

*А.В.Безлепко***ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭРЕСПАЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ**

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

AN EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF ERESPAL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS*A.V.Bezlepko***Summary**

An opened study of efficiency and safety of Erespal (fenspiride) long-term use in management of stable chronic obstructive bronchitis (COB) patients was conducted. The study group included COB patients without exacerbations of the disease during the previous 2 months; the forced expiratory volume for the 1st second (FEV₁) constituted 35–70% of predictive values; the total lung capacity (TLC) was more than 80% of predictive values; p_aO₂ was from 65 to 80 mm Hg. It corresponded to moderate COB according to GOLD. The patients receiving any glucocorticosteroid therapy and having severe coexisting diseases as well as acute diseases or exacerbations of chronic diseases were not included in the investigation. Ambulatory Erespal therapy was conducted during 3 months in daily dose of 160 mg. Control examination was conducted in a hospital at the end of each month (M0–M3). The drug efficiency was evaluated using visual analog scales reflecting a severity of cough, dyspnea, sputum expectoration, blood gas content and lung function parameters, bronchoscopic features and cellular content of bronchial mucosa specimens. While finished the therapy (M3) the significant ($p < 0,05$) improvement in clinical, laboratory and functional indices was revealed. The average increase in FEV₁ constituted 18,7%. Macrophages number in tracheobronchial mucosa cytogram significantly ($p < 0,05$) increased. Cell ratio approached to the normal values in all the patients. Side effects (epigastric discomfort, nausea, and heartburn) were observed only in 2 patients with the history of duodenal ulcer; after drug correction the Erespal abolition wasn't required. So, the Erespal long-term use both as monotherapy and in combination with bronchodilating agents is an effective method for anti-inflammatory therapy of COB patients.

Резюме

Проведено исследование эффективности и безопасности длительного применения эреспала (фенспирида) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в период ремиссии заболевания. В группу исследования включены больных ХОБ, у которых предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁) составлял 35–70% от нормальных значений; общая емкость легких (RV) — более 80% от нормальных значений; p_aO₂ — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало среднетяжелой стадии хронической обструктивной болезни легких по GOLD. В исследование не включены больные, получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) и имевшие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических заболеваний. Лечение эреспалом проводилось амбулаторно в течение 3 мес в суточной дозе 160 мг. Контрольное обследование проводили в стационаре в конце каждого месяца лечения (M0–M3). Эффективность препарата оценивали по визуальным аналоговым шкалам выраженности кашля, одышки, наличия мокроты, а также показателям газового состава крови, функции внешнего дыхания, эндоскопической картине трахеобронхиального дерева и клеточному составу слизистой бронхов. К моменту окончания лечения (M3) выявлено достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей. Средний прирост FEV₁ составил 18,7%. В цитограмме слизистой трахеобронхиального дерева значительно ($p < 0,05$) увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме. Побочные эффекты (дискомфорт в эпигастрии, поташивание, изжога) наблюдались лишь у 2 пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, и не требовали отмены препарата после медикаментозной коррекции. Таким образом, длительное применение эреспала как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами, является эффективным способом противовоспалительного лечения больных ХОБ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет одну из центральных проблем в пульмонологии. Это обусловлено ее большой распространенностью, существенным влиянием на трудоспособность и смертность населения [1,9]. Актуальность данной проблемы подчеркивают результаты работы международных экспертов, которые обобщены в документе *Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, принятом в сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества.

Несмотря на имеющиеся стандарты лечения ХОБЛ, эксперты обращают внимание на то, что в настоящее время не существует лекарства, способного повлиять на главную отличительную черту ХОБЛ: постепенную утрату легочных функций. Лекарства при ХОБЛ лишь облегчают симптоматику и/или уменьшают осложнения [1]. В связи с этим постоянно ведется работа, направленная на поиск новых лекарственных средств, способных воздействовать на воспалительный процесс, лежащий в основе ХОБЛ, и дающих минимальные побочные эффекты. Ведущее место в структуре ХОБЛ занимает хронический обструктивный бронхит (ХОБ) [2]. Рекомендуются к применению при ХОБ глюкокортикостероиды имеют ряд существенных недостатков, поскольку, ингибируя иммунитет, могут способствовать реактивации инфекции.

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей фирмой "Servier" предложен противовоспалительный препарат эреспал (фенспирид). По механизму своего действия он не относится ни к глюкокортикостероидным, ни к нестероидным противовоспалительным препаратам. Установлено, что фенспирид тормозит поступление кальция в клетку, который активирует фосфолипазу A_2 . Таким образом активность фосфолипазы A_2 снижается, в результате чего блокируется запуск циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, что в конечном итоге ведет к снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов, ответственных за поддержание воспалительного процесса и бронхиальной гиперсекреции при ХОБ [6–8]. Учитывая механизм действия и тропность к слизистой респираторного тракта, эреспал используется для лечения воспалительных процессов дыхательных путей. Его эффективность и хорошая переносимость доказаны в ряде исследований [3,10].

Целью настоящего клинического исследования было изучение эффективности и безопасности длительного применения эреспала у больных ХОБ в период ремиссии заболевания.

Наблюдались 28 больных ХОБ (26 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст $59,07 \pm 9,9$ года), из них 26 (92,9%) курящих и 2 (7,1%) прекративших курить в течение нескольких лет. 19 (67,9%) больных связывали развитие ХОБ с частыми простудными заболеваниями, 14

(50%) — с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе имели 10 (35,7%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила $15,6 \pm 10,4$ года. Диагноз ХОБ основывался на общепринятых критериях: ежедневный кашель с мокротой в течение 3 мес или более в году на протяжении 2 лет и более; отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии, подтвержденной кожными тестами, эозинофилии крови и мокроты; нормальные значения IgE; отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой; суточная вариабельность $ОФВ_1$ менее 10% [9].

В исследование включали больных, у которых в предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания; $ОФВ_1$ (FEV_1) составлял 35–70% от нормальных значений; общая емкость легких (RV) — более 80% от нормальных значений; p_aO_2 — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало среднетяжелой стадии ХОБЛ (по *GOLD*). Информированное согласие пациента было обязательным.

В исследование не включались больные, получавшие на момент начала работы глюкокортикостероиды (пероральные или ингаляционные), имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических заболеваний.

Исследование проводили в 2 этапа.

Первый этап включал 2 периода: период скринингового отбора больных и период активного лечения фенспиридом. Второй этап заключался в динамическом наблюдении за больными после завершения лечения.

Период скринингового отбора больных (1 нед) состоял из первичного (поликлинического) и окончательного (стационарного) обследования. После стационарного, 3–4-дневного обследования (этап M_0) и включения в группу исследования больным назначали эреспал в дозе 160 мг в сутки. Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес. Контрольное обследование осуществлялось в стационаре (3–4 дня) в конце каждого месяца (M_1 , M_2 , M_3) лечения эреспалом. Второй этап (динамическое наблюдение) начинался после окончания лечения фенспиридом. На этом этапе больные проходили стационарное обследование (3–4 дня) через каждые 3 мес (M_6 , M_9 , M_{12}). Динамическое наблюдение планировалось осуществлять в течение года.

Весь период обследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля. Оценке подлежали: кашель, мокрота, одышка.

До включения в исследование 11 (39,3%) пациентов периодически применяли ипратропиум бромид в дозированном аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 3 (10,7%) — еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен.

В период каждого стационарного обследования изучались жалобы больного и осуществлялся общий осмотр. Кроме того, выполнялись общеклинические

анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием фибриногена, креатинина, глюкозы, общего белка, активности АСТ и АЛТ; исследовали газовый состав крови; определяли содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммунных комплексов. Обязательным также было исследование функции внешнего дыхания с применением бронходилатационного теста и выполнение фибробронхоскопии. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась при первичном обследовании больных, в дальнейшем по показаниям.

Выраженность клинических симптомов (кашель и отхождение мокроты) оценивали с помощью следующих шкал:

- кашель: отсутствует — 0, редкий — 1, умеренный — 2, выраженный — 3, очень выраженный — 4;
- отхождение мокроты: отсутствует — 0, незначительное — 1, умеренное — 2, обильное — 3.

Выраженность одышки оценивали по шкале *G.Borg* [4] — от 0 до 10 (0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка).

Общеклинические анализы крови и мочи выполняли по общепринятым методикам. Биохимическое исследование крови производилось на аппарате "Техникон". Иммуноглобулины определяли по методу Манчини; анализ газового состава крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе "Rapid lab-348", фирмы "Bauer". Исследование проводили в спокойном состоянии больного. Брали капиллярную кровь из пальца, артериальную интенсивным нагреванием пальца в горячей воде.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток — объем на компьютерном спироанализаторе "Pulmo-net-III" (Голландия). За 8 ч до начала исследования прекращалась терапия антихолинергическими препаратами, симпатомиметиками, метилксантинами короткого действия. На момент исследования ни один пациент не получал теофиллины и β_2 -агонисты пролонгированного действия. Спирометрию анализировали по следующим показателям: форсированная жизненная емкость лег-

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания больных ХОБ на момент включения в исследование ($M \pm \sigma$)

Показатели ФВД	Число больных
FVC	68,07±2,2
FEV ₁	60,78±3,1
Δ FEV ₁	6,4±3,8
FEV ₂₅	41,5±3,6
FEV ₅₀	47,64±4,1
FEV ₇₅	43,5±2,0
PEFR	67,5±3,9
RV	124,2±6,1
TLC	79,0±12,6

ких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁), форсированный среднеэспираторный поток (FEV₂₅₋₇₅), пиковая остаточная скорость выдоха (PEFR), остаточный объем (RV) и общая емкость легких (TLC). Полученные результаты оценивали путем сопоставления полученных данных с должными величинами. Бронходилатационный тест проводили ингаляцией ипратропиума бромидом в дозе 80 мкг. Бронходилатационный ответ измеряли через 40 мин. Обратимость обструкции изучали по приросту FEV₁ к должным величинам (Δ FEV₁). Расчет производили по формуле [1]. Бронхиальную обструкцию считали обратимой при Δ FEV₁ \geq 15%.

Состояние трахеобронхиального дерева оценивалось при помощи фибробронхоскопа "Olimpas BF-P20". Проведению эндоскопии предшествовала премедикация атропином (1 мл 0,1% раствора) и транквилизатором (реланиум, 1 мл), которые вводили внутримышечно. Исследование проводили в утренние часы натощак. Местную анестезию верхних дыхательных путей (носовых ходов, глотки, надгортанника, голосовых связок) осуществляли с помощью 10% раствора (спрея) лидокаина. Для анестезии трахеи и бронхов использовался 2% раствор лидокаина по общепринятой методике. После визуального осмотра бронхов фибробронхоскоп устанавливали в устье правого сегментарного бронха (N 4-5) и дробными дозами по 50 мл шприцем под давлением (для преодоления сопротивления узкого рабочего канала фиб-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных ХОБ на момент включения в исследование ($M \pm \sigma$)

Клинико-лабораторные показатели	Число больных
Кашель, баллы	2,04±0,7
Мокрота, баллы	1,67±0,2
Одышка, баллы	4,6±1,8
Гемоглобин, %	144,8±8,4
Число эритроцитов, 10 ⁹ /л	5,3±0,7
p _a O ₂ , мм рт.ст.	64,4±6,1
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	39,6±10,2
Насыщение гемоглобина кислородом, мм рт.ст.	81,6±9,2

Таблица 3

Клеточный состав слизистой бронхов больных ХОБ на момент включения в исследование ($M \pm \sigma$)

Клеточный состав	Число больных
Макрофаги	15,64±11,9
Нейтрофилы	77,64±13,7
Лимфоциты	7,43±11,9

Таблица 4

Динамика клинических показателей больных ХОБ в ходе лечения эреспалом

Клинический признак	Срок наблюдения	Выраженность признака, баллы	Количество больных с отсутствием признака, %
Кашель	До лечения	2,04±0,7	0
	Через 1 мес	1,13±0,4	46,4
	Через 2 мес	0,82±0,6	67,8
	Через 3 мес	0,68±0,3*	78,6
Мокрота	До лечения	1,67±0,2	0
	Через 1 мес	0,63±0,4	32,1
	Через 2 мес	0,37±0,2	57,1
	Через 3 мес	0,18±0,3*	82,1
Одышка	До лечения	14,6±1,8	0
	Через 1 мес	3,2±1,3	25,0
	Через 2 мес	2,6±1,7	39,3
	Через 3 мес	2,1±1,2*	46,4

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с этапом "до лечения".

роскопа) вводили стерильный физиологический раствор с рН 7,2–7,4, нагретый до 37°C. Каждую порцию смыва аспирировали через биопсийный канал фибробронхоскопа в стерильный флакон. После сбора бронхоальвеолярного смыва (БАС) из той же зоны "защищенной щеткой" выполняли браш-биопсию слизистой дистального отдела бронха. БАС исследовали общеклиническим методом с изучением состояния секрета, наличия в нем белка, лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, показателей цитоза. БАС оценивали также по микробиологическим (культурально) и цитологическим показателям. Для цитологического исследования (после удаления слизи методом фильтрации) лаважную жидкость центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин на обычной центрифуге. Из осадка готовили мазки. Мазки браш-биопсии и лаважной жидкости высушивали на воздухе, затем фиксировали раствором Май-Грюнвальда и окрашивали в течение 4 мин краской Романовского-Гимзы. Микроскопию проводили под иммерсией (ув. 90×7×1,5), считали 500 клеток. При этом учитывали альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и др. Клетки бронхиального эпителия в мазке БАС не учитывали в связи с их незначительным количеством.

Материалы исследования статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Всего в исследование было включено 28 больных с ХОБ. Этап лечения завершили все пациенты. Второй этап — динамическое наблюдение завершили 18 (64,3%) человек, 9 (32,1%) продолжают второй этап исследования, 1 (12,5%) пациент умер (причина смерти — тромбоэмболия легочной артерии).

По клинико-лабораторным (табл.1) и функциональным (табл.2) показателям первичного обследо-

вания определили, что все больные отвечали критериям среднетяжелой стадии ХОБЛ (GOLD), и предъявляли жалобы на кашель со слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, выраженность которых отражена в табл.1. У 23 (82,1%) пациентов в легких выслушивались свистящие хрипы при форсированном выдохе, из них у 15 (53,6%) при спокойном дыхании.

При эндоскопическом исследовании только у 3 (10,7%) человек картина трахеобронхиального дерева была нормальной; у 25 (89,3%) больных выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита. Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 16 (57,2%) больных: у 14 слизистого и у 2 слизистогнойного характера. Данные цитологического исследования лаважной жидкости и мазков слизистой бронхов свидетельствовали о наличии у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл.3).

Сопоставление результатов цитогрaмм БАС и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между ними ($p > 0,05$), что свидетельствует о взаимозаменяемости методов.

К концу 1-го месяца приема эреспала практически все больные отмечали улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности одышки, снижении частоты приступов кашля, а также в уменьшении количества отделяемой мокроты (табл.4), хотя статистически значимые положительные результаты были получены только к моменту окончания лечения.

К моменту окончания лечения лишь у 2 (7,1%) больных при аускультации выслушивались свистящие хрипы, выявляемые при форсированном выдохе.

Положительная динамика клинической картины коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей. При этом достоверно повыси-

мм рт.ст.

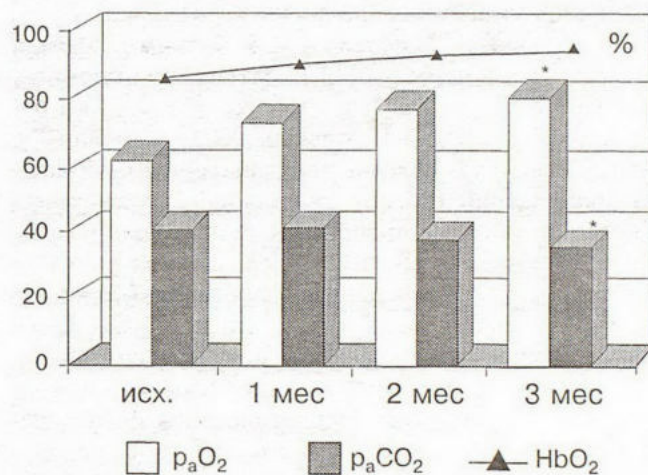


Рис.1. Показатели газового состава крови.

* $p < 0,05$ по сравнению с этапом "до лечения" — здесь и на рис.2,3.

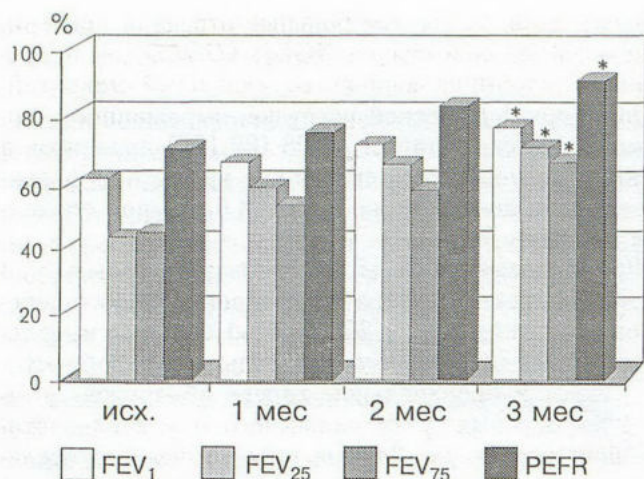


Рис.2. Показатели функции внешнего дыхания.

лось p_aO_2 и снизилось p_aCO_2 ; средние показатели насыщения HbO_2 увеличились с 81,6 до 90,9%, хотя этот прирост оказался статистически не значимым (рис.1).

В результате проведенного лечения у больных ХОБ к моменту окончания лечения отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении таких прогностически благоприятных показателей ФВД, как FEV_1 , FEV_{25} , FEV_{75} , PEFR и уменьшении RV (рис.2), а также в статистически достоверном приросте ΔFEV_1 с $6,4 \pm 3,8$ до $11,2 \pm 1,2$ ед. ($p < 0,05$).

Одновременно с улучшением клинических, лабораторных и функциональных показателей у больных отмечена положительная динамика эндоскопической картины. К моменту окончания лечения эреспалом существенно изменился клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис.3). В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 2 (7,1%) больных сохранялись умеренные признаки воспаления.

В ходе лечения эреспалом у 4 больных исчезла необходимость в применении ипратропиума бромидом. Остальные 7 пациентов снизили его дозу в 2–3 раза.

Только у 2 (10,5%) больных ХОБ, имевших в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит, отмечались диспептические явления, которые прошли после назначения антацидов и применения эреспала после приема пищи.

Таким образом, подводя итог проведенным исследованиям, необходимо отметить, что при ХОБ, даже в период ремиссии заболевания, выявляются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается и данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятно, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБ.

Несмотря на улучшение самочувствия больных уже к концу 1-го месяца лечения эреспалом, досто-

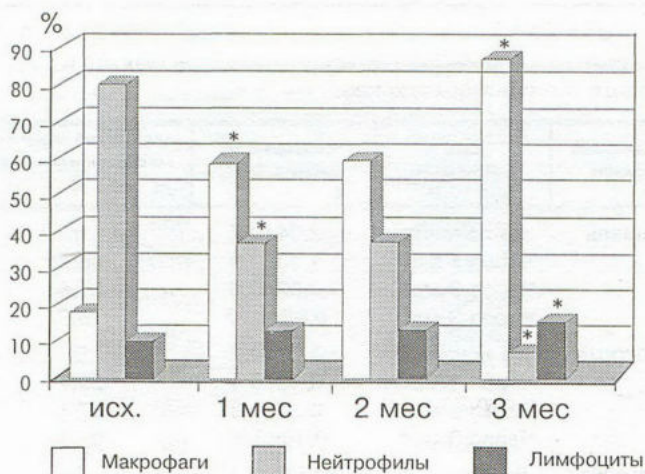


Рис.3. Показатели клеточного состава слизистой бронхов.

верно значимое улучшение объективных показателей отмечено только к 3-му месяцу лечения. Улучшение данных показателей сопровождалось купированием явлений воспаления трахеобронхиального дерева.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что длительное, в течение 3 мес, применение эреспала как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами является эффективным способом лечения больных ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты. Там же 2000; 8 (12): 487-491.
3. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of 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.
4. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sport Exerc. 1982; 14: 436-447.
5. 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.
6. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca^{2+} increase by inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1992; 5: 237.
7. Pinelli E., Frisach M.F., Crambes O., Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. Ibid. 1994; 7 (suppl. 18): 186S.
8. Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W126VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. Ibid. 1995; 8 (suppl. 19): 43S.
9. Siafakas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 8: 1398-1420.
10. Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al. Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Ibid. 1993; 6 (suppl. 17): 426S.

Поступила 19.04.01