

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.08

УДК 616.891.6:616.895.4: 618.19:616-006

О. В. Шушпанова, С. В. Иванов, Т. В. Шушпанова

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Исследовались пациентки с гистологически верифицированным раком молочной железы, включая с впервые диагностированным РМЖ и с длительностью катамнеза 3–17 лет. В клинической картине у обследуемых выявлены депрессивные, тревожно-фобические и психосоматические расстройства, что в значительной степени снижало их качество жизни и отрицательно влияло на прогноз и выживаемость пациентов. Проведение специализированной фармакотерапии с применением антидепрессантов в комбинации с препаратами бензодиазепинового ряда и гипнотиками у больных РМЖ выявило высокие показатели эффективности проводимой комбинированной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, тревожность, депрессивное расстройство.

Female patients with histologically verified breast cancer, including newly diagnosed breast cancer and with a history of 3-17 years were under study. In the clinical picture of the examined patients, depressive, anxious-phobic and psycho-somatic disorders were identified, which significantly reduced their quality of life and adversely affected the prognosis and survival of patients. Conducting specialized pharmacotherapy with the use of antidepressants in combination with benzodiazepine drugs and hypnotics in breast cancer patients revealed high efficacy of the combination therapy.

Keywords: breast cancer, anxiety, depressive disorder.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из распространенных злокачественных опухолей. При ранней диагностике и лечении 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет 89% [3,5,7,11]. Большинство больных РМЖ в процессе адаптации к заболеванию и при проведении сложной терапии выявляют депрессивные, тревожно-фобические и психосоматические расстройства, что в значительной степени снижает их качество жизни, вызывает чувство безнадежности, суицидальные мысли [1,2,4,6,8,26]. Депрессия является одним из наиболее распространенных диагнозов у больных РМЖ (от 5 до 40%), к её развитию приводят побочные эффекты гормональной или химиотерапии (менопauза, боль и бессонница).

Применение антидепрессантов является эффективным в терапии депрессивных расстройств и различных соматовегетативных симптомов, возникающих у больных РМЖ [7,11,15]. По данным Sanjida S. с соавт. [7], назначение антидепрессантов для больных раком составляло 15,6%, для больных РМЖ – 22,6%. Наиболее популярными антидепрессантами в терапии соматовегетативных расстройств у больных

РМЖ (астения, вазомоторные симптомы на фоне овариоэктомии либо антиэстрогенной терапии) [13,26,29] являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [25,27]. Использование СИОЗС и ИОЗ-СиН (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) значительно снижало частоту и тяжесть вазомоторных «приливов» у больных РМЖ – на 14-58% по сравнению с плацебо-терапией [29]. Для терапии вазомоторных «приливов жара» отмечали эффективность пароксетина, флюоксетина, циталопрама в терапевтической дозе 10-20 мг/сут, венлафаксина – 37,5-75 мг/сут [29]; в терапии вазомоторных расстройств эффективен сертралин (50 мг/сут), дулоксетин (60 мг/сут), период лечения составил 6-12 недель [11,14,24]. Показана эффективность антидепрессантов в комплексной терапии невропатических болей при РМЖ, тревожно-депрессивных расстройств, включая тревожно-фобические расстройства, большое депрессивное (БДР) и посттравматическое стрессовое расстройства (ПТСР) [13,14,17,19,25]. Применение антидепрессантов разнообразно по показаниям к назначению и выбору препаратов. Назначение амитриптилина в качестве средства для купирования невропатической боли (от 25-50 мг/сут до 150 мг/сут) показало высокую эффективность (59,6%) на протяжении 8 недель приема, однако по сравнению с препаратами группы СИОЗС отмечались антихолинергические побочные эффекты (19%) [17]. Пароксетин в сравнении с трициклическими анти-

депрессантами является препаратом выбора для длительного применения [10,23]. СИОЗС вследствие их лучшей переносимости являются препаратами выбора для лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных РМЖ [7,9,11,27]. Назначение антидепрессантов группы СИОЗС следует соотносить с возможными перекрестными лекарственными взаимодействиями на уровне метаболизма системы цитохрома P450 и его субъединицами CYP2D6 и CYP3A4, особенно это касается больных РМЖ, принимающих тамоксифен и его аналоги [16,19,20]. Сертралин, эсциталопрам, циталопрам и венлафаксин имеют наименьшее перекрестное лекарственное взаимодействие и являются препаратами выбора при лечении больных РМЖ. Осторожность необходима при назначении высоких дозировок у пациентов, принимающих аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин или гепарин [27].

Исследование эффективности сертралина при всех видах депрессии у пациентов с РМЖ, проходящих химиотерапию в течение 12 недель (от 25 мг/сут до 100 мг/сут), показало улучшение: > 50% баллов по шкале оценки депрессии Монтомери-Асберга (MADRS); наблюдалось значительное снижение усталости, ангедонии и суицидальных мыслей [24,27]. Применение эсциталопрама (10 мг/сут в течение 2 недель) в исследовании у паллиативных больных раком, включая РМЖ, выявило значительное снижение тревожно-депрессивных расстройств по шкале тревоги и депрессии HADS,

ШУШПАНОВА Ольга Владимировна – н.с. Научного центра психич. здоровья РАН, sertraline@list.ru; **ИВАНОВ Станислав Викторович** – д.м.н., проф., гл.н.с. Научного центра психич. здоровья, **ШУШПАНОВА Тамара Владимировна** – к.м.н., в.н.с. НИИ психич. здоровья Томского национального исслед. медицин. центра РАН, shush59@mail.ru.

и безнадежности-беспомощности по шкале психической адаптации к онкологическому заболеванию Mini-MAC [22]. Венлафаксин является одним из ИОЗСиН, хорошо переносим больными раком, наименее активен в системе CYP450 и является препаратом выбора для пациентов, принимающих тамоксифен в связи с отсутствием ингибирования CYP2D6. Венлафаксин уменьшает вазомоторные «приливы» у пациентов, получающих антиэстрогенную химиотерапию либо перенесших овариозэктомия [23,29]. Дулоксетин (30-60 мг/сут, 4-12 недель) является препаратом ИОЗСиН, одобренным для лечения депрессии и тревоги, невропатии и хронической боли у больных РМЖ [14,28]. Показатели у этих больных значительно улучшились по каждой из шкал (HADS, общего клинического впечатления (CGI-S) и оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS)) [26]. Отдельное внимание заслуживают антидепрессанты с мелатонинергическим эффектом. Мелатонин значительно снижал риск развития депрессивных симптомов у женщин с РМЖ в течение трехмесячного периода в дозе 6 мг/сут после операции, оказывал влияние на субъективные симптомы: тревогу, общее самочувствие, боль и сонливость. При стрессовых расстройствах у онкобольных, в частности ПТСР и тревожно-фобических, СИОЗС, ИОЗСиН и мirtазапин являются препаратами выбора в комбинации с бензодиазепинами [12,13,25]. Мirtазапин использовали для лечения большого депрессивного расстройства у больных РМЖ в течение 24 недель, при этом снижение оценки по HAM-D >50% определялось как положительный эффект [12,19].

Цель исследования – изучить выраженность тревожно-депрессивных расстройств в клинической картине у больных раком молочной железы и оценить эффективность специализированной фармакотерапии с применением антидепрессантов в сочетании с противоопухолевой терапией.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено в отделении соматогенной психической патологии (руковод. – д.м.н., проф. С.В. Иванов) отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руковод. – акад. РАН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в сотрудничестве с отделениями химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (зав. – д.м.н. А.А. Меще-

ряков) и клинической фармакологии и химиотерапии (зав. – д.м.н., проф. С.А. Тюлядин), отделения химиотерапии (зав. – д.м.н. А.А. Феденко), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (директор – член-кор. РАН, проф. И. С. Стилиди). Набор пациентов в выборку исследования проводился на базе отделений ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование включено 82 пациентки с гистологически верифицированным РМЖ. Из исследования исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме, в исследование включались пациенты, соответствующие критериям: 1) верифицированный диагноз «рак молочной железы», 2) психопатологические расстройства, манифестирующие в связи с обстоятельствами соматического заболевания (F40 - F48 невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства по МКБ-10). Исследование включало 30 больных с впервые установленным ($6,8 \pm 1,2$ мес. с момента диагностики) диагнозом «рак молочной железы», поступивших в стационар для планового обследования и лечения (средний возраст $49,7 \pm 4,1$ года) и 52 пациентки (средний возраст $56,8 \pm 6,7$ года) с длительностью катанеза 3–17 лет (средняя длительность заболевания $5,7 \pm 2,9$ года). Преобладали больные с высшим образованием - 50 чел. (60,9%), в браке состояли 49 чел. (59,7%). Работали без снижения нагрузки 20 чел. (24,3%), со снижением нагрузки 25 чел. (30,5%), не работали/находились на пенсии 37 чел. (45,1%). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ и ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Основными методами работы являлись клинко-психопатологический и статистический методы с использованием таблиц сопряженности и коэффициента Фехнера, метод с использованием критерия Хи-квадрат. Психопатологическая оценка проводилась в рамках клинических разборов с участием сотрудников НЦПЗ под руководством акад. РАН, проф. А. Б. Смулевича и д.м.н., проф. С.В. Иванова. Для оценки выраженности в клинической картине тревожно-депрессивных расстройств и эффективности лечения использовались специальные шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS [Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983]); шкала общего клинического впечатления (CGI [McGuay W., 1976]) для оценки тяжести заболевания (CGI-S «тяжесть»)

и улучшения (CGI-I «улучшение»). Для оценки эффективности психофармакотерапии психометрические данные были обработаны статистически на базе Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Выбор препаратов для обеспечения терапии больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами, подбор оптимальных доз и длительность курсов терапии определялись индивидуально в зависимости от синдромальной структуры и в соответствии с динамикой соматического и психического статуса пациентов, а также с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий в условиях полихимиотерапии противоопухолевыми препаратами. Выборка включала больных на всех стадиях РМЖ (I–IV), с наибольшим накоплением больных IV стадии. В менопаузе находилось 69 больных, из них у 49 больных был гормонорезистентный тип опухоли, у 18 больных - гормоночувствительный тип опухоли. В менопаузе находилось 15 пациентов, из них гормонорезистентный тип опухоли отмечался у 12 больных, гормоночувствительный тип – у 3 больных. Наиболее популярные схемы химиотерапии включали в себя такие комбинации, как FAC/CAF (5-Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан в прямой и обратной последовательности, с различными дозировками и схемой введения), CA (Доксорубин - Циклофосфамид), CMVF (Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, 5-Фторурацил), а также различные комбинации таксанов (Доцетаксел, Паклитаксел) и препаратов платины (Цисплатин, Карбоплатин) с Доксорубицином, Гемцитабином, Трастузумабом и другими средствами химиотерапии.

Возможные нежелательные перекрестные фармакологические эффекты оценивались по степени взаимодействия конкретных препаратов с системой ферментов цитохрома P 450. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель лечения (непосредственный эффект) и через 12 недель (отдаленный эффект). При досрочной отмене препаратов по каким-либо причинам (необходимое в операции, тяжелое соматическое состояние, участие пациентов в исследовании противоопухолевых средств по протоколу, самостоятельная отмена пациентом) отмечалось возобновление депрессивной и тревожной симптоматики в среднем через 2–5 дней после отмены. В случае прекращения терапии антидепрессантами спустя несколько месяцев (от 6 до 12 мес.) не

формировался синдром отмены препарата. Переносимость фармакотерапии была хорошей. Первые признаки клинического улучшения наступали на 10-й-14-й день терапии и достигали максимального уровня к 6-й-12-й неделе лечения. В настоящем исследовании не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, используемыми для химиотерапии РМЖ.

В группе пациентов с впервые диагностированным РМЖ (6,8±1,2 мес. с момента диагностики) тревожно-депрессивные расстройства, по данным клинического обследования и психометрических шкал, были зарегистрированы у 17 из 30 больных (56,6%). Средние баллы по госпитальной шкале HADS для этих больных составили 18 - 20 баллов по шкале тревоги (18,2±1,22) и 16–20 баллов по шкале депрессии (17,93±1,38), что соответствует «выраженным нарушениям» (таблица). По шкале клинического впечатления «CGI-S» средний суммарный балл составил 4,6, что соответствует смещению показателя степени нарушений к значению «острые нарушения».

В катamnестической группе больных с длительностью заболевания РМЖ 3-17 лет хроническая ипохондрическая дистимия, требующая медикаментозного воздействия, была зарегистрирована у 23 больных. У 9 больных была зарегистрирована циклотимическая эндоформная депрессия на фоне прогрессирования болезни после длительной (от 1 года до 7 лет) ремиссии РМЖ. Общее количество больных, нуждающихся в психотерапии, в этой группе составило 32 чел. (61,5 %). Средние баллы по шкале HADS для этих больных составили 14–16 по шкале тревоги (15,3±0,76) и 16-18 по шкале депрессии (17±0,79) (таблица). Общий суммарный балл по шкале CGI-S составил 4,4, что соответствует среднему значению между

«явными нарушениями» и «острыми нарушениями». Общее количество больных обеих групп, нуждающихся в коррекции антидепрессантами, составило 49 чел. из 82 обследованных (59,7%).

Выбор препаратов осуществлялся в зависимости от преобладания в клинической картине той или иной симптоматики: в случае преобладания тревожной симптоматики назначались средства с противотревожным и/или седативным эффектом, такие как пароксетин (10 - 40 мг/сут), миртазапин (15 - 45 мг/сут), amitриптилин (50 - 100 мг/сут). В случае преобладания тоскливого аффекта с признаками апатии назначались препараты с психостимулирующим (группы СИОЗС) и/или «двойным» действием (ИОЗСиН): сертралин (до 100 мг/сут), венлафаксин (до 150 мг/сут), дулоксетин (до 120 мг/сут). С целью купирования тревожных и инсомнических расстройств у пациентов дополнительно к терапии антидепрессантами назначались анксиолитические препараты (диазепам, алпразолам, клоназепам), либо гипнотики (зопиклон, золпидема тартат).

В группе больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами наблюдался хороший ответ на терапию с применением антидепрессантов через 7-10 дней у большинства больных (15), 88% респондеров с редукцией стартовых баллов по клинической шкале HADS более 50% (7,86±0,81 по шкале тревоги и 7,2±1,06 по шкале депрессии, что соответствует субклиническому уровню), по шкале CGI 85% (таблица). Средний суммарный балл по шкале CGI-I (для оценки улучшения) на последнем визите составил 1,5, что является средним значением между оценками 1 - «очень выраженное улучшение» и 2 - «выраженное улучшение». Полная редукция тревожно-депрессивных расстройств отмечалась у 2 пациентов с начальными стадиями рака молочной железы (I-II). В большинстве случаев (75%) ощути-

мый терапевтический эффект развивался уже при назначении невысоких стартовых дозировок, не достигающих рекомендуемых по протоколу лечения. В ряду признаков улучшения пациенты отмечали к 6-й неделе лечения значительное снижение тревожной симптоматики, нормализацию сна, аппетита, снижение подавленности, восстановление аффективного фона. Стабилизация клинического эффекта наблюдалась к 12-й неделе психофармакотерапии. У 86% пациентов сохранялись не достигающие клинического уровня фоновые проявления тревоги в силу особенностей диагноза и прогноза основного заболевания при последующем динамическом наблюдении. С целью закрепления достигнутой ремиссии и дальнейшего улучшения состояния больным проводилась поддерживающая терапия с частичным снижением дозировок, либо отменой психотропных средств на протяжении 6-12 месяцев в зависимости от исходной степени тяжести и динамики тревожно-депрессивной симптоматики.

В катamnестической группе больных РМЖ с хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией установлена высокая эффективность проводимой специализированной фармакотерапии. Доля пациентов с редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно-фобические, астенические, соматоформные, аффективные расстройства, посткастрационная вегетативная симптоматика) более 50% по шкале HADS составила 93,7 % (30 чел., 8,5±1,61 по шкале тревоги и 6,77±1,08 по шкале депрессии), значительным клиническим улучшением по шкале CGI-I 90,6 % (29 чел, средний суммарный балл равен 2). Значимый эффект терапии был связан с комбинированным применением фармакопрепаратов психотропного действия - бензодиазепинов и антидепрессантов группы СИОЗС, ИОЗСиН, три- и тетрациклических антидепрессантов. Клиническое улучшение наступало на 10-й-14-й день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики. В 46 % (n=15) в клинической картине преобладали тревожно-фобические и соматоформные расстройства. Для купирования расстройств использовались следующие психотропные препараты: алпразолам/лоразепам (0,5-1 мг/сут) + пароксетин 20-40 мг/сут, amitриптилин 50-75, флувоксамин 50-100, миртазапин 15-45, сертралин до 100,

Динамика выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS до и после лечения у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией

Расстройство	Субшкала HADS	Средний балл по шкале HADS до и после психофармакотерапии	
		до	после
Тревожно – депрессивная реакция	тревоги	18,2±1,22	7,86±0,81
	депрессии	17,93 ±1,38	7,2±1,06
Хроническая ипохондрическая дистимия, циклотимическая эндоформная депрессия	тревоги	15,3±0,76	8,5±1,61
	депрессии	17±0,79	6,77±1,08

венлафаксин до 150 мг/сут). В 53 % случаев (n=17) преобладали аффективные и астенические нарушения. С целью их коррекции применялась эффективная терапия с использованием антидепрессантов группы ИОЗСиН: венлафаксин 75 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут. Для купирования сопутствующих инсомнических расстройств в обеих группах больных применялись препараты бензодиазепинового ряда (клоназепам, феназепам), либо гипнотики (золпидема тартрат, зопиклон). У 71 % (n=23) больных на фоне тревожно-депрессивного состояния усиливались соматовегетативные посткастрационные (климактерические) явления, связанные с применением антиэстрогенной гормонотерапии. Состояния гипозестрогении, выражающиеся в вегетативной дисфункции (приливы жара, повышение артериального давления, приступы сердцебиения, головокружение, потливость) полностью, либо значительно, купировались на фоне приема сочетанной терапии антидепрессантами группы СИОЗС и противотревожных средств.

В большинстве случаев клиническое улучшение наступало на 10-й-14-й день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики до субсиндромального уровня. Нормализовался аффективный фон, отмечалось улучшение сна и аппетита, дезактуализировались страхи, связанные с онкологическим заболеванием и быстрым неблагоприятным исходом. При этом сохранялись явления симптоматической и реактивной лабильности (экзацербация психопатологических расстройств под влиянием соматогенных и психогенных факторов). В этих случаях рекомендовалось длительное применение минимальных доз используемых психотропных средств.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность терапии с применением антидепрессантов у больных РМЖ с тревожно-депрессивными расстройствами. Показана высокая эффективность терапии антидепрессантами в комбинации с препаратами бензодиазепинового ряда и гипнотиками (15 больных, 88% респондеров с редукцией стартовых баллов тревоги и депрессии по HADS более 50%, по шкале CGI 85%), в группе с хронической ипохондрической дистимией и циклотимической эндоформной депрессией (доля пациентов с полной редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно-фобические, астенические, соматове-

гетативные, аффективные расстройства) – составила 93,7 % (30 больных), по шкале CGI-I-90,6 % (29 больных)). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами астенического и соматовегетативного спектра целесообразно назначение современных селективных серотонин- и норадренергических антидепрессантов, обладающих хорошей переносимостью и безопасностью. Препараты и их дозы подбирались индивидуально с учетом переносимости и лекарственных взаимодействий, по принципу «соотношение пользы превосходит возможный риск для больного». Результаты исследования могут способствовать оптимизации специализированной помощи онкологическим пациентам на лечебно-диагностическом этапе в условиях онкологического стационара и в амбулаторных условиях при проведении дальнейших этапов терапии. Пациенты с РМЖ психологически уязвимы по многим причинам, включая стресс вследствие диагностики онкологического заболевания, проведения изнурительного лечения и сопутствующей хронической боли. Дальнейшее развитие тревожно-депрессивных расстройств без проведения специализированной терапии может поставить под угрозу соблюдение режима лечения и отрицательно влияет на прогноз и выживаемость пациентов.

Литература

1. Володин Б.Ю. Психосоматические взаимоотношения у онкологических больных / Б.Ю. Володин // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 3. – С. 51-54.
2. Володин Б.Ю. Psychosomatic relationships in cancer patients. / B. Yu. Volodin // Palliative medicine and rehabilitation. – 2007. – № 3. – pp. 51-54.
3. Галиуллина С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы: автореф. дис. канд. мед. наук / С.Д. Галиуллина. – Уфа, 2000. – 23 с.
4. Galiullina S.D. Neuropsychiatric disorders in patients with breast cancer: Abstract dis. cand. med. sciences / S.D. Galiullina – Ufa, 2000. – 23 p.
5. Злокачественные новообразования в Якутии. Заболеваемость и смертность / Под ред. П.М. Иванова, Л.Н. Афанасьевой, С.А. Мыревой. – Якутск, 2018. – 180 с.
6. Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality) / under P.M. Ivanov, L.N. Afanasieva, S.A. Myreeva ed. – Yakutsk, 2018. – 180 p.
7. Самушия М.А. Нозогении (психогенные реакции) при раке молочной железы, / М.А. Самушия, И.В. Зубова // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 1. – С. 24-29.
8. Samushia M. A. Nosogeny (psychogenic reactions) in breast cancer / M.A. Samushia, I.V. Zubova // Mental disorders in general medicine. – 2009. – № 1. – P. 24-29.
9. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.
10. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / under A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. – M., 2017. – 250 p.
11. Шушпанова О.В. Психические нарушения у больных раком молочной железы: дифференцированный подход к изучению нозогений / О.В. Шушпанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117(8). – С.18–26. doi: 10.17116/jnevro20171178118-26.
12. Shushpanova O.V. Mental disorders in patients with breast cancer: a differentiated approach to the study of nosogeny / O.V. Shushpanova, S.S. Korsakov // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2017. – V.117 (8). – pp. 18–26. doi: 10.17116/jnevro20171178118-26.
13. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients / S. Sanjida, M. Janda, D. Kissane [et al.] // Psychooncology. – 2016. – V. 25(9). – pp. 1002-1016. doi: 10.1002/pon.4048.
14. Attentional bias and metacognitions in cancer survivors with high fear of cancer recurrence. / P. Butow, S. Kelly, B. Thewes [et al.] // Psychooncology. – 2015. – V. 24(4). – pp. 416-423. doi: 10.1002/pon.3659.
15. Duloxetine and escitalopram for hot flushes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. N. Biglia, V. E Bounous, T. Susini [et al.] // Eur. J. Cancer Care (Engl). – 2018. – 27(1). doi: 10.1111/ecc.12484.
16. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy / J. A Roscoe., G. R Morrow., J. T. Hickok [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2005. – V. 89(3). – pp. 243-249. doi: 10.1007/s10549-004-2175-1.
17. Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care: a review / L. Grassi, R. Caruso, K. Hammelef [et al.] // Int. Rev. Psychiatry. – 2014. – V. 26(1). – pp. 44–62. doi: 10.3109/09540261.2013.84254.
18. Ersoy M.A. An Open-Label Long-Term Naturalistic Study of Mirtazapine Treatment for Depression in Cancer Patients / M. A. Ersoy, A. M. Noyan, H. Elbi // Clin Drug Investig. – 2008. – V. 28(2). – pp. 113–20. doi: 10.2165/00044011-200828020-00005.
19. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology / D. S. Baldwin, I. M. Anderson, D. J. Nutt [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2014. – V. 28(5). – pp. 403–439. doi: 10.1177/0269881114525674.
20. Frampton J. E. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder / J.E. Frampton, G.L. Plosker // CNS Drugs. – 2007. – V. 21. – pp. 581-609. doi:10.2165/00023210-200721070-00004.
21. Interactions between antidepressants, sleep aids and selected breast cancer therapy / J. J. Wedret, T.G. Tum, D. Paul [et al.] // Ment Illn. – 2019. – V. 11(1). – pp. 8115. doi: 10.4081/mi.2019.8115.
22. Irrarrazaval O.M.E. Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer. / O.M.E. Irrarrazaval // Rev. Med. Chil. – 2011. – V. 139(1). – pp. 89-99. doi: / S0034-98872011000100013.
23. Kalso E. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. / E. Kalso, T. Tasmuth, P.J. Neuvonen // Pain. 1996; 64(2): 293-302. doi:10.1016/0304-3959(95)00138-7.

18. Liebowitz M.R. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder / M.R. Liebowitz, A.J. Gelenberg, D. Munjack // *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:190-198. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.190.
19. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials / A.F. Carvalho, T. Hyphantis, P.M. Sales [et al.] // *Cancer Treat Rev*. – 2014. – V. 40(3). – pp. 349-355. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009/
20. Metabolic Drug Interactions Between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Hypericum Extract / F. Caraci, R. Crupi, F. Drago [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2011. – V. 12(6). – pp. 570-577. doi:10.2174/138920011795713706
21. Navari R.M. Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy / R.M. Navari, M.C. Brenner, M.N. Wilson // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – V.112(1). – pp. 197–201. doi: 10.1007/s10549-007-9841-z.
22. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases / G. Schillani, M.A. Capozzo, D. Era [et al.] // *Tumori*. – 2011. – V. 97(3). – pp. 358–361. doi: 10.1700/912.10034.
23. Pezzella G. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline / G. Pezzella, R. Moslinger-Gehmayr, A. Contu A. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2001. – V. 70(1). – pp.1-10. doi: 10.1023/a:1012518831494.
24. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. / G.G. Kimmick, J. Lovato, R. McQuellon [et al.] // *Breast J.* – 2006. – V.12(2). – pp. 114-122. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00218.x
25. Rustad J.K. Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations / J.K. Rustad, D. David, M.B. Currier // *Pall Supp Care*. – 2012. – V. 10(3). – pp. 213–223. doi: 10.1017/S1478951511000897.
26. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. / I. Wiśniewska, B. Jochymek, M. Lenart-Lipińska [et al.] // *Breast Cancer*. – 2016. – V. 23. – pp. 178–182. doi: 10.1007/s12282-015-0655-2.
27. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. / L. Grassi, M.G. Nanni, G. Rodin [et al.] // *Ann Oncol*. – 2018. – V. 29(1). – pp. 101-111. doi: 10.1093/annonc/mdx526.
28. Torta R. Duloxetine for the treatment of mood disorder in cancer patients: a 12-week case-control clinical trial / R. Torta, P. Leombruni, R. Borio R., Castelli L. // *Hum. Psychopharmacol*. – 2011. – V. 26. – pp. 291-299. doi: 10.1002/hup.1202.
29. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Ramaswami, M. D. Villarreal, D. M. Pitta [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – V. 152(2). – pp. 231-237. doi: 10.1007/s10549-015-3465-5.

Д.А. Бондаренко, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова,
В.А. Доровских, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕ- ТРОВ БИОХИМИЧЕСКОГО И АНТИОКСИ- ДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ПОЛИХИМИО- ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.09

УДК 618.11-006.04-089.163:615.272.03

Проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование по изучению параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников. Установлено, что введение пациентам химиопрепаратов способствует статистически значимому увеличению в крови аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида. Анализ влияния химиопрепаратов на активность компонентов антиоксидантной системы также показал снижение содержания церулоплазмينا и витамина Е в крови. Таким образом, включение антиоксидантов в схему лечения больных раком яичников следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: рак яичников, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, пациенты.

A controlled open randomized study of the parameters of biochemical and antioxidant status in ovarian cancer patients was conducted. It was established that the administration of chemotherapeutic drugs contributes to a reliable increase of plasma levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid hydroperoxides, diene conjugates, malondialdehyde. Analysis of the influence of chemotherapy on the activity of antioxidant system components also showed a decrease in the content of ceruloplasmin and vitamin E. Thus, the inclusion of antioxidants in the treatment scheme of ovarian cancer patients should be considered pathogenetically justified, clinically reasonable and promising.

Keywords: ovarian cancer, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid peroxidation, antioxidant system, patients.

БОНДАРЕНКО Дмитрий Анатольевич – зам. гл. врача по лечебной работе КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края (г. Комсомольск-на-Амуре); аспирант Амурской ГМА МЗ России, <https://orcid.org/0000-0002-0853-7887>; **СМИРНОВ Дмитрий Владимирович** – к.м.н., гл. врач КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края, <https://orcid.org/0000-0001-5302-897X>; Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск; **СИМОНОВА Наталья Владимировна** – д.б.н., проф., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>; simonova.agma@yandex.ru, **ДОРОВСКИХ Владимир Анатольевич** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-5418-2466>, **АНОХИНА Раиса Афанасьевна** – к.м.н., ст. преподаватель, **ШТАРБЕРГ Михаил Анатольевич** – к.м.н., ст. лаборант, <https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>.

Актуальной проблемой современной онкогинекологии является увеличение частоты встречаемости злокачественных опухолей яичников, основную массу которых составляют процессы III-IV стадии [2, 10]. Рак яичников является наиболее чувствительной к лечебному действию цитостатических препаратов опухолью, однако возможности специфической терапии ограничены в связи с токсическими осложнениями и выраженными нару-

шениями метаболических функций на уровне целостного организма, которые во многом зависят от активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 15]. Действие перекисных продуктов в этих условиях проявляется в увеличении ионной проницаемости мембран, разобщении окислительного фосфорилирования, нарушении структуры и функции митохондрий, рибосом, снижении активности мембраносвязанных ферментов [9]. Кроме