

*Т.А.Федорова, Н.В.Эккерт, Н.Е.Чернеховская, А.П.Ройтман,  
О.В.Макарова, Н.В.Жидкова*

## **ВЛИЯНИЕ ЭРЕСПАЛА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

### **EFFECTS OF EURESPAL ON CLINICAL COURSE AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

*T.A.Fedorova, N.V.Ekkert, N.E.Chernekhovskaya, A.P.Roitman, O.V.Makarova, N.V.Zhidkova*

#### **Summary**

We studied effects of Eurespal (fenspirid) on clinical course and inflammation in COPD patients. The trial included 2 stages: 3-week therapy of exacerbation and 3-month outpatient treatment in stable condition. The drug was given twice a day, 160 mg daily. We assessed scoring of main clinical signs, lung function parameters, bronchoscopic findings, laboratory markers of inflammation, antioxidant status, and quality of life, performed cytological and cytochemical investigation of induced sputum (IS). During the exacerbation Eurespal had early and distinct cough-inhibiting and mucolytic effects, reduced bronchial obstruction, bronchial inflammation severity, decreased C-reactive protein level, IS cytosin, and neutrophil percentage ( $p < 0.01$ ), increased IS concentration of lysosomal and cationic proteins ( $p < 0.01$ ) and serum level of total antioxidants (in 46.2 % of the patients compared with 26.3 % under the typical therapy). Three-month treatment with Eurespal in COPD patients resulted in further positive shifts in clinical and laboratory inflammation markers, IS cytological and cytochemical parameters. The results show Eurespal to increase the efficiency of the COPD treatment and could be included in the complex therapy of COPD. It has high antiinflammatory activity, inhibits bronchial obstruction progressing and improves quality of life of COPD patients.

#### **Резюме**

Изучали влияние Эреспала (фенспирид) на клиническое течение и показатели воспаления у больных ХОБЛ. Исследование проводили в 2 этапа: в течение 3 нед. терапии при обострении заболевания и на протяжении 3 мес. амбулаторного лечения в период клинической ремиссии. Эреспал назначали в дозе 160 мг в сутки при 2-кратном приеме. Оценивали основные клинические симптомы в баллах, ФВД, данные бронхоскопии, лабораторные показатели воспаления, антиоксидантного статуса, качество жизни (КЖ). Проводили цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). При обострении ХОБЛ терапия Эреспалом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффекты, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным уменьшением С-реактивного белка, снижением цитоза в ИМ, процентного содержания нейтрофилов ( $p < 0,01$ ) и повышением в них лизосомально-катионных белков ( $p < 0,01$ ), увеличением общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2 % больных, по сравнению 26,3 % в группе традиционной терапии). Длительное (в течение 3 мес.) лечение Эреспалом больных ХОБЛ обеспечивало дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования ИМ. Результаты исследования позволяют считать, что включение Эреспала в комплексную терапию ХОБЛ повышает эффективность лечения как при обострении, так и в стадии относительной ремиссии заболевания, оказывая выраженное противовоспалительное действие; предупреждает нарастание обструкции, улучшает КЖ больных.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1–3]. Эпидемические данные многих стран мира демонстрируют неуклонный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ, подтверждающая связь развития ХОБЛ с курением, неблагоприят-

ной экологической обстановкой, социально-экономическим статусом и другими факторами [4–6]. Несмотря на применяемые многочисленные медикаментозные средства и методы лечения больных ХОБЛ, наблюдается дальнейшее увеличение заболеваемости, снижение качества жизни этих больных, все

более ранняя инвалидизация, приносящие большой экономический ущерб обществу [1, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире от ХОБЛ умерли 2,74 млн человек [4, 7]. В России ХОБЛ занимают одно из лидирующих мест по числу дней нетрудоспособности и 4–5-е место среди причин смертности [1, 3, 7].

Установлено, что в основе развития и прогрессирования ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей, ведущий к нарастающему нарушению вентиляции по обструктивному типу с частично обратимой бронхиальной обструкцией, к увеличению дыхательной недостаточности [3, 5, 8]. Воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на повреждающие факторы внешней среды, сохраняются не только в фазе обострения ХОБЛ, но и в фазе относительной ремиссии заболевания [3, 6, 9]. Необходимо отметить, что существующие на сегодняшний день традиционные схемы терапии оказываются недостаточно эффективными для достижения стойкой ремиссии. Наиболее широко применяемые бронходилататоры не оказывают прямого противовоспалительного действия. Глюкокортикоиды, действительно активные в отношении воспаления, по данным многоцентровых рандомизированных исследований, не способны приостановить нарастание обструкции и прогрессирование ХОБЛ (*ISOLDE, EUROSCOP*). Кроме того, длительный прием глюкокортикоидов может сопровождаться развитием осложнений.

В связи с этим необходим дальнейший поиск новых схем терапии, эффективно воздействующих на различные звенья воспалительного процесса в бронхиальном дереве, предупреждающих развитие рецидивов ХОБЛ, нарастание обструкции и способствующих повышению качества жизни больных. Согласно программе *GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2000)*, одним из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ является исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить воспаление, лежащее в основе ХОБЛ.

Определенные перспективы в лечении ХОБЛ связаны с применением препарата фенспирид (Эреспал, "Servier"), обладающего, согласно результатам многочисленных экспериментальных исследований, многофакторным воздействием на различные звенья воспаления в дыхательных путях. Фенспирид является активным антагонистом  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и  $\beta_1$ -адренорецепторов, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию вязкой слизи [10, 11]. Он вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшая активность фосфолипазы  $A_2$  и тормозя образование лейкотриенов и простагландинов, обладающих бронхообструктивным и провоспалительным эффектами [11–13]. Фенспирид уменьшает миграцию клеток воспаления в очаг, являясь ингибитором одного

из важнейших провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [14]. Работы, посвященные клиническому применению фенспирида у больных ХОБЛ, немногочисленны [15–20]. По-прежнему представляет интерес оценка эффективности препарата в различные стадии течения заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния Эреспала (Эр) на клиническое течение и показатели воспалительного процесса у больных ХОБЛ.

Обследованы 75 больных ХОБЛ, поступивших в пульмонологическое отделение ГКБ им. С.П.Боткина в период с 2000 по 2003 гг. с обострением заболевания. У всех обследованных был диагностирован хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Согласно Федеральной программе (1999), у 6 пациентов (8 %) диагностирована легкая степень течения ХОБЛ (1-я стадия), у 50 (66,66 %) — средняя степень тяжести (2-я стадия), у 19 (25,33 %) — тяжелое течение заболевания (3-я стадия). У 29 больных (38,66 %) ХОБ сочетался с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения. Среди обследованных было 69 мужчин и 6 женщин в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст —  $63,49 \pm 1,55$  года). Длительность основного заболевания колебалась от 5 до 40 лет. У подавляющего большинства больных (53,33 %) длительность ХОБ превышала 10-летний срок (средняя длительность заболевания —  $17,0 \pm 51,6$  лет). Из числа обследованных 65 человек (86,66 %) имели в анамнезе длительный стаж курения (в среднем —  $38,51 \pm 3,74$  лет). Наличие факторов профессиональной вредности (запыленность, перепады температуры, испарения химических веществ и др.) в анамнезе отметили 53 человека (70,66 %), из них 10 (13,33 %) — не курили.

Исследование проводилось в 2 этапа: а) на 1-м этапе больные наблюдались в стационаре на протяжении 3 нед. терапии в период обострения ХОБЛ; б) на 2-м этапе пациенты наблюдались и лечились в амбулаторных условиях (в течение 3 мес.) в период клинической ремиссии заболевания.

В зависимости от схемы проводимой терапии все больные ХОБЛ были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, длительности основного заболевания, частоте и выраженности основных клинических проявлений болезни (характер и количество мокроты, кашель, одышка, количество сухих хрипов). В 1-ю группу вошли 32 пациента с ХОБЛ, которые получали традиционную базисную терапию (ТТ) бронхолитиками, мукорегуляторами, теофиллиновыми препаратами. В период обострения 30 больным назначали антибактериальные препараты, 27 человек по показаниям получали ингаляционные глюкокортикостероиды в течение 10 дней. 2-ю группу составили 43 пациента с ХОБЛ, получавшие дополнительно к традиционной терапии Эреспал (ТТ + Эр) в дозе 160 мг в сутки при 2-кратном приеме. 23 больным этой группы в период обострения в течение 5–9 дней по показаниям назначали ингаляционные глюкокортикоиды.

Всем больным ХОБЛ при поступлении в стационар и в динамике проводилось тщательное общеклиническое обследование. Специальная программа исследования включала в себя оценку 6 клинических симптомов в баллах (модифицированный вариант оценочной шкалы *Волковой Л.И., Букреевой Е.Б. и др.* (2000 г.), исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), определение общих антиоксидантов (ОАО) сыворотки крови и содержания малонового диальдегида (МДА), изучение количества С — реактивного белка (СРБ), определение 3 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), проведение бронхоскопии с оценкой интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов; лабораторное, цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) с определением содержания лизосомально-катионных белков и уровня средних молекул, а также исследование качества жизни (КЖ) пациентов с использованием специальной анкеты. Все исследования проводились в динамике: при поступлении больных в стационар (в период обострения), через 3 нед. после проведения одной из схем комплексной терапии (перед выпиской) и спустя 3 мес. наблюдения и лечения в амбулаторных условиях (в период клинической ремиссии заболевания).

Исследование ФВД проводили с использованием спирометра *Flowscreen* фирмы "*Erich Jaeger*" (Италия). Определялись объемные и скоростные показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Данные показатели оценивались в процентном отношении от должных величин.

Бронхоскопию выполняли фибробронхоскопом типа BF-30 фирмы "*Olympus*" и видеобронхоскопом фирмы "*Fujinon*" (Япония). Степень интенсивности

воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева оценивали согласно классификации, предложенной *Lemoine* (1965).

Исследовали количество СРБ методом латекс-агглютинации с применением карт-слайдов для тестирования образцов и набором реактивов фирмы "*DAC*" — *SpectroMed S.R.L.* Определение ОАО проводили спектрофотометрическим методом с использованием реактивов набора фирмы "*Randox*" (Англия).

Исследование ИМ включало в себя дифференцированный подсчет клеточного состава, определение уровня средних молекул по способу *А.В.Шумского* (1998) и содержания лизосомально-катионных белков в нейтрофилах с использованием лизосомально-катионного теста по *В.Е.Пигаревскому* и *Ю.А.Мазингу* (1981). Оценка КЖ больных ХОБЛ проводилась с помощью анкеты "Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких", разработанной *Т.И.Инсарской* (1999).

Для статистической обработки результатов применялась программа *Statistica v. 5* в среде *Windows 98* и использовались рекомендации для медико-биологических исследований (*Стентон Глацн*, 1999).

## Результаты исследования

### 1-й этап: обострение ХОБЛ

У пациентов 1-й группы с обострением ХОБЛ на фоне проводимой традиционной терапии выявлена тенденция к снижению показателя, характеризующего интенсивность кашля, как на 7-е, так и на 21-е сутки лечения, однако достоверных различий установлено не было. Через 7 дней терапии уменьшение кашля отмечалось у 23,17 % больных данной группы. Во 2-й группе на фоне комплексной терапии, включаю-

Таблица 1

**Динамика клинико-лабораторных показателей и данных ФВД при обострении ХОБЛ на фоне различных схем терапии (M ± m)**

Показатели	Группы наблюдения			
	1-я группа (ТТ) (n = 32)		2-я группа (ТТ + Эр) (n = 43)	
	до лечения	21-е сутки	До лечения	21-е сутки
Кашель	2,76 ± 0,62	1,89 ± 0,31	2,83 ± 0,67	1,34 ± 0,22*
Количество выделяемой мокроты	2,38 ± 0,66	1,25 ± 0,26	2,41 ± 0,56	0,71 ± 0,23**
Одышка	2,44 ± 0,29	1,98 ± 0,23	2,39 ± 0,17	1,65 ± 0,38
Сухие хрипы	2,52 ± 0,38	1,98 ± 0,61	2,63 ± 0,44	0,87 ± 0,23**
ОФВ <sub>1</sub> (% от должн.)	49,85 ± 4,69	53,08 ± 4,16	50,16 ± 4,19	57,66 ± 3,81
СРБ (мкг / мл)	13,38 ± 3,75	16,28 ± 4,09	16,84 ± 2,95	8,01 ± 0,79**
ЛИИ №1	0,131 ± 0,019	0,143 ± 0,016	0,142 ± 0,014	0,127 ± 0,010

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с исходными данными.

шей в себя Эр, уже на 3-и сутки лечения у 11,62 % пациентов определялся выраженный противокашлевой эффект, к 7-м суткам снижение интенсивности кашля наблюдалось у 44,62 % больных, а на 21-е сутки этот показатель достоверно отличался от исходных данных (табл. 1). Следует отметить, что пациенты 2-й группы отмечали отчетливый противокашлевый эффект, а также значительное облегчение при откашливании и сами проявляли заинтересованность в продолжении лечения Эр.

При изучении характера отделения мокроты у больных с обострением ХОБЛ 1-й группы была выявлена тенденция к облегчению отхождения мокроты на 7-е (у 19,61 % больных) и 21-е сутки лечения, однако различия были недостоверны. У пациентов 2-й группы как на 7-е, так и на 21-е сутки терапии выявлено достоверное снижение показателя, характеризующего отделение мокроты. У 33,86 % больных, получавших Эр, отмечалось значительное облегчение отделения мокроты уже к 3–4-м суткам терапии (табл. 1).

Изучение динамики выраженности симптомов одышки и количества сухих хрипов над легкими в обеих группах выявило тенденцию к снижению данных показателей, более выраженную у пациентов 2-й группы. У больных, получавших Эр, отмечалось снижение количества сухих хрипов над легкими к 7-м суткам терапии в 1,51 раза, на 21-е сутки — в 3,02 раза ( $p < 0,01$ ). Таким образом, результаты исследования выявляют при обострении ХОБЛ преимущества схемы терапии, включающей в себя Эр. Необходимо отметить отчетливый противокашлевый эффект и муколитическое действие данного препарата.

Результаты исследования ФВД в период обострения заболевания показали, что у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп через 3 нед. проводимой терапии отмечались некоторое повышение показателей ОФВ<sub>1</sub> (в 1,06 раза и в 1,15 раза соответственно) и тенденция к увеличению индекса Тиффно, однако разница не достигала степени статистической значимости (табл. 1).

При исследовании значений лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) на фоне лечения была отмечена более выраженная положительная динамика

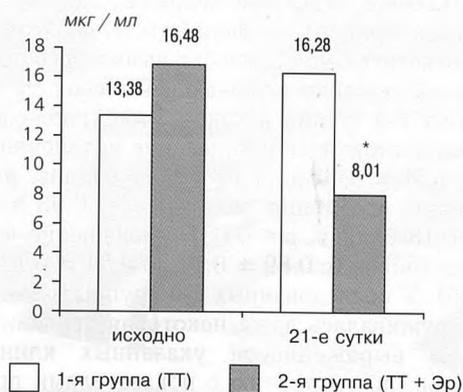


Рис. 1. Динамика показателей С-реактивного белка у больных ХОБЛ в период обострения

\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с исходными данными.

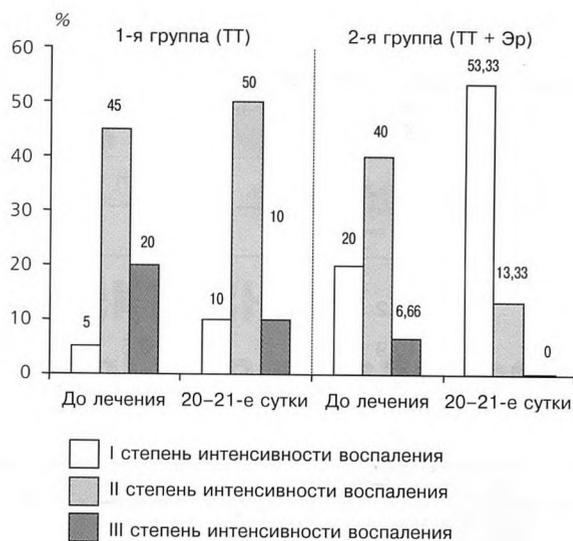


Рис. 2. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ

у больных 2-й группы (ТТ + Эр), особенно по показателям ЛИИ № 1 и ЛИИ № 3 (табл. 1).

Динамика концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у больных ХОБЛ 1-й группы имела разнонаправленный характер и через 3 нед. терапии в целом по группе даже повысилась в 1,21 раза. У пациентов 2-й группы, получавших Эр, через 3 нед. терапии отмечалось достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение данного показателя (рис. 1). На 21-е сутки выявлялось снижение количества СРБ у 21,42 % больных ХОБЛ 1-й группы и у 51,85 % — 2-й группы. По нашим данным, количественное определение СРБ оказалось наиболее информативным показателем, отражающим активность воспаления у больных ХОБЛ, совпадающим с клиническим улучшением и претерпевающим динамику в тех наблюдениях, где другие лабораторные данные не менялись.

Учитывая большую роль изменений процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушений в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) в формировании и поддержании воспаления у пациентов с ХОБЛ представлялось важным оценить влияние различных схем терапии на динамику этих показателей. При изучении содержания ОАО у больных ХОБЛ 2-й группы (ТТ + Эр) отмечалась тенденция к увеличению общего антиоксидантного статуса к концу госпитального периода. Положительная динамика с увеличением значений ОАО была выявлена у 46,42 % больных, получавших Эр, по сравнению с 26,31 % — в 1-й группе. Изучение содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ в период обострения также свидетельствовало о более выраженной положительной динамике у больных ХОБЛ 2-й группы. Установленные изменения в системе ПОЛ–АОЗ также свидетельствуют о более значимом уменьшении воспалительных изменений на фоне комплексной терапии, включающей в себя Эр.

Динамика цитологических показателей индуцированной мокроты (в %) больных ХОБЛ ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы наблюдения					
	1-я группа (ТТ)			2-я группа (ТТ + Эр)		
	до лечения	через 3 нед.	через 12 нед.	до лечения	через 3 нед.	через 12 нед.
Нф	79,2 ± 5,3	78,8 ± 1,0	73,52 ± 7,42	78,7 ± 2,2	67,9 ± 3,2**	62,94 ± 6,8
Мф	10,9 ± 3,8	6,3 ± 0,5	9,12 ± 2,74	6,5 ± 1,6	8,7 ± 2,2	9,8 ± 3,66
Лф	1,7 ± 0,4	0,9 ± 0,4	1,43 ± 0,36	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,41
Эп	8,1 ± 1,7	15,1 ± 1,4	23,62 ± 4,27	14,0 ± 1,3	15,5 ± 1,6	21,75 ± 3,8

Примечание: \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с исходными данными; Нф — нейтрофилы, Мф — макрофаги, Лф — лимфоциты, Эп — эпителий.

По результатам бронхоскопии, у больных ХОБЛ 2-й группы к концу периода госпитализации отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению интенсивности воспаления слизистой бронхов (рис. 2).

Для объективизации динамики воспалительных изменений в бронхиальном дереве мы провели лабораторное, цитологическое и цитохимическое исследования индуцированной мокроты (ИМ). В 1-й группе к концу 3-й нед. терапии показатель цитоза в ИМ снизился в 1,7 раза (с  $5,68 \pm 0,84$  до  $3,37 \pm 0,63$  — в  $1 \text{ мл} \times 10^6$ ), а относительное содержание нейтрофилов в мокроте достоверно не изменилось (табл. 2). У пациентов с ХОБЛ 2-й группы, получавших Эр, на 20–21-е сутки лечения показатель цитоза в ИМ снизился в 3,4 раза (с  $7,49 \pm 2,05$  до  $2,21 \pm 0,43$  — в  $1 \text{ мл} \times 10^6$ ). Процентное содержание нейтрофилов достоверно уменьшилось ( $p < 0,01$ ). Несмотря на установленную положительную динамику при исследовании ИМ, данные цитологического исследования свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях в бронхах. Отмечено, что клиническое улучшение в обеих группах больных ХОБЛ опережало достижение выраженного снижения воспаления в слизистой оболочке бронхиального дерева.

Содержание лизосомально-катионных белков в нейтрофилах больных 1-й группы на фоне лечения не изменялось. У обследованных пациентов 2-й группы, получавших Эр, через 3 нед. выявлялось достоверное повышение содержания лизосомально-катионных белков в ИМ (с  $0,43 \pm 0,05$  до  $0,65 \pm 0,03$ ) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о нормализации кислороднезависимой активности нейтрофилов, активации местной неспецифической защиты, отражало выраженность адаптационных процессов и коррелировало со степенью уменьшения активности воспаления.

При изучении уровня средних молекул в ИМ, являющихся неспецифическими маркерами эндогенной интоксикации, у больных 2-й группы отмечалось достоверное снижение данного показателя (с  $0,055 \pm 0,011$  до  $0,025 \pm 0,005$  у. е.,  $p < 0,05$ ). У па-

циентов 1-й группы, получавших традиционное лечение, достоверных изменений показателя уровня средних молекул в ИМ отмечено не было.

Анализ результатов исследования КЖ показал, что у больных ХОБЛ, принимавших Эр, к концу госпитального периода отмечалась более выраженная тенденция к улучшению данного показателя (по общей сумме баллов — с  $29,51 \pm 3,01$  до  $23,97 \pm 2,71$  баллов) по сравнению с пациентами 1-й группы (с  $31,14 \pm 4,72$  до  $28,62 \pm 3,58$  баллов), однако разница была статистически недостоверной.

Несмотря на достижение клинической ремиссии через 3 нед. терапии в обеих группах больных, по данным лабораторных исследований, бронхоскопии, изучения цитологического состава индуцированной мокроты, сохранялись воспалительные изменения в бронхах. При этом во 2-й группе данные изменения, несомненно, были менее выражены. Это послужило основанием для проведения длительной терапии Эр у больных ХОБЛ в амбулаторных условиях.

#### 2-й этап: ремиссия ХОБЛ

При изучении динамики клинических симптомов ХОБЛ (кашель, отделение мокроты, одышка, количество сухих хрипов) на фоне длительной терапии в стадии относительной ремиссии выявлялось преимущество схемы терапии, включающей в себя Эр (рис. 3). У больных 2-й группы к концу 3 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение интенсивности кашля (с  $1,51 \pm 0,14$  до  $1,12 \pm 0,11$  баллов,  $p < 0,05$ ), облегчение отделения мокроты (с  $0,98 \pm 0,12$  до  $0,51 \pm 0,18$  баллов,  $p < 0,05$ ), уменьшение количества сухих хрипов (с  $0,89 \pm 0,11$  до  $0,54 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,05$ ). У обследованных 1-й группы в эти же сроки обнаруживалась даже некоторая тенденция к нарастанию выраженности указанных клинических симптомов, по сравнению с показателями при выписке из стационара.

Анализ показателей ФВД в 1-й группе при проведении длительной терапии продемонстрировал неко-

# 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

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01



торую отрицательную динамику (в виде снижения показателя  $ОФВ_1$  к концу периода наблюдения). У пациентов 2-й группы, получавших Эр, данный показатель практически не изменился, составляя в целом по группе  $57,34 \pm 5,16$  %, по сравнению с  $56,87 \pm 4,23$  % — при выписке (рис. 3). Следует отметить, что у 6 больных к концу 3 мес. наблюдения  $ОФВ_1$  увеличился на 2,1–5,5 %.

Анализ результатов лабораторного исследования продемонстрировал, что в 1-й группе через 12 нед. наблюдения у 52,94 % больных не отмечалось изменения концентрации СРБ, у 11,76 % — данный показатель был снижен, а у 35,29 % — выявлялось повышение концентрации С-реактивного белка. Во 2-й группе при проведении длительной терапии у 80 % больных показатель СРБ практически не изменился, у 20 % выявлено дальнейшее снижение ранее увеличенного показателя. Увеличения значений СРБ через 3 мес. терапии не отмечалось ни в одном наблюдении.

Через 12 нед. лечения у больных ХОБЛ в группе Эр были установлены дальнейшая положительная динамика показателей МДА и нарастание concentra-

ции ОАО в сыворотке крови ( $1,39 \pm 0,03$  до  $1,42 \pm 0,04$  ммоль/л). Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии Эр на показатели системы ПОЛ–АОЗ, что имеет немаловажное значение в уменьшении воспалительных реакций в бронхиальном дереве.

По данным цитологического исследования ИМ, у больных ХОБЛ 2-й группы к концу периода наблюдения отмечалось повышение показателя абсолютного содержания клеточных элементов в 2,3 раза (при увеличении в 1,1 раза — в 1-й группе), по сравнению с аналогичным показателем при выписке. Увеличение показателя цитоза происходило за счет клеток бронхиального эпителия, что отражало процесс десквамации эпителия слизистой оболочки бронхов при уменьшении воспаления. При дифференцированном подсчете клеточных элементов в ИМ во 2-й группе пациентов, обследованных через 12 нед. терапии Эр, отмечалось снижение относительного содержания нейтрофилов ( $67,9 \pm 3,2$  до  $62,94 \pm 6,82$  %) и повышение процентного содержания лимфоцитов (табл. 2). В ИМ больных 1-й группы процентное содержание нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и клеток бронхиального эпителия практически не изменялось. При цитохимическом исследовании индуцированной мокроты у больных ХОБЛ 2-й группы через 3 мес. лечения было установлено достоверное повышение содержания лизосомально-катионных белков в нейтрофилах ИМ ( $0,53 \pm 0,03$  до  $0,61 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ). В 1-й группе к концу этого периода значимой динамики данного показателя не определялось.

Анализ результатов изучения качества жизни больных ХОБЛ при проведении длительной терапии выявил четкую разницу итоговой оценки в обследуемых группах больных. В 1-й группе через 12 нед. наблюдения была отмечена лишь тенденция к улучшению КЖ. Во 2-й группе больных, длительно получавших Эр, у 66,66 % больных отмечалось уменьшение тревоги за свое здоровье (при 52,94 % — в 1-й группе), у 53,33 % пациентов — повышение настроения и уменьшение чувства подавленности (при 35,29 % — в 1-й группе), и у 46,66 % — уменьшение быстрой утомляемости (29,41 % — в 1-й группе). Следует отметить, что у 6 больных 1-й группы отмечалась симптоматика, свидетельствующая об обострении заболевания, потребовавшая присоединения ингаляционных глюкокортикостероидов в течение 4–6 дней, у 2 больных при нарастании обструкции присоединяли пролонгированные теофиллины, еще у 3 пациентов в связи с подъемом температуры и изменением характера мокроты были проведены курсы терапии антибиотиками (амоксиклав в течение 7 дней). Во 2-й группе увеличения бронхолитической терапии не потребовалось, за период наблюдения обострения ХОБЛ не отмечалось. У 3 больных, ранее систематически пользовавшихся муколитическими препаратами, отпала необходимость их приема. Мы имели возможность наблюдать 8 человек из обследованных больных, продолжающих терапию Эр в течение

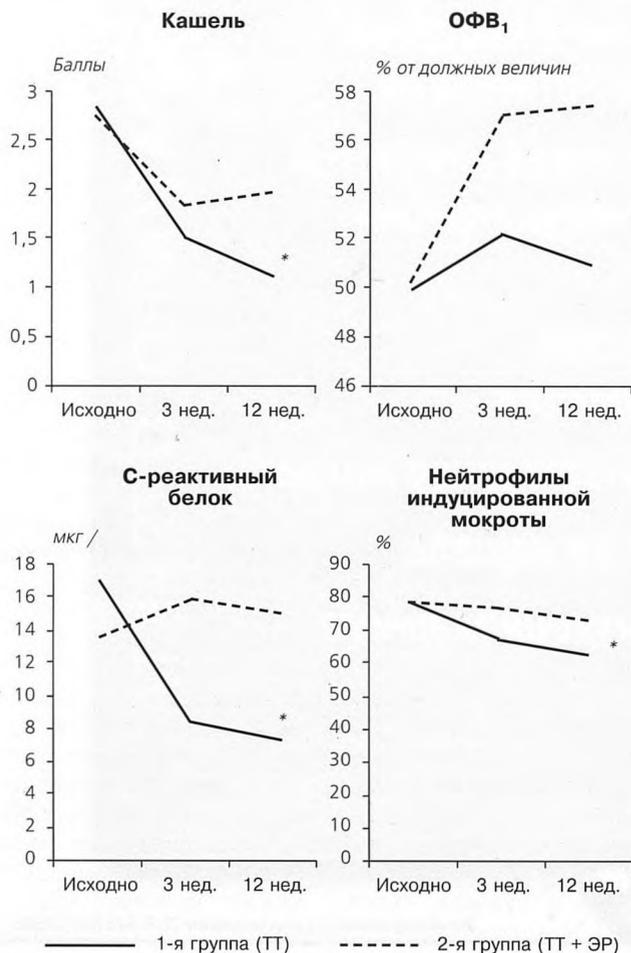


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторных, функциональных и цитологических показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии (\* —  $p < 0,05$ )

5–6 мес. Во всех случаях определялась дальнейшая положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отсутствовало нарастание бронхиальной обструкции, что обосновывает целесообразность проведения более длительной терапии Эр у больных ХОБЛ.

Эр хорошо переносился больными. Пациенты полностью соблюдали режим приема препарата. У 4 больных в 1-е дни назначения Эр наблюдалась умеренная тахикардия, которая уменьшилась после назначения препарата после еды. 3 пациента отмечали незначительное головокружение, 1 больной — сухость во рту, ни в 1 из указанных наблюдений не потребовалось отмены Эр или проведения корректирующей терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о преимуществах комплексной терапии, включающей в себя Эр, как в стадии обострения, так и в период относительной ремиссии у больных ХОБЛ. Противовоспалительный эффект препарата подтвержден динамикой клинических и лабораторных показателей, изменениями эндоскопической картины, данными цитологического и цитохимического исследований ИМ. Установлены выраженный противокашлевой эффект, способность предупредить нарастание бронхиальной обструкции, уменьшить проявления интоксикации, увеличить антиоксидантную защиту. Данные эффекты в сочетании со снижением общей медикаментозной нагрузки приводят к улучшению КЖ больных ХОБЛ. Полученные результаты позволяют рекомендовать Эр в качестве базисного препарата для длительной противовоспалительной терапии ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Инсарская Т.И.* Медико-социальная характеристика больных хроническими обструктивными болезнями легких и система мониторинга управляемых факторов риска: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 1999.
2. *Кокосов А.Н.* Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк. Тер. арх. 2000; 3: 75–77.
3. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 11–25.

4. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
5. *Чучалин А.Г.* Болезни легких курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
6. *Шмелев Е.И.* Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 39–56.
7. *Замятина О.В.* Социально-гигиеническая характеристика заболеваемости и инвалидности, принципы медико-социальной экспертизы и реабилитации при хронических неспецифических заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
8. *Федосеев Г.Б.* Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.; 1998.
9. *Шмелев Е.И.* Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 82–91.
10. *Pinelli E., Frisach M. F., Crambes O., Pipy B.* Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): 186S.
11. *Quartulli F., Pinelli E. et al.* Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell-line. Eur. J. Pharmacol. 1998; 348: 297–304.
12. *Carre Ph., Pinelli E., Forgue M.F. et al.* In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 79–85.
13. *Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al.* Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca<sup>2+</sup> increases by inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1992; 5: 237.
14. *Mannel D.N., Echtenacher B.* TNF in the inflammatory response. Chem. Immunol. 2000; 74: 141–161.
15. *Безленко А.В.* Опыт длительного применения Эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Пульмонология 2001; 2: 80–84.
16. *Жданов В.Ф.* О противовоспалительном лечении хронических бронхитов. Пульмонология 2002; 5: 102–107.
17. *Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Данилова И.Е.* Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (Эреспала) у детей раннего возраста. Клин. фармакол. и тер. 2001; 5: 28–31.
18. *Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al.* Effects du fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl. 2): 51–65.
19. *Plusa T., Nawacka D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 30: 368–371.
20. *Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al.* Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 17): 426S.

Поступила 02.11.04