

А.С.Соколов

ФЕНСПИРИД (ЭРЕСПАЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В современной медицинской практике хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) продолжают составлять значительную часть болезней органов дыхания, несмотря на успехи в области раскрытия механизмов возникновения, процессов развития этих заболеваний, а также появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов с различными фармакологическими свойствами.

В настоящее время понятие ХОБЛ используют для обозначения гетерогенной группы заболеваний, классификация которых, принятая американским торкальным обществом, пользуется наибольшей популярностью. По мнению этого общества в группу ХОБЛ входят:

1. Хронический бронхит,
2. Бронхиальная астма,
3. Эмфизема,
4. Облитерирующий бронхиолит, болезнь мелких бронхов,
5. Муковисцидоз (*cystic fibrosis*),
6. Бронхоэктатическая болезнь.

В практическом плане наибольшее значение имеют три первые болезни, доля которых составляет более 90%. К настоящему времени клинический опыт показывает, что ХОБЛ являются неуклонно прогрессирующими заболеваниями, характерными чертами которых считают малообратимую обструкцию дыхательных путей, нарушение архитектоники терминальных отделов паренхимы легких и повышение секреции мокроты.

Целью современной терапии ХОБЛ являются: предупреждение развития симптомов и рецидивов обострения, сохранение легочной функции как на данный момент, так и в будущем, повышение активности и качества жизни больного.

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором различные препараты назначают в соответствии со степенью тяжести заболевания. Перечень основных фармакологических групп включает: симпатомиметики, М-холинолитики, метилксантины, глюкокортикостероиды, муколитики, антибиотики. Важное место в лечении ХОБЛ, особенно хронического обструктивного бронхита, занимает фенспирид (Эреспал).

Фенспирид — действующее начало препарата Эреспал, по своей химической структуре не принадлежит

ни к классу стероидных препаратов, ни к классическим нестероидным противовоспалительным средствам. Однако спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его в лечении ХОБЛ.

Механизм действия фенспирида до конца не изучен, и в настоящее время клиническая эффективность препарата объясняется комбинацией нескольких эффектов.

Экспериментальная фармакология

Первоначально противовоспалительная активность фенспирида была продемонстрирована на модели отека лапы крысы, индуцированного различными воспалительными агентами, в конце 60-х годов [1]. Затем эта активность была подтверждена на моделях острого плеврита, вызываемого с помощью каррагенина у мышей [2] или зимозана у крыс [4] и хронического легочного воспаления, вызываемого с помощью ингаляции SO_2 в течение 4 недель.

В обеих моделях острого воспаления было показано, что фенспирид снижает объем плеврального экссудата на 50–70%, уменьшает в нем количество белка и воспалительных клеток. Причем у мышей противовоспалительная активность была сопоставима с противовоспалительной активностью индометацина и пироксикама и превосходила таковую у аспирина и фенилбутазона. У крыс противовоспалительная активность была дозозависимой в пределах 5–60 мг/кг.

Противовоспалительное действие фенспирида при хроническом воспалении проявлялось на различных уровнях дыхательного тракта. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах фенспирид снижал гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшал объем секреции и содержание в секрете гексозы и фруктозы, которые возрастали по мере увеличения действия SO_2 [5].

К настоящему времени механизм действия фенспирида изучен в отношении антигистаминного эффекта, влияния его на свободные радикалы, на метаболический каскад арахидоновой кислоты. Кроме того, были изучены спазмолитические свойства препарата, влияние его на функцию внешнего дыхания и показатели газообмена, влияние на мукоцилиарный клиренс и др.

То, что гистамин играет одну из ключевых ролей в воспалительных реакциях, не подвергается сомнению. Реализация действия гистамина происходит через связывание его с гистаминовыми рецепторами (H_1 , H_2 , H_3). В основном активизация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращении гладкой мускулатуры и зуде — через H_1 -рецептор, повышение синтеза простагландинов и уровня цАМФ — через H_2 и цГМФ — H_1 , усилении (H_1) или торможении (H_2) хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, угнетении высвобождения тахикининов из нервных волокон — H_3 -рецептор [13,14].

Изучение связывания фенспирида с гистаминовыми рецепторами на препаратах мозговых оболочек крысы и морской свинки, антагонистического эффекта на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное агонистами H_1 - и H_2 -рецепторов, протективного действия фенспирида против гистамина в отношении ulcerогенного эффекта в двенадцатиперстной кишке у мышей, а также высвобождение гистамина на изолированной трахее морской свинки, базофилах человека и перитонеальных тучных клетках крысы показало, что фенспирид обладает антигистаминовым действием. Это проявляется в блокировании H_1 -рецепторов, активность его является умеренной и не может объяснить всю фармакологическую активность в целом. Антиаллергическое действие фенспирида, изученное *in vivo* и *in vitro*, показало, что он уменьшает аллергические реакции в ЛОР-органах и бронхиальном тракте, причем в противоположность антигистаминным препаратам фенспирид оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру уже при развившемся бронхоспазме. Это объясняется тем обстоятельством, что фенспирид предотвращает сокращение гладкой мускулатуры, вызываемое ацетилхолином, серотонином, субстанцией P, нейрокинами, лейкотриеном D₄. Действие это неспецифическое в отношении всех констрактивных агентов [6,7,8,11].

Влияние фенспирида на свободные радикалы

Активация клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (лейкоциты, эозинофилы, макрофаги и др.) приводит к высвобождению свободных кислородных радикалов, которые инактивируются с помощью супероксидазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Повышенное накопление продуктов свободно-радикального окисления приводит либо к прямому токсическому воздействию на соседние клетки, либо через образование перекисей липидов, которые являются промежуточными компонентами для синтеза простагландинов. Установлено, что фенспирид снижает образование перекиси водорода примерно на 30% и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43%. При этом фенспирид не действует путем прямого разрушения свободных радикалов, а, вероятно, действует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов [11].

Влияние фенспирида на каскад арахидоновой кислоты

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние фенспирида на освобождение тромбоксана В, простагландинов [PGD₂ и 9 α 11 β PGF₂] и лейкотриенов (LTC₄, LTD₄), а также синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом: фенспирид снижает образование метаболитов простаглицлина, снижает уровень тромбоксана в комплексе с простаглицлином Е. Простаглицлин D₂ совершенно не менялся в течение своего синтеза из арахидоновой кислоты *in vitro* ни в опытах с перитонеальными тучными клетками, ни в плазме животных, получавших фенспирид. Он не изменял освобождение лейкотриенов, но снижал содержание LTC₄ в клетках, позволяя предположить, что фенспирид влияет на анаболизм и катаболизм лейкотриенов больше, чем на их секрецию. В свете этих данных и отсутствия общего действия на все производные арахидоновой кислоты авторы пришли к выводу, что механизм действия фенспирида отличается от действия обычных нестероидных противовоспалительных средств, и точное место приложения его требует дальнейшего уточнения [10,11].

Спектр фармакологического действия не ограничивается вышеказанным. Установлено, что фенспирид является также α_1 -адренолитиком и кроме этого вызывает специфическую ингибицию фосфодиэстеразы — фермента, участвующего в катаболизме цАМФ. Эти свойства также вносят свой вклад в противовоспалительную активность этого интересного препарата [7,9].

Таким образом, Эреспал (фенспирид) обладает уникальным фармакологическим спектром действия, особенно в отношении воспалительных процессов, протекающих в органах дыхания.

Клинические исследования

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) составляет серьезную проблему современного общества. По данным Европейского респираторного общества, своевременно диагностируется около 25% случаев заболевания. Основной фактор риска для хронического бронхита — курение. Кроме этого, значительную роль играет загрязнение окружающей среды. ХОБ характеризуется хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведет к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и проявляется кашлем, одышкой, выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем. Не вдаваясь в вопросы клиники и патогенеза заболевания можно отметить, что в настоящее время лечение ХОБ остается не систематизировано. Симптоматический эффект бронходилататоров, противовоспалительных средств, муколитиков и препаратов других фармагрупп хорошо известен, однако

Таблица 1

Показатели функции дыхания у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОФВ ₁ , л	Плацебо	1,688±0,06	1,64±0,06	1,61±0,06
	Фенспирид	1,727±0,07	1,829±0,08	1,858±0,088*
ОФВ ₁ , % долж	Плацебо	56,3±1,8	54,9±2,0	53,6±1,8
	Фенспирид	56,7±1,9	60,2±2,2	61,1±2,5**
ЖЕЛ, л	Плацебо	3,14±0,07	3,14±0,08	3,08±0,08
	Фенспирид	3,17±0,09	3,29±0,1	3,28±0,1*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	Плацебо	53,5±1,3	52,3±1,5	52,0±1,4
	Фенспирид	54,4±1,5	55,6±1,7	56,6±1,8
ООЛ, л	Плацебо	2,7±0,08	2,7±0,08	2,8±0,1
	Фенспирид	2,7±0,09	2,5±0,09	2,7±0,1
ОЕЛ, %	Плацебо	96,6±1,2	97,6±1,4	96,8±1,6
	Фенспирид	98,4±1,7	97,3±1,9	99,1±2,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

различные клинические школы оценивают их по-разному.

В свете этого, учитывая фармакологический спектр действия фенспирида, были проведены исследования его клинической эффективности при данном заболевании. Группа П.Леопонта [3] провела двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния фенспирида на показатели функции внешнего дыхания и состояние слизистой оболочки бронхов у больных с хроническим бронхитом.

В исследование были включены 19 мужчин от 41 до 78 лет. У всех больных был длительный хронический бронхит с вентиляционной обструктивной недостаточностью и умеренной дыхательной недостаточностью (PaO_2 выше 65 мм рт.ст.) В исследование не включались больные, получавшие глюкокортикостероиды, больные, не вакцинированные против гриппа, и больные, получавшие нестероидные противовоспалительные средства, муколитики, антигистаминные и противоастматические препараты.

В течение 3 месяцев больным проводился курс монотерапии по три таблетки ежедневно. Восемь пациентов получали Эреспал — 80 мг, одиннадцать — плацебо.

В результате исследования было установлено, что после проведенного лечения статистически значимых различий по клинической картине в обеих группах не отмечено. Авторы объясняют это незначительной тяжестью клинических проявлений у обследуемых больных, так как в начале исследования состояние их было удовлетворительным. Однако наличие признаков улучшения состояния в группе больных, получавших Эреспал, было 50%, в то время как в группе плацебо 27%. По данным спирометрии, в группе больных, получавших Эреспал, улучшились средние величины: ОФВ₁ на 11,2%, ЖЕЛ — на 8%, индекс Тиффно — на 9,7%. Достоверных различий между параметрами спирометрии как внутри, так и между группами выявлено не было. По данным исследования газов крови обнаружено, что PaO_2 в

Таблица 2

Показатели содержания газов крови у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
PaO_2 (мм рт.ст.)	Плацебо	71,7±0,7	71,9±0,8	71,2±0,9
	Фенспирид	71,0±0,8	72,9±1,1	73,7±0,7*
$PaCO_2$ (мм рт.ст.)	Плацебо	39,3±0,5	39,2±0,4	39,1±0,5
	Фенспирид	38,9±0,5	38,8±0,7	38,5±0,4
рН	Плацебо	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003
	Фенспирид	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003

Примечание: * — $p < 0,05$.

группе Эреспала увеличилось на 8,2%, тогда как в группе плацебо такого прироста не наблюдалось. РаСО₂ уменьшилось на 8,3% и на 5,2% в группах, соответственно. Все пациенты, получавшие Эреспал, отмечали хорошую переносимость препарата, никаких побочных реакций зафиксировано не было.

В другом двойном слепом многоцентровом исследовании изучено влияние Эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных ХОБ средней тяжести [12]. Больные были рандомизированы по 106 человек в каждую группу. Исследование проводили до, через 3 и 6 месяцев лечения. Первая группа получала Эреспал по 80 мг два раза в день, другая плацебо. Исследование завершил 171 пациент: 81 в группе активного лечения фенспиридом (Эреспалом) и 90 в группе плацебо.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния, длительности заболевания и характеру медикаментозного лечения.

Влияние на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и показатели газов крови представлены в табл.1 и 2.

Анализ авторами полученных данных показал, что различия ОФВ₁ между двумя группами были статистически достоверны. В группе получавших фенспирид ОФВ₁ к 6 мес исследования был значительно больше, чем в группе плацебо. Статистически достоверное уменьшение остаточного объема и увеличение ЖЕЛ отмечалось у больных, получавших фенспирид, в то время как у больных, получавших плацебо, эти показатели изменялись статистически недостоверно.

Установлено, что показатель РаО₂ статистически достоверно увеличивался в группе получавших фенспирид и различия между группами были достоверны (см. табл.2.). По другим показателям изменения между группами были статистически недостоверны.

Таким образом клинические исследования подтверждают высокую эффективность фенспирида у больных ХОБЛ. Кроме положительного влияния на показатели ФВД авторами установлено и значительное улучшение в клинической картине, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших фенспирид по сравнению с плацебо. Особенно важным является

факт, что у больных, получавших фенспирид, замедляется снижение величины ОФВ₁, так как скорость снижения этого показателя или наклон ОФВ₁/возраст являются главными прогностическими критериями течения ХОБЛ и времени наступления летального исхода.

Побочные эффекты при использовании фенспирида (диспепсические расстройства, кожный зуд, сухость во рту) выражены незначительно и не отличаются от таковых при применении плацебо. Следовательно использование фенспирида в комплексной терапии значительно улучшает прогноз и позволяет значительно повысить качество жизни больных, страдающих ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Etude pharmacologique du chlorhydrate de phenethyl -8-o[a-diaza-3,8-spiro(4.5)decanone-2 ou fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 1969; 19: 1263-1271.
2. Evrard Y., Lhoste F., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme bronchopulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hôp.* 1986; 62, (19): 1375-1381.
3. Leophonte P., Thach K.S., Voigt J.J. et al. Le fenspiride (pneumorel) dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Vie Med.* 1986; 67 (23-24): 1047-1051.
4. Lima M.C. R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleuresie experimentale chez le rat. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 87-95.
5. Broillet A., While R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacité du fenspiride dans la bronchite chronique induite par le SO₂ chez le rat et dans la rhinite allergique du cobaye. *Ibid.* 77-86.
6. Lonchampt M., Evrard Y., Duhault J. Données recentes sur pharmacologie du fenspiride. *Ibid.* 59-66.
7. Advenier C., Regoli D. Anti-histaminiques. *Sem. Hôp. Paris* 1987; 63 (21): 1699-1714.
8. Advenier C. Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. *Mecanisme d'action. Rhinology* 1988; suppl. 4: 67-75.
9. Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (Rev. 2): 93-100.
10. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Влияние эреспала (фенспирида) на функцию дыхания и показатели газообмена крови у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Ibid.* 51-65.
11. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 307-318.
12. White M. V., Kaliner M. A. Histamine in allergic diseases. In: Simons F. E. R., ed. *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease.* New York: Marcel Dekker; 1996. 61-91.

Поступила 19.02.01.