

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ДИНАМИКУ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

И. А. Волчегорский, К. М. Местер<sup>1</sup>

Проведено проспективное, плацебо — контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) на динамику болевого синдрома и сопутствующих аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков у 136 больных поясничным остеохондрозом. Установлено, что двухнедельное постоперационное применение всех изученных препаратов способствует регрессу депрессии в течение 3,5 месяцев после спинального вмешательства. Курсовое введение эмоксипина (150 мг в сутки) оказывает тимоаналептический эффект, но не влияет на динамику болевого синдрома, психологической дезадаптации и качества жизни. Четырнадцатидневное введение реамберина<sup>2</sup> (400 мл в сутки) уменьшает проявления депрессии и невропатической боли, но не влияет на динамику ноцицептивной боли, психологической дезадаптации и качества жизни. Двухнедельное применение мексидола в разовой дозе 300 мг вызывает наиболее выраженный тимоаналептический эффект, сопровождающийся снижением ноцицептивного и невропатического компонентов дорсальгии, уменьшением психологической дезадаптации и повышением качества жизни после спинального вмешательства.

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, удаление грыж межпозвонковых дисков, дорсальгия, аффективные нарушения, качество жизни

### ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративно-дистрофическое поражение межпозвонковых дисков поясничного отдела (поясничный остеохондроз) является распространенной формой дорсопатий у людей зрелого возраста [9, 15]. Это заболевание связано с хронической болью в спине и сопутствующей психологической дезадаптацией, существенно ухудшающей качество жизни (КЖ) больных [8, 13]. Симптоматика поясничного остеохондроза во многом обусловлена формированием грыж межпозвонковых дисков, вызывающих радикальную компрессию и развитие ноцицептивной боли [9]. При длительном течении патологического процесса структура болевого синдрома усложняется за счет органического поражения корешка с присоединением невропатического компонента дорсальгии [8]. Нередко болевой синдром при поясничном остеохондрозе оказывается устойчивым к комплексной консервативной терапии, что требует хирургического удаления грыж межпозвонковых дисков (микродискэктомии). Устранение радикальной компрессии в результате спинального вмешательства ликвидирует источник ноцицептивной боли, но зачастую оказывается неэффективным в борьбе с невропатическим компонентом дорсальгии. Коррекция данной составляющей болевого синдрома требует длительного, целенаправленного лечения и существенно пролонгирует

период реабилитации пациентов [8, 9]. Ассоциированные с дорсальгией эмоционально-волевые нарушения также характеризуются низким темпом редукции после хирургического устранения компрессии корешков [7]. Это предполагает целесообразность послеоперационного использования лекарственных средств (ЛС), предназначенных для патогенетической коррекции невропатического процесса и одновременно обладающих анксиолитическим и тимоаналептическим действием. К числу таких ЛС относятся отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин, мексидол), которые продемонстрировали высокую эффективность в лечении диабетических невропатий и связанных с ними аффективных нарушений [3, 4]. Показано, что мексидол способствует ускоренному регрессу неврологической симптоматики после спинального вмешательства [11]. В связи с этим особого внимания заслуживает сопоставление клинической эффективности мексидола с другими производными 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин), а также оценка влияния этих ЛС на аффективные нарушения у больных поясничным остеохондрозом. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику болевого синдрома, сопутствующей психологической дезадаптации, депрессии и КЖ на протяжении 14-и недель после удаления грыж межпозвонковых дисков.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидро-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64.

<sup>2</sup> Комбинированное лекарственное средство; содержит, помимо производного янтарной кислоты, ряд электролитов; 1,5 % растворов во флаконах по 400 мл.

хлорид), реамберина (N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) на изменения квантифицированных (порядковых) показателей болевого синдрома, психологической дезадаптации, депрессии и КЖ в течение 3,5 месяцев после микродискектомии.

Для исследования было отобрано 136 больных поясничным остеохондрозом (ПО; M51.1 по МКБ-10), поступивших в нейрохирургическое отделение Челябинской областной клинической больницы для удаления грыж межпозвонковых дисков. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинской декларации. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Выявление дегенеративно-дистрофического поражения (грыж) межпозвонковых дисков осуществляли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгенографии в 2 проекциях. В исследование включали больных с МРТ-верифицированными грыжами межпозвонковых дисков на уровне L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1, предъявлявших жалобы на хронические боли в поясничной области, не поддающиеся консервативной терапии в течение 3–6 мес, а также пациентов с выпадением грыжи диска, сопровождающимся нарушениями функций тазовых органов и выраженными парезами нижних конечностей. Критериями исключения являлись: грыжи межпозвонковых дисков торакального и цервикального уровней, рецидив грыжи диска и острый воспалительный процесс любой локализации.

В соответствии с принятым стандартом [9], у всех больных, включенных в исследование, было проведено хирургическое удаление грыж межпозвонковых дисков. Для борьбы с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде большинству пациентов назначали ненаркотические анальгетики, которые в отдельных случаях комбинировали с бензодиазепиновыми анксиолитиками, трамадолом и антигистаминными средствами. При наличии показаний использовали этамзилат, прозерин, атропин, антибактериальные препараты. В единичных случаях для лечения сопутствующих заболеваний (табл. 1) применяли гипотензивные средства, кавинтон, эуфиллин, кортикостероиды и стимуляторы регенерации. С помощью рандомизации методом последовательных номеров [5] больные, включенные в исследование, были распределены на 4 равновеликие группы, сопоставимые по МРТ — верифицированной локализации грыж межпозвонковых дисков, характеру сопутствующих заболеваний, базисной фармакотерапии, возрасту и половому составу (табл. 1).

Через 24 ч после спинального вмешательства начинали курс дополнительной инфузионной терапии. Больным I группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл раствора, соответствующего по электролитному составу “поляризующей смеси” (5 мл 7,5 % KCl, 5 мл 25 % MgSO<sub>4</sub> и 390 мл 0,9 % NaCl). Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [1]. Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод), разведенного в 400 мл 0,9 % NaCl. Па-

циентам III группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 400 мл 1,5 % раствора реамберина (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург). Больным IV группы тем же путем 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 день до спинального вмешательства у пациентов, включенных в исследование, осуществляли регистрацию выраженности дорсальгии с комплексной оценкой аффективного статуса и КЖ. По истечении двух недель инфузионной терапии у больных проводили повторное изучение выраженности болевого синдрома и психологической дезадаптации. Через 3 мес после окончания инфузионной терапии проводилась заключительная оценка боли в спине и психологической дезадаптации с одновременной регистрацией тяжести депрессивной симптоматики и КЖ.

Интегральную оценку болевого синдрома проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). О выраженности невропатической боли судили по результатам заполнения стандартизованного опросника DN4 [12]. Для оценки динамики психологической дезадаптации, обусловленной дорсальгией, использовали “Лист регистрации симптомов Хопкинса” (LRСХ) [2]. О тяжести ПО — ассоциированной депрессии судили по результатам заполнения шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D) [10]. КЖ пациентов оценивали по результатам заполнения опросника SF-36 [6]. Наряду с 8 общепринятыми шкалами SF-36 учитывали два интегральных показателя (“физический” и “психический” компоненты здоровья). Показатель “физического компонента здоровья” рассчитывали как сумму оценок по шкалам “физическое функционирование”, “ролевое функционирование”, “боль” и “общее здоровье”. “Психический компонент здоровья” исчисляли суммированием показателей “жизнедеятельности”, “социального функционирования”, “эмоционального функционирования” и “психологического здоровья”. Максимальная оценка по основным шкалам SF-36 составляла 100, что соответствует наилучшему уровню КЖ. Минимальное (наихудшее) значение шкал КЖ соответствовало нулевой оценке.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12.0. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистическую значимость динамики номинальных параметров в связанных выборках определяли по критерию  $\chi^2$  Мак-Немара. Для изучения межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли точный критерий Фишера. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла — Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, пред-

Таблица 1. Анализ сопоставимости групп больных поясничным остеохондрозом, включенных в исследование

Показатели	Активная плацеботерапия	Эмоксипин	Реамберин	Мексидол	<i>p</i>
<b>Возрастные и гендерные характеристики</b>					
Возраст (годы)	44,56 ± 1,67	43,94 ± 1,75	42,03 ± 1,61	42,62 ± 2,03	0,59
Мужчины/женщины	13/21	20/14	19/15	22/12	0,15
<b>Локализация грыж межпозвонковых дисков</b>					
L3-L4	1	4	2	1	0,36
L4-L5	20	18	11	13	0,099
L5-S1	12	9	17	18	0,09
L4-L5, L5-S1	1	3	4	2	0,54
<b>Сопутствующие заболевания</b>					
Деформирующий остеоартроз тазобедренных суставов	1	0	0	1	0,57
Хронический бронхит	0	1	1	0	0,57
Артериальная гипертензия	0	0	1	1	0,57
Хроническая сердечная недостаточность	0	1	0	0	0,39
Ишемическая болезнь сердца	0	1	1	0	0,57
Язвенная болезнь желудка (ремиссия)	0	0	1	1	0,57
Хронический холецистит	0	0	0	1	0,39
Хронический колит	0	0	0	1	0,39
Хронический гастрит	0	0	0	1	0,39
<b>Базисная послеоперационная фармакотерапия</b>					
<i>Анксиолитики</i>					
Диазепам	3	10	6	9	0,15
Мидазолам		1		2	0,29
Феназепам	10	16	12	11	0,38
<i>Неопиоидные анальгетики центрального действия</i>					
Парацетамол	0	1	0	2	0,29
<i>Анальгетики со смешанным (опиоидным + неопиоидным) механизмом действия</i>					
Трамадол	9	6	5	7	0,66
<i>Антигистаминные средства</i>					
Димедрол (дифенгидрамин)	7	16	14	10	0,1
Супрастин (хлоропирамин)	0	1	0	0	0,39
<i>Спазмолитики миотропного действия</i>					
Эуфиллин (аминофиллин)	0	2	0	1	0,29
<i>M-холиноблокаторы</i>					
Атропин	4	3	2	1	0,54
<i>Средства улучшающие мозговое кровообращение</i>					
Винпоцетин	3	0	0	1	0,1
<i>Гипотензивные средства</i>					
Эналаприл	0	2	1	1	0,56
Метопролол	0	0	1	0	0,39
<i>Нестероидные противовоспалительные средства</i>					
Кетопрофен	5	9	9	6	0,51
Лорноксикам	0	1	0	0	0,39
Метамизол натрия	7	16	14	10	0,1
Ацетилсалициловая кислота	0	1	0	0	0,39
<i>Глюкокортикостероиды</i>					
Гидрокортизон	0	3	0	1	0,1
<i>Стимуляторы регенерации</i>					
Солкосерил (депротенизированный гемодериват из крови телят)	0	0	1	0	0,39
<i>Антибактериальные препараты</i>					
Ампициллин	1	0	0	0	0,39
Ципрофлоксацин	1	1	1	3	0,55
Норфлоксацин	0	2	0	0	0,11
Линкомицин	1	4	1	2	0,36

**Примечания:**

1. Показатели возраста представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса.

2. Все остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.

назначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Для исключения статистических ошибок I рода [5] результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении однонаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах антиоксидантной терапии и с конечными показателями в группе “активная плацебо-терапия”. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состояния пациентов, включенных в исследование, продемонстрировал наличие выраженной вертеброневрологической симптоматики за сутки до спинального вмешательства. Это проявилось нарушениями чувствительности, двигательными и рефлекторными расстройствами в зоне иннервации пораженных корешков, а также выраженным болевым синдромом (табл. 2). Показатели ВАШ превышали 50 % порог субъективного ощущения непереносимой боли, а средние значения шкалы DN4 оказались больше оценки в 4 балла, являющейся граничным критерием наличия невропатической боли [12]. Полученные данные иллюстрируют смешанный характер боли в спине, сочетавшей в структуре ноцицептивный и невропатический компоненты. Важно добавить, что выраженность невропатического компонента дорсальгии совершенно не зависела от интенсивности ноцицептивной боли. Справедливость этого положения иллюстрируется результатами корреляционного анализа, который продемонстрировал отсутствие значимой связи между показателями DN4 и ВАШ ( $r_s = 0,05$ ;  $p = 0,59$ ) в интегральной совокупности больных, включенных в исследование. Данный факт свидетельствует о том, что невропатический компонент хронических болей в спине не влияет на интегральное субъективное восприятие дорсальгии при ПО. Кроме того, невропатическая и ноцицептивная боль обуславливали различные аспекты психологической дезадаптации и ухудшения КЖ пациентов. Это проявилось прямой корреляцией показателей DN4 с такой составляющей ЛРСХ как “психосоматические симптомы” ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,004$ ), а от значений ВАШ зависели “расстройства настроения” и “нарушения межличностных отношений” ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,01$  и  $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,002$ ; соответственно). Выраженность невропатической боли определяла ухудшение таких составляющих КЖ как “жизнедеятельность”, “эмоциональное функционирование”, “психологическое здоровье”, а также интегральных показателей “физического” и “психического” компонентов здоровья ( $r_s = -0,19$  —  $-0,31$ ;  $p = 0,03$  —  $< 0,001$ ). Оценки по ВАШ отрицательно коррелировали с подавляющим большинством шкал SF-36 ( $r_s = -0,21$  —  $-0,36$ ;  $p = 0,02$  —  $< 0,001$ ). Исключение составили лишь “ролевое” и “социальное” функционирование не зависевшие от боли в спине. В 54,4 % (у 74 пациентов) исходный показатель CES-D оказался  $\geq 18$  баллов, что свидетельствует

о наличии значимой депрессивной симптоматики [10]. При этом тяжесть депрессивной симптоматики прямо коррелировала с показателем ноцицептивной боли по ВАШ ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,01$ ) и выраженностью невропатической боли по DN4 ( $r_s = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ). В целом результаты корреляционного анализа, проведенного до начала лечения, подтвердили известный факт негативного влияния дорсальгии на КЖ и аффективное благополучие больных ПО [8, 14]. Важно подчеркнуть исходную сопоставимость сформированных групп по подавляющему большинству изученных параметров (табл. 2 и 3). Единственное исключение составила шкала ВР опросника SF-36 (ограничения связанные с болью). Начальные значения этой шкалы оказались наибольшими в группе “активная плацебо-терапия” и наименьшими в группе “мексидол”. Различия подобного рода допускаются в контролируемых исследованиях лекарств при условии сопоставимости групп по интегральным показателям клинического статуса [5], которые в данном случае представлены значениями “физического” и “психического” компонентов здоровья (табл. 2).

У всех больных была выполнена микродискэктомия с последующим двухнедельным применением изученных ЛС. Через 15 дней после хирургического удаления грыж межпозвонковых дисков у больных группы “активная плацебо-терапия” наблюдалось достоверное уменьшение показателей ВАШ и DN4 (табл. 2). Редукция болевого синдрома сопровождалась нормализацией аффективного статуса пациентов. Это проявилось достоверной коррекцией “нарушений межличностных отношений” и снижением суммарного балла ЛРСХ в течении двух недель после операции. Через 3 мес после завершения инфузионной терапии отмечалось дальнейшее снижение значений ВАШ и DN4 с сопутствующей редукцией “расстройств настроения”, “психосоматических симптомов” и “приспособления к болезни” по ЛРСХ и уменьшением его суммарного балла. Одновременно наблюдалось достоверное улучшение КЖ по большинству шкал SF-36. Лишь “общее здоровье” и “социальное функционирование” не претерпели значимых изменений в течение 3,5 мес после спинального вмешательства. Несмотря на значимое уменьшение средней оценки по CES-D к концу исследования (табл. 3), частота встречаемости пациентов со значимой депрессивной симптоматикой ( $CES-D \geq 18$ ) в группе “активная плацебо-терапия” проявила только статистически незначимую тенденцию к снижению (табл. 3). В целом, полученные данные иллюстрируют высокую эффективность микродискэктомии и базисной фармакотерапии в коррекции болевого синдрома. Вместе с тем редукцию сопутствующих аффективных расстройств нельзя признать удовлетворительной. Об этом свидетельствует более чем 40 % частота встречаемости депрессии в группе “активная плацебо-терапия” на заключительном этапе исследования (табл. 3).

Двухнедельное применение изученных ЛС в дополнение к базисной терапии оказало существенное влияние на выраженность болевого синдрома (табл. 2). Прежде всего, это касалось невропатической боли, которая достоверно уменьшалась в результате послеоперационного применения производных янтарной кислоты (реамберин,

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на регресс дорсальгии, психологической дезадаптации и тяжести депрессии после удаления грыж межпозвоночных дисков ( $M \pm m$ ,  $n = 34$ )

Показатель	Активная плацебо-терапия			Эмоксипин			Реамберин			Мексидол		
	До лечения	После операции (2 недели)	После операции (3,5 месяца)	До лечения	После операции (2 недели)	После лечения (3,5 месяца)	До лечения	После операции (2 недели)	После операции (3,5 месяца)	До лечения	После операции (2 недели)	После операции (3,5 месяца)
<i>Интенсивность болевого синдрома</i>												
Визуально-аналоговая шкала (%)	66,68 ± 3,67	18,24 ± 2,71*	15,59 ± 2,43*	60,29 ± 3,99	18,06 ± 2,38	13,79 ± 2,58	59,85 ± 3,16	20,47 ± 2,74	10,3 ± 2,32	61,47 ± 4,18	19,21 ± 3,36	5,91 ± 1,59**
<i>Невропатическая боль</i>												
Шкала DN4 (баллы)	5,26 ± 0,4	2,00 ± 0,28*	1,24 ± 0,21*	5,32 ± 0,27	1,47 ± 0,33	1,09 ± 0,25	4,71 ± 0,35	0,82 ± 0,18**	0,79 ± 0,27**	4,76 ± 0,31	0,85 ± 0,22**	0,58 ± 0,2**
<i>Лист регистрации симптомов Хопкинса (баллы)</i>												
Расстройства настроения	1,35 ± 0,24	1,06 ± 0,19	0,94 ± 0,17*	1,15 ± 0,18	0,68 ± 0,14	1,12 ± 0,29	1,53 ± 0,32	1,06 ± 0,28	1,18 ± 0,19	1,06 ± 0,22	0,65 ± 0,19**	0,24 ± 0,1**
Нарушение межличностных отношений	1,24 ± 0,16	0,94 ± 0,12*	0,94 ± 0,15	0,94 ± 0,17	0,85 ± 0,11	0,73 ± 0,19	1,00 ± 0,21	0,68 ± 0,13	0,76 ± 0,13	0,91 ± 0,18	0,71 ± 0,14	0,55 ± 0,15
Психосоматические симптомы	0,82 ± 0,12	0,62 ± 0,12	0,41 ± 0,1*	0,74 ± 0,1	0,62 ± 0,11	0,39 ± 0,09	0,94 ± 0,11	0,68 ± 0,1	0,7 ± 0,11	0,88 ± 0,12	0,56 ± 0,11	0,18 ± 0,08**
Приспособление к болезни	1,74 ± 0,14	1,71 ± 0,12	1,12 ± 0,1*	1,44 ± 0,12	1,65 ± 0,1	1,52 ± 0,15	1,65 ± 0,13	1,56 ± 0,11	1,27 ± 0,09	1,65 ± 0,1	1,76 ± 0,09	1,15 ± 0,11
Наркологические и психосоциальные проблемы	0,59 ± 0,1	0,79 ± 0,11	0,59 ± 0,11	0,68 ± 0,11	0,79 ± 0,13	0,61 ± 0,11	0,59 ± 0,11	0,62 ± 0,13	0,58 ± 0,12	0,62 ± 0,13	0,56 ± 0,09	0,79 ± 0,13
Общий балл	5,74 ± 0,49	5,06 ± 0,44*	4 ± 0,36*	4,94 ± 0,42	4,59 ± 0,37	4,33 ± 0,52	5,71 ± 0,6	4,5 ± 0,54	4,48 ± 0,39	5,12 ± 0,49	4,24 ± 0,45	2,88 ± 0,31**
<i>Тяжесть депрессии</i>												
CES-D (баллы) <sup>#</sup>	20,15 ± 1,51	14,65 ± 1,29*		17,47 ± 1,19	10,42 ± 1,18**		20,71 ± 1,73	12,24 ± 1,13		18,56 ± 1,61	7,03 ± 0,81**	
<i>Качество жизни (баллы по шкалам опросника SF-36)<sup>#</sup></i>												
Физическое функционирование (PF)	23,09 ± 2,76	55,15 ± 4,12*		20,29 ± 3,1	61,21 ± 3,98		22,21 ± 3,32	58,94 ± 3,98		19,85 ± 2,25	76,21 ± 3,6**	
Роль в функционировании (RP)	8,09 ± 4,57	31,32 ± 6,15*		2,21 ± 1,23	51,52 ± 8,28		11,03 ± 4,5	31,94 ± 8,09		4,41 ± 3,07	55,73 ± 7,5**	
Боль (BP)	23,50 ± 2,42	58,56 ± 4,17*		19,71 ± 2,11	66,82 ± 4,69		26,59 ± 3,03	65,91 ± 3,54		16,06 ± 1,46	76,27 ± 3,28**	
Общее здоровье (GH)	50,06 ± 2,75	55,5 ± 3,1		51,29 ± 2,79	58,03 ± 3,26		49,21 ± 2,63	62,45 ± 2,67		46,5 ± 3,09	66,85 ± 3,48**	
Жизнедеятельность (VT)	32,21 ± 3,73	62,94 ± 3,81*		35,74 ± 2,88	62,12 ± 2,3		35,44 ± 3,08	67,42 ± 3,93		28,38 ± 3,11	73,94 ± 2,6	
Социальное функционирование (SF)	51,00 ± 2,63	46,85 ± 1,86		48,00 ± 2,59	43,06 ± 1,42		46,5 ± 3,11	46,52 ± 1,91		45,79 ± 2,84	49,55 ± 1,92	
Эмоциональное функционирование (RE)	14,82 ± 4,92	36,56 ± 6,35*		8,00 ± 2,51	49,61 ± 7,83		20,79 ± 4,91	48,91 ± 5,79		11,94 ± 3,72	61,67 ± 6,46**	
Психологическое здоровье (MH)	44,12 ± 4,3	68,47 ± 3,3*		48,59 ± 3,72	68,12 ± 2,68		48,00 ± 3,08	71,03 ± 3,29		45,76 ± 4,27	80,79 ± 2,88**	
Физический компонент здоровья	104,74 ± 8,36	200,53 ± 13,99*		93,5 ± 5,71	234,55 ± 15,97		109,03 ± 6,94	221,24 ± 14,58		86,82 ± 6,19	272,18 ± 14,44**	
Психический компонент здоровья	142,15 ± 10,98	214,24 ± 11,24*		140,32 ± 7,3	222,91 ± 11,01		150,44 ± 8,3	233,58 ± 9,61		131,88 ± 9,68	265,94 ± 10,82**	

**Примечания:**

1. Группы не отличались по исходным величинам большинства изученных показателей ( $p = 0,08 - 0,95$ ; критерий Краскелла-Уоллеса), исключение составила шкала BP опросника SF-36 ( $p = 0,02$  по критерию Краскелла-Уоллеса).

2. \* — различия достоверны по отношению к исходным показателям в группе "активная плацебо-терапия" ( $p < 0,05$ ; парный критерий Вилкоксона).

3. \*\* — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ( $p < 0,05$ ; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы "активная плацебо-терапия" ( $p < 0,05$ ; U-критерий Манна-Уитни).

4. <sup>#</sup> — повторная оценка качества жизни и тяжести депрессии проводилась только через 3,5 месяца после операции.

мексидол) как через 15 дней, так и через 3,5 мес после спинального вмешательства. Исследованные ЛС не оказали никакого влияния на показатели ВАШ сразу по завершении двухнедельного курса инфузионной терапии, но через 3 мес после завершения инфузионной терапии было отмечено достоверное уменьшение оценки по ВАШ у больных получавших мексидол. Следует подчеркнуть, что на заключительном этапе исследования значения ВАШ и DN4 в группе “мексидол” оказались в два раза ниже соответствующих величин группы “эмоксипин” ( $p = 0,05 - 0,01$ ). Полученный результат свидетельствует о наилучшей коррекции дорсальгии у больных, получавших мексидол, который одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты.

Преимущества послеоперационного применения мексидола иллюстрируются также динамикой показателей психологической дезадаптации пациентов по ЛРСХ (табл. 2). Как видно, мексидол оказался единственным из изученных средств, способным уменьшать психологическую дезадаптацию как через 15 дней, так и через 3,5 мес после операции. Выраженность этого эффекта мексидола увеличивалась в динамике послеоперационного периода. Сразу по завершении двухнедельной инфузионной терапии у больных группы “мексидол” было отмечено достоверное снижение только “расстройств настроения”, а через 3,5 мес с момента микродискэктомии в данной группе наблюдалось дополнительное уменьшение показателей “психосоматических симптомов” и суммарного показателя ЛРСХ. На заключительном этапе исследования величины оценок по шкалам “расстройств настроения”, “психосоматические симптомы” и суммарный балл ЛРСХ в группе “мексидол” оказались достоверно ниже соответствующих показателей у больных получавших эмоксипин ( $p = 0,03 - 0,001$ ) и реамберин ( $p = 0,004 - < 0,001$ ).

Аналогичная ситуация была отмечена в отношении влияния изученных ЛС на динамику показателей КЖ. Двухнедельное послеоперационное применение мексидола способствовало достоверному увеличению показа-

телей 6 и 8 первичных шкал SF-36 через 3 месяца после окончания инфузионной терапии (табл. 2). То же самое касалось интегральных параметров “физического” и “психического” компонентов здоровья. Эмоксипин и реамберин не оказали значимого влияния на динамику КЖ. В конце исследования значения “физического функционирования”, “физического” и “психического” компонентов здоровья у пациентов группы “мексидол” оказались достоверно выше соответствующих величин в группах “эмоксипин” ( $p = 0,04 - 0,003$ ) и “реамберин” ( $p = 0,03 - < 0,001$ ).

Особого внимания заслуживает анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику депрессии после удаления грыж межпозвонковых дисков. Все изученные ЛС оказали статистически значимое тимоаналептическое действие и достоверно снизили частоту встречаемости депрессии ( $CES-D \geq 18$ ) на заключительном этапе исследования (табл. 3). Наиболее выраженный антидепрессивный эффект был отмечен у больных, получавших “мексидол”. Частота встречаемости пациентов с оценками по  $CES-D \geq 18$  сократилась в 17 раз по сравнению с предоперационным уровнем. Другое производное 3-оксипиридина (эмоксипин) также оказывало тимоаналептическое действие, но снижало частоту депрессии только в 4,3 от исходных значений. Данный факт позволяет считать антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина относительно независимым от их влияния на выраженность дорсальгии, т.к. эмоксипин не вызвал значимых изменений оценок по ВАШ и DN4 (табл. 2). Стоит добавить, что реамберин достоверно уменьшавший невропатическую боль (табл. 2), оказал наименее выраженное антидепрессивное действие и снизил исходную частоту депрессии лишь в 3,2 раза. Анализ динамики средних показателей  $CES-D$  продемонстрировал достоверное снижение тяжести ПО — ассоциированной депрессии только у больных, получавших производные 3-оксипиридина (эмоксипин, мексидол). При этом в конце исследования средняя оценка по  $CES-D$  у больных группы “мексидол” оказалась достоверно меньше соот-

Таблица 3. Анализ частоты депрессии и тимоаналептического эффекта у больных, получавших производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты после удаления грыж межпозвонковых дисков ( $n = 34$ )

Показатель	Активная плацебо-терапия		Эмоксипин		Реамберин		Мексидол	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Частота депрессии в группе до лечения	61,8	21	50	17	55,9	19	50	17
Частота депрессии в группе после лечения	41,2	14	11,8	4**	17,7	6**	2,9	1**
Частота развития тимоаналептического эффекта	17,7	6	47,1	16*	41,2	14*	76,5	26*

**Примечания:**

1. Анализ динамики депрессии проводили через 3 мес после завершения инфузионной терапии (т.е. через 3,5 месяца после спинального вмешательства).
2. Критерием наличия депрессии являлась величина суммарного балла  $CES-D \geq 18$  (Смулевич А. Б., 2003 [10]).
3. Группы не отличались по исходной частоте встречаемости больных с депрессией ( $p = 0,73$ ; критерий  $\chi^2$  Пирсона).
4. Критерием развития тимоаналептического эффекта являлось не менее чем двукратное снижение суммарного балла  $CES-D$  от исходного уровня.
5. \*\* — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ( $p < 0,05$ ; критерий  $\chi^2$  Мак-Немара) и с конечными показателями группы “активная плацебо-терапия” ( $p < 0,05$ ; точный критерий Фишера).
6. \* — (только для частот тимоаналептического эффекта) — различия с группой “активная плацебо-терапия” достоверны ( $p < 0,05$ ; точный критерий Фишера).

ветствующих величин у пациентов, получавших эмокси-  
пин ( $p = 0,03$ ) и реамберин ( $p < 0,001$ ).

В целом, полученные результаты иллюстрируют целесообразность включения отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему комплексной фармакотерапии после удаления грыж межпозвоночных дисков. Использование этих ЛС заметно улучшает коррекцию аффективных расстройств в послеоперационном периоде микродискэктомии. При этом тимоаналептический эффект производных янтарной кислоты (реамберин, мексидол) связан с достоверной редукцией невропатической боли. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, характеризуется наибольшей клинической эффективностью. Двухнедельное применение мексидола вызывает наиболее выраженный тимоаналептический эффект с сопутствующим снижением ноцицептивного и невропатического компонентов дорсальгии, уменьшением психологической дезадаптации и повышением КЖ через 3,5 мес после спинального вмешательства.

## ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберин, мексидол) после хирургического удаления грыж межпозвоночных дисков у больных поясничным остеохондрозом (ПО) способствует регрессу ПО — ассоциированной депрессии в течение 14 недель после спинального вмешательства.

2. Четырнадцатидневное введение эмоксипина в разовой дозе 150 мг оказывает тимоаналептический эффект, но не влияет на послеоперационную динамику болевого синдрома, психологической дезадаптации и качества жизни пациентов.

3. Введение реамберина (разовая доза 400 мг) в течение двух недель после спинального вмешательства уменьшает проявления депрессии и невропатической боли, но не влияет на динамику ноцицептивной боли, психологической дезадаптации и качества жизни после микродискэктомии.

4. Двухнедельное применение мексидола в разовой дозе 300 мг вызывает наиболее выраженный тимоаналептический эффект, сопровождающийся снижением ноцицептивного и невропатического компонентов дорсальгии, уменьшением психологической дезадаптации и повышением качества жизни после спинального вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Аведисова, О. В. Чахова, Н. В. Люпаева, *Рос. психиатр. журн.*, № 3, 65 – 71 (2003).
2. А. Н. Белова, О. Н. Шепетова, *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*, Антидор, Москва (2002).
3. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Клин. мед.*, № 11, 31 – 35 (2004).
4. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 2, 41 – 45 (2005).
5. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
6. И. В. Кудряшева, *Учебно-методические Рекомендации*, Смоленская Медицинская Академия, Смоленск (2003).
7. М. С. Марков, О. Ю. Ширяев, И. С. Махортов, *Информационные прикладные аспекты медицины*, 10(1), (2007).
8. Е. В. Подчуфарова, *Рус. мед. журн.*, 12(10), 581 – 585 (2004).
9. М. А. Пирадов, А. В. Ширшов, *Рус. мед. журн.*, 12(4), 212 – 216 (2004).
10. А. Б. Смулевич, *Депрессии при соматических и психических заболеваниях*, Медицинское информационное агентство, Москва (2003).
11. В. П. Шатров, К. Т. Месхи, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 12, 68 – 70 (2008).
12. D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar, et al., *Pain*, 114(1 – 2), 29 – 36 (2005).
13. M. Koleck, J. M. Mazaux, N. Rascle, et al., *European Journal of Pain*, 10(1), 1 – 11(2006).
14. M. Truchon, D. Cote, L. Fillion, et al., *Pain*, 137(3), 564 – 73 (2008).
15. K. Vereščiagina, K. V. Ambrozaitis, and B. Špakauskas, *Medicine (Kaunas)*, 43(8), 607 – 613(2007).

Поступила 29.04.09

## EFFECTS OF 3-HYDROXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON THE DYNAMICS OF DORSALGIA AND AFFECTIVE DISORDERS AFTER SURGICAL TREATMENT OF DISC HERNIATION

I. A. Volchegorskii and K. M. Mester

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

A prospective, placebo-controlled randomized study of the effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipine, reamberin and mexidol) on the early dynamics of dorsalgia and the corresponding affective disorders has been performed in 136 patients after surgical treatment of lumbal disc herniation. It is established that a two-week administration of all preparations reduced the manifestations of depression during 3.5 months after spinal surgery. The 14-day course of emoxipine (150 mg, i. v., daily) produced an antidepressant effect without any changes in the dynamics of dorsalgia, psychological dysadaptation (PD), and quality of life (QL). The 14-day administration of reamberin (400 mg, i. v., daily) significantly reduced in the manifestations of depression and neuropathic pain, without any effect upon nociceptive pain, PD, and QL dynamics. The two-week course of mexidol (300 mg, i. v., daily) led to the most pronounced antidepressant effect, which was accompanied by the attenuation of both nociceptive and neuropathic pain, a decrease in PD, and appreciable increase in QL after the surgical treatment.

**Key words:** 3-Hydroxypyridine and succinic acid derivatives, surgical treatment of lumbal disk herniation, dorsalgia, affective disorders, post-operation quality of life