

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы

И.А.Волчегорский¹, А.В.Важенин^{1,2}, М.С.Зюзина[✉]

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

✉zyzina-marina@mail.ru

Цель исследования. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы.

Материалы и методы. Проведено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое слепое рандомизированное исследование влияния 14-дневного курсового применения эмоксипина (150 мг в день внутривенно), реамберина (400,0 мл – 1,5% в сутки внутривенно) и мексидола (300 мг/сут ежедневно внутривенно) на выраженность депрессии, динамику послеоперационной боли и качество жизни.

Результаты. Двухнедельное применение эмоксипина, реамберина и мексидола на фоне стандартной терапии снижало выраженность ноцицептивной боли с одновременным нарастанием генерических и онкоспецифических параметров качества жизни в послеоперационном периоде онкомаммологического вмешательства. Антиноцицептивное действие мексидола и его позитивное влияние на качество жизни сопровождались развитием значимого антидепрессивного эффекта.

Заключение. Наиболее эффективным препаратом в ряду изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты следует считать мексидол, повышающий качество жизни за счет параллельного развития антиноцицептивного и антидепрессивного эффектов.

Ключевые слова: хирургическое лечение рака молочной железы, депрессия, боль, качество жизни, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты.

Для цитирования: 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): 54–59.

Original article

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

I.A.Volchegorskii¹, A.V.Vazhenin^{1,2}, M.S.Zyuzina[✉]

¹Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. 454087, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Bliukhera, d. 42

✉zyzina-marina@mail.ru

Abstract

Aim. A comparative analysis of the impact of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, the pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer.

Materials and methods. A short-term prospective placebo-controlled simple «blind» randomized study of the effect of 14 – day course of application of Emoxipin (150 mg daily intravenously), Reamberin (400.0 ml – 1.5% per day intravenously) and Mexidol (300 mg/day daily intravenously) for severity of depression, the dynamics of postoperative pain and quality of life was conducted.

Results. Two-week application of Emoxipin, Reamberin, Mexidol on the background of standard therapy reduces the intensity of nociceptive pain with a simultaneous increase in generic and oncospecific parameters of quality of life in the postoperative period of oncomammologic intervention. Antinociceptive effect of Mexidol and its positive impact on quality of life were accompanied by the development of a significant antidepressant effect.

Conclusion. Mexidol, which improved the quality of life due to the parallel development of antinociceptive and antidepressant effects, should be considered the most effective drug in the series of studied derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid.

Key words: surgical treatment of breast cancer, depression, pain, quality of life, derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid.

For citation: Volchegorskii I.A., Vazhenin A.V., Zyuzina M.S. 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): 54–59.

Клиническая манифестация онкологических заболеваний и их последующее лечение закономерно связаны со страхом фатального исхода болезни, развитием симптомов депрессии и сопутствующим снижением качества жизни (КЖ) [1, 2]. Это в полной мере касается рака молочной железы (РМЖ), являющегося наиболее распространенной онкопатологией у женщин [2]. Аффективные нарушения у больных РМЖ в значительной степени обусловлены необходимостью хирургического лечения, связанного с общеизвестными рисками косметического ущерба, расстройств половой жизни и фертильности [2–4]. Послеоперационная боль и воспалительный процесс, вызванный хирургической травмой, также вносят существенный вклад в развитие РМЖ-ассоциированных аффективных расстройств [1, 2]. Нежелательные побочные действия антибиотиков и гормональных средств, а также осложнения лучевой терапии являются не менее важной причиной развития коморбидной депрессии, ассоциированной с РМЖ, и параллельного ухудшения КЖ [3]. Важно подчеркнуть, что даже субсиндромальные проявления депрессии снижают комплаентность больных РМЖ, отягощают течение данного заболевания и ухудшают его прогноз [1]. Это иллюстрирует необходимость патогенетически обоснованной коррекции аффективных нарушений при РМЖ. Потенциально перспективным лекарственным средством (ЛС) для такой коррекции является мексидол. Такая возможность иллюстрируется ранее полученными данными о том, что назначение мексидола после удаления грыж межпозвоночных дисков приводит к уменьшению болевого синдрома, развитию тимоаналептического эффекта и повышению КЖ [5]. Кроме того, мексидол обладает радиопротекторной активностью и препятствует развитию нежелательных побочных действий противоопухолевых ЛС без ущерба для их терапевтической эффективности [6–8]. Данное обстоятельство является дополнительным основанием для включения мексидола в схемы комплексного лечения РМЖ. По своей химической структуре мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Это позволяет предположить, что изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин; 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид) и янтарной кислоты [реамберин; N-(1-дезоксид-Д-глутитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат] могут обладать сходным с мексидолом влиянием на депрессивную симптоматику и КЖ у больных РМЖ. В связи с данным предположением уместно заметить, что эмоксипин и реамберин, так же как мексидол, оказывают выраженное антидепрессивное действие как в эксперименте [9, 10], так и в клинике [5]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику проявлений депрессии, интенсивность боли и КЖ в ранние сроки после хирургического лечения РМЖ.

Материалы и методы

Проведено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое слепое рандомизированное исследование влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику депрессивной симптоматики и болевого синдрома в сопоставлении с изменениями КЖ в раннем послеоперационном периоде у больных РМЖ. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002) и 30 (Токио, 2004). План исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол №10 от 09.10.2015). На основании письменного информированного согласия для исследования были отобраны 132 женщины в возрасте от 38 до 84 лет, поступившие в отделение опухолей молочной железы Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины для оперативного лечения РМЖ. Пациенток включали в исследование через 1–10 дней после хирургического вмешательства, на следующие сутки после исчезновения клинических признаков риска послеоперационного

кровотечения, вероятность которого оценивали при перевязках. Учитывая известный вклад болевого синдрома в развитие депрессии [11], еще одним критерием включения являлась послеоперационная боль выраженностью не менее 2 баллов по данным нумерологической оценочной шкалы (НОШ) [12]. В качестве критериев исключения рассматривали сохранение риска кровотечения на протяжении более 10 дней после операции, гистологическое исключение РМЖ, самооценку послеоперационной боли менее 2 баллов по НОШ, отказ от стационарного лечения, наличие инфекционных, наркологических и/или психических заболеваний, а также отказ от дальнейшего применения изучаемых препаратов и любые негативные изменения клинического состояния пациенток в процессе исследования. В динамике исследования из него выбыли 6 пациенток (1 – отказ от стационарного лечения, 2 – отказ от дальнейшего участия в исследовании, 1 – в связи с жалобами на тошноту, 1 – в связи с развитием тромбоза легочной артерии, 1 – гистологическое исключение РМЖ). Закончили исследование 126 больных.

Средний возраст закончивших исследование женщин составил 63,9±0,9 года. У всех больных был гистологически верифицирован РМЖ 0–III стадий. В большинстве случаев (94 больных; 74,6%) была выявлена инвазивная карцинома неспецифического типа умеренной степени злокачественности G2, значительно реже встречались инвазивная дольковая карцинома, солидный вариант низкой степени злокачественности G1 (15; 11,9%), и инвазивная карцинома неспецифического типа высокой степени злокачественности G3 (9; 7,1%). В отдельных случаях были диагностированы рак Педжета и инвазивная криброформная карцинома (по 2 больных; 1,6%). В единичных случаях выявлены дольковая карцинома *in situ*, карцинома с мультицентричным ростом, инвазивная папиллярная карцинома и карцинома в состоянии полного терапевтического патоморфоза 4-й степени (по 1 пациентке; 0,8% в каждом случае). У 12 (9,5%) пациенток был выявлен первично-множественный рак. Всем пациенткам проведено радикальное хирургическое лечение в соответствии с действующими федеральными рекомендациями. Наиболее часто выполнялась радикальная мастэктомия по Маддену (79 случаев; 62,7%). Существенно реже проводили органосохраняющее лечение (38; 30,2%). У 7 (5,6%) пациенток была выполнена мастэктомия по Пейти и у 2 (1,6%) – проведена ампутация молочной железы. В большинстве случаев (119, 94,4%) оперативное лечение РМЖ явилось первым этапом оказания онкологической помощи. Исключение составили 7 (5,6%) больных, получавших химиотерапию и лучевое лечение в предоперационном режиме. В период проведения исследования больные не получали противоопухолевых препаратов и лучевой терапии.

В послеоперационном периоде пациенток ежедневно перевязывали. При жалобах на боль и/или лихорадку фебрильного уровня больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен, метамизол натрия, ацетилсалициловую кислоту). При наличии риска тромбоэмболических осложнений пациенткам назначали фраксипарин.

У пациенток, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания, а именно: гипертоническая болезнь (107 женщин; 84,9%), варикозная болезнь нижних конечностей (44; 34,9%), ишемическая болезнь сердца (31; 24,6%), ожирение (27; 21,4%), сахарный диабет и хронический холецистит (по 23 случая; 18,3%). У 11 (8,7%) женщин отмечалась фибрилляция предсердий. Реже встречались хронический бронхит (10; 7,9%), бронхиальная астма, хронический пиелонефрит и хроническая ишемия головного мозга (по 8 случаев; 6,3%), хронический гастрит (7; 5,6%) и анемия (6; 4,8%). В отдельных случаях (с частотой менее 4%) у больных наблюдались узловой зоб, постхолецистэктомический синдром, язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит и язвенный колит. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [13] больные, включенные в исследование,

были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, гистологическому типу РМЖ, объему операции, характеру послеоперационной фармакотерапии, частоте сопутствующих заболеваний и характеру их лечения ($p=0,071-1,0$). Единственным исключением явилась неоднородность межгруппового распределения по стадиям РМЖ ($p=0,026$): частота РМЖ I стадии в 3-й группе оказалась существенно меньше, чем во 2-й ($p=0,034$) и 4-й ($p=0,011$); табл. 1. Исходные различия такого рода допустимы в контролируемых исследованиях ЛС при условии сопоставимости групп по большинству клинически значимых параметров [13]. В рамках проведенного исследования к числу таких параметров относятся однородно распределенные частоты РМЖ 0, Па–IIIc стадий ($p=0,14-0,92$). Сформированные группы не различались по частоте и причинам исключения больных из исследования ($p=0,42-0,562$).

Больным 1-й группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл раствора 0,9% NaCl. Данное воздействие рассматривалось как активная плацебо-терапия [14]. Больные 2-й группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (ФГУП «Московский эндокринный завод»), разведенного в 400 мл 0,9% NaCl. Пациенткам 3-й группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 400 мл 1,5% раствора реамберина (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург). Больным 4-й группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 300 мг мексидола (ООО «Фармасофт», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. За 1 сут до начала введения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и через 1 день после завершения их курсового применения у больных проводили оценку депрессивной симптоматики с параллельным изучением генерических и онкоспецифических параметров КЖ. Дополнительно в те же сроки исследовали состояние когнитивной сферы и динамику послеоперационной боли.

Выраженность симптомов депрессии регистрировали с помощью шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI), переведенной на русский язык с последующей лингвистической адаптацией и валидизацией для применения в России [15, 16]. Анализ депрессивной симптоматики основывался на раздельной оценке каждой из 21 категории симптомов и жалоб, предусмотренных BDI, с последующим расчетом интегрированных параметров когнитивно-аффективной и соматизированной симптоматики, а также суммарного показателя тяжести проявлений депрессии. В качестве критерия клинически значимой депрессивной симптоматики рассматривали суммарный показатель $BDI \geq 12$ баллов [16]. О развитии тимоаналептического эффекта судили по снижению интегративного показателя BDI не менее чем в 2 раза от исходных значений [17]. С учетом известного негативного влияния депрессии на состояние когнитивной сферы [18] проводилось дополнительное обследование пациенток с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) [15].

О динамике послеоперационного болевого синдрома судили по изменениям ноцицептивной и нейропатической составляющих боли. Динамику ноцицептивного компонента боли изучали с помощью НОШ [12]. Нейропатический компонент боли оценивали по шкале DN4 [12].

Для анализа КЖ использовали русскоязычную версию генерического опросника Medical Outcome Survey Short Form – 36 (SF-36), подготовленную и апробированную в Институте клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург, компания «Эвиденс») [19]. Максимальная оценка по основным шкалам SF-36 составляет 100, что соответствует наилучшему уровню КЖ. Минимальное (наихудшее) значение шкал КЖ соответствует нулевой оценке. Оценки по основным шкалам SF-36 интегрируются в обобщенные показатели физического и психологического компонентов здоровья. Исходя из рекомендаций, размещенных на официальном сайте разработчиков оригинальной версии SF-36 (www.sf-36.org), инструкция по его заполнению была приведена в соответствии с длительностью исследования. Данный

вариант инструкции к SF-36 предусматривает быстрый отклик (acute recall), характеризующий КЖ в течение последней недели. Это позволило оценивать динамику показателей SF-36 через 14 дней от начала инфузионной терапии. Онкоспецифические параметры КЖ регистрировали с помощью русскоязычного варианта 4-й версии опросника FACT-G [20], размещенного на официальном сайте FACT.org. Данный опросник, так же как использованная форма SF-36, предназначается для оценки КЖ в течение последних 7 дней. Использованная версия FACT-G представлена 4 основными подшкалами и предусматривает возможность расчета интегрального показателя КЖ. Нарастание показателей FACT-G отражает улучшение КЖ онкобольных.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-17.0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Анализ динамики соответствующих показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна–Уитни. Во всех случаях сопоставимость (однородность) сформированных групп перед началом лечения и после его завершения оценивали с помощью критерия Краскелла–Уоллеса. Для исключения статистических ошибок I рода [13] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения на фоне параллельных достоверных различий с исходным уровнем в группах, где применялись изученные препараты, и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия». Достоверность межгрупповых различий по частоте тимоаналептического эффекта оценивали при помощи точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

Анализ послеоперационного состояния больных РМЖ в интегральной совокупности обследованных пациенток ($n=126$) продемонстрировал благоприятную динамику ранозаживления с исключением риска кровотечения в среднем через $3,6 \pm 0,19$ дня после радикальной операции. В данные сроки у пациенток отмечался слабый выраженный болевой синдром со средней оценкой $3,2 \pm 0,08$ балла по НОШ и подпороговыми проявлениями нейропатической боли ($3,2 \pm 0,15$ балла по DN4). На этом фоне у больных наблюдалась реакция острой фазы, проявлявшаяся 6-кратным увеличением средней концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови ($30,7 \pm 2,5$ мг/л) относительно верхней границы нормы. Усредненные показатели стандартного клинико-гематологического обследования не выходили за границы диапазона нормы. Несмотря на удивительно хорошее состояние больных в раннем послеоперационном периоде, у 65,9% женщин (83 из 126 пациенток) суммарный показатель BDI превысил пороговую величину (12 баллов), что иллюстрирует развитие клинически значимой депрессивной симптоматики [16]. Средняя величина интегральной оценки BDI ($13,9 \pm 0,4$ балла) соответствовала легкой депрессии (субдепрессии; F32.0 по МКБ-10) [16]. Состояние когнитивной сферы пациенток по данным MMSE ($27,54 \pm 0,17$ балла) укладывалось в диапазон нормы, несмотря на слабую отрицательную корреляцию с интегральным значением BDI ($r_s = -0,197$; $p = 0,027$). Не исключено, что сохранность когнитивного потенциала способствовала гипотимии в связи с навязчивыми размышлениями о риске неблагоприятного исхода РМЖ. По-видимому, послеоперационные проявления депрессии у обследованных больных имели психогенное (нозогенное) происхождение и не зависели от выраженности болевого синдрома и сопутствующей острофазовой реакции. Справедливость данного положения подтверждается результатами корреляционного анализа, продемонстрировавшего отсутствие какой-либо связи суммарного показателя BDI с оценками по НОШ и DN4, а также с уров-

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на тяжесть депрессивной симптоматики, интенсивность боли, содержание циркулирующих тромбоцитов и показатели реакции острой фазы после хирургического лечения РМЖ (M±m)								
Группа	1-я		2-я		3-я		4-я	
	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)		Реамберин (n=31)		Мексидол (n=33)	
Показатель	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	Когнитивный статус (по MMSE), баллы							
Оценка MMSE	27,65±0,31	27,9±0,29*	27,45±0,33	28,48±0,23	27,55±0,38	28,19±0,43	27,52±0,31	28,76±0,20
Показатели депрессивной симптоматики (по BDI), баллы								
Когнитивно-аффективная симптоматика	7,06±0,60	4,42±0,67*	7,45±0,58	4,16±0,50	7,55±0,73	4,71±0,68	7,3±0,47	2,58±0,42**
Соматизированная симптоматика	6,84±0,52	5,13±0,45*	6,48±0,36	4,81±0,39	6,45±0,49	5,13±0,52	6,64±0,42	4,0±0,34
Интегральный показатель	13,90±0,97	9,55±0,91*	13,94±0,85	8,97±0,68	14,0±1,07	9,84±1,04	13,94±0,71	6,58±0,57**
Частота развития тимоаналептического эффекта#		19,4% (6/31)		25,8% (8/31)		19,4% (6/31)		57,6% (19/33)##
Послеоперационный болевой синдром, баллы								
Ноцицептивная боль (по НОШ)	3,03±0,14	1,81±0,19*	3,39±0,18	1,23±0,12**	3,16±0,14	1,32±0,18**	3,21±0,17	1,06±0,15**
Нейропатическая боль (по DN4)	3,0±0,33	2,13±0,23*	3,52±0,25	1,84±0,2	3,03±0,28	1,71±0,21	3,24±0,33	1,48±0,19
Содержание циркулирующих тромбоцитов и показатели реакции острой фазы								
Тромбоциты, 10 ⁹ л	246±12,36	328±14,06*	227±10,13	272±15,15**	222±9,12	293 ±15,22	237±15,71	287±17,12**
СОЭ, мм/ч	15,7±1,54	12,8±1,4*	14,45±2,71	8,32 ±0,97**	14,45±1,85	9,61±1,20	15,12±1,24	7,66±0,89**
СРБ, мг/л	29,29±3,19	27±4,76	37,12±7,45	13±2,55	25,52±2,97	15±3,05	30,72±5,10	20±4,98
Примечание. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p=0,501-0,983$ по критерию Краскелла–Уоллиса). Здесь и далее в табл. 2: длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней; полужирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от группы «активная плацебо-терапия». Здесь и далее в табл. 2: *Достоверные изменения относительно исходных значений в группе «активная плацебо-терапия» ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона); **параллельные достоверные различия с исходными показателями в группе с применением изученных ЛС ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона) и конечными величинами в группе «активная плацебо-терапия» ($p<0,05$; U-критерий Манна–Уитни) при значимой неоднородности конечных показателей в изученных группах ($p<0,05$; критерий Краскелла–Уоллиса). #О развитии тимоаналептического эффекта судили по снижению суммарной оценки BDI в 2 раза и более от исходных значений; данные выражены в процентах от численности больных в группе, в скобках представлены абсолютные значения: числитель – число больных с антидепрессивным эффектом, знаменатель – общее число больных в группе; ##достоверные отличия от группы «активная плацебо-терапия» ($p<0,05$ по точному критерию Фишера).								

нем циркулирующего СРБ ($rs=0,048-0,056$; $p=0,591-0,533$). Проявления депрессии в значительной степени определяли снижение КЖ в послеоперационном периоде. Это отмечалось отрицательной корреляцией суммарного показателя BDI со всеми параметрами SF-36 и большинством показателей FACT-G ($rs=-0,186--0,421$; $p=0,037-0,001$). Единственное исключение составила шкала социального благополучия по FACT-G, значения которой не зависели от общей оценки BDI. Важно заметить, что показатели КЖ зависели не только от выраженности депрессивной симптоматики, но и от послеоперационной боли. В наибольшей степени данная закономерность касалась подпороговой нейропатической боли, интенсивность которой по DN4 отрицательно коррелировала ($rs=-0,178--0,289$; $p=0,046-0,001$) с четырьмя параметрами SF-36 (PF – физическое функционирование, GH – общее состояние здоровья, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье) и тремя показателями FACT-G (физическое благополучие, функциональное благополучие и интегральное значение FACT-G). Аналогичная, но менее выраженная закономерность касалась НОШ, величины отрицательно коррелировали ($rs=-0,175--0,421$; $p=0,05-0,001$) с тремя перечисленными показателями FACT-G и только с двумя шкалами SF-36 (PF – физическое функционирование и SF – социальное функционирование).

Через 14 дней от начала введения изучаемых ЛС у больных группы «активная плацебо-терапия» было отмечено существенное улучшение аффективного статуса. Это проявилось достоверным уменьшением показателей когнитивно-аффективного и соматизированного кластера депрессивной симптоматики, а также снижением средней интегральной оценки BDI до уровня нормы (см. табл. 1). В 19,4% случаев наблюдалось не менее чем двукратное снижение суммарного показателя BDI относительно исходных значений, что соответствует критерию развития тимоаналептического

эффекта [17]. Нормализация аффективного статуса сопровождалась значимым улучшением когнитивных функций (по данным MMSE) и достоверным уменьшением выраженности болевого синдрома (по данным НОШ и DN4); см. табл. 1. Одновременно отмечалось достоверное нарастание большинства показателей КЖ, по данным онкоспецифического опросника FACT-G. Аналогичная позитивная динамика была продемонстрирована для трех первичных шкал генерического опросника SF-36 (PF – физическое функционирование, VT – жизненная активность, MH – психическое здоровье). При этом заметную негативную динамику продемонстрировали первичные шкалы: VP – интенсивность боли и SF – социальное функционирование (табл. 2). По-видимому, ограничение социальных контактов в связи с продолжительным пребыванием в стационаре формирует основу для ухудшения социального функционирования пациенток. Длительная персистенция болевого синдрома, несмотря на постепенное снижение его выраженности (по НОШ и DN4), является возможной причиной ухудшения КЖ в связи с интенсивностью боли (по SF-36). Сравнительный анализ динамики интегративных шкал SF-36 в группе «активная плацебо-терапия» продемонстрировал разнонаправленность их слабовыраженных (но статистически достоверных) изменений. Это проявилось некоторым улучшением психологического компонента здоровья на фоне определенного ухудшения его физического компонента (см. табл. 2). Клинико-гематологические показатели обсуждаемой группы больных практически не претерпели никакой динамики. Исключение составили содержание циркулирующих тромбоцитов, число которых возросло, и СОЭ, снизившаяся в процессе исследования. Вероятно, увеличение числа циркулирующих тромбоцитов является компенсаторной реакцией в ответ на интраоперационную кровопотерю, а сопутствующее уменьшение СОЭ отражает постепенный переход от экссудативных к пролиферативным процессам в операционной

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на КЖ больных после хирургического лечения РМЖ (M±m)

Группа	1-я		2-я		3-я		4-я		
	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)		Реамберин (n=31)		Мексидол (n=33)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Генерические показатели КЖ (по SF-36), баллы									
PF – физическое функционирование	60,16±2,88	65,8±2,68*	51,29±4,26	58,06±3,58	59,03±3,72	66,61±3,44	55,0±3,44	65,4±2,48	
RP – ролевое физическое функционирование	55,64±8,7	60,48±8,81	50,80±8,55	52,41±8,78	49,19±8,79	54,03±8,98	49,24±8,53	58,33±8,61	
BP – интенсивность боли	83,22±4,35	68,8±2,4*	83,83±3,83	68,29±2,67	84,06±4,56	69,35±2,7	84,18±3,49	69,57±2,7	
GH – общее здоровье	60,16±2,05	61,22±2,14	60,29±2,13	61,64±1,93	58,51±2,33	59,09±2,61	57,63±2,84	57,63±2,8	
VT – жизненная активность	52,41±2,21	59,19±2,1*	51,29±2,75	65,48±2,16	52,47±2,41	66,35±1,74	51,97±2,25	67,57±2,32	
SF – социальное функционирование	77,41±3,35	69,35±2,70*	71,77±3,37	60,08±2,86	72,17±2,93	66,12±2,47	71,97±3,31	67,42±2,3	
RE – ролевое эмоциональное функционирование	44,08±8,08	44,08±8,08	44,08±8,08	63,44±8,23	49,46±8,44	66,66±8,03**	47,47±7,68	71,71±7,82**	
MH – психическое здоровье	58,06±2,79	68,12±1,96*	54,71±3,54	70,58±2,61	56,0±3,19	70,19±1,88	57,45±2,57	73,9±2,15	
RH – физический компонент	46,49±1,33	45,09±1,1*	44,86±1,60	41,52±1,39	45,07±1,40	43,0±1,47	44,54±1,34	42,67±1,22	
MH – психологический компонент	42,01±1,46	44,37±1,14*	41,34±1,83	48,26±1,49**	41,52±1,58	48,38±1,17**	42,35±1,49	50,77±1,02**	
Онкоспецифические показатели КЖ (по FACT-G), баллы									
Физическое благополучие	21,54±0,6	23,29±0,61*	21,8 ±0,77	25,12±0,44**	21,77±0,67	25,25±0,44**	21,03±0,67	25,21±0,4**	
Социальное благополучие	19,25±0,31	19,72±0,24	19,20±0,4	19,58±0,42	19,86±0,5	20,27±0,55	19,09±0,44	20,09±0,59	
Эмоциональное благополучие	20,67±0,36	22,09±0,26*	19,22±0,6	21,67±0,33	20,48±0,35	22,29±0,29	19,6±0,5	21,69±0,33	
Функциональное благополучие	16,06±0,51	18,64±0,43*	15,45±0,68	17,42±0,7	16,26±0,68	18,74±0,55	16,6±0,62	18,84±0,61	
Общее значение	77,54±1,01	83,75±1,08*	75,68±1,99	84,13±1,44	78,35±1,62	86,56±1,40	76,6±1,59	85,85±1,47	

Примечание. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p=0,303-0,992$ по критерию Краскелла-Воуллеса).

ране. Следует заметить, что показатель СОЭ оказался более чувствительным индикатором динамики реакции острой фазы, чем СРБ, уровень которого в процессе исследования проявил лишь статистически незначимую тенденцию к снижению (см. табл. 1).

Включение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему послеоперационного лечения больных РМЖ существенно улучшило динамику их аффективного статуса и КЖ. Прежде всего это касается генерических и онкоспецифических показателей КЖ. Все изученные препараты вызывали равно выраженное увеличение показателей шкалы физического благополучия по FACT-G и интегративной шкалы психологического компонента здоровья по SF-36. Кроме того, сукцинатсодержащие ЛС (реамберин и мексидол) способствовали нарастанию оценки по шкале RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием опросника SF-36. Благоприятное влияние изученных препаратов на динамику КЖ зависело главным образом от их действия на выраженность послеоперационной боли и в значительной степени – на тяжесть депрессивной симптоматики. Как видно из табл. 1, эмоксипин, реамберин и мексидол в равной степени уменьшали показатели ноцицептивной боли по НОШ, но лишь мексидол вызвал значимое снижение депрессивной симптоматики с развитием тимоаналептического эффекта. Следует подчеркнуть, что мексидол уменьшал только когнитивно-аффективную симптоматику депрессии, не оказывая никакого влияния на ее соматизированные проявления (см. табл. 1). Важно добавить, что на заключительном этапе исследования порядковая оценка когнитивно-аффективных симптомов депрессии и интегральный показатель BDI в группе «мексидол» оказались существенно ниже, чем в группах «эмоксипин» ($p=0,008-0,009$) и «реамберин» ($p=0,011-0,031$). При этом частота развития антидепрессивного эффекта у больных, получавших мексидол, оказалась выше, чем при лечении эмоксипином ($p=0,013$) и реамберином ($p=0,002$). Ни один из изученных препаратов не оказал влияния на динамику когнитивных функций (по MMSE) и подпороговой нейропатической боли (по DN4); см. табл. 1.

Позитивное влияние изученных препаратов на КЖ после онкохирургического вмешательства было связано не толь-

ко с их антиноцицептивным и антидепрессивным эффектами, но и с сопутствующими изменениями числа циркулирующих тромбоцитов и СОЭ. Это касается производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), 2-недельное введение которых ограничивало нарастание числа тромбоцитов и потенцировало снижение СОЭ в динамике послеоперационного периода (см. табл. 1). Уровень СРБ под действием изученных препаратов проявил заметную, но статистически незначимую тенденцию к снижению. По-видимому, курсовое применение эмоксипина и мексидола в раннем периоде после хирургического лечения РМЖ способствовало ускоренному разрешению экссудативной фазы воспалительного процесса в операционной ране с сопутствующим уменьшением реакции острой фазы. Справедливость данного предположения иллюстрируется результатами корреляционного анализа интегральной совокупности больных ($n=126$), который продемонстрировал прямую зависимость показателей СОЭ от выраженности ноцицептивной боли (по НОШ) в области операционной раны ($rs=0,228$; $p=0,01$) непосредственно перед началом исследования. Вполне вероятно, что благоприятное влияние изученных ЛС на динамику воспалительного процесса в операционной ране вносит определенный вклад в развитие их аналгезирующего эффекта.

Обсуждение

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что 2-недельное применение эмоксипина, реамберина и мексидола на фоне стандартной терапии вызывает существенное улучшение КЖ больных РМЖ в послеоперационном периоде. В случае мексидола, одновременно являющегося производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, повышение КЖ связано с развитием антидепрессивного эффекта. Изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин) не оказывают тимоаналептического действия в послеоперационном периоде, но не уступают мексидолу по способности повышать КЖ прооперированных пациентов. При этом все изученные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты уменьшают ноцицептивный компонент послеопера-

ционной боли, которая в значительной степени определяет снижение КЖ после онкохирургического лечения РМЖ. Наиболее эффективным препаратом в ряду изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты является мексидол, повышающий КЖ больных за счет параллельного

развития тимоаналептического и антиноцицептивного эффектов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

- Salene MW, Jones, Andrea Z, LaCroix, Wenjun Li et al. Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women's Health Initiative. *J Cancer Surviv* 2015; 9 (4): 620–9. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0438-y>
- Isbveen Chopra, Khalid M Kamal. A systematic review of quality of life instruments in long-term breast cancer survivors. *Health Quality Life Outcomes* 2012. <http://www.bqlo.com/content/10/1/14>
- Mogens Groenwold. Health-related quality of life in early breast cancer. *Dan Med Bull* 2010; 57: b4184.
- Anabita Khodabakhshi Koolae, Mohammad Reza Falsafinejad, Mohammad Esmail Akbari. The Effect of Stress Management Model in Quality of Life in Breast Cancer Women. *Ir J Cancer Prev* 2015; 8 (4): e3435. <https://doi.org/10.17795/ijcp-3435>
- Волчегорский ИА, Местер КМ. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвоночных дисков. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 53 (1): 33–9. / Volchegorskii IA, Mester KM. Vliianie proizvodnykh 3-okspipiridina i iantarnoi kisloty na dinamiku bolevoogo sindroma i affektivnykh narushenii posle udaleniia gryzh mezhpozvonkovykh diskov. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2010; 53 (1): 33–9. [in Russian]
- Цыб АФ, Крикунова ЛИ, Мкртчян ЛС. и др. Оценка эффективности препарата «мексидол» при химиолучевой терапии онкогинекологических больных. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2006; Прил. 1. / Tsyb AF, Krikunova LI, Mkrtyan LS. i dr. Otsenka effektivnosti preparata «meksidol» pri khimioluchевой terapii onkoginekologicheskikh bolnykh. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2006; Pril. 1. [in Russian]
- Сипров АВ, Инчина ВИ, Кинзирский АС, Кинзирская ЮА. Изучение влияния мексидола на гематотоксичность, противоопухолевую и антиметастатическую эффективность циклофосфана. *Вопр. онкологии*. 2007. / Siprov AV, Inchina VI, Kinzirskii AS, Kinzirskaya YuA. Izuchenie vliianiia meksidola na gematotoksichnost', protivopukholevuiu i antimetastaticheskuiu effektivnost' tsiklofosfana. *Vopr. onkologii*. 2007. [in Russian]
- Зорькина АВ, Просвирова ОН. Влияние рубомидина, мексидола и эмоксипина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2007. / Zorkina AV, Prosvirina ON. Vliianie rubomitsina, meksidola i emoksipina na nekotorye metabolicheskie pokazateli i protsess spontannogo metastazirovaniia v usloviakh eksperimental'noi neoplazii. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2007. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, и др. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2015; 2: 48–52. / Volchegorskii IA, Miroshnichenko Iu., Rassokhina LM. i dr. Antidepressivnoe deistvie proizvodnykh 3-okspipiridina i iantarnoi kisloty v eksperimente. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2015; 2: 48–52. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, Фатизуллин РМ. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2013; 76 (7): 6–10. / Volchegorskii IA, Miroshnichenko Iu., Rassokhina LM, Fatizullin RM. Issledovanie antidepressivnoi aktivnosti proizvodnykh 3-okspipiridina i iantarnoi kisloty v eksperimente na myshakh. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2013; 76 (7): 6–10. [in Russian]
- Волчегорский ИА, Местер КМ. Вклад невронпатической боли в снижение качества жизни при поясничном остеохондрозе. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2009; 6. / Volchegorskii IA, Mester KM. Vklad nevropaticheskoi boli v snizhenie kachestva zhizni pri poiasnichnom osteokhondroze. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2009; 6. [in Russian]
- Каприн АД, Абузарова ГР, Хороненко ВЭ. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. *Методические рекомендации*. М., 2015. <http://docs.cntd.ru/document/420269455> / Kaprin AD, Abuzarova GR, Khoronenko VE. i dr. Farmakoterapiia khronicheskogo bolevoogo sindroma u vzroslykh patsientov pri okazanii palliativnoi meditsinskoi pomoshchi v stacionarnykh i ambulatorno-poliklinicheskikh usloviakh. *Metodicheskie rekomendatsii*. M., 2015. <http://docs.cntd.ru/document/420269455> [in Russian]
- Двойрин ВВ. *Методика контролируемых клинических испытаний*. М.: Медицина, 1985. / Dvoirin VV. *Metodika kontoroliruemyykh klinicheskikh ispytaniy*. M.: Meditsina, 1985. [in Russian]
- Аведисова АС, Чахова ВО, Липаева НВ. Платцебо-эффект в психиатрии: обзор литературы. *Рос. психиатр. журн.* 2003 (3): 65–71. / Avedisova AS, Chakhova VO, Lipaeva NV. Platsebo-effekt v psikiatrii: obzor literatury. *Ros. psikiatr. zhurn.* 2003 (3): 65–71. [in Russian]
- Белова АН. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников. М.: Антисдор, 2002. / Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoi reabilitatsii: rukovodstvo dlya vrachei i nauchnykh rabotnikov. M.: Antidor, 2002. [in Russian]
- Андрюшенко АВ, Дробизhev МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2003 (5): 11–7. / Andriushenko AV, Drobizhev MJu, Dobrovolskii AV. Sravnitel'naia otsenka sbkal CES-D, BDI i HADS(d) v diagnostike depressii v obschbemeditsinskoi praktike. *Zhurn. neurologii i psikiatrii*. 2003 (5): 11–7. [in Russian]
- Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессия и резистентность. *Журн. психиатрии и мед. психологии*. 2002; 1: 118–24. / Podkorytov VS, Chaika Yu.Yu. Depressiya i rezistentnost'. *Zhurn. psikiatrii i med. psikhologii*. 2002; 1: 118–24. [in Russian]
- Смулевич АВ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003. / Smulevich AV. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh*. M.: MIA, 2003. [in Russian]
- Эл. ресурс: <http://www.sf-36.org>
- Эл. ресурс: <http://www.facit.org>

Сведения об авторах

Волчегорский Илья Анатольевич – д-р мед. наук, проф., ректор и зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ; засл. деят. науки РФ. E-mail: kanc@chelsma.ru

Важенин Андрей Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ; засл. врач РФ. E-mail: opco74@chelonco.ru

Зюзина Марина Сергеевна – врач – клинический фармаколог, ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: zyzina-marina@mail.ru