*В.А.Игнатьев, Е.А.Киселева, О.Н.Титова, Л.Н.Цветкова, О.А.Суховская, Н.А.Шкляревич*

# Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОБЛ холинолитиком продленного действия

НИИ пульмонологии, кафедра пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

*V.A.Ignatiev, E.A.Kiseleva, O.N.Titova, L.N.Tsevtkova, N.A.Shklyarevich, O.A.Sukhovskaya*

# Eurespal influence on efficacy of COPD therapy by kholinolitic of the long-term operation during 6 months of treatment

**Summary**

In half-year open randomized in groups survey we studied efficacy of Fenspirid (Eurespal) in cooperation with Tyotropium (F+T) in COPD patients (2nd stage) in stable condition. During 6 month in group F+T ($n$ = 38) patients were taking fenspiride (Servier, France) 160 mg/day and tyotropium bromide 18 mkg once a day, in group T ($n$ = 29) — only tyotropium bromide 18 mkg once a day and in group of active control (AC, $n$ = 14) — bronchus-widing remedies of short-term operation ($\beta_2$-agonists of short-term operation, iprothropium bromide or berodual, theofillins), inhalation korticosteroids in the same regimen as before the survey. Pulmonary function was estimated by spirometria indexes, breathlessness intensity by initial and transient breathlessness indexes, frequency and duration of exacerbation, life quality by "Respiratory questionnaire of Saint George's hospital". Results of survey, that was realized in conditions close to real clinical practice, showed high efficacy of F + T and T as COPD treatment remedies in comparison with group AC. Criteria of long-term treatment by F + T efficacy were collapse reduction of $FEV_1$, reduction of breathlessness intensity, reduction of quantity of exacerbations, improvement of LQ in comparison with initial values and indexes in groups T and AC.

**Резюме**

В полугодичном открытом рандомизированном в группах сравнения исследовании изучали эффективность фенспирида (Эреспала) совместно с тиотропиумом (Э + Т) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней тяжести (2-й стадии) в стабильном состоянии. В течение 6 мес. в группе Э + Т ($n$ = 38) пациенты получали фенспирид (*Servier*, Франция) 160 мкг в сутки и тиотропиум бромид 18 мкг 1 раз в сутки, в группе Т ($n$ = 29) — только тиотропиум бромид 18 мкг 1 раз в сутки и в группе активного контроля (АК, $n$ = 14) — бронхорасширяющие средства короткого действия ($\beta_2$-агонисты короткого действия, ипротропиум бромид или беродуал, теофиллины), ингаляционные кортикостероиды в том же режиме, что и перед исследованием. Оценивали легочную функцию по показателям спирометрии, выраженность одышки по индексам исходной и транзиторной одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия". Результаты исследования, проведенного в условиях близких к реальной клинической практике, показали высокую эффективность Э + Т и Т, как средств лечения ХОБЛ, по сравнению с группой АК. Критериями эффективности длительного применения Э + Т явились снижение падения $ОФВ_1$, уменьшение выраженности одышки, снижение количества обострений, улучшение КЖ по сравнению с исходными значениями и показателями в группах Т и АК.

Современная терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) предусматривает длительное применение комплекса лекарственных средств различных фармакологических групп. Согласно *GOLD* препаратами первой линии лечения ХОБЛ являются бронхорасширяющие средства длительного действия [1, 2]. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как хроническое воспаление, поражающее преимущественно дистальные дыхательные пути и формирующее эмфизему легких [2]. Следовательно, эффективная терапия заболевания должна включать противовоспалительные препараты, среди которых традиционно лидирующее место занимают кортикостероидные средства. Применение кортикостероидов для купирования обострения ХОБЛ не вызывает сомнения, однако роль их в терапии заболевания в стабильном состоянии неоднозначно оценивается специалистами [3]. Весомым аргументом в пользу "сдержанного" применения кортикостероидов при длительном лечении ХОБЛ является возможность развития системных побочных эффектов кортикостероидной терапии (миопатия, остеопороз, повышение артериального давления и т. п.) без "гарантированного" терапевтического действия. В этой связи актуальны исследования, посвященные терапевтической значимости оригинального препарата фенспирида (Эреспала), занимающего ведущее место среди негормональных противовоспалительных средств. Публикации последних лет свидетельствуют в пользу наличия у него явной противовоспалительной и терапевтической активности. Экспериментальные исследования показали, что Эреспал снижает синтез всех метаболитов арахидоновой кислоты — как лейкотриенов, так и простагландина [4], благодаря чему противодействует образованию экссудата в первой фазе воспаления, а уменьшая хемотаксис и высвобождая цитокины, тормозит переход процесса на клеточный уровень [4, 5]. Кроме того, показано, что Эреспал проявляет антагонизм в отношении гистамина, блокируя рецепторы $H_1$ и с такой же силой связывается с $\alpha_1$-адренергическими рецепторами (5). Результат этих механизмов — спазмоли-

тическое воздействие на гладкую мускулатуру бронхов и нормализация чрезмерного образования слизи. Эреспал воздействует на метаболизм арахидоновой кислоты так же благоприятно, как и глюкокортикостероиды, в то же время не отмечаются побочные действия на весь организм [6, 7]. Такой спектр фармакологических свойств позволяет применять его в лечении различных воспалительных заболеваний органов дыхания, к которым относится ХОБЛ [3, 8–10]. В частности, в двойном слепом многоцентровом шестимесячном исследовании [7] изучалось влияние Эреспала на функцию дыхания и газообмен у 212 больных ХОБЛ средней тяжести. Анализ полученных данных показал статистически достоверные различия показателей спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю с; $ОФВ_1$) у больных, получавших Эреспал и получавших плацебо. У пациентов, получавших Эреспал, через 6 мес. терапии был отмечен прирост $ОФВ_1$ на 4,4 %, а также наблюдалось существенное увеличение $PaO_2$ по сравнению с группой плацебо. Помимо этого, авторами было установлено, что в процессе лечения Эреспалом у больных произошло значительное улучшение клинической картины, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля. Эффективность Эреспала при ХОБЛ была подтверждена результатами российского шестицентрового исследования, в результате которого было доказано, что добавление препарата к стандартной ингаляционной терапии у пациентов с ХОБЛ приводит к статистически значимому уменьшению кашля, потребности в ингаляциях бронходилататоров короткого действия и улучшению показателей качества жизни [11]. Факторами, влияющими на частоту обострений, являются: интенсивность накопления нейтрофилов в дыхательных путях, синтез медиаторов (IL-8, LATB4, MPO, эластазы, IL-6), наличие маркеров окислительного стресса. В нескольких экспериментальных работах [4, 7] было доказано, что Эреспал активно влияет на все эти элементы, участвующие в патофизиологии обострения. В исследовании польских ученых, посвященном клиническому изучению влияния Эреспала на обострения ХОБЛ, было показано, что в группе больных, получавших Эреспал, достоверно меньше встречались обострения, а периоды между ними были более продолжительными, чем в группе больных, получавших плацебо [3]. В ряде других исследований также была отменена эффективность и хорошая переносимость Эреспала у пациентов с ХОБЛ [12, 13]. Между тем терапия ХОБЛ остается трудноразрешимой проблемой, что требует поиска новых методов и схем лечения. В этой связи в литературе мало сведений о влиянии Эреспала на эффективность современной базисной терапии ХОБЛ, в основе которой применяются бронходилататоры длительного действия. С клинической точки зрения среди этих средств наиболее удобен антихолинергический препарат (холинолитик) продленного действия тиотропиум бромид, требующий однократного приема в сутки. Исследования последних лет показали его высокую терапевтическую активность у больных ХОБЛ при стабильном состоянии [13, 14].

Целью проведенного исследования была оценка влияние Эреспала на эффективность терапии тиотропиумом бромидом больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии при шестимесячном наблюдении.

## Материалы и методы

В полугодичное открытое рандомизированное в группах сравнения исследование были включены пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней степени (2-й стадии): $ОВФ_1 \leq 60\ \%_{долж.}$; отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\ \%_{долж.}$; прирост $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков менее 12 %; анамнез курения $\geq$ 10 пачко-лет; на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения были наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсибилизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования. В скрининговом обследовании приняли участие 104 больных, из них 23 выбыли из-за несоответствия критериям включения.

План исследования представлен на рис. 1. После рандомизации, в результате которой было сформировано 3 группы (табл. 1), следовал двухнедельный вводный период, во время которого убеждались в отсутствии обострения заболевания, проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию. В группу Э + Т были включены 38 больных, в течение 6 мес. получавшие Эреспал в дозе 160 мг в сутки и тиотропиум бромид в капсулах с сухим порошком через ингалятор по 18 мкг 1 раз в сутки. В группе Т ($n = 29$) больные получали монотерапию тиотропиум бромидом, и 14 больных составили группу активного контроля (АК), в которой лечение проводили $\beta_2$-агонистом короткого действия сальбутамолом, теофиллинами, ингаляционными кортикостероидами (иГКС) (в дозе $\leq$ 10 мг/д преднизолона или его эквивалент). В группах Э + Т и Т применение иГКС и теофиллинов было разрешено, если больной получал стабильную дозу этих препаратов в течение $\geq$ 1 мес. до начала исследования. Сальбутамол использовали в режиме "по требованию" во всех группах больных. Работу выполняли в отделении БА и ХОБЛ клиники НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Функциональное исследование внешнего дыхания (ФИВД) выполняли методом спирометрии,

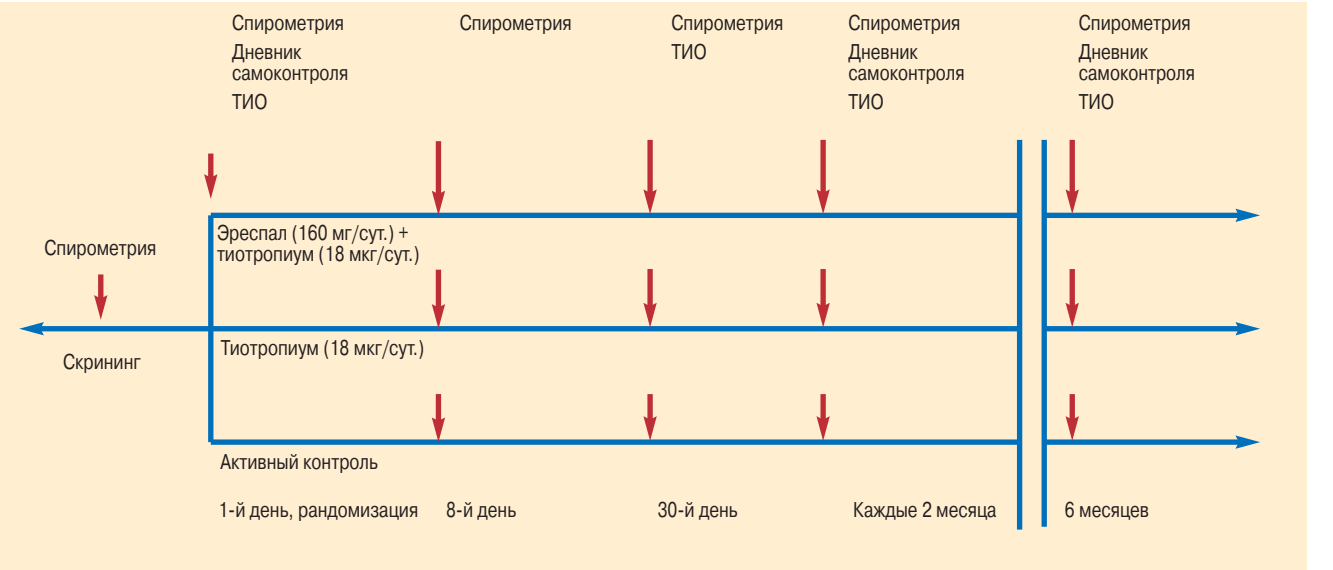


Рис. 1. Дизайн 6-месячного исследования сравнительной эффективности терапии Эреспалом совместно с тиотропия бромидом (Э + Т) и одним тиотропия бромидом (Т) у пациентов ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии
ТИО — транзисторный индекс одышки.

(установка "Диамант РКС", Россия). Регистрировали $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, отношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ. Тестирование обратимости бронхообструкции проводили в соответствии с рекомендациями *GOLD* [2]. Пациенты самостоятельно измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером при помощи пикфлоуметра. Полученные показатели и количество ингаляций сальбутамола "по требованию" вносили в дневник самоконтроля. Одышку оценивали в баллах по индексам исходной (в день рандомизации) и транзиторной одышки (ТИО), качество жизни (КЖ) — по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" (РВСГ), включавшего домены: "симптомы", "активность", "влияние" и общее КЖ [15]. Обследование проводили в день рандомизации, через 1 мес. и далее каждые 2 мес. со дня назначения исследуемых препаратов за час до их утреннего приема. С целью контроля безопасности применяемых

***Таблица 1***
***Демографические и функциональные характеристики; предшествующая лекарственная терапия больных исследуемых групп (M ± m)***

| | Группа Эреспал + Тиотропиум бромид | Группа Тиотропиум бромид | Группа Активного Контроля |
|---|---|---|---|
| **Количество рандомизированных пациентов, *n*** | **38** | **29** | **14** |
| **Количество пациентов, выбывших во время вводного периода, *n*** | **1** | **1** | **2** |
| **Количество пациентов, завершивших исследование, *n*** | **35 (0,92)** | **27 (0,93)** | **11 (0,78)** |
| **Возраст, количество лет** | **56,2 ± 4,7** | **58,8 ± 6,1** | **56,9 ± 4,3** |
| **Мужчины / женщины** | **34/3** | **26/2** | **12/0** |
| **Курение, пачко–лет** | **33,3 ± 10,6** | **31,2 ±12,4** | **31,8 ± 12,4** |
| **Длительность заболевания (лет)** | **12,1 ± 5,5** | **11,0 ± 5,0** | **10,4 ± 5,7** |
| **$ОФВ_1$, л** | **1,65 ± 0,29** | **1,70 ± 0,41** | **1,69 ± 0,31** |
| **$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$** | **48,0 ± 10,6** | **49,0 ± 12,5** | **48,1 ± 11,3** |
| **$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %** | **50,0 ± 9,6** | **51,9 ± 11,2** | **51,0 ± 10,2** |
| **ИИО, баллы** | **5,5 ± 0,4** | **5,7 ± 0,6** | **5,6 ± 0,4** |
| **Прием лекарственныхпрепаратов до исследования в (%)** | **37 (0,97)** | **28 (0,97)** | **13 (0,93)** |
| **БР КД АХП** | **18 (0,48)** | **16 (0,55)** | **7 (0,48)** |
| **$\beta_2$-агонисты** | **35 (0,65)** | **17 (0,70)** | **8 (0,59)** |
| **иГКС**** | **22 (0,58)** | **17 (0,60)** | **10 (0,70)** |
| **СГКС***** | **1 (0,3)** | **2 (0,07)** | **2 (0,14)** |
| **Теофиллины** | **17 (0,40)** | **11 (0,38)** | **7 (0,5)** |

Примечание: * БРКД — броходиляторы короткого действия; **иГКС — ингаляционные кортикостероиды; *** СГКС — системные глюкокортикостероиды; ИИО — индекс исходной одышки.

лекарственных средств выполняли общепринятые клинические и биохимические лабораторные анализы, электрокардиографию в начале и конце исследования. При изучении обострений учитывали следующие показатели: количество больных с одним и более обострений, число обострений на одного больного за 6 мес., среднее число дней обострений на 1 пациента за 6 мес. Исследуемые показатели сравнивали между группами и в динамике. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica* 7.0. Находили средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку, с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона, и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке одышки по ТИО клинически значимыми являлись различия ≥ 1 единицы; общего КЖ по РВСГ — ≥ 4 единиц. За исходные принимали средние значения показателей, определяемые в день рандомизации.

## Результаты и обсуждение

Был рандомизирован 81 больной. Из них 6 (7,5 %) преждевременно прервали исследование, из которых 2 больных были исключены в первые две недели, и полученные данные не использовались при анализе результатов. Демографические и функциональные показатели пациентов и применяемые ими пульмонологические препараты были сравнимы во всех исследуемых группах (табл. 1).

Основной характеристикой ХОБЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. Эффективность воздействия исследуемых препаратов на данное патофизиологическое нарушение оценивали по динамике показателей ФИВД ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПСВ). К концу первого месяца лечения средний показатель $ОФВ_1$ (до первой утренней дозы бронходилятатора) был выше исходного в группах, получавших Э + Т (на 120,4 ± 10,3 мл), в группе Т на 100,1 ± 10,5 мл, в группе АК прирост составлял 22,2 ± 9,5 мл. Начиная со 2-го мес. различия в группах Э + Т и Т оказались достоверными, а к концу 6-го мес. наблюдения показатель $ОФВ_1$ по сравнению с исходным был выше в группе Э + Т на 110,2 ± 10,6 мл, в группе Т — на 70,3 ± 9,7 мл и в группе АК ниже — на 10,1 ± 6,4 мл. Разница между группами Э + Т и Т составила 40,2 ± 10,1 мл ($p = 0,02$), между Э + Т и АК — 110,6 ± 10,5 мл ($p = 0,001$), Т и АК 80,2 ± 9,5 мл ($p = 0,04$). Величина падения $ОФВ_1$ за 6 мес. на фоне проводимого лечения составила в группе Э + Т — 19,7 ± 6,5 мл, в группе Т — 28,1 ± 6,1 мл и в группе АК — 42,0 ± 8,9 мл (рис. 2). Изменение ФЖЕЛ коррелировало с динамикой $ОФВ_1$ ($r = 0,64$). Среднее значение ФЖЕЛ в исследуемой популяции на момент начала лечения составляло 2,80 ± 0,10 л. К концу периода исследования (6 мес.) оно

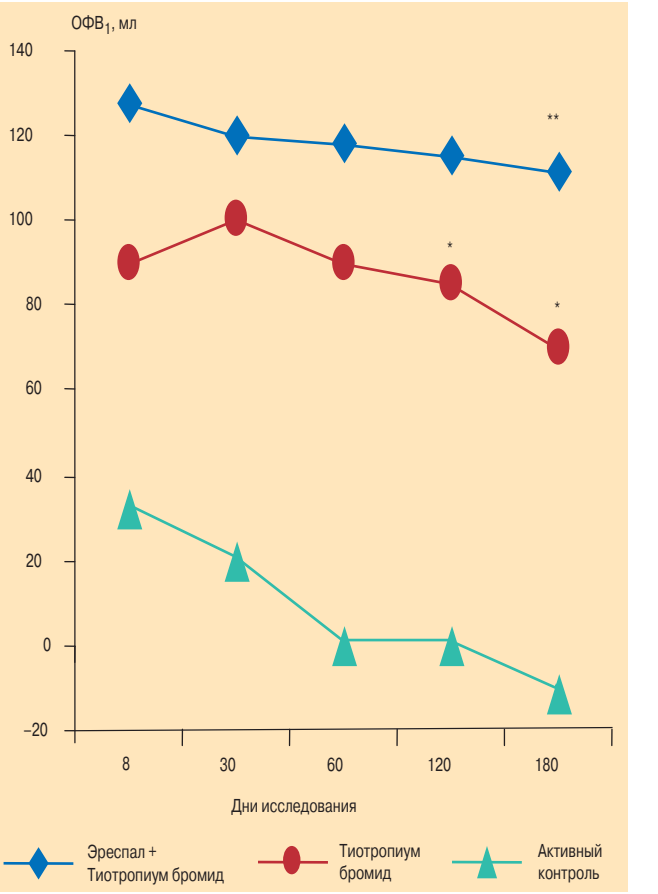


Рис. 2. Динамика изменения $ОФВ_1$ по сравнению с исходными значениями в течение 6-месячного периода в исследуемых группах
* — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

увеличивалось в группах Э + Т и Т (2,90 ± 0,03 л и 2,84 ± 0,03 л, $p < 0,05$ соответственно), а в группе АК имело тенденцию к снижению — 2,60 ± 0,03 л, ($p > 0,05$). Разница как между группами Э + Т и АК (0,30 ± 0,03 л), так и Т и АК (0,24 ± 0,03 л) была статистически достоверной ($p < 0,05$). Исходный показатель утренней и вечерней ПСВ для группы Э + Т (270,3 ± 2,2 л/мин и 278,1 ± 2,6 л/мин соответственно) был сопоставим с показателями в группе Т (268,2 ± 2,7 л/мин и 273,1 ± 4,1 л/мин) и группе АК (264,0 ± 2,8 л/мин и 269,4 ± 5,6 л/мин). В течение 6 мес. наблюдения значения утренней и вечерней ПСВ существенно улучшились в группе Э + Т, по сравнению с АК во все дни тестирования. Разница между ними составила 10–12 л/мин утром и 9–12 л/мин вечером ($p < 0,01$). Динамика ПСВ в группе Э + Т была сравнима с таковой в группе Т, отличие на 4–7 л/мин утром и 7–9 л/мин вечером было недостоверным.

Критерием оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ является частота использования пациентами $\beta_2$-агонистов короткого действия. Чем эффективнее лечение, тем меньше потребность в препаратах "скорой помощи". В группе Э + Т сальбутамол в режиме "по требованию" использовали на 1,0 ингаляцию / пациент / сутки реже, чем в группе АК (21 недели из 26), $p < 0,05$. Суточная потребность

в нем в группах Э + Т и Т была сопоставима (2,76 ± 0,14 ингаляций в сутки и 2,87 ± 0,14 ингаляций в сутки) в течение первых 3 мес., но к концу шестимесячного исследования больные, принимавшие Т, использовали сальбутамол на 3 ингаляции в неделю чаще, чем в группе Э + Т.

Одышка при ХОБЛ неуклонно нарастает и приводит к ограничению повседневной жизненной активности, является одним из основных факторов, определяющих КЖ больного и прогноз заболевания [13]. Среднее значение общей оценки ИИО больных исследуемых групп составляло 5,2 ± 1,2 баллов. В группе Э + Т общая оценка по ТИО и три ее составляющие (изменения функциональных нарушений, сложности деятельности, степени усилий) во все дни тестирования были выше, чем в группах Т и АК, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. Разница между группами Э + Т и Т через 1 и 6 мес. лечения составляла 0,22 ± 0,21 баллов ($p > 0,05$) и 0,86 ± 0,19 баллов ($p < 0,05$); Э + Т и АК 0,60 ± 0,20 баллов и 1,00 ± 0,23 баллов ($p < 0,05$); между Т и АК 0,34 ± 0,07 баллов и 0,20 ± 0,06 баллов ($p > 0,05$; рис. 3). Количество пациентов, отметивших клинически значимое улучшение одышки по общему количеству баллов ТИО в конце шестимесячного периода было 22 % в группе Э + Т, 16 % — в группе Т и 12 % — в группе АК.

КЖ — это показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик больного, дающий возможность определить влияние применяемых терапевтических лекарственных средств и методов на способность пациента адаптироваться к проявлениям болезни. Исходные показатели общего КЖ в исследуемых группах больных были сопоставимы и не отличались существенно от среднего значения в популяции 46,8 ± 0,9. В течение полугода только в группе Э + Т отмечено устойчивое улучшение общего КЖ (на –5,1 ± 1,1; $p = 0,01$), сохранившееся к концу наблюдения (рис. 4). В группе Т суммарное значение КЖ по РВСГ уменьшалось через 1 мес. лечения, максимального снижения достигло через 3 мес. (–4,6 ± 0,1; $p < 0,05$), но к концу периода наблюдения достоверно не отличалось от исходного (–0,4 ± 0,1; $p > 0,5$). Межгрупповая разница в конце наблюдения составила: группы Э + Т — Т –2,6 ± 1,0, $p = 0,04$; Э + Т — АК –4,9 ± 1,1; $p = 0,01$; Т — АК –1,7 ± 0,4; $p = 0,17$. У больных, принимавших Эреспал, отмечали клинически и статистически значимое улучшение по разделу "Влияние" (от 32,4 ± 6,4 во время вводного периода до 30,7 ± 6,4 к 6-му мес. наблюдения, $p > 0,05$). Проведенный корреляционный анализ факторов, влияющих на изменение состояния пациентов, указывал на наличие устойчивой связи между признаком лечения — Э + Т и показателем по разделу "Влияние" ($r = 0,56$) и суммарным КЖ ($r = 0,42$). Изменения по доменам "Симптомы" и "Активность" ни в одной из исследуемых групп не достигали достоверного уровня. Количество пациентов с клинически значимым улучшением общего КЖ — 4 единицы к концу 6-го мес. было больше в группе Э + Т по сравнению с группами Т и АК — 38 %, 32 % и 14 % соответственно.

Частота и тяжесть обострений, увеличивающаяся по мере прогрессирования ХОБЛ, ассоциируется с ухудшением КЖ и может оказывать влияние на прогноз заболевания. Количество пациентов с одним и более случаев обострения в течение года было меньше в группе Э + Т по сравнению с Т и АК — 35,9 %, 43,2 % и 56,3 % соответственно (разница была

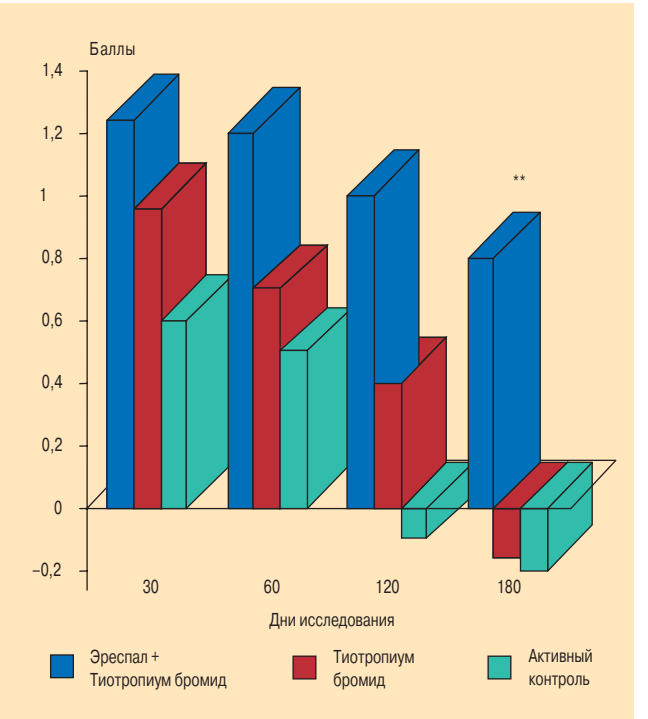


Рис. 3. Средние значения суммарной оценки индекса транзиторной одышки в исследуемых группах за 6 мес. наблюдения
* — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

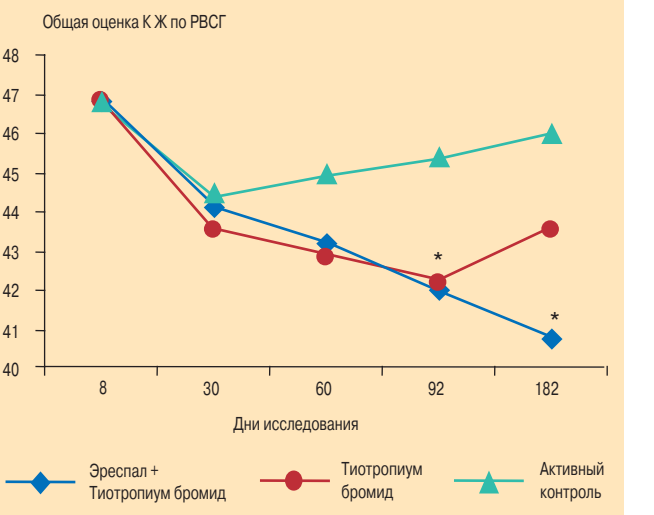


Рис. 4. Средние значения общей оценки качества жизни по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" в исследуемых группах больных за 6 мес. наблюдения
РВСГ — "Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия";
* — различия статистически значимы при $p < 0,05$.

достоверной между группами Э + Т и АК; $p = 0{,}001$). Количество всех обострений (не зависимо от тяжести) на одного пациента было на 12 % меньше в группе Э + Т по сравнению с группой Т и на 18 % — с группой АК (1,48, 1,6 и 1,8 соответственно). Количество дней обострения на одного пациента значимо не отличалось в группах Т и АК и было достоверно меньше (на 26 % по сравнению с группой АК) в группе больных, принимавших Эреспал: (23,7, 26,1 и 19,8 соответственно). У больных, получавших монотерапию тиотропиумом, количество обострений и дней обострений на 1 пациента за период исследования было меньше, чем в группе АК, но уровня статистической значимости не достигало. В проведенном исследовании не было получено достоверных отличий между группами по количеству больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и числу госпитализаций, хотя имела место тенденция их уменьшения в группах Э + Т и Т. Снижение числа обострений при ХОБЛ в результате длительного приема Эреспала и тиотропиума бромида согласуется с данными о феномене, обуславливающем противовоспалительное действие и повышение ими функционального легочного резерва, доказанные в работах ряда ученых [6, 11, 15].

*Безопасность.* В период после рандомизации 6 (7,5 %) больных преждевременно прекратили исследование: 2 пациента — во время вводного двухнедельного периода (данные их обследования не учитывались при анализе результатов), и 4 выбыли по причине тяжелого обострения ХОБЛ или пневмонии (1 больной — из группы Э + Т, 2 — из группы Т, 1 — из группы АК). Наиболее частым (> 3 %) побочным эффектом в группе Э + Т; в группе Т — по 2 (0,6 %) больных и группе АК — 1 (0,2 %) была головная боль. Данные лабораторного и электрокардиографического скрининга безопасности, проведенного после завершения исследования, не обнаруживали изменений, вызванных медикаментами, и были аналогичны исходным.

Таким образом, в результате шестимесячного наблюдения за больными ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии было установлено, что терапия холинолитиком продленного действия (тиотропиумом бромидом) существенно превосходит терапию, применяемую в общепринятой клинической практике ($\beta_2$-агонисты короткого действия, метилксантины, иГКС). Добавление Эреспала больным, получающим тиотропиум бромид, способствует достоверно более значимому, чем монотерапия, облегчению одышки, уменьшению частоты и количества дней обострений, повышению КЖ. Следовательно, Эреспал повышает эффективность базисной терапии больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии и целесообразно длительное его назначение таким больным.

## Литература


1. *Чучалин А.Г.* (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. 2-е изд. М.; 2004. 1–61
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com). Accessed 2 December 2004. The updated 2005 reportis available on www.goldcopd.com.
3. *Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M.* The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. Pol. Merk. Lek. 2005. 19 (110): 139–143.
4. *Sozanni P., Cambon C., Frisach M.F. et al.* Fenspiride inhibits phosphatidil inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophges. Eur. Respir. J. 1993. 6 (suppl. 17): 305.
5. *Thardin J.F., Bearaund M., Seguala M.H. et al.* Inhibition of LPS-induced TNF production in mouse inflammatory macrophges by fenspiride. Eur. Respir. J. 1993. 6 (suppl. 17): 268.
6. *Akoun G., Arnaud F., Bianchon F. et al.* Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patient. Eur. Respir. Rev. 1991. 1 (2): 111–125.
7. *Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C. et al.* Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991. 1 (2): 93–100.
8. *Соколов А.С.* Эреспал (фенспирид) в лечении заболеваний бронхолегочной системы и лор-органов. Пульмонология 2003; 13 (5): 122–127.
9. *Овчинников Ю.М., Овчаренко С.И., Овчинников Ю.А. и др.* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и местнодействующие глюкокортикостероиды в лечении аллергического риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой. Новости оторинолар. и логопатол. 2001; 3: 93–96.
10. *Zawisza E.* Effectiveness and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. Otolaryngol. Pol. 2005; 59 (1): 141–145.
11. *Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др.* Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Материалы фармацевтической группы Сервье. Октябрь, 2005.
12. *Шмелев Е.И.* Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (4): 311–316.
13. *Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al.* Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest. 2005. 127 (3): 809–817.
14. *O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al.* Effects of tiotripium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004. 23: 832–840.
15. *Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002. 19: 209–216.


Поступила 08.09.06
© Коллектив авторов, 2006
**УДК 616.24-036.12-085.217.32**