

## РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-29-34

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОНКОМАМОЛОГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

И. А. Волчегорский<sup>1</sup>, А. В. Важенин<sup>1, 2</sup>, М. С. Зюзина<sup>2</sup>

Проведено краткосрочное-проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики в раннем периоде после онкомамологического вмешательства у больных раком молочной железы (РМЖ). Установлено, что 14-дневное внутривенное введение эмоксипина (150 мг в сутки), реамберина (400 мл 1,5 % раствора в день) и мексидола (300 мг ежедневно) в дополнение к стандартной терапии существенно (в 1,4 – 1,7 раза;  $p < 0,05$ ) снижает интенсивность ноцицептивной боли у прооперированных пациенток. В отличие от эмоксипина и реамберина, мексидол в изученном режиме введения после хирургического лечения РМЖ наряду с антиноцицептивным действием вызывает 3-х кратное увеличение частоты развития антидепрессивного эффекта ( $p = 0,002$ ) преимущественно за счет уменьшения тяжести двух симптомов когнитивно-аффективного кластера шкалы депрессии Бека — нарушений “настроения” и “пессимизма” (в 1,5 и 2,7 раза, соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты; хирургическое лечение рака молочной железы; боль; депрессивная симптоматика.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин [12]. В связи с этим оперативное лечение РМЖ относится к числу наиболее востребованных разделов онкохирургической помощи. Осознание необходимости онкомамологического вмешательства и связанных с ним рисков косметического ущерба, нарушений половой жизни и фертильности способствуют развитию РМЖ-коморбидной депрессии [13]. Послеоперационная боль и воспалительный процесс, вызванный хирургической травмой, также вносят существенный вклад в развитие РМЖ-ассоциированных аффективных расстройств [12, 13]. При этом важно подчеркнуть, что даже субсиндромальные проявления депрессии снижают комплаентность больных РМЖ, отягощают течение этого заболевания и ухудшают его прогноз [13]. Ранее было показано, что назначение мексидола после удаления грыж межпозвоночных дис-

ков у больных поясничным остеохондрозом приводит к уменьшению болевого синдрома и развитию тимоаналептического эффекта [6]. Поэтому потенциально перспективным подходом для коррекции аффективных нарушений после онкомамологического вмешательства является применение мексидола. 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-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукци- нат) могут обладать сходным с мексидолом влиянием на болевой синдром и депрессивную симптоматику после хирургического лечения РМЖ. Важно добавить, что эмоксипин и реамберин, также как мексидол, оказывают выраженное антидепрессивное действие как в эксперименте [4, 5], так и в клинике [6]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на выраженность болевого синдрома и проявлений депрессии у пациенток в ранние сроки после хирургического лечения РМЖ.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

<sup>2</sup> ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42.



Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на частоту развития тимоаналептического эффекта у пациенток в раннем послеоперационном периоде онкомаммологического вмешательства.

Примечание: Критерием тимоаналептического эффекта являлось двукратное и более уменьшение суммарного показателя тяжести депрессивной симптоматики в процессе лечения; цифра в столбце отражает абсолютное количество больных с тимоаналептическим эффектом в группе; \* различия значимы по отношению к группе “активная плацебо-терапия” ( $p = 0,002$ ; точный критерий Фишера).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики в раннем периоде после онкохирургического вмешательства на молочной железе. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинской 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.). План исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 09.10.2015 года). На основании письменного информированного согласия для исследования отобрали 132 женщины в возрасте от 38 до 84 лет, поступивших 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 [6], ещё одним критерием включения являлась послеоперационная боль выраженностью не менее 2 баллов по данным нумерологической оценочной шкалы (НОШ) [9]. В качестве критериев исключения рассматривали сохранение риска

кровотечения на протяжении более 10 дней после операции, гистологически верифицированное 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 отказа от дальнейшего участия в исследовании; 1 отказ в связи с жалобами на тошноту, 1 отказ в связи с развитием тромбоэмболии легочной артерии, 1 отказ гистологическое исключение РМЖ). Закончили исследование 126 больных.

Средний возраст закончивших исследование женщин составил ( $63,9 \pm 0,9$ ) лет. У всех пациенток были диагностированы гистологически подтвержденные опухоли молочной железы 0–IIIc стадий. В большинстве случаев (119 человек, 94,4 %) оперативное лечение РМЖ явилось первым этапом оказания онкологической помощи. Исключение составили 7 больных (5,6 %), получавших антибластомную химиотерапию и лучевое лечение по показаниям на этапах, предшествовавших онкохирургическому вмешательству. В период проведения исследования больные не получали противоопухолевые препараты и лучевую терапию.

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

Помимо РМЖ женщины, закончившие исследование, страдали сопутствующими заболеваниями. В изученной совокупности больных наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (107 женщин; 84,9 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей (44 человека; 34,9 %), ишемическая болезнь сердца (31 человек; 24,6 %), ожирение (27 женщин; 21,4 %), сахарный диабет и хронический холецистит (по 23 случая; 18,3 %). Лечение сопутствующих заболеваний проводили в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [7] больные, включенные в исследование, были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, распределению гистологических форм РМЖ, видам онкохирургического вмешательства на молочной железе, характеру послеоперационной фармакотерапии, частоте сопутствующих заболеваний и характеру их лечения, а также по частоте и причинам исключения больных из исследования ( $p = 0,071 - 1,0$ ). Больным I группы ( $n = 31$ ) проводили ежедневное внутривенное капельное введение

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики у пациентов после хирургического лечения РМЖ ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа							
	I		II		III		IV	
	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
<b>Послеоперационный болевой синдром (в баллах)</b>								
Ноцицептивная боль (по НОШ)	3,03 ± 0,14	<b>1,81 ± 0,19*</b>	3,39 ± 0,18	<b>1,23 ± 0,12**</b>	3,16 ± 0,14	<b>1,32 ± 0,18**</b>	3,21 ± 0,17	<b>1,06 ± 0,15**</b>
Нейропатическая боль (по DN4)	3,0 ± 0,33	<b>2,13 ± 0,23*</b>	3,52 ± 0,25	1,84 ± 0,2	3,03 ± 0,28	1,71 ± 0,21	3,24 ± 0,33	1,48 ± 0,19
Боль (по MDASI)	3,13 ± 0,18	<b>1,83 ± 0,20*</b>	3,39 ± 0,18	<b>1,29 ± 0,13**</b>	3,13 ± 0,16	<b>1,32 ± 0,18**</b>	3,27 ± 0,19	<b>1,12 ± 0,16**</b>
<b>Показатели шкалы депрессии Бека (BDI, в баллах)</b>								
<i>Когнитивно-аффективные симптомы депрессии</i>								
Настроение	1,35 ± 0,08	<b>1,16 ± 0,09*</b>	1,23 ± 0,07	1,0 ± 0,09	1,26 ± 0,09	1,13 ± 0,09	1,33 ± 0,08	<b>0,79 ± 0,08**</b>
Пессимизм	0,71 ± 0,11	0,48 ± 0,09	0,71 ± 0,12	0,48 ± 0,09	0,71 ± 0,12	0,45 ± 0,09	0,7 ± 0,09	<b>0,18 ± 0,06**</b>
Чувство несостоятельности	0,61 ± 0,12	<b>0,16 ± 0,06*</b>	0,55 ± 0,13	0,1 ± 0,05	0,61 ± 0,13	0,06 ± 0,04	0,45 ± 0,11	0,09 ± 0,05
Неудовлетворенность	0,45 ± 0,10	0,42 ± 0,1	0,45 ± 0,09	0,29 ± 0,08	0,48 ± 0,09	0,42 ± 0,09	0,48 ± 0,09	0,21 ± 0,07
Чувство вины	0,39 ± 0,08	0,32 ± 0,08	0,42 ± 0,09	0,35 ± 0,08	0,42 ± 0,09	0,42 ± 0,09	0,42 ± 0,09	0,21 ± 0,07
Ощущение, что буду наказан	0,29 ± 0,14	0,32 ± 0,14	0,26 ± 0,08	0,23 ± 0,07	0,32 ± 0,14	0,32 ± 0,14	0,3 ± 0,11	0,09 ± 0,09
Отвращение к самому себе	0,19 ± 0,07	0,16 ± 0,06	0,23 ± 0,07	0,13 ± 0,06	0,26 ± 0,08	0,26 ± 0,08	0,24 ± 0,07	0,03 ± 0,03
Идеи самообвинения	0,23 ± 0,07	0,19 ± 0,07	0,35 ± 0,08	0,35 ± 0,08	0,32 ± 0,08	0,29 ± 0,08	0,33 ± 0,08	0,12 ± 0,05
Суицидальные мысли	0,16 ± 0,06	0,16 ± 0,06	0,19 ± 0,07	0,16 ± 0,06	0,23 ± 0,07	0,23 ± 0,07	0,15 ± 0,06	0,03 ± 0,03
Слезливость	0,45 ± 0,09	<b>0,16 ± 0,06*</b>	0,42 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,48 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,45 ± 0,08	0,12 ± 0,05
Раздражительность	0,84 ± 0,18	<b>0,35 ± 0,14*</b>	1,16 ± 0,22	0,45 ± 0,16	1,06 ± 0,22	0,42 ± 0,16	0,97 ± 0,20	0,21 ± 0,07
Нарушение социальных связей	0,65 ± 0,08	<b>0,32 ± 0,08*</b>	0,71 ± 0,08	0,29 ± 0,08	0,65 ± 0,09	0,35 ± 0,09	0,64 ± 0,09	0,27 ± 0,07
Нерешительность	0,74 ± 0,12	<b>0,19 ± 0,07*</b>	0,77 ± 0,12	0,13 ± 0,06	0,81 ± 0,13	0,16 ± 0,08	0,82 ± 0,11	0,21 ± 0,07
Суммарный показатель	7,06 ± 0,60	<b>4,42 ± 0,67*</b>	7,45 ± 0,58	4,16 ± 0,50	7,55 ± 0,73	4,71 ± 0,68	7,3 ± 0,47	<b>2,58 ± 0,42**</b>
<i>Соматизированные симптомы депрессии</i>								
Образ тела	0,48 ± 0,13	0,32 ± 0,10	0,48 ± 0,12	0,19 ± 0,07	0,48 ± 0,12	0,42 ± 0,12	0,48 ± 0,11	0,24 ± 0,08
Утрата работоспособности	0,68 ± 0,10	<b>0,39 ± 0,10*</b>	0,65 ± 0,09	0,29 ± 0,08	0,68 ± 0,08	0,42 ± 0,09	0,67 ± 0,08	0,39 ± 0,08
Нарушение сна	0,94 ± 0,14	<b>0,68 ± 0,14*</b>	0,74 ± 0,10	0,61 ± 0,10	0,71 ± 0,13	0,55 ± 0,12	0,82 ± 0,13	0,27 ± 0,07
Утомляемость	0,97 ± 0,12	0,74 ± 0,11	0,81 ± 0,10	0,58 ± 0,10	0,77 ± 0,10	0,55 ± 0,10	0,82 ± 0,08	0,36 ± 0,08
Утрата аппетита	0,48 ± 0,13	<b>0,32 ± 0,11*</b>	0,48 ± 0,10	0,39 ± 0,10	0,48 ± 0,11	0,42 ± 0,11	0,48 ± 0,10	0,12 ± 0,05
Потеря массы тела	0,23 ± 0,12	0,03 ± 0,03	0,26 ± 0,09	0,10 ± 0,05	0,23 ± 0,11	0,13 ± 0,07	0,27 ± 0,1	0,03 ± 0,03
Охваченность телесными ощущениями	0,61 ± 0,08	<b>0,42 ± 0,09*</b>	0,61 ± 0,08	0,39 ± 0,08	0,65 ± 0,09	0,42 ± 0,09	0,67 ± 0,09	0,39 ± 0,08
Утрата либидо	2,45 ± 0,15	<b>2,23 ± 0,16*</b>	2,45 ± 0,15	2,26 ± 0,14	2,45 ± 0,14	2,23 ± 0,15	2,42 ± 0,13	2,18 ± 0,17
Суммарный показатель	6,84 ± 0,52	<b>5,13 ± 0,45*</b>	6,48 ± 0,36	4,81 ± 0,39	6,45 ± 0,49	5,13 ± 0,52	6,64 ± 0,42	4,0 ± 0,34
<i>Интегральный показатель тяжести симптомов депрессии</i>								
Общая сумма тяжести симптомов	13,90 ± 0,97	<b>9,55 ± 0,91*</b>	13,94 ± 0,85	8,97 ± 0,68	14,0 ± 1,07	9,84 ± 1,04	13,94 ± 0,71	<b>6,58 ± 0,57**</b>

## Примечания:

Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ( $p = 0,603 - 0,993$  по критерию Краскелла — Уоллиса).

Длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней; полужирным шрифтом выделены показатели, в отношении которых были установлены достоверные различия, детализированные в нижеприведенных пунктах примечаний (пункты 3 и 4).

\* 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 препаратов ( $p < 0,05$ ; парный критерий Вилкоксона) и с 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).

400 мл раствора 0,9 % NaCl. Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [1]. Больные II группы ( $n = 31$ ) ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод) разведенного в 400 мл 0,9 % NaCl. Пациенткам III группы ( $n = 31$ ) ежедневно проводили внутривенное капельное введение 400 мл 1,5 % раствора реамберина (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург). Больным IV группы ( $n = 33$ ) 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 оценивали выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики.

О выраженности послеоперационного болевого синдрома судили по ноцицептивной и нейропатической составляющим боли. Динамику ноцицептивного компонента боли изучали с помощью НОШ [9]. Нейропатический компонент боли оценивали по шкале DN4 [9]. Дополнительно учитывали показатели самооценки боли по первой шкале валидизированной русскоязычной версии опросника MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory), предназначенного для порядковой самооценки основных неспецифических симптомов онкологических заболеваний [8, 10].

Выраженность симптомов депрессии регистрировали с помощью шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), переведенной на русский язык с последующей лингвистической адаптацией и валидацией для применения в России [2, 3]. 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 [2]. О развитии тимоаналептического эффекта судили по снижению интегративного показателя BDI не менее чем в 2 раза от исходных значений [11].

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 её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Анализ достоверности изменений 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 Краскела — Уоллиса. Для исключения статистических ошибок I рода [7] 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”. Изучение взаимосвязей проводили при расчете коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ послеоперационного состояния больных РМЖ в интегральной совокупности обследованных пациентов ( $n = 126$ ) продемонстрировал благоприятную динамику ранозаживления с исключением риска кровотечения в среднем через  $(3,6 \pm 0,19)$  дней после онкохирургического вмешательства. В данные сроки у пациенток отмечался слабовыраженный болевой синдром со средними оценками  $(3,2 \pm 0,08)$  баллов по НОШ и  $(3,23 \pm 0,09)$  баллов по шкале “боль” MDASI, а также с подпороговыми проявлениями нейропатической боли  $(3,2 \pm 0,15)$  баллов по DN4. Корреляционный анализ параметров состояния пациенток в интегральной совокупности больных перед началом исследования продемонстрировал взаимное соответствие всех изученных показателей болевого синдрома. Несмотря на подпороговую выраженность нейропатической боли по DN4, показатели этой шкалы достоверно коррелировали со значениями НОШ ( $r_s = 0,286$ ;  $p = 0,001$ ) и оценками по шкале “боль” MDASI ( $r_s = 0,261$ ;  $p = 0,003$ ). Значительно более тесная корреляционная зависимость была между показателями НОШ и шкалы “боль” MDASI ( $r_s = 0,972$ ;  $p < 0,0001$ ). Полученные данные позволяют считать, что интегративные оценки болевого синдрома по НОШ и MDASI слабо зависят от нейропатической составляющей послеоперационной боли и отражают, главным образом, её ноцицептивный компонент.

Незвизрая на слабую выраженность боли 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 [2]. Средняя величина интегральной оценки BDI  $(13,9 \pm 0,4)$  баллов соответствовала легкой депрессии (субдепрессии; F32.0 по МКБ-10) [2]. По-видимому, послеоперационные проявления депрессии у обследованных больных имели психогенное (нозогенное) происхождение и не зависели от слабовыраженного болевого синдрома. Об этом свидетельствуют результаты корреляционного анализа, продемонстрировавшего отсутствие какой-либо связи суммарного по-

казателя BDI с оценками по НОШ, DN4 и по шкале “боль” MDASI ( $r_s = 0,050 - 0,056$ ;  $p = 0,578 - 0,533$ ).

Через 14 дней от начала введения изучаемых препаратов у больных группы “активная плацебо-терапия” было отмечено существенное уменьшение выраженности болевого синдрома. Это проявилось достоверным снижением показателей НОШ (на 40,3 %), DN4 (на 29 %) и шкалы “боль” MDASI (на 41,5 %) относительно исходных значений (таблица). Одновременно наблюдалось существенное улучшение аффективного статуса, проявившееся достоверным уменьшением показателей когнитивно-аффективного и соматизированного кластеров депрессивной симптоматики (соответственно на 37,4 и 25 %), а также снижением средней интегральной оценки BDI до уровня нормы (таблица). Позитивная динамика когнитивно-аффективных проявлений депрессии в наибольшей степени была связана с уменьшением “нерешительности” (на 74,3 %), “чувства несостоятельности” (на 73,8 %) и “слезливости” (на 64,4 %). В меньшей степени снижались показатели “раздражительности” (на 58,3 %) и “нарушения социальных связей” (на 50,8 %). Наименьшее снижение тяжести симптома (на 14 %) было отмечено для расстройств “настроения”. Редукция соматизированных симптомов депрессии была связана с уменьшением “утраты работоспособности” (на 42,6 %), нарушений “образа тела” и “утраты аппетита” (на 33,3 % в обоих случаях), “охваченности телесными ощущениями” (на 31,1 %), “нарушений сна” (на 27,7 %) и “утраты либидо” (на 9 %). В 19,4 % случаев наблюдалось не менее чем двукратное снижение суммарного показателя BDI относительно исходных значений (рисунок), что соответствует критерию развития тимоаналептического эффекта [11].

Включение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему послеоперационного лечения больных РМЖ существенно уменьшило выраженность болевого синдрома. Как видно (таблица), курсовое применение эмоксипина, реамберина и мексидола привело к достоверному уменьшению показателей НОШ и шкалы “боль” MDASI как по отношению к исходным величинам в соответствующих группах (в 2,4 – 3,0 раза), так и в сравнении с конечными значениями группы “активная плацебо-терапия” (в 1,4 – 1,7 раза). Важно добавить, что на заключительном этапе исследования показатели боли в группах II, III и IV оказались статистически однородными, что проявилось отсутствием достоверных межгрупповых различий ( $p = 0,339 - 0,916$ ). Это позволяет рассматривать эмоксипин, реамберин и мексидол как равноэффективные средства дополнительного лечения боли после онкомаммологического вмешательства. Ни один из изученных препаратов не оказал влияния на выраженность подпороговой нейропатической боли (по DN4) (таблица), что свидетельствует о преимущественно антиноцицептивном действии производных 3-оксипири-

дина и янтарной кислоты в раннем периоде после хирургического лечения РМЖ.

Невзирая на то, что эмоксипин, реамберин и мексидол в равной степени уменьшали ноцицептивную боль, лишь мексидол вызвал значимое снижение депрессивной симптоматики (таблица) с развитием тимоаналептического эффекта (рисунок). Следует подчеркнуть, что мексидол уменьшал только когнитивно-аффективную симптоматику депрессии, не оказывая влияния на её соматизированные проявления (таблица). Снижение интегрированного показателя когнитивно-аффективных проявлений депрессии под действием мексидола было связано с редукцией 2 симптомов — нарушений “настроения” и “пессимизма”. В результате двухнедельного применения мексидола выраженность этих симптомов достоверно снижалась как по отношению к исходным величинам в группе IV (в 1,7 – 3,9 раза), так и в сравнении с конечными значениями группы “активная плацебо-терапия” (в 1,5 – 2,7 раза). На заключительном этапе исследования показатель расстройств “настроения” в группе “мексидол” оказался существенно ниже соответствующей величины в группе “реамберин” ( $p = 0,009$ ). Конечная оценка “пессимизма” в группе “мексидол” была достоверно ниже аналогичных значений в группах “эмоксипин” ( $p = 0,011$ ) и “реамберин” ( $p = 0,021$ ). Важно добавить, что на заключительном этапе исследования порядковая оценка когнитивно-аффективных симптомов депрессии и интегральный показатель BDI в группе “мексидол” также 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 (рисунок) у больных, получавших мексидол, была выше, чем при лечении эмоксипином ( $p = 0,013$ ) и реамберинном ( $p = 0,002$ ).

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности использования отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении больных РМЖ в ранние сроки после онкохирургического вмешательства. Двухнедельное курсовое применение эмоксипина, реамберина и мексидола в дополнение к стандартной терапии существенно снижает выраженность послеоперационной боли. Наиболее эффективным препаратом в ряду изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты является мексидол, который наряду с антиноцицептивным эффектом оказывает выраженное антидепрессивное действие.

## ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное ежедневное внутривенное капельное введение эмоксипина (150 мг), реамберина (400 мл 1,5 % раствора) и мексидола (300 мг) в раннем периоде после хирургического лечения РМЖ снижает интенсивность ноцицептивной боли у пациенток в 1,4 – 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

2. В отличие от эмоксипина и реамберина, мексидол в изученном режиме введения прооперированным больным наряду с антиноцицептивным действием, вызывает 3-кратное увеличение частоты развития антидепрессивного эффекта ( $p = 0,002$ ) преимущественно за счет уменьшения тяжести 2 симптомов когнитивно-аффективного кластера шкалы депрессии Бека — нарушений “настроения” и “пессимизма” (в 1,5 и 2,7 раза, соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях).

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Аведисова, В. О. Чахова, Н. В. Люпаева, *Рос. психiatr. ж.*, **3**, 65 – 71 (2003).
2. А. В. Андриюшенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 5, 11 – 17 (2003).
3. А. Н. Белова, *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*, Антидор, Москва (2002).
4. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(7), 6 – 10 (2013).
5. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина и др., *Ж. неврол. и псих.*, **2**, 48 – 52 (2015).
6. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **53**(1), 33 – 39 (2010).
7. В. В. Двойрин, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
8. Т. И. Ионова, Т. П. Никитина, А. А. Новик, А. В. Снеговой, *Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных*, RUSSCO, Москва (2017), сс. 586 – 591.
9. А. Д. Каприн, Абузарова, В. Э. Хороненко и др., *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации*, ФГБУ “МНИОИ им. П. А. Герцена” — филиал ФГБУ “ФНИМЦ им. П. А. Герцена” Минздрава России, Москва (2015).
10. А. А. Новик, Т. И. Ионова, С. А. Калядина, А. В. Киштович, *Клин. онкогематол.*, **1**(3), 238 – 245 (2008).
11. В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка, *Ж. психиатр. и мед. психол.*, № 1, 118 – 124 (2002).
12. I. Chopra, K. M. Kamal, *Health Quality Life Outcomes*, **10**(14), 1 – 15 (2012).
13. S. M. W. Jones, A. Z. LaCroix, W. Li, et al., *J. Cancer Surviv.*, **9**(4), 620 – 629 (2015).

Поступила 19.06.18

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF 3-HYDROXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID ON THE SEVERITY OF PAIN AND DEPRESSIVE SYMPTOMS AFTER ONCOMAMMOLOGICAL INTERVENTION

I. A. Volchegorskii<sup>1</sup>, A. V. Vazhenin<sup>1,2</sup>, and M. S. Zyuzina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South-Ural State Medical University, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, ul. Blyukhera 42, Chelyabinsk, 454087 Russia

A short-term prospective, placebo-controlled simple “blind” randomized study of the effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipine, reamberin, and mexidol) on the severity of pain and depressive symptoms in the early period after oncomammological intervention in patients with breast cancer has been carried out. It was found that 14-day intravenous administration of emoxipine (150 mg per day), reamberin (400 mL of 1.5 % solution per day), and mexidol (300 mg per day) in addition to standard therapy significantly (1.4 – 1.7 times;  $p < 0.05$ ) reduces the intensity of nociceptive pain in operated patients. In contrast to emoxipine and reamberin, mexidol in the adopted mode of administration after surgical treatment of breast cancer along with antinociceptive action causes a 3-fold increase in the frequency of antidepressant effect ( $p = 0.002$ ) mainly due to reduction of the severity of two symptoms of the cognitive-affective Beck’s depression scale cluster – namely, “mood” and “pessimism” type disorders (1.5 and 2.7 times, respectively;  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** 3-hydroxypyridine derivatives; succinic acid derivatives; breast cancer; surgical treatment; post-operation pain; depressive symptoms.