

Антигипоксанта и антиоксиданта «Гипоксен» — средство улучшения прогноза язвенного колита

А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина

СПбМАПО (кафедра гастроэнтерологии и диетологии), Санкт-Петербург

Воспалительные заболевания кишечника представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Хотя по уровню заболеваемости воспалительные заболевания кишечника значительно уступают другим заболеваниям органов пищеварения, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они во всем мире занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к воспалительным заболеваниям кишечника обусловлен, прежде всего, тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, патогенез исследован недостаточно, а результативность лечебно-профилактических усилий пока далеко не во всех клинических случаях может обеспечить качественный контроль над течением заболевания у пациентов.

Язвенный колит — хроническое заболевание воспалительной природы с язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки прямой и ободочной кишок, характеризуется прогрессирующим течением и осложнениями (сужение, перфорация, кровотечения, сепсис и др.).

Клиническая практика свидетельствует, что основные проблемы, связанные с трудностью подбора индивидуализованного лечения и получения максимального положительного эффекта при стандартном объеме и содержании терапии у больных язвенным колитом зависят от формирования у пациентов определенного типа течения заболевания (Белусова Е.А., 2002). Наша лечебно-диагностическая деятельность позволила установить, что в зависимости от характера течения заболевания всех больных язвенным колитом можно разделить на две категории: с благоприятным и неблагоприятным течением (рис. 1).

Благоприятное течение язвенного колита, по нашим данным, характеризуется следующими чертами:

- редкие рецидивы заболевания (не более 1 раза в 3–5 лет);
- сегментарная (проксимальная) локализация процесса;
- отсутствие осложнений и тяжелых клинических проявлений;
- отсутствие внекишечных и системных поражений;

– хорошие результаты лечебно-профилактических мероприятий.

Основные черты неблагоприятного течения язвенного колита:

- fulminантный вариант при остром течении язвенного колита;
- часто рецидивирующее течение язвенного колита (более 1 раза в 3–5 лет);
- непрерывно рецидивирующее течение язвенного колита;
- большая протяженность воспалительного процесса в толстой кишке (тотальный, субтотальный колит, илеоколит);
- тяжелое (в т.ч. осложненное) течение язвенного колита;
- наличие внекишечных поражений.

Результаты исследований, представленные в предыдущих наших публикациях (Барановский А.Ю., Пак С.Ф., 2005; и др.), впервые показали, что гипоксия, как и нарушения протекания свободнорадикальных процессов в слизистой оболочке толстой кишки у больных язвенным колитом, являются важным, а в определенной степени и решающим фактором формирования неблагоприятных вариантов течения заболевания. В значительной степени это касается больных с внекишечными проявлениями язвенного колита, а также наблюдается при осложненном, часто- и непрерывно рецидивирующем течении заболевания. Так, нам удалось установить, что содержание гидроперекисей липидов, а также малонового диальдегида как показателей степени выраженности соответственно гипоксии и тканевых антиоксидантных расстройств, в колонобиоптатах больных язвенным колитом наиболее высоко (рис. 2 и 3) у больных с внекишечными проявлениями язвенного колита, при осложненном и непрерывно рецидивирующем течении заболевания. Тканевая концентрация гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в колонобиоптатах в этой группе больных превышала на 15–32% аналогичные показатели у больных с благоприятным течением язвенного колита, что сопровождалось низкой эффективностью стандартной терапии.

Исследования показали (рис. 5 и 6), что при благоприятном течении язвенного колита, т.е. у больных с редкими рецидивами заболевания содержание в ткани слизистой оболочки толстой кишки гидроперекисей липидов и малонового диальдегида под влиянием стандартной терапии быстро снижается. Уже к концу первой недели лечения рассматриваемый показатель достигает практически тех минимальных значений, которые характерны для больных в ремиссии заболевания. Представленная количественная динамика содержания малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в слизистой оболочке толстой кишки у больных язвенным колитом при использовании стандартных схем медикаментозного лечения демонстрирует длительное сохранение высокой степени гипоксии и нарушений антиоксидантных процессов у всех без исключения групп больных с неблагоприятным течением язвенного колита.

Полученные материалы, на наш взгляд, убедительно доказывают приоритетную роль механизмов ингибирования свободнорадикальных процессов и гипоксии слизистой оболочки



Рис. 1. Структура больных язвенным колитом

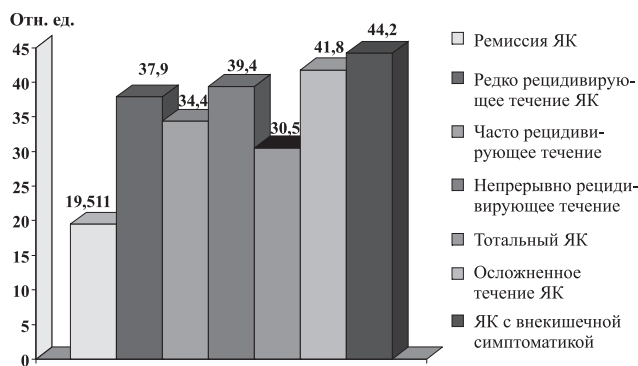


Рис. 2. Содержание гидроперекисей липидов в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите

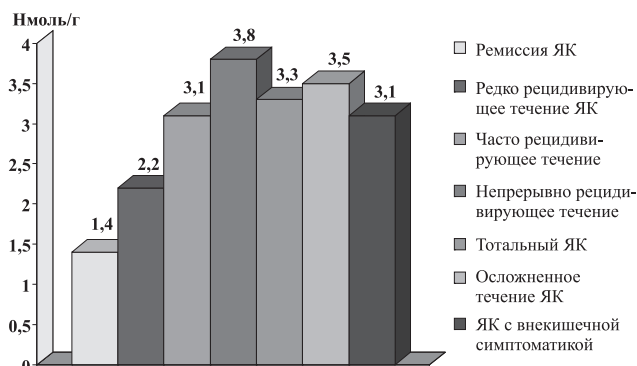


Рис. 3. Содержание малонового диальдегида в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите

толстой кишки в формировании неблагоприятных вариантов течения язвенного колита.

Для решения проблемы оптимизации и повышения качества лечения больных язвенным колитом было проведено исследование, во время которого был изучен характер клинического ответа больных с различными вариантами течения заболевания на стандартную терапию (группа контроля) и на комплексное лечение в составе стандартной терапии, усиленной гипоксеном (группа исследования). Стандартная терапия («Стандарт медицинской помощи...», 2005) включала препараты 5-аминосалициловой кислоты (чаще всего – месалазин), системные глюкокортикостероиды (как правило, преднизолон, реже – метилпреднизолон), несистемные глюкокортикостероиды (как правило, будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), средства метаболической терапии (искусственное питание, витаминно-минеральные комплексы и др.). Суточные и курсовые дозировки лекарственных препаратов подбирались строго индивидуально с учетом степени активности патологического процесса, локализации и распространенности эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки толстой кишки, формы течения заболевания, наличия или отсутствия осложнений и др.

Комплексное лечение больных группы исследования осуществлялось в аналогичные группы контроля сроки с использованием средств стандартной терапии, усиленной гипоксеном.

Гипоксен (полидигидроксибензилтиосульфат натрия) относится к фармакологической группе антигипоксантов и антиоксидантов. В основе выраженной антигипоксической эффективности гипоксена лежит его способность шунтировать 1-й и 2-й комплексы дыхательной цепи митохондрий, ингибированные вследствие гипоксии. Мощные антиоксидант-

ные свойства гипоксена заключены в гидроксильных группах полигидрохиноновой структуры препарата, способных одновременно или последовательно связать большое количество свободных радикалов.

Методика лечения гипоксеном в исследовании была следующей. На фоне базисной терапии препарат назначался больным по 500 мг (2 капсулы) 3 раза в день во время еды на протяжении первого месяца лечения рецидива болезни. По завершении отмеченного срока по аналогии с использованием стандартных лекарственных средств у каждого конкретного больного вместе с базисными лекарственными средствами проводилась step down терапия гипоксеном: на протяжении 1–2 месяцев суточную дозу препарата снижали до поддерживающей (750 мг/сут). Далее в период реабилитации до клинико-эндоскопической ремиссии больные получали гипоксен курсами по 10 дней каждого месяца, но не менее чем в течение полугода.

Об эффективности проводившегося лечения в обеих группах больных судили по характеру клинического ответа на проводимую терапию, что является общепринятым методом скринингового анализа в современной гастроэнтерологии (Адлер Г., 2001; Белоусова Е.А., 2002; Carter M.J. et al., 2004). Хороший ответ на лечение характеризовался, во-первых, быстрой динамикой «смягчения» или даже исчезновения колитического синдрома: исчезновение или уменьшение частоты поноса, отсутствие геморрагического отделяемого и слизи в стуле. Во-вторых, эффективная терапия в зависимости от тяжести течения язвенного колита достаточно быстро способствует улучшению общего состояния больного (исчезновение лихорадки вплоть до нормализации температуры тела, купирование синдрома интоксикации, тахикардии и др.). В-третьих, благодаря адекватной и действенной терапии происходят заметные про-

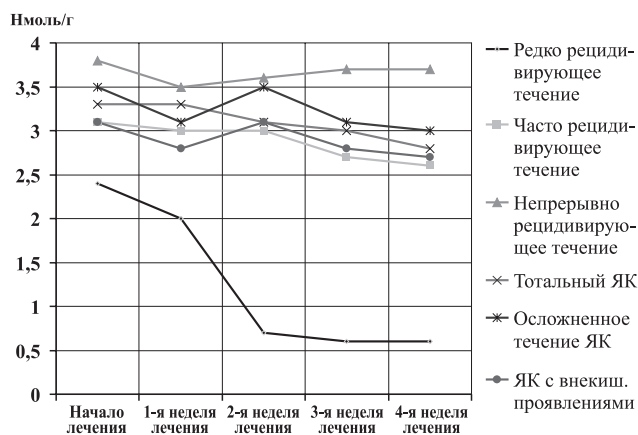


Рис. 4. Содержание малонового диальдегида в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите (стандартное лечение)

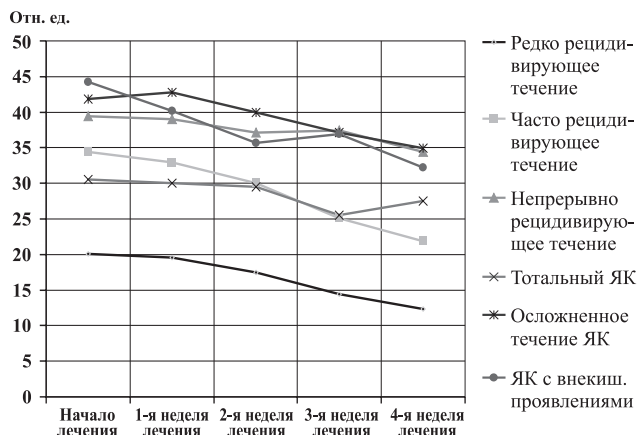


Рис. 5. Содержание гидроперекисей липидов в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите (стандартное лечение)

цессы восстановления нарушенного метаболизма, прежде всего, белково-энергетического и водно-электролитного. Наконец, еще один из наиболее значимых свидетелей хорошей реакции на терапию – это восстановление нарушенного в процессе болезни пищеварительного конвейера, в первую очередь, механизмов всасывания в тонкой кишке, а также нормализация кишечного микробиоценоза. В зависимости от индивидуальных особенностей течения язвенного колита временные критерии хорошего клинического ответа на проводимое лечение могут варьировать в пределах 2–4 недель. Результаты проведенного наблюдения представлены в таблице.

В исследование были включены 65 больных язвенным колитом группы исследования и 25 больных группы контроля. Оказалось, что хороший клинический ответ на проводимую терапию имел место у 63% больных в группе контроля и у 88% больных в группе исследования. Быстрая и заметная положительная динамика регрессии клинических проявлений язвенного колита наблюдалась у 41 больного из 65 пациентов в группе контроля и у 22 больных из 25 пациентов в группе исследования. На наш взгляд, очень важным результатом явилось положительное действие терапии, содержащей в своем составе гипоксен, у наиболее «проблемных» больных – с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, с внекишечными его проявлениями и с тотальным язвенным колитом. Именно в этих группах пациентов, как свидетельствуют материалы таблицы, при использовании общепринятой стандартной терапии особенно трудно добиться не только быстрой ремиссии язвенного колита, но получить стойкий клинический эффект фармакотерапии. Разумеется, малое количество больных в рассматриваемых группах пациентов не позволяет на данном этапе исследования сделать убедительные статистические выводы, но можно говорить, что прослеживается четко очерченная положительная тенденция эффективности терапии с использованием антигипоксанта и антиоксиданта гипоксена.

В исследовании обнаружен, на наш взгляд, еще один очень интересный факт. Он заключается в том, что у больных с благоприятным течением язвенного колита положительные результаты терапии с хорошим клиническим ответом на проводимую фармакотерапию получены у пациентов группы контроля, т.е. при использовании стандартных средств лечения. Усиление же гипоксеном комплекса лечебных мероприятий не улучшило результаты терапии. Разумеется, можно сделать вывод, что гипоксия слизистой оболочки толстой кишки, равно как и антиоксидантные нарушения, не являются столь значимыми патогенетическими факторами в генезе язвенного колита у этих больных и, как видим, не требуют какого-либо фармакологического усиления антиоксидантной и антигипоксической направленности. Действительно, гипоксия и оксидантный стресс в слизистой оболочке толстой кишки у больных с благоприятным течением язвенного колита не имеют столь высокого уровня (рис. 2 и 3) и, что является самым важ-

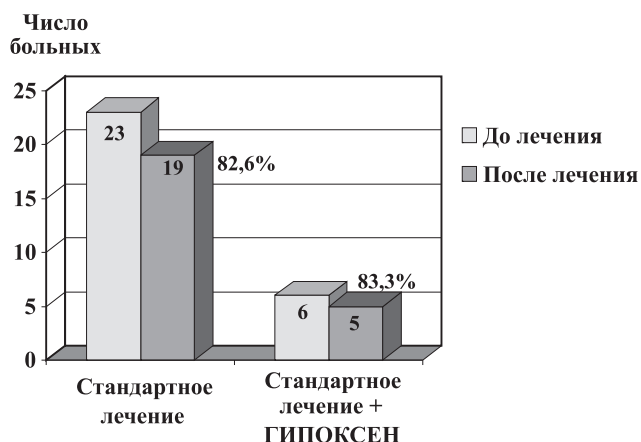


Рис. 6. Частота формирования благоприятного варианта течения язвенного колита при различных схемах лечения больных

ным, не сопровождаются тяжелым угнетением адаптационно-компенсаторных механизмов и механизмов саногенеза, требующих целенаправленной фармакотерапии. Обратные явления наблюдаются у больных с неблагоприятными клиническими формами течения язвенного колита. Именно больные этих групп нуждаются в проведении антигипоксанта и антиоксидантной терапии, суммационные действия которой заключены в лекарственном препарате «Гипоксен».

Чего же нам удалось добиться при использовании пролонгированной схемы лечения гипоксеном у больных язвенным колитом? Во-первых, как выше уже было представлено, применение гипоксена в составе средств базисной терапии обеспечило весьма высокие показатели хорошего клинического ответа у больных язвенным колитом, особенно в случаях неблагоприятного течения заболевания: 88% в группе исследования против 63% в группе контроля. Во-вторых, удалось заметить, что у больных язвенным колитом с благоприятным течением заболевания, хорошо отвечающих на стандартную фармакотерапию, даже длительное применение гипоксена существенно не влияет на проспективный риск рецидивов заболевания (см. табл.). В группе исследования он составил 16,7%, в группе контроля – 17,4%. В-третьих, пролонгированное лечение гипоксеном в сочетании с лекарственными препаратами стандартной терапии у больных с неблагоприятными вариантами течения язвенного колита более чем в два раза уменьшает риск сохранения неблагоприятного течения заболевания (рис. 6). Так, если в группе контроля у больных язвенным колитом после проведения комплексной стандартной терапии обострения на фоне продолжающегося противорецидивного лечения наблюдаются в 43,2% случаев рецидива заболевания в течение ближайших 3 лет, то у больных группы исследования этот показатель составил лишь 21,0%. В современной клинической га-

Таблица. Ответ на терапию при язвенном колите

Особенности течения язвенного колита	Хороший ответ на лечение		Отсутствие или слабый ответ на лечение	
	Стандартное лечение	Стандартное лечение + ГИПОКСЕН	Стандартное лечение	Стандартное лечение + ГИПОКСЕН
Редко рецидивирующее течение	19 (82,6%)	5 (83,3%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)
Часто рецидивирующее течение	6 (60%)	6 (85,7%)	4 (40%)	1 (14,7%)
Непрерывно рецидивирующее течение	2 (20%)	2 (100%)	8 (80%)	–
Тотальный язвенный колит	5 (55,5%)	4 (100%)	4 (44,5%)	–
Осложненное течение	6 (66,6%)	3 (75%)	3 (33,4%)	1 (25%)
ЯК с внекишечными проявлениями	3 (75%)	2 (100%)	1 (25%)	–

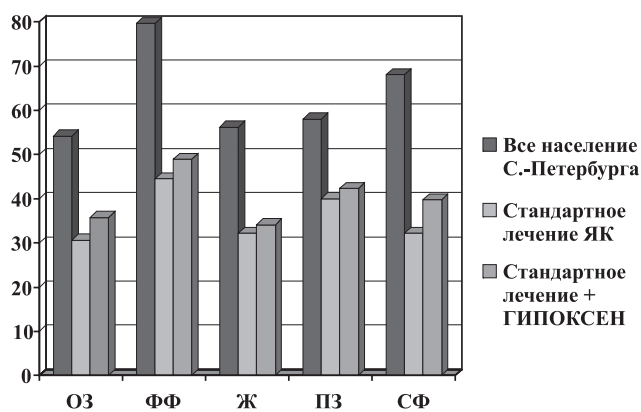


Рис. 7. Некоторые показатели качества жизни больных язвенным колитом при различных схемах лечения

строэнтерологии это может рассматриваться как большое достижение фармакотерапии язвенного колита (Podolsky D.K., 2002; Arts J. et al., 2004 и др.).

Язвенный колит относится к хроническим, рецидивирующим, нередко инвалидизирующим воспалительным заболеваниям кишечника, поэтому в качестве одной из важнейших задач лечения больных рассматривается обеспечение их максимально возможным качеством жизни (Першко А.М. и др., 2003; Bar-Meir S. et al., 2003; Ghosh S., et al., 2004). Нами проведено изучение основных из наиболее значимых показателей качества жизни больных язвенным колитом (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002): общее здоровье (ОЗ), физическое функционирование (ФФ), жизнеспособность (Ж), психическое здоровье (ПЗ), социальное функционирование (СФ). Использован опросник MOS SF-36, являющийся наиболее распространенным общим опросником изучения качества жизни, широко применяющимся как в популяционных, так и в специальных исследованиях качества жизни в гастроэнтерологии (Ware J.E., Sherbourne C.D., 1992). Результаты исследования представлены на рис 7.

Оказалось, что применение гипоксена в комплексе стандартной терапии обострения язвенного колита и в качестве усиления базисной пролонгированной реабилитационной и противорецидивной фармакотерапии обеспечило улучшение качества жизни больных группы исследования в сравнении с группой контроля по всем изученным параметрам. Особенно заметно повышение показателей общего здоровья, физического и социального функционирования по отношению к аналогичным критериям у страдающих язвенным колитом больных, находившихся только на стандартной терапии.

Таким образом, проведенное нами исследование, посвященное поиску наиболее целесообразных путей фармакологической коррекции гипоксии и антиоксидантных расстройств у больных язвенным колитом, убедительно показало следующее:

1. Явления гипоксии и несостоятельность системы перекисного окисления липидов в слизистой оболочке толстой кишки существенно блокируют терапевтические эффекты стандартной фармакотерапии у больных язвенным колитом.
2. Больные с неблагоприятным течением язвенного колита требуют проведения антиоксидантной и антигипоксантной терапии. Препаратом выбора следует считать гипоксен.

3. Гипоксен следует назначать больным с часто и непрерывно рецидивирующим течением язвенного колита, при тотальной и осложненной форме заболевания, пациентам с язвенным колитом с внекишечными проявлениями в качестве дополнения к основной (стандартной) фармакотерапии.

4. Показанием к лечению гипоксеном во время рецидива любой клинической формы (в том числе благоприятного течения) язвенного колита являются случаи с неудовлетворительным терапевтическим ответом на стандартное лечение, с гормонорезистентностью и гормонозависимостью.

5. В клинических случаях язвенного колита с неясным прогнозом заболевания стандартную терапию следует усилить назначением гипоксена.

Рекомендуется следующая схема назначения гипоксена больным язвенным колитом:

- в период рецидива заболевания на фоне базисной терапии гипоксен больным назначается по 500 мг (2 капсулы) 3 раза в день во время еды на протяжении не менее месяца лечения;
- в дальнейшем, при благоприятной динамике регрессии клинических проявлений заболевания, одновременно со снижением суточной дозы базисных лекарственных средств проводится step down терапия гипоксеном: на протяжении 1–2 месяцев суточную дозу препарата снижают до поддерживающей (750 мг/сут);
- в период реабилитации гипоксен больные получают курсами по 10 дней каждого месяца (до наступления стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, но не менее чем в течение полугода).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 500 с.
2. Барановский А.Ю., Пак С.Ф. Язвенный колит // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. – 2005. – Т. 2, № 5. – С. 3–30.
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
5. Першко А.М., Самедов Б.Х., Рукшина О.А. Неспецифический язвенный колит: диагностика и лечение: Учебно-методическое пособие. – СПб., 2003. – 112 с.
6. Стандарт медицинской помощи больным с неспецифическим язвенным колитом: Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 октября 2005 г. № 619.
7. Arts J., D'Haens G., Zeegers M. et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis // Inflamm. Bowel Dis. – 2004. – Vol. 10. – P. 73–78.
8. Bar-Meir S., Fidder H.H., Faszczuk M. et al. Budesonid foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis // Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46. – P. 929–936.
9. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P.L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut. – 2004. – Vol. 53. – v1–v16.
10. Ghosh S., Van Heel D., Playford R.J. // Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 620–622.
11. Podolsky D.K. Inflammatory Bowel Disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347 – P. 417–429.