

Е.И.Шмелев, С.И.Овчаренко, А.Н.Цой, А.В.Безлепко, З.Р.Айсанов, Н.М.Шмелева, Т.А.Федорова, А.Г.Чучалин

Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава; ЦНИИТ РАМН; ММА им И.М.Сеченова; Главный военный госпиталь им. Н.Н.Бурденко; КДЦ № 6; больница им. С.П.Боткина, Москва

E.I.Shmelev, S.I.Ovcharenko, A.N.Tsoy, A.V.Bezlepko, Z.R.Aisanov, N.M.Shmeleva, T.A.Fedorova, A.G.Chuchalin

Efficacy of fenspirid (Erespal) in chronic obstructive lung disease

Summary

The aim of this study was to assess efficacy of the anti-inflammatory drug fenspirid (Erespal) in patients with stable COPD. The study was opened, comparative, randomized, multi-centre and involved 84 patients with 2 stage stable COPD from 7 Russian medical centres. The patients were randomly divided in 2 groups: the study group (42 patients) received Erespal during 6 months additionally to the standard therapy, the comparative group (42 patients) received the standard therapy only which included ipratropium bromide (Atrovent) 2 doses twice daily and salbutamol as needed. Significant improvement in cough severity ($p = 0.004$), need in salbutamol ($p = 0.023$), and FEV_1 ($p = 0.012$) was noted in the Erespal group by the end of the study period. These parameters also improved in the comparative group but with no statistical significance. The exacerbation rate was lower in the Erespal group but the difference was not significant. Quality of life improved in all the parameters in the Erespal group and only in psychological health in the comparative group. Therefore, Erespal allows improving cough severity, need in salbutamol, and quality of life, slowing FEV_1 decline. The rate of side effects while using Erespal is similar to the standard therapy. The results show reasonability of basic administration of Erespal in stable 2 stage COPD patients.

Резюме

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности противовоспалительного препарата фенспирид (Эреспал) у больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Исследование с участием 84 больных ХОБЛ 2-й стадии стабильного течения проводилось в 7 российских центрах и было открытым, сравнительным, рандомизированным, многоцентровым. Пациенты были рандомизированы на 2 параллельные группы: основная группа (42 человека) получала Эреспал в течение 6 мес. как дополнение к стандартной терапии, группа сравнения (42 человека) получала только стандартную терапию. Стандартная терапия включала в себя ипратропиум бромид (Атровент) 2 дозы 2 раза в день и сальбутамол по потребности.

В группе Эреспала к концу исследования достоверно уменьшился кашель ($p = 0,004$), снизилась потребность в сальбутамоле ($p = 0,023$), улучшился $ОФВ_1$ ($p = 0,012$). В группе сравнения отмечалась тенденция к улучшению этих показателей, но без статистической достоверности. Число и длительность обострений в группе Эреспала были ниже, чем в группе сравнения, но статистической значимости эти различия не достигли. Качество жизни в группе Эреспала достоверно улучшилось по всем показателям, в группе сравнения — только по показателю психическое здоровье.

Таким образом, при использовании Эреспала происходит уменьшение выраженности кашля и снижается потребность в сальбутамоле, замедляется снижение $ОФВ_1$, улучшается качество жизни пациентов. Число побочных эффектов при использовании Эреспала по сравнению со стандартной терапией не увеличивается. Полученные результаты подтверждают целесообразность систематического использования Эреспала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в мире как причина смертности в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [1–5]. Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОБЛ. В связи с этим уместно привести цитату из GOLD (2000): "Исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, — одно из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ" [5].

Большие надежды возлагаются на новое поколение ингибиторов провоспалительных медиаторов

или рецепторов к ним как средства противовоспалительной терапии для длительного применения у больных ХОБЛ [6]. Одним из таких препаратов является фенспирид (Эреспал).

Противовоспалительное действие Эреспала при хроническом воспалении проявляется на различных уровнях дыхательного тракта [6, 7]. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах Эреспал снижает гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшает объем секреции и содержание в нем гексозы и фруктозы. С фармакологической точки зрения по механизму действия Эреспал, как и стероиды, оказывает ингибирующее действие на активность фосфолипазы A_2 ($ФЛА_2$), при этом если кортикостероиды ингибируют активность $ФЛА_2$ через индукцию синтеза специального

белка-ингибитора, то Эреспал блокирует транспорт ионов Ca^{2+} , необходимых для активации FLA_2 [8–10]. Следовательно, по точке приложения противовоспалительного действия и эффективности каскада арахидоновой кислоты Эреспал сопоставим с кортикостероидами и, подобно им, прерывает формирование как простагландинов и тромбоксана, так и лейкотриенов. Однако Эреспал не является стероидным гормоном, и поэтому его применение не сопровождается характерными для стероидов побочными эффектами. К настоящему времени механизм действия Эреспала изучен также в отношении его антигистаминного эффекта (блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы) и влияния на свободные радикалы. Препарат снижает образование перекиси водорода примерно на 30 % и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43 %. При этом, вероятно, Эреспал воздействует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов. Указывается также бронхолитическое действие этого препарата, которое объясняется тем, что Эреспал является α_1 -адренолитиком и вызывает специфическую ингибицию фосфодиэстеразы — фермента, участвующего в катаболизме циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата (цАМФ), а также предотвращает сокращение гладкой мускулатуры, вызываемой ацетилхолином, серотонином, субстанцией Р, нейрокинами, лейкотриеном D4, причем воздействие это носит неспецифический характер и относится ко всем контракильным агентам. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние Эреспала на освобождение тромбоксана В, простагландинов (PG D_2 и $9\alpha11\beta$, $\text{PGF}_2\alpha$) и лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4), а также синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом [11–13]: Эреспал снижает образование метаболитов простаглицлина и уровень тромбоксана в комплексе с простаглицлином Е. Таким образом, Эреспал обладает уникальным фармакологическим действием в отношении воспалительных процессов, протекающих в органах дыхания, отличающимся и от действия кортикостероидов.

Приведенные достоинства противовоспалительного действия Эреспала дают основание для его широкого применения в клинической практике. В ряде крупных исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, продемонстрирована эффективность Эреспала при ХОБЛ. Так, в двойном слепом многоцентровом 6-месячном исследовании (Akoun G. et al., 1991 [6]) изучались влияние Эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных ХОБЛ средней тяжести. Анализ полученных данных показал, что различия в ОФВ_1 между группой Эреспала и группой плацебо были статистически достоверны. В группе пациентов, получавших Эреспал, через 6 мес. ОФВ_1 увеличился на 4,4 % (с $56,7 \pm 1,9$ до $61,1 \pm 2,5$; $p < 0,01$), также было отмечено существенное увеличение PaO_2 по сравнению с группой плацебо. Кроме положи-

тельного влияния на показатели функции внешнего дыхания, авторами было установлено и значительное улучшение клинической картины, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших Эреспал, по сравнению с плацебо.

Приведенные данные характеризуют популяцию больных хроническим обструктивным бронхитом. В то же время представляется актуальным изучение лечебной эффективности Эреспала у больных стабильной ХОБЛ в тех стадиях, когда еще нет выраженной дыхательной недостаточности и декомпенсированных необратимых изменений, связанных с неуклонным прогрессированием ХОБЛ.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности лечения больных стабильной ХОБЛ с использованием противовоспалительного препарата фенспирид (Эреспал).

Основные задачи — исследовать влияние Эреспала:

- на основные клинические проявления ХОБЛ;
- на спирометрические параметры;
- на лабораторные маркеры активности воспаления.

Схема исследования

Настоящее исследование проводилось в 7 российских центрах и соответствовало дизайну открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового наблюдения (рис. 1).

В исследование были включены (на 1-м визите) 86 пациентов. Рандомизация пациентов проводилась на 2-м визите. 2 пациента не были рандомизированы, поэтому в программу терапии вошли 84 пациента. В ходе наблюдения пациенты оценивались в 2 параллельных группах. Пациенты рандомизировались в группы терапии в соотношении 1 : 1. Пациенты, рандомизированные в 1-ю (основную) группу, получали Эреспал в течение 6 мес. как дополнение к стандартной терапии. Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу (группу сравнения), получали только стандартную терапию.

В виде стандартной терапии ХОБЛ все пациенты получали ингаляции ипратропиума бромид (Атровента) по 2 вдоха 2 раза в день. Данная доза Атровента

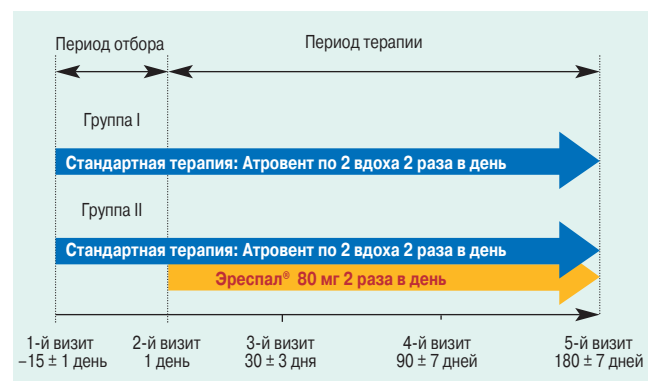


Рис. 1. Схема исследования

могла быть изменена в течение наблюдения в зависимости от состояния пациента. Допускалось увеличение дозы Атровента, но не более 2 вдохов 4 раза в день.

Исследование состояло из 2 периодов: отбора и лечения. Период отбора продолжался 15 дней и включал в себя 2 визита: В1 и В2. Во время квалификационного визита (В1) и 2-го визита (В2) пациенты проходили спирометрическое обследование, результаты которого позволяли оценить стабильность заболевания и включить пациента в наблюдение. Так же на В1 проводились тесты и анализы, позволяющие включить пациента в наблюдение на В2.

Кроме того, всем пациентам, участвующим в программе, на В2 выдавался ингалятор с сальбутамолом для использования по необходимости при ухудшении состояния при недостаточном эффекте ингаляций Атровента.

Период лечения продолжался 6 мес. и включал в себя 3 визита:

- 3-й визит (В3) — после 1-го мес. лечения: 30 дней \pm 3 дня;
- 4-й визит (В4) — после 3-го мес. лечения: 90 \pm 7 дней;
- 5-й визит (В5) — после 6-го мес. лечения: 180 \pm 7 дней.

Кроме того, каждым пациентом ежедневно в Дневнике пациента проводилась оценка выраженности клинических симптомов ХОБЛ. Врач-исследователь следил за полнотой заполнения Дневника, просматривая его на каждом визите. Рассматривались следующие симптомы: кашель, характер отхождения мокроты, ее количество и характеристика, затруднение дыхания (одышка).

Критерии включения

Общие критерии:

1. Женщины или мужчины в возрасте 30–70 лет.
2. Наличие подписанного информированного согласия.

Пульмонологические критерии:

3. Пациенты с ХОБЛ в стабильной фазе (вне обострения ХОБЛ). Изменение значения $ОФВ_1$ на В2 относительно В1 не должно превышать 15 %.
4. $СаО_2$ в покое ≥ 90 %.
5. $ОФВ_1$ между ≥ 50 % и ≤ 80 % от должного расчетного уровня (что соответствует 2-й стадии ХОБЛ).
6. $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 70$ %.
7. Увеличение $ОФВ_1$ менее чем на 15 % от исходного уровня спустя 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола.

Критерии исключения

1. Пациенты с бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, аллергией к фенспириду, легочным туберкулезом, муковисцидозом, онкологической патологией.

2. Пациенты с дыхательной недостаточностью и с потребностью в кислородотерапии.
3. Почечная недостаточность (креатинин > 150 мкмоль / л), тяжелая патология печени (АЛТ, АСТ в 2 и более раз превышают верхнюю границу нормы), нестабильная стенокардия напряжения, тяжелая артериальная гипертензия, не контролируемая терапией (систолическое — 180, диастолическое — 110 мм рт. ст.), сердечная недостаточность (III и IV ФК по NYHA).
4. Пациенты с необходимостью продолжения запланированного сопутствующего лечения.
5. Лечение кортикостероидами (ингаляционные и пероральные) в течение 2 мес., предшествующих визиту.
6. Лечение фенспиридом в течение 30 дней, предшествующих 1-му визиту.
7. Психические и поведенческие расстройства.
8. Больные наркоманией и токсикоманией.
9. Участие в других клинических наблюдениях в течение последних 3 мес.
10. Беременные (положительный тест на беременность) или кормящие женщины.
11. Желание беременности в течение периода наблюдения.
12. Нежелание / неспособность пациента соблюдать назначения врача.

Статистический анализ был выполнен контрактно-исследовательской компанией ООО "ИннФарм". Все статистические тесты были проведены для двустороннего 5%-ного уровня значимости. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня, в качестве которого был принят В2 или В1, в случае, когда на В2 показатель не измерялся. В качестве конечной точки оценки было использовано последнее доступное значение показателя.

Статистическая достоверность изменений количественных переменных оценивалась с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Для сравнения групп терапии был проведен дисперсионный анализ (в случае невыполнения законов нормального распределения дисперсионный анализ был проведен по ранжированным данным). Сравнения групп терапии по качественным переменным проводилось с использованием точного критерия Фишера (или критерия χ^2), что применимо для неупорядоченных категорий, и с использованием критерия Уилкоксона— Манна—Уитни — для упорядоченных категорий.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Всего 86 пациентов со 2-й стадией стабильной ХОБЛ подписали информированное согласие на участие в наблюдении в 7 центрах Москвы. На 2-м визите 84 из 86 больных были рандомизированы по группам

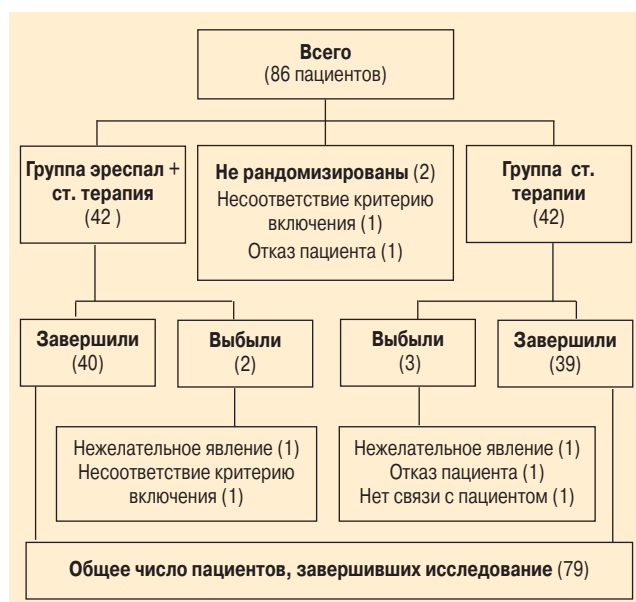


Рис. 2. Распределение пациентов

терапии: 42 — в основную группу, 42 — в группу сравнения.

Прошли полный курс терапии и завершили исследование в соответствии с протоколом (на В5) 79 / 84 (94,1 %) пациентов, в т. ч.: 40 / 42 (95,2 %) пациентов в группе Эреспала и 39 / 42 (92,9 %) пациентов в группе сравнения. Досрочно завершили терапию и выбыли из программы наблюдения 5 / 84 (5,95 %) пациентов: 2 / 42 (4,8 %) пациента в группе Эреспала и 3 / 42 (7,1 %) пациента в группе сравнения (рис. 2).

Основные показатели исследованной популяции больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии представлены в табл. 1

Результаты исследования

Эффективность терапии

Анализ влияния терапии на клинические симптомы ХОБЛ проводился по дневникам, заполненным пациентами в ходе исследования. Выраженность симптомов пациенты оценивали в баллах (от 0 до 3) с использованием специальной шкалы. При оценке влияния терапии на клинические проявления ХОБЛ в обеих группах отмечалась тенденция к уменьшению основных симптомов ХОБЛ. Однако статистически значимым оказалось только изменение кашля в группе Эреспала (табл. 2). Статистически значимое

Таблица 1
Общая характеристика больных ХОБЛ

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Пол, м / ж	26 / 16	23 / 19
Возраст, годы	60,7 ± 1,6	59,6 ± 1,7
Продолжительность ХОБЛ, годы	17,6 ± 2,2	12,5 ± 1,6
Средняя продолжительность последней ремиссии, мес.	5,5 ± 0,5	6,1 ± 0,8
Среднее число обострений за последний год	0,98 ± 0,1 (от 0 до 4)	0,98 ± 0,1 (от 0 до 4)
Курильщики, кол-во	33	32
ОФВ ₁ , % _{долг.}	65,7 ± 1,4	66,8 ± 1,3
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	58,8 ± 1,4	59,6 ± 1,5
Прирост ОФВ ₁ в бронходил. тесте, %	3,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5

уменьшение кашля имело место к концу 5-го мес. терапии ($p = 0,004$).

Статистическая значимость ($p = 0,005$), полученная при межгрупповом сравнении по изменению в симптоматике кашля, свидетельствует о том, что по полученным результатам группы терапии значимо различались, и уменьшение кашля на фоне получаемой терапии Эреспалом было более выраженным на протяжении всего периода наблюдения (рис.3).

Анализ результатов оценки других симптомов ХОБЛ не выявил статистически значимых различий как в динамике изучаемых показателей в ходе программы, так и по данным показателям между группами исследованных больных.

В ходе исследования оценивалась также потребность в применении ингаляций сальбутамола. Как видно из динамики этого показателя на протяжении исследовательского периода (табл. 3), в группе Эреспала потребность в ингаляциях сальбутамола была ниже на протяжении всего исследовательского периода, но уменьшение количества ингаляций сальбутамола достигло своей статистической значимости в группе Эреспала к концу 5-го мес. терапии ($p = 0,023$).

При исследовании влияния полугодовой терапии на спирометрические параметры были выявлены различия между группами по влиянию на показатель ОФВ₁ (табл. 4).

Статистическую значимость имела только динамика ОФВ₁ в группе Эреспала (рис. 4). Увеличение результата ОФВ₁ к концу наблюдения в этой группе составило $4,8 \pm 11,6 \%$ ($p = 0,012$). Изменение в группе сравнения результата ОФВ₁ составило $-0,1 \pm 9,4 \%$ и не имело статистической значимости ($p = 0,940$).

Таблица 2
Динамика выраженности кашля (в баллах)

Группы	Сроки наблюдения, мес.						Изменения от исходных показателей (по месяцам)			
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Основная	1,7	1,7	1,4	1,6	1,4	1,3	-0,3	-0,1	-0,3*	-0,4*
Сравнения	1,7	1,6	1,5	1,5	1,8	1,6	-0,1	-0,2	0,1	-0,1

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

Таблица 3
Потребность в ингаляциях салбутамола у больных ХОБЛ

Группы	Среднее число ингаляций в день									
	Сроки наблюдения, мес.						Изменения от исходных показателей (по месяцам)			
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Основная	1,9	1,6	1,7	1,3	0,8	1,0	-0,2	-0,6	-1,1*	-0,9
Сравнения	1,8	1,6	1,7	1,6	1,4	1,6	-0,1	-0,2	-0,4	-0,2

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

Исследованные группы больных по изменению ОФВ₁ за время программы имели статистически значимое различие ($p = 0,040$). Оценка результатов остальных показателей спирометрии не выявила статистически значимых изменений изучаемых параметров как в ходе программы, так и между группами больных.

Влияние терапии на обострения ХОБЛ

Обострения ХОБЛ были зарегистрированы за исследовательский период у 36 / 82 (43,9 %) пациентов обеих групп: у 17 / 41 (41,5 %) пациентов в основной группе и у 19 / 41 (46,3 %) пациентов в группе сравнения. Основные показатели, характеризующие обострения ХОБЛ за период исследования, представлены в табл. 5. В обеих группах преобладали пациенты с легкой степенью тяжести обострений: 12 / 41 (29,3 %) пациентов в основной группе и 10 / 41 (24,4 %) пациентов в группе сравнения. Количество и средняя длительность обострений были ниже в группе Эреспала по сравнению с группой сравнения, но статистической значимости эти различия не достигли ($p = 0,331$).

Оценка терапии исследователями и пациентами

Состояние пациента за время наблюдения оценивалось врачом и самим пациентом.

По оценке эффективности лечения группы статистически значимо различались между собой ($p < 0,001$). С точки зрения лечащего врача, у боль-

шинства пациентов в группе Эреспала наблюдалось улучшение состояния различной степени — у 29 / 41 (70,7 %) пациентов; в группе сравнения улучшение состояния за время наблюдения исследователи отметили у 9 / 41 (22,0 %) пациентов. Согласно оценке терапии самими пациентами в основной группе большинство больных также отметили в своем состоянии улучшение различной степени — 30 / 41 (73,2 %) пациентов; в группе сравнения улучшение состояния к концу наблюдения отметили 14 / 41 (34,2 %) пациентов (рис. 5, табл. 6).

Влияние терапии на качество жизни

Оценка качества жизни пациентов осуществлялась с использованием шкалы SF-36. Анализ данных проводился в соответствии с правилами обработки результатов шкалы SF-36, представленными в *Manual and Interpretation Guide for SF-36 Health Survey* (Copyright 1993, 2002 by John E. Ware). При обработке шкалы и анализе данных первоначальный вариант опросника качества жизни пациентов, состоявший из 11 разделов, был трансформирован в 8 подшкал, в каждой из которых результаты указаны в баллах (по 100-балльной системе). Чем выше полученный балл — тем лучше результат пациентов каждой отдельно взятой характеристики качества жизни. Результаты динамики жизни пациентов за период наблюдения представлены в табл. 7.

Статистически значимое увеличение балльной оценки в основной группе отмечалось по всем подшкалам к концу терапии, в группе сравнения —

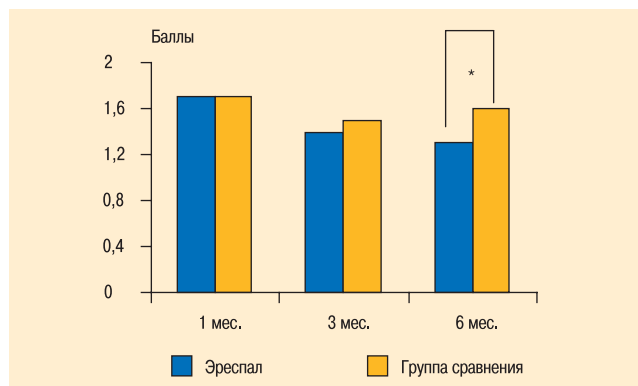


Рис. 3. Динамика выраженности кашля, баллы: 0 — нет, 1 — по утрам, 2 — редкое покашливание среди дня, 3 — постоянный кашель; * — $p = 0,005$

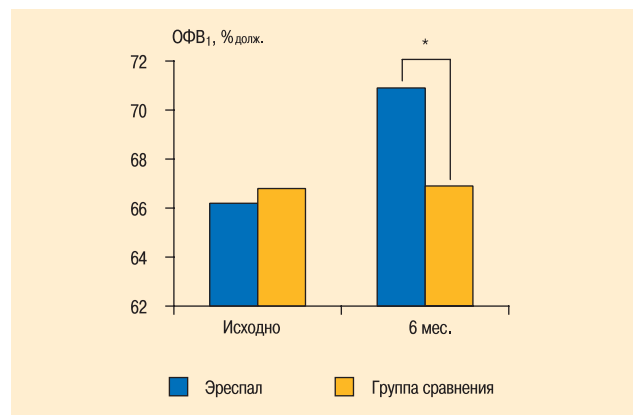


Рис. 4. Динамика показателя ОФВ₁: * — $p = 0,04$

Таблица 4
Изменение ОФВ₁ в ходе 6-месячной терапии

Группы	ОФВ ₁ , % _{дож.} (по месяцам)				Изменения ОФВ ₁ от исходного уровня (по месяцам)		
	Исходный уровень	1-й	3-й	6-й	1-й	3-й	6-й
Основная	66,2 ± 1,3	67,1 ± 1,7	66,4 ± 1,8	70,9 ± 1,8	-0,9	+0,2	+4,7*
Сравнения	66,8 ± 1,3	65,5 ± 1,7	68,5 ± 1,7	66,9 ± 1,9	-1,3	+1,7	-0,1

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

только по характеристике психического здоровья пациентов к концу наблюдения ($p = 0,023$).

Переносимость терапии

За период наблюдения нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы всего у 24 / 83 (28,9 %) пациентов, из них: 12 / 42 (28,6 %) — в основной группе, 12 / 41 (29,3 %) — в группе сравнения. Наиболее часто среди НЯ регистрировались метаболические нарушения: у 5 / 42 (11,9 %) пациентов — в группе Эреспала, у 5 / 41 (12,2 %) — в группе стандартной терапии. При этом в обеих группах терапии преобладали нежелательные явления легкой степени тяжести: 7 / 42 (16,7 %) и 7 / 41 (17,1 %) пациентов соответственно.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило особенности течения ХОБЛ 2-й степени при длительном применении терапевтических доз Эреспала. Поскольку исследовательские группы формировались методом рандомизации и различались лишь применением Эреспала в основной группе, то все отличия в течении ХОБЛ у обследованных больных обеих групп в течение полугодового наблюдения расценивались как действие Эреспала.

Первое, на что обращает внимание врач-исследователь, изучающий течение заболевания, — это выраженность клинической симптоматики. Следует подчеркнуть, что при 2-й степени стабильной ХОБЛ доминирующим симптомом является кашель, являющийся наиболее ярким клиническим проявлением хронически текущего воспаления. Бронхиальная обструкция при 2-й степени стабильной ХОБЛ формируется на протяжении более 10 лет и определяется не столько самим воспалением, сколько его последствиями: эмфиземой и перибронхиальным фиброзом.

Таблица 5
Влияние терапии на возникновение обострений у больных стабильной ХОБЛ 2-й степени

Показатели	Основная группа (Фенспирид)	Группа сравнения
Не было обострений	58,5 ± 7,6 %	53,7 ± 7,7 %
Среднее число обострений на больного	1,2 ± 0,4	1,7 ± 0,9
Средняя длительность обострений, дни	18,0 ± 1,6	24,5 ± 2,15

Исследованные больные адаптированы к этой постепенно сформированной обструкции, о чем свидетельствуют нормальные показатели сатурации крови кислородом и отсутствие других признаков декомпенсации. Результаты бронходилатационного теста (прирост не более 4,5 %) являются дополнительным указанием на природу бронхиальной обструкции у этих больных, вторичной по отношению к морфологическим последствиям хронически текущего воспаления.

В настоящем исследовании установлено уменьшение интенсивности кашля под влиянием Эреспала. Это можно объяснить непосредственным противовоспалительным действием Эреспала. Уменьшение потребности в ингаляциях сальбутамола, наблюдавшееся у больных, принимающих Эреспал, также отражает противовоспалительное действие исследуемого препарата. Так как сальбутамол уменьшает выраженность экссудативного (отечного) компонента (что ведет к снижению интенсивности кашля), то снижение потребности в сальбутамоле — косвенный признак уменьшения активности эндобронхиального воспаления.

Основным и существенным проявлением ХОБЛ с функциональных позиций является неуклонное уменьшение ОФВ₁. Результаты проведенного исследования подтвердили данные более ранних работ [14] о том, что под влиянием Эреспала происходит стабилизация этого показателя. В группе Эреспала отмечен прирост ОФВ₁ на 4,8 %, в то время как в группе сравнения продолжалось закономерное снижение этого показателя. Данный факт может быть

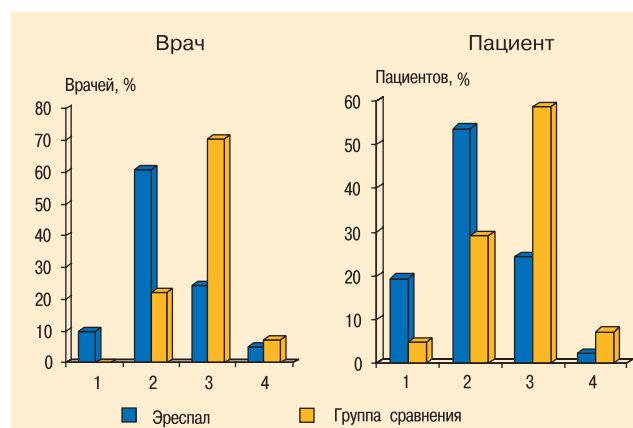


Рис. 5. Состояние пациента за время наблюдения (по оценкам врача и пациента): 1 — значительное улучшение, 2 — улучшение, 3 — без изменений, 4 — ухудшение

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Таблица 6

Состояние пациента за время наблюдения (оценка врача и пациента)

Критерии оценки	Все рандомизированные пациенты		Основная группа		Группа сравнения		p-величина (критерий Уилкоксона–Манна–Уитни)
	число	%	число	%	число	%	
Оценка состояния пациента врачом							
Значительное улучшение	4	4,9	4	9,8	0	0,0	< 0,001
Улучшение	34	41,5	25	61,0	9	22,0	
Без изменений	39	47,6	10	24,4	29	70,7	
Ухудшение	5	6,1	2	4,9	3	7,3	
Оценка состояния пациентом							
Значительное улучшение	10	12,2	8	19,5	2	4,9	0,003
Улучшение	34	41,5	22	53,7	12	29,3	
Без изменений	34	41,5	10	24,4	24	58,5	
Ухудшение	4	4,9	1	2,4	3	7,3	

подтверждением предположения о принципиальной возможности Эреспала воздействовать на ключевой механизм прогрессирования ХОБЛ — хроническое воспаление, что проявляется в торможении процесса утраты ОФВ₁.

В ходе проведенного наблюдения при оценке влияния Эреспала на обострения ХОБЛ не удалось получить статистически достоверных данных о профилактическом влиянии Эреспала на характер обострений. Полученные результаты подтверждают существующее положение о том, что обострения ХОБЛ принципиально отличаются по многим патогенетическим механизмам от ХОБЛ в стабильном состоянии, при этом ключевую роль играет инфекция. Тем не менее, несмотря на небольшой объем выборки, следует отметить выявленную в ходе исследования тенденцию к сокращению продолжительности обострений при применении Эреспала. Для получения достоверных данных об эффективности включения Эреспала в схему терапии обострений ХОБЛ необходимо проведение более масштабного исследования.

Преимущества включения Эреспала в схему терапии стабильной ХОБЛ 2-й стадии очень значимо проявились при оценке проводимой терапии исследователями и пациентами. Как известно, в клинике ХОБЛ существенное значение имеют системные

проявления заболевания, проявляющиеся в первую очередь в ощущениях больных. В связи с этим полученное при самооценке состояния больными ХОБЛ существенное превосходство у пациентов, принимавших Эреспал, имеет важное клиническое значение. Важно, что более высокий процент улучшения в ходе терапии в группе Эреспала отметили и сами пациенты, и исследователи.

Полученные данные нашли подтверждение и при оценке качества жизни в 2 сравниваемых группах. Было отмечено значительное превосходство терапии с применением Эреспала по влиянию практически на все показатели качества жизни. Этот факт позволяет сделать заключение о выраженном влиянии противовоспалительного препарата Эреспал на системные проявления ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии, что еще недостаточно учитывается в рутинной врачебной практике.

Проведенный анализ безопасности позволяет сделать вывод о хорошем профиле безопасности Эреспала в качестве дополнения к стандартной терапии ХОБЛ. Добавление Эреспала к стандартной терапии бронходилататором не приводило к какому-либо увеличению частоты нежелательных явлений. При этом не было установлено сколько-нибудь значимых показаний к ограничению применения препарата.

Заключение

Полученные в ходе данного открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового наблюдения результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Добавление в схему лечения больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии противовоспалительной терапии с использованием препарата Эреспал имеет определенные преимущества перед монотерапией бронходилататором.
2. При использовании Эреспала происходит уменьшение выраженности кашля — основного симптома ХОБЛ 2-й стадии, а также снижение потребности в применении ингаляций сальбутамола.

Таблица 7

Изменения качества жизни в ходе терапии (SF-36)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Физическая активность	7,6 ± 2,4*,**	2,4 ± 1,9
Роль физического состояния	21,7 ± 5,8*	11,2 ± 6,1
Боль	16,6 ± 3,3*	9,8 ± 3,6
Состояние здоровья в целом	6,6 ± 1,8*	2,6 ± 1,6
Жизнеспособность	5,8 ± 2,2*	2,9 ± 1,9
Социальная активность	9,6 ± 2,9*	5,6 ± 3,7
Роль эмоциональных факторов	20,3 ± 7,1*,**	0,9 ± 5,3
Психическое здоровье	5 ± 2	5,2 ± 2

Примечание: различия статистически значимы: * — по сравнению с 1-м визитом; ** — между группами.

3. Терапия с применением Эrespала у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии позволяет замедлить прогрессивное снижение показателя ОФВ₁.
4. Под влиянием Эrespала улучшается качество жизни пациентов, отмечается значительно более выраженное улучшение состояния по оценке пациентов и исследователей.
5. Число побочных эффектов при добавлении в схему терапии Эrespала не увеличивается по сравнению со стандартной терапией с применением бронходилататора.
6. Полученные результаты подтверждают целесообразность систематического использования Эrespала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 21–31.
3. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М; 2003.
4. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: методические рекомендации для врачей терапевтов. М.; 1997.
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease.WHO; 2003.
6. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 111–125.
7. Cuenant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. Rhinology 1988; suppl. 4: 21–29.
8. Girard B., Naline E., Crambes O. et al. Pre-and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. Eur. Respir. J. 1997; 10 (5): 1015–1020.
9. Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. Rhinology 1988; suppl. 4: 87–95.
10. Sozzani P., Cambon C., Frisach M.F. et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 17): 3055–PO776.
11. Olivieri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1987; 23 (suppl. 12).
12. Plusa T., Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 5 (30): 368–371.
13. Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (1): 17–24.
14. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии Эrespалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. Тер. арх.; 2004; 76 (8): 51–56.

Поступила 05.06.05
 © Коллектив авторов, 2005
 УДК 616.24-036.12-085.23