиксилола только к концу исследования. Мексидол предотвращал развитие этого симптома как через 14, так и через 28 дней от начала терапии. В эти же сроки наблюдалось уменьшение выраженности «нарушений аппетита» под действием Этиксилола. При использовании Эмоксипина и Мексидола этот эффект развивался лишь на

заключительном этапе исследования. Стоит добавить, что, по данным Гиссенского опросника (см. табл. 2), Этиксилол и Мексидол предотвращали появление «желудочных жалоб» на протяжении всего исследования. Кроме того, Эмоксипин и Мексидол снижали интенсивность «сердечных жалоб» через 4 нед от начала лечения. Эмоксипин, Этиксилол и Мексидол оказали наиболее существенное влияние на «истощение» и «давление жалоб», значения которых под действием всех трех препаратов снизились на 44–67% относительно исходного уровня и на 55–71% по сравнению с «активной плацебо-терапией». Во всех случаях данный эффект наблюдался через 2 и 4 нед от начала лечения.

Снижение выраженности клинических симптомов (см. табл. 1) и эмоциональной окраски соответствующих жалоб (см. табл. 2) под действием изученных ЛС на фоне лучевой терапии сопровождалось улучшением КЖ по данным добавочных шкал MDASI (см. табл. 1). Как видно, все изученные ЛС вызывали существенное повышение «общей активности» и улучшение «настроения» (на 17–40% по сравнению с исходным уровнем и «активной плацебо-терапией») через 2 и 4 нед от начала исследования. В те же сроки все изученные препараты улучшали «отношения с другими людьми» и повышали «способность радоваться жизни». Эмоксипин и Мексидол предотвращали снижение «способности к работе», вызываемое лучевой терапией, через 28 дней от начала лечения.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что все три изученных ЛС существенно улучшают разноаспектную самооценку своего состояния у женщин, получающих адъювантную лучевую терапию после радикального хирургического лечения рака тела матки. При этом все изученные препараты обладают вполне сопоставимой эффективностью по критериям самооценки клинической симптоматики, эмоциональной окраски жалоб и КЖ пациенток. Справедливость данного положения иллюстрируется тем, что через 14 и 28 дней от начала лечения

группы «Эмоксипин», «Этоксидол» и «Мексидол» не различались между собой ($p=0,07-0,973$; критерий Краскела–Уоллиса) по тем параметрам MDASI и Гиссенского опросника, которые значимо изменялись в сравнении с «активной плацебо-терапией» под действием изученных ЛС (см. табл. 1, 2). Полученные результаты позволяют рассматривать Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол в качестве равноэффективных средств поддерживающей терапии на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №1 от 17.01.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of South-Ural State Medical University (protocol No. 1 of 01.17.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: БАХРАХ, 1998 [Raigorodskii DYa. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy: uchebnoye posobie. Samara: BAKHRAKH, 1998 (in Russian)].
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А., Киштович А.В. Оценка симптомов у больных со злокачественными заболеваниями системы крови: расхождения в оценке выраженности симптомов и эффективности их лечения между врачом и пациентом. *Клиническая онкогематология*. 2008;1(3):238–45 [Novik AA, Ionova TI, Kalyadina SA, Kishtovich AV. Symptom assessment in patients with hematological malignancies: discrepancies in estimation of symptom severity and symptom management efficacy between a patient and a physician. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008;1(3):238–45 (in Russian)].
3. Nayak MG, Vidyasagar MS, Mathew S, et al. Quality of Life among Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(4):445–50. DOI:10.4103/IJPC.IJPC_82_17
4. Shisler R, Sinnott JA, Wang V, et al. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):403–13. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.11.007
5. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А., др. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(2):497–501 [Ionova TI, Nikitina TP, Novik AA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po otsenke kachestva zhizni u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;4(2):497–501 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2016-4s2-497-501
6. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы. *Современная онкология*. 2018;20(1):54–9 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. The effect of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2018;20(1):54–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/1815-1434_20.1.54-59
7. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на самооценку клинической симптоматики у больных раком молочной железы после хирургического лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;3(7):32–7 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. The effects of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives on the self-assessment of clinical symptoms in patients with breast cancer after surgical treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(3):32–7 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20187332
8. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики у пациенток после онкомаммологического вмешательства. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;12(81):29–34 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. Comparative analysis of the influence of 3-hydroxypyridine and succinic acid on the severity of pain and depressive symptoms after oncomammological intervention. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;12(81):29–34 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2018-81-12-29-34
9. Волчегорский И.А., Местер К.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(3):19–24 [Volchegorskii IA, Mester KM. Effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on the dynamics of vertebral/neurologic symptoms after the surgical treatment of disk herniations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3):19–24 (in Russian)].
10. Scagliola A, Mainini F, Cardaci S. The Tricarboxylic Acid Cycle at the Crossroad-Between Cancer and Immunity. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;12(32):834–52. DOI:10.1089/ars.2019.7974
11. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985 [Dvoirin VV, Klimentov AA. Metodika kontroliruemyykh klinicheskikh ispytaniy. Moscow: Meditsina, 1985 (in Russian)].
12. Аведисова А.С., Чахава В.О., Люпаева Н.В. Плацебо-эффект в психиатрии (обзор литературы). *Российский психиатрический журнал*. 2003;3:65–71 [Avedisova AS, Chakhava VO, Liupaeva NV. Platsebo-effekt v psikiatrii (obzor literatury). *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2003;3:65–71 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU