

В. А. Игнатъев
доктор медицинских наук

И. В. Петрова
кандидат медицинских наук

Л. Н. Цветкова

Санкт-Петербургский государственный университет

Опыт применения Гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения

Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к 2020 г. станет пятой по значимости причиной потери лет жизни в связи с преждевременной смертностью и жизнью в состоянии нетрудоспособности [1, 2]. Среди всех болезней органов дыхания в Санкт-Петербурге в 2008 г. доля инвалидов с диагнозом ХОБЛ составила 23,17 % случаев, из них в трудоспособном возрасте — 30,9 %. Одной из основных причин, обуславливающих социальную недостаточность при ХОБЛ, является стойкое нарушение дыхательной функции разной степени. Единственным средством лечения хронической дыхательной недостаточности, улучшающим выживаемость больных ХОБЛ, до сих пор остается оксигенотерапия (O_2 -терапия) [2–4]. Однако ее эффективность была доказана только у больных с выраженной гипоксемией, в то время как у 61 % больных трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами по ХОБЛ, определяется дыхательная недостаточность (ДН) I–II степени, характеризующаяся умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт. ст.) [2, 4]. Низкий compliance к оксигенотерапии и ограничение ее доступности обуславливают неудобство и большой вес систем доставки кислорода, их дороговизна, потребность в автономных кислородных концентраторах при использовании в домашних условиях, необходимость коррекции скорости потока в зависимости от вида активности. Фактическое использование O_2 -терапии на дому составляет 5 % от всех нуждающихся пациентов в России, в разных странах оно колеблется от 4 (в Нидерландах) до 26 % (в США). Например, во Франции, где 9 % больных ХОБЛ получают O_2 -терапию на дому, на ее долю приходится 25 %

прямых затрат, составляющих стоимость болезни [5]. Указанные причины стимулировали поиск фармакологических средств, альтернативных оксигенотерапии.

Согласно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), одними из перспективных фармакологических препаратов, рекомендуемых для лечения ХОБЛ, являются антиоксиданты [1]. Среди многочисленных средств, относящихся к этому классу препаратов, обращает на себя внимание отечественный препарат «Гипоксен» («Олифен»), производимый ЗАО «Корпорация Олифен» (Москва). По своей структуре он представляет собой синтетический полихинон. Присутствие тиосульфатной группы в препарате наделяет его заметными антиоксидантными свойствами, обеспечивающими нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов. Кроме того, Гипоксен, вследствие особенностей своего строения, обладает высокой электронно-объемной емкостью, обусловленной полимеризацией фенольных ядер в орто-положении, что позволяет ему оказывать выраженное антигипоксическое действие. Антигипоксический эффект, характерный для этого препарата, тесно связан с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в дыхательной цепи переноса электронов (шунтирует их транспорт). Благодаря этому, в митохондриях Гипоксен поддерживает высокий уровень тканевого дыхания и аэробных процессов, нивелируя негативные последствия гипоксии, а в постгипоксическом периоде способствует быстрому окислению накопленных восстановительных эквивалентов никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН₂) и, таким образом, оптимизирует работу мито-

хондрий и повышает эффективность тканевого дыхания [6, 7].

Препарат был синтезирован в 80-е гг. прошлого столетия. Однако только в последнее десятилетие Гипоксен приобрел практическое значение для медицины и стали появляться научные работы, посвященные его изучению. Так, совсем недавно были проведены анализ антиоксидантной активности Гипоксена по сравнению с Альфа-токоферол ацетатом, Аскорбиновой кислотой и Дурохиноном в модельной системе (люминол-пероксидаза– H_2O_2) и объективная сравнительная оценка их влияния на уровень реактивных форм кислорода в системе, содержащей полиморфно-ядерные лейкоциты здорового и больного животного. В результате исследования было показано, что концентрация антиоксидантов, необходимая для снижения интенсивности хемолуминесцентного ответа вдвое, располагается следующим образом: Альфа-токоферол ацетат > Дурохинон > Гипоксен > Аскорбиновая кислота. Таким образом, Гипоксен по своим антиоксидантным свойствам близок к такому мощному антиоксиданту, как аскорбиновая кислота [8].

Работы, посвященные изучению клинической эффективности Гипоксена, немногочисленны. В частности, было установлено, что введение препарата лицам, подвергшимся значительной физической нагрузке, заметно повышает эффективность аэробных процессов и существенно увеличивает у них анаэробную производительность, повышает способность противостоять резким изменениям кислотно-основного равновесия внутренних сред, накоплению больших количеств молочной кислоты в тканях и образованию большой кислородной задолженности [9, 10]. На основании этих же исследований был сделан вывод о том, что Гипоксен, являющийся антигипоксантом и антиоксидантом, значительно превосходит по своему действию активность таких препаратов антигипоксического действия, как Гутимин, Амтизон и Натрия персульфат.

Ряд работ был посвящен изучению роли Гипоксена в терапии инфаркта миокарда, стенокардии, сердечной недостаточности и в кардиохирургической практике. В частности, в результате исследования эффективности Гипоксена в терапии больных с инфарктом миокарда (ИМ) и со стенокардией было установлено, что применение его у больных с ИМ способствует уменьшению потребности организма в кислороде и, следовательно, к более экономному расхода-

нию ресурсов системы транспорта кислорода, в частности ее гемодинамического компонента. В результате этих наблюдений у больных со стенокардией был выявлен отчетливый антиангинальный эффект Гипоксена, который оказался наиболее значительным у больных со стабильной стенокардией [11]. В некоторых других исследованиях в группе больных с ИМ, получавших препарат, было выявлено достоверное уменьшение выраженности тканевой гипоксии и активности свободнорадикальных процессов [12, 13]. Кроме того, было отмечено, что применение препарата сопровождалось исчезновением фибрилляций желудочков как непосредственной причины летального исхода, что, по мнению авторов, объясняло существенное снижение уровня летальности в остром периоде ИМ среди пациентов, получавших Гипоксен. Наконец, анализ эффективности Гипоксена у больных при операциях коронарного шунтирования по поводу стенокардии напряжения II–III ФК и сердечной недостаточности II ФК по НУНА показал, что назначение препарата позволяет снизить выраженность системной воспалительной реакции организма при операциях с длительным искусственным кровообращением, улучшает клиническое течение периоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда [14].

Немногочисленны также работы, посвященные изучению эффективности Гипоксена у больных с легочными болезнями. В частности, было показано, что применение препарата в составе комплексной терапии (Гипоксен в сочетании с антибиотиком и противовирусным препаратом) у больных с пневмониями и септическими состояниями снижает эндотоксикоз, сокращает сроки выздоровления, нормализует интерфероновый статус и местные иммунные показатели [6, 15]. Положительный эффект от включения Гипоксена в терапию был также отмечен у больных с острыми бронхитами, бронхиальной астмой, саркоидозом [16]. Однако практически отсутствуют работы, посвященные изучению возможностей Гипоксена для повышения эффективности терапии и реабилитации ХОБЛ. Учитывая чрезвычайно важное медико-социальное значение этого заболевания, было проведено настоящее исследование.

Цель исследования – изучение влияния Гипоксена на показатели газообмена, выраженность одышки, толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы

В 6-месячное проспективное открытое исследование были включены 26 больных, наблюдавшихся в клинике пульмонологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в 2008–2009 г., с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой стадии, признанных инвалидами II–III группы по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет), с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) ≤ 60 % от должного (после теста с бронхолитиком), отношением $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤ 70 % от должных значений, приростом $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков менее 12 %, 55 мм рт. ст. $< PaO_2 < 79$ мм рт. ст. (в условиях стабильного течения ХОБЛ) и анамнезом курения ≥ 10 пачка/лет. По данным анамнеза, бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, эозинофильный лейкоцитоз, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, рак легкого, застойная сердечная недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии, а также нуждаемость в постоянной кислородотерапии на момент исследования служили критериями исключения. Во время исследования пациенты получали терапию в соответствии с GOLD и Национальным руководством по диагностике и лечению ХОБЛ: β_2 -агонисты, антихолинэргические препараты короткого и длительного действия, теофиллины и ингаляционные кортикостероиды в дозах, стабильно используемых в течение 6 нед до его начала.

Вводный период продолжительностью 1 мес, предшествующий назначению Гипоксена, использовали для подтверждения комплаенса больных к проводимой терапии и обследования пациентов. Полученные данные принимали за исходные. Период наблюдения продолжался 6 мес, в течение которых пациенты получали Гипоксен в таблетках по 250 мг в 3 приема во время еды. Последующий контроль состояния пациентов осуществляли через 2 мес. Во время каждого посещения проводили функциональное исследование внешнего дыхания (ФИВД), определяли толерантность к физической нагрузке (ФН), выраженность одышки. Во время вводного периода и через 6 мес лечения оценивали качество жизни и газовый состав крови.

ФИВД выполняли методом спирографии (установка «Диамант-РКС»). Анализировали показате-

тели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Пробу на обратимость бронхиальной обструкции проводили согласно рекомендациям GOLD, 2008 [1].

Толерантность к ФН оценивали по результатам 6-минутного шагового теста (6МШТ) и функциональной нагрузочной пробы. 6МШТ проводили в соответствии со стандартным протоколом [4, 17]. Перед началом и в конце теста регистрировали насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (Criticare systems, 504 plus) (SpO_2) и выраженность одышки в конце нагрузочного теста по шкале «010, категория–отношение Борга». Величину десатурации, связанную с ФН, рассчитывали как разницу между SpO_2 до и после 6МШТ и обозначали ΔSpO_2 . Ответ кардиореспираторной системы на субмаксимальную ФН определяли при выполнении стандартной функциональной нагрузочной пробы методом интегральной реографии тела на установке «Диамант-РКС». Больному из положения лежа на спине предлагали 10 раз сесть и лечь в произвольном темпе за 30 с. Мощность нагрузки составляла 100–120 Вт. Тип ответной реакции устанавливали по динамике показателей: ударный объем крови, коэффициент резерва, коэффициент дыхательных изменений, частота сердечных сокращений, коэффициент интегральной тоничности.

Газовый состав крови исследовали экспресс-методом на автоматических анализаторах. Забор крови осуществляли пункцией лучевой артерии гепаринизированным шприцем.

Одышку оценивали с помощью индекса исходной одышки (ИИО) (2-й визит) и индекса транзиторной одышки (ИТО), качество жизни (КЖ) — по «Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия» (РВСГ). Количество Сальбутамола, применяемого в режиме «по требованию» за сутки, пациенты отмечали в дневниках самоконтроля.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica for Windows, Release 7,0. Находили средние значения исследуемых показателей, среднее квадратическое отклонение и случайную ошибку репрезентативности (m) с последующей проверкой различий по t -критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке выраженности одышки по ИТО клинически значимыми считали различия ≥ 1 балла, общего КЖ по РВСГ ≥ 4 единиц [17].

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 26 больных со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ по классификации GOLD (II–III стадии), 20 мужчин и 6 женщин, средний возраст — $56,8 \pm 6,3$ года. Демографические характеристики и функциональные показатели больных с ХОБЛ представлены в таблице.

За весь период наблюдения в исследуемой группе больных улучшение газометрических показателей не достигало уровня статистической достоверности. PaO_2 увеличивалось с $74,8 \pm 4,8$ мм рт. ст. перед назначением Гипоксена до $78,4 \pm 4,6$ мм рт. ст. через 6 мес приема препарата ($p=0,055$). Однако у 8 (31 %) пациентов с тяжелой ХОБЛ с исходным $PaO_2 \leq 70$ мм рт. ст. через 2 мес лечения Гипоксеном отмечали рост показателя на $5,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Достигнутое улучшение сохранялось во все дни тестирования. Изменения SpO_2 на фоне приема Гипоксена отражали динамику PaO_2 , увеличиваясь от $93,6 \pm 1,2$ до $94,4 \pm 0,9$ % к концу исследования.

Анализ показателей ФИВД не выявил статистически значимого улучшения в результате 6-месячного лечения Гипоксеном. Прирост ОФВ₁ составил $28,5 \pm 5,3$ мл (от $1,33 \pm 0,41$ до $1,37 \pm 0,42$ л), $p > 0,05$. Динамика ФЖЕЛ была аналогичной, а разница к 6-му месяцу лечения достигала $0,12 \pm 0,04$ л, $p > 0,05$.

ИИО в исследуемой группе больных с ХОБЛ соответствовал $5,9 \pm 0,8$ балла. Статистически

и клинически достоверные изменения были выявлены при оценке выраженности одышки по ИТО. Через 2 мес лечения у больных с ХОБЛ выявляли тенденцию к улучшению по всем трем разделам ИТО и по общему количеству баллов. Общая оценка по ИТО к концу исследования составляла $1,05 \pm 0,22$ балла ($p=0,001$), то есть была клинически значимой (≥ 1), рис. 1. Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения по общей оценке ИТО через 6 мес наблюдения, достигало 46%. Использование Сальбутамола в режиме «по требованию» во время лечения Гипоксеном уменьшилось в среднем на 0,5 дозы на одного пациента в день по сравнению с началом терапии.

Лечение Гипоксеном улучшило толерантность к ФН больных с ХОБЛ. Через 2 мес приема при проведении 6МШТ они проходили расстояние на $25,5 \pm 9,4$ м ($p=0,17$), через 6 мес — на $63,4 \pm 19,5$ м (от $260,5 \pm 20,1$ до $324,0 \pm 22,4$ м, $p=0,001$) больше (рис. 2). Увеличение пройденной дистанции сопровождалось уменьшением выраженности одышки, определяемой по шкале Борга после выполнения нагрузки, от $4,8 \pm 1,1$ до $3,2 \pm 1,2$ балла ($p < 0,05$). Снижение выраженности десатурации, по данным пульсоксиметрии, в той или иной степени в конце 6МШТ отмечали у всех больных исследуемой группы ($p < 0,01$). Динамика ΔSpO_2 в конце 6МШТ за период наблюдения представлена на рис. 3.

Ответную реакцию кардиореспираторной системы на ФН при проведении стандартной функциональной нагрузочной пробы оценивали по

Демографические и функциональные характеристики больных исследуемых групп до лекарственной терапии

Показатели	Значения	Показатели	Значения
Число рандомизированных пациентов, <i>n</i>	26	ОФВ ₁ , % от должн.	$44,6 \pm 11,9$
Число пациентов, завершивших исследование, <i>n</i>	24	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$46,5 \pm 10,2$
Возраст, лет	$56,8 \pm 6,3$	PaO_2 , мм рт. ст.	$74,8 \pm 4,8$
Мужчины/женщины	20/6	SpO_2 , %	$93,6 \pm 1,2$
Курение, пачка/лет	$35,8 \pm 10,0$	6МШТ, м	$260,5 \pm 20,1$
Длительность заболевания, лет	$11,8 \pm 5,7$	ИИО, баллы	$5,9 \pm 0,8$
ОФВ ₁ , л	$1,35 \pm 0,24$		

Примечание. Средние значения показателей ($M \pm m$); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; PaO_2 — напряжение кислорода артериальной крови; SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии; 6МШТ — дистанция, пройденная во время 6-минутного шагового теста; ИИО — индекс исходной одышки

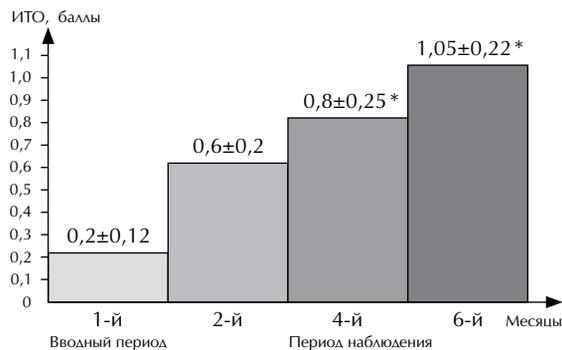
* $p < 0,05$

Рис. 1. Изменение выраженности одышки, определяемое по общей оценке индекса транзитной одышки (ИТО)

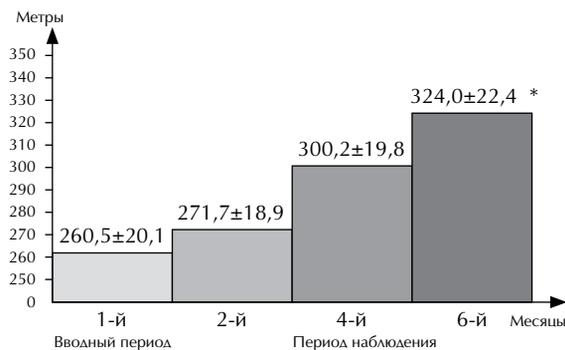
* $p < 0,05$

Рис. 2. Изменение дистанции, пройденной больными в 6-минутном шаговом тесте

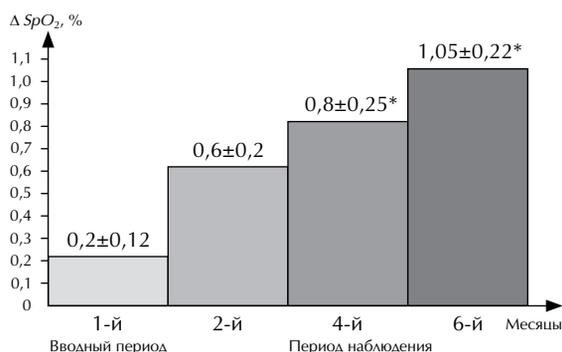
* $p < 0,05$

Рис. 3. Изменение средней величины снижения насыщенности артериальной крови кислородом (ΔSpO_2) по данным пульсоксиметрии, измеряемое в конце 6-минутного шагового теста на этапах наблюдения

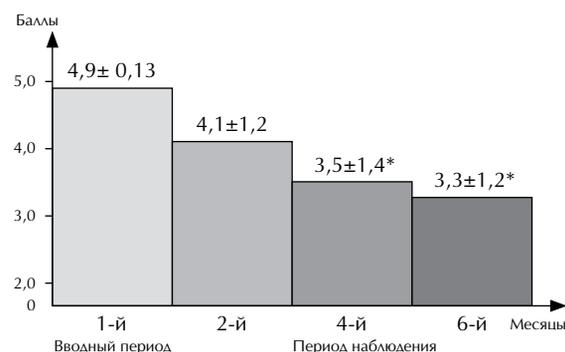
* $p < 0,05$

Рис. 4. Изменение одышки, оцениваемой по шкале Борга, в конце 6-минутного шагового теста

динамике показателей интегральной реографии тела. Нормальная реакция на ФН была у 15 % больных, неадекватная недостаточная — у 23 %, у 62 % — парадоксальная достаточная реакция. Период восстановления значительно превышал норму и составлял $10,8 \pm 4,1$ мин. К окончанию исследования количество больных с патологической реакцией на ФН уменьшилось: с парадоксальной достаточной реакцией — до 33,1 %, неадекватной недостаточной — до 11,5 %. Увеличилось количество пациентов с нормальной реакцией до 55,4 %. Период восстановления составил $6,2 \pm 1,3$ мин и был на $4,0 \pm 1,2$ мин короче исходного, $p < 0,05$. Таким образом, лечение Гипоксеном приводило к оптимизации кардиореспираторного ответа на ФН и укорачивало период восстановления (рис. 4).

Уменьшение одышки и лучшая переносимость физической нагрузки способствовали улучшению КЖ, связанного со здоровьем, у больных с ХОБЛ исследуемой группы.

Показатель общего КЖ по РВСГ, несмотря на то, что отличия ($2,9 \pm 1,1$) были статистически недостоверными ($p > 0,05$), уменьшался с $50,9 \pm 2,6$ во время вводного периода до $48 \pm 1,2$ — к концу наблюдения, что говорит об улучшении общего КЖ. Детальный анализ показал, что наибольшие изменения определяли по домену «активность». Через 6 мес лечения Гипоксеном величина разницы по сравнению с исходным значением приближалась к клинически значимой — $3,90 \pm 1,2$, $p = 0,001$. Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения общего КЖ, составляло 42 %.

Преждевременно выбыли из исследования двое больных с ХОБЛ по причине обострения заболевания, потребовавшего госпитализации и не связанного с приемом Гипоксена. Среди побочных реакций терапии Гипоксеном отмечался транзитный дискомфорт в эпигастральной области у 4 пациентов.

Выводы

Таким образом, в результате проводимого в течение 6 мес лечения Гипоксеном у больных с ХОБЛ с умеренной гипоксемией (60 мм рт. ст. < PaO_2 < 70 мм рт. ст.) зарегистрировано достоверное улучшение оксигенации артери-

альной крови, уменьшение одышки во время повседневной активности и улучшение КЖ, связанного со здоровьем, повышение толерантности к физической нагрузке, статистически значимое увеличение пройденной дистанции и оптимизация кардиореспираторного ответа.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения Гипоксена (Олифена) в практике лечения больных с ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения и включение его в реабилитационные программы. Перспективно использование Гипоксена в терапии других заболеваний органов дыхания, осложненных дыхательной недостаточностью.

Литература

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report Updated 2008. Last accessed: June 2008.*
2. *Хроническая обструктивная болезнь легких/Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2003.*
3. *Zielinski J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-years prospective study//Chest. 1998. Vol. 113. P. 65–70.*
4. *British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation//Thorax. 2001. Vol. 56. P. 827–834.*
5. *Чучалин А. Г., Белевский А. С., Черняк Б. А. и др. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового исследования «ИКАР-ХОБЛ»//Пульмонология. 2005. № 1. С. 93–102.*
6. *Смирнов В. С., Кузьмич М. К. Гипоксен. М., 2001.*
7. *Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (ч. II)//ФАРМиндекс-Практик. 2005. Вып. 7. С. 48–63.*
8. *Шаталин Ю. В., Наумов А. А., Поцелуева М. М. Сравнительная характеристика антиоксидантных свойств гипоксена и дурухинона методом хемоллюминесценции//Биофизика. 2008. Т. 53. Вып. 1. С. 100–106.*
9. *Волков Н. И., Савельев И. А. Кислородный запрос и энергетическая стоимость напряженной мышечной деятельности человека//Физиология человека. 2002. Т. 28. № 4. С. 80–93.*
10. *Смирнов В. С., Кузьмич М. К. Применение гипоксена в различных видах спорта как метаболического корректора гипоксических состояний для повышения работоспособности и восстановления организма. М.—СПб., 2002. С. 14.*
11. *Перепах Н. Б., Михайлова И. Е., Недошвин А. О. и др. Олифен в терапии ишемической болезни сердца — первые результаты и перспективы клинического применения//Международ. мед. обзоры. 1993. № 4. С. 328–333.*
12. *Андрианов В. П., Бойцов С. А., Смирнов А. В. и др. Применение антигипоксантов олифена и амтизола для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения IIБ стадии//Тер. арх. 1996. № 5. С. 74–78.*
13. *Семиголовский Н. Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда//Анестезиол. и реаниматол. 1988. № 2. С. 56–59.*
14. *Бабаев О. В. Клиническое применение препарата Гипоксен у пациентов при операциях хирургической реваскуляризации миокарда в условиях длительного искусственного кровообращения в отделении анестезиологии—реанимации для кардиохирургических больных: Отчет о НИР (заключ.) ЦКБ-2 им. Н. А. Семашко. ОАО «РЖД», 2006.*
15. *Карамуллин М. А., Язенок А. В., Бондарь О. А. Перспективы использования препарата Гипоксен в комплексе реабилитационных мероприятий в патологии отдаленного периода у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС//Матер. IV Рос. конф. «Гипоксия». М., 2005. С. 52.*
16. *Применение Гипоксена в общеклинической практике//Метод. рекомендации. М., 2006. С. 65.*
17. *Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD//Europ. Respir. J. 2002. Vol. 19. P. 398–404.*