

5. *Bateman E.D.* Simplifying asthma treatment. Berlin: ICC; 1999.
6. *Busse W.W., Nelson J., Wolfe J.* Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 1075.
7. Global strategy for asthma management and prevention web site: <http://www.ginasthma.com>.
8. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield I. et al.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219.
9. *Maeda Y., Akiyama K., Hayakawa T. et al.* A new steroid therapy for difficult asthmatics — an induction and maintenance, two-step therapy. *Arerugi* 1992; 41 (12): 1687–1693.
10. *Markham A., Adkins J.C.* Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 591.
11. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health publ. no 97–4051. Bethesda, MD; 1997.
12. *Shewsbury S., Pyke S., Britton I.* A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368.

Поступила 18.05.02

© БЕЗЛЕПКО А.В., 2002

УДК 616.233–002.2–085.234

А.В.Безлепко

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ (сообщение второе)¹

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

EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF ERESPAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS (Report II)

A.V.Bezlepko

Summary

The open study of efficiency and safety of long-term use of Erespal (fenspiride) in patients with chronic obstructive bronchitis (COB) was conducted. The study group included COB patients with stable course of the disease during the previous 2 months; the forced expiratory volume for the 1st sec (FEV₁) was 50–70% of the predictive values; P_aO₂ was 65 to 80 mm Hg. It corresponded to the moderate COPD (FP). The patients receiving glucocorticosteroids (oral or inhaled) and having severe underlying diseases as well as those with acute or exacerbations of chronic diseases were not included in the investigation. The therapy with Erespal was performed in outpatient conditions for 3 months in the daily dose of 160 mg. The drug was re-administered after three-month interval for another 3 months and longer if the cellular ratio in the bronchial mucosa changed in favour of neutrophils or clinical and laboratory parameters worsened. A control examination was performed in a hospital at the end of each month for the first 3-month period (M0-M3) and every 3 months subsequently (M6, M9, M12). The drug efficiency was evaluated on the basis of visual analog scales assessing cough, dyspnea, sputum production; the blood gas content, lung function test, endoscopic features of tracheobronchial tree and cellular content of the bronchial mucosa. When finished the study (M12) the significant ($p < 0.05$) improvement in the clinical, laboratory and functional parameters was revealed. The cytogram of tracheobronchial mucosa showed the cell ratio in all the patients tended to the normal values. Nobody of the patients had the disease exacerbation for all the treatment period. FEV₁ and Δ FEV₁ worsening, ECG abnormalities, liver or kidneys, or other organs dysfunction were not also revealed. Side effects of Erespal (epigastric discomfort, nausea, heartburn, xerostomia, sleepiness and hypotension) were observed only in 6 (12.2%) patients and did not require the drug cancellation under medication correction. So, the long-term use of the Erespal both as monotherapy and in combination with broncholytic agents is an effective anti-inflammatory therapeutic method for COPD patients. Long-term use of the drug allows to decrease the disease manifestations, to slow its progression and to improve the quality of life in COPD patients.

Резюме

Проведено открытое исследование эффективности и безопасности длительного применения эреспала (фенспирида) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). В группу

¹ *Безлепко А.В.* Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Пульмонология.* 2001; 2: 80–90.

исследования включали больных ХОБ, у которых предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) составлял 50–70% от нормальных значений; p_aO_2 — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало средней степени тяжести хронической обструктивной болезни легких — ХОБЛ (ФП). В исследование не включали больных, получавших терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) и имевших 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. Затем после 3-месячного перерыва при изменении клеточного соотношения слизистой бронхов в пользу нейтрофилов, а также ухудшении клинико-лабораторных показателей эреспал назначали повторно на 3 мес и более. Контрольное обследование проводили в стационаре в первые 3 мес в конце каждого месяца лечения (М0–М3), в последующем через каждые 3 мес (М6, М9, М12). Эффективность препарата оценивали по визуальным аналоговым шкалам выраженности кашля, одышки, наличия мокроты, показателям газового состава крови, функции внешнего дыхания, эндоскопической картине трахеобронхиального дерева и клеточному составу слизистой бронхов. На момент окончания исследования (М12) выявлено достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей. В цитограмме слизистой трахеобронхиального дерева соотношение клеточных элементов у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме. В течение всего периода лечения эреспалом ни у кого из больных не было обострения заболевания, а также ухудшения FEV_1 , ΔFEV_1 , изменений ЭКГ, функциональных показателей печени, почек и других органов. Нежелательные явления эреспала (дискомфорт в эпигастрии, поташнивание, изжога, сухость во рту, сонливость и гипотония) наблюдались лишь у 6 (12,2%) больных 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 ХОБЛ. Длительное его применение позволяет уменьшить проявления заболевания и замедлить его прогрессирование, а также улучшить качество жизни больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. В настоящее время считается одной из болезней века из-за неуклонного роста заболеваемости, инвалидизации и летальности, а также колоссального ущерба, наносимого обществу [1,3,13]. Смертность от ХОБЛ растет быстрее смертности от других причин, исключая СПИД, и занимает в России 4–5-е место [1,2,3].

Взгляды на механизмы развития ХОБЛ в последние годы подверглись существенному пересмотру. Так, в частности, наряду с необратимыми обструктивными изменениями доказана возможность и обратимой обструкции. Пристальное внимание привлекает и феномен гиперреактивности, обнаруженной у значительного числа больных ХОБЛ [2].

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором различные препараты назначают в соответствии со степенью тяжести заболевания. Перечень основных фармакологических групп включает: М-холинолитики, симпатомиметики, метилксантины, муколитики, глюкокортикостероиды, антибиотики. В качестве базисной терапии рекомендуется использование бронхорасширяющих препаратов [1,6]. Вместе с тем ХОБЛ независимо от степени тяжести рассматривается как хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей [1,3]. Исходя из этого, противовоспалительная терапия также должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ. Федеральная программа, посвященная этому заболеванию (1999 г.), и международный документ GOLD (Глобальная инициатива: стратегия ведения

больных ХОБЛ) (2001 г.) в качестве противовоспалительной терапии рекомендуют использование глюкокортикоидных (ГКС) гормонов. Однако не доказана их способность приостановить неуклонное падение FEV_1 , а длительное системное назначение ГКС влечет за собой большой спектр системных побочных эффектов и не рекомендуется. Поэтому постоянно ведутся поиски новых эффективных противовоспалительных средств для терапии ХОБЛ [3,6].

В этой связи все больше привлекает внимание эреспал (фенспирид) — препарат с противовоспалительным действием, разработанный для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей фирмой «Servier» [5,10–12]. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность и хорошая переносимость [4,14].

Целью нашего клинического исследования было изучение эффективности и безопасности длительного применения эреспала у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Материалы и методы

Наблюдались 49 больных ХОБ (43 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст $59,1 \pm 9,9$ года), из них 45 (91,8%) курящих и 4 (8,2%) прекративших курить в течение нескольких лет. Средний индекс курения составил 17,2 пачек-лет. 33 (67,3%) больных связывали развитие ХОБ с частыми простудными заболеваниями, 25 (51%) — с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, контакт с токсическими парами и газами, радиация,

ионизирующее излучение, запыленность) имели 42 (85,7%) пациента. Средняя длительность заболевания составила $16,8 \pm 9,6$ года. Обострения были в среднем 3 раза в год и требовали медицинского вмешательства.

Основанием для включения в исследование было наличие у больного:

- хронического бронхита (ежедневный кашель с мокротой в течение 3 или более месяцев 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 FEV_1 менее 10% [13],
- бронхиальной обструкции (FEV_1 от 50 до 70% нормальных значений),
- отсутствие клинических признаков обострения ХОБ в предшествующие 2 мес,
- отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой.

Обязательным было получение у каждого пациента информированного согласия.

В исследование не включались больные, получавшие терапию ГКС (пероральные или ингаляционные) и нестероидными противовоспалительными препаратами на момент включения в исследование; больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями; с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний.

Исследование проводилось в два этапа.

Первый этап — скрининговый отбор больных, второй — активное лечение эреспалом и динамическое наблюдение за больными.

Этап скринингового отбора больных (1 нед) состоял из первичного (поликлинического) и окончательного (стационарного) обследования. После стационарного, 3–4-дневного обследования (этап М0) и включения в группу исследования больным назначали эреспал в дозе 160 мг/сут. Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес постоянно. В последующем после 3-месячного перерыва эреспал назначали по показаниям на 3 мес и более.

Показания для продолжения лечения эреспалом:

- ухудшение клинических, лабораторных и функциональных показателей больных, при отсутствии признаков обострения ХОБ,
- изменение соотношения клеточного состава слизистой бронхов и бронхоальвеолярного лаважа в пользу нейтрофилов.

Контрольное обследование проводили в стационаре (3–4 дня) в первые 3 мес в конце каждого месяца (М1, М2, М3) лечения эреспалом, затем через каждые 3 мес (М6, М9, М12). Лечение и динамическое наблюдение за больными осуществляли в течение года.

Весь период исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, оценивали кашель, наличие мокроты, одышки.

До включения в исследование 23 (46,9%) пациента принимали ипратропиум бромид в дозированном аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 11 (22,4%) еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен.

При каждом стационарном обследовании 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; исследовался газовый состав крови; определялось 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. До начала исследования, а затем каждые 3 мес изучали показатели качества жизни больных с помощью адаптированной русскоязычной версии «Респираторной анкеты госпиталя Святого Георгия», Лондон (РАСГ). Анкета состоит из 76 вопросов, которые сгруппированы в 3 раздела: 1-й — «Симптомы» — характеризует изменение состояния, связанное с респираторными симптомами; 2-й — «Активность» — характеризует физическую активность; 3-й — «Последствия» — характеризует психологические последствия болезни. Кроме того, рассчитывали сумму баллов анкеты — «Итоговая оценка» [8].

Выраженность одышки, кашля, продукции мокроты оценивали по балльной системе шкалы симптомов больных ХОБЛ с включением в шкалу оценки диспноэ по *Medical Research Council Dyspnea Scale* [9].

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 — экспресс-методом на автоматическом анализаторе «*Rapid lab-348*» («*Bauer*»). Исследование проводили в спокойном состоянии больного. Брали капиллярную кровь из пальца, артериализованную интенсивным нагреванием пальца в горячей воде.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток–объем на компьютерном спироанализаторе «*Pulmonet-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. Спирометрия анализировалась по следующим показателям: форсированной жизненной емкости легких (FVC), объему форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), форсированному среднеэкспираторному потоку (FEF_{25-75}), пиковой остаточной скорости выдоха (PEFR). Полученные результаты оценивали сопостав-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных ХОБ (n=49) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Лабораторный показатель	Числовое значение	
Кашель	2,38±0,3	
Мокрота	} балл	1,67±0,2
Одышка		3,78±0,8
Гемоглобин, г/л	156,6±4,6	
Число эритроцитов, 10 ⁹ /л	5,4±0,6	
p _a O ₂ , мм рт.ст.	72,7±3,2	
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	36,9±2,8	

лением полученных данных с должными величинами. Бронходилатационный тест проводили ингаляцией ипратропиума бромидом в дозе 80 мкг. Бронходилатационный ответ измеряли через 30–40 мин. Обратимость обструкции изучали по приросту FEV_1 к должным величинам (ΔFEV_1). Расчет производили по формуле [1]. Бронхиальную обструкцию считали обратимой при $\Delta FEV_1 \geq 15\%$.

Состояние трахеобронхиального дерева оценивали при помощи фибробронхоскопа «Olympus 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 лидокаина (спрей). 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 небольшими порциями смыва аспирировали через биопсийный канал фибробронхоскопа в стерильный флакон. После сбора бронхоальвеолярного смыва (БАС) из той же зоны 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

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания (в % от должного) больных ХОБ (n=49) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Показатель функции внешнего дыхания	Числовое значение
FVC	66,72±3,4
FEV_1	68,1±2,8
ΔFEV_1	5,6±1,8
FEF_{25}	41,8±2,6
FEF_{50}	48,2±3,1
FEF_{75}	42,8±2,2
PEFR	64,3±2,8

высушивали на воздухе, затем фиксировали раствором Май-Грюнвальда и окрашивали в течение 4 мин по Романовскому-Гимза. 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 подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 49 больных с ХОБ. Этап лечения завершили все пациенты.

Клинико-лабораторные (табл.1) и функциональные (табл.2) показатели первичного обследования подтвердили, что все больные отвечали критериям средней степени тяжести ХОБЛ (ФП) и предъявляли жалобы на кашель со слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, выраженность которых отражена в табл.1.

У 44 (89,2%) пациентов в легких выслушивались свистящие хрипы при форсированном выдохе, из них у 27 (61,4%) при спокойном дыхании.

При эндоскопическом исследовании только у 5 (10,2%) человек картина трахеобронхиального дерева была нормальной, у 44 (89,8%) больных выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита. Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 29 (65,9%) больных: у 25 слизистого и у 4 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).

Таблица 3

Клеточный состав (в %) слизистой бронхов больных ХОБ ($n=49$) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Клеточный состав	Числовое значение
Макрофаги	$16,4 \pm 9,8$
Нейтрофилы	$78,6 \pm 6,9$
Лимфоциты	$5,0 \pm 0,9$

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

К моменту окончания лечения практически все больные отметили улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности одышки, снижении частоты приступов кашля, а также в уменьшении количества отделяемой мокроты (рис.1). Однако клинико-лабораторные и функциональные показатели больных в периоды лечения эреспалом (М1–М3, М6–М12) были лучше по сравнению с периодом, когда эреспал был отменен (М3–М6). После 3-месячного перерыва в лечении 31 (63,3%) больной принимал эреспал постоянно, остальные больные — с максимальными перерывами в 1–2 мес.

Положительная динамика клинической картины коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей. При этом достоверно повысилось p_aO_2 и снизилось p_aCO_2 ; средние показатели S_aO_2 увеличились с 92,3 до 94,9%, хотя этот прирост оказался статистически не значимым (рис.2).

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 функции внешне-

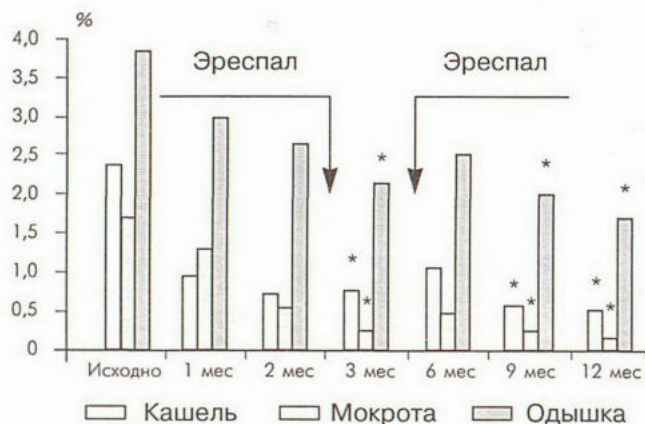


Рис.1. Динамика выраженности клинических показателей больных ХОБ в ходе лечения эреспалом.

Здесь и на рис.2–5: * — $p < 0,05$ по сравнению с этапом до лечения.

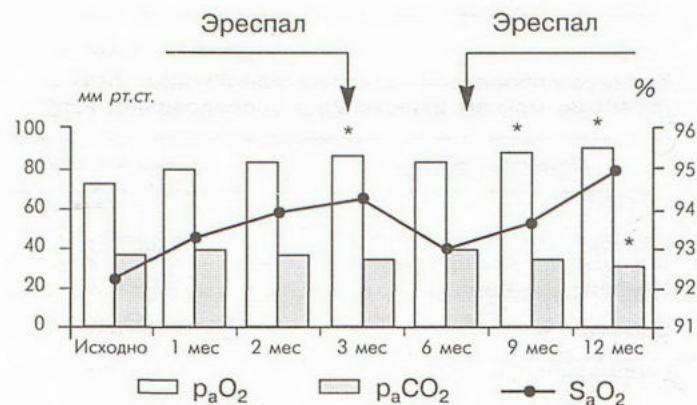


Рис.2. Показатели газового состава крови.

го дыхания, как FEV_1 , FEF_{25} , FEF_{75} , а также в статистически достоверном приросте ΔFEV_1 (рис.3).

Одновременно с улучшением клинических, лабораторных и функциональных показателей у больных отмечена положительная динамика эндоскопической картины. К моменту окончания исследования только у 3 (6,1%) больных сохранились признаки катарального эндобронхита, у остальных 46 (93,9%) больных картина трахеобронхиального дерева была нормальной.

Существенно изменился и клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис.4).

В цитогрaмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 2 (7,1%) больных сохранились умеренные признаки воспаления.

Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости.

Улучшение самочувствия больных на фоне приема эреспала повлияло и на ранее проводимую бронхолитическую терапию (табл.4).

До включения в исследование 23 (46,9%) больных применяли ипратропиум бромид в дозированном

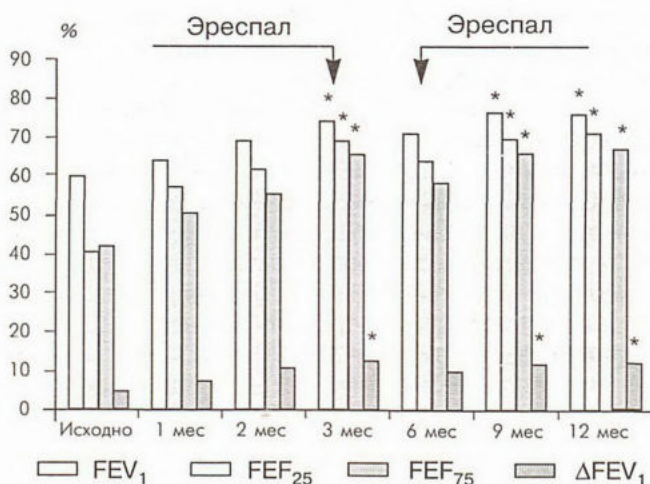


Рис.3. Показатели функции внешнего дыхания.

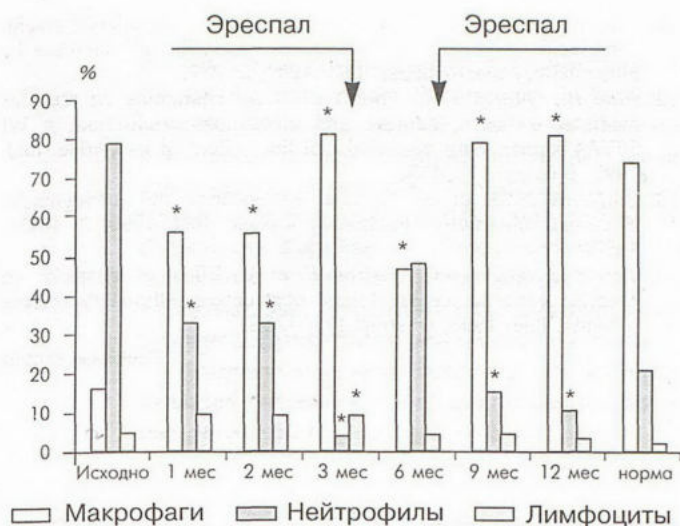


Рис.4. Показатели клеточного состава слизистой бронхов.

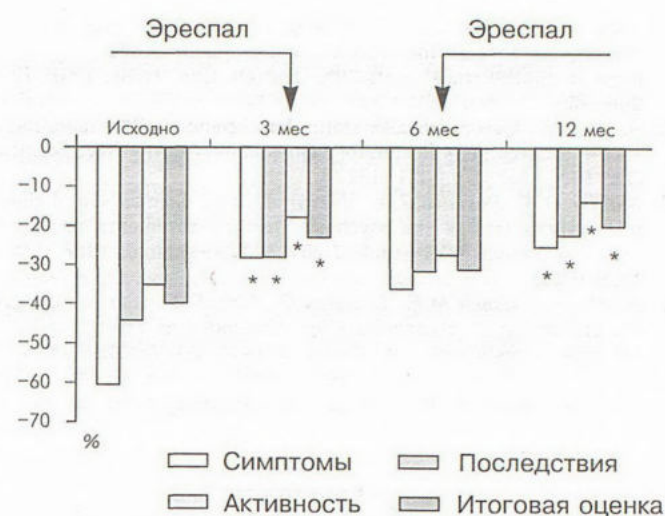


Рис.5. Влияние эреспала на качество жизни больных ХОБ.

аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 11 (22,4%) еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен. В ходе лечения эреспалом 6 (54,5%) больных отказались от применения эуфиллина и 6 (26,1%) — от ипратропиума бромида.

В течение всего периода лечения эреспалом ни у кого из больных не было обострения заболевания. Только 3 (6,1%) пациента перенесли респираторную вирусную инфекцию, которая длилась от 3 до 5 дней. Не выявлено и ухудшения FEV_1 , ΔFEV_1 , а также изменений ЭКГ, функциональных показателей печени, почек и других органов.

Нежелательные явления, связанные с приемом эреспала, отмечены у 6 (12,2%) больных. У 3 (6,1%) пациентов, имевших в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит, возникли диспептические явления в виде изжоги, боли в эпигастрии, которые прошли после назначения антацидов и применения эреспала после еды. Гипотония и сонливость наблюдалась у 2 (4,1%) и у 1 (2%) больного соответственно, которые прошли после снижения дозы и адаптации к препарату.

Одним из эффективных методов оценки состояния здоровья является изучение качества жизни — пока-

зателя, интегрирующего большое число физических и психологических характеристик больного, отражающих его способность адаптироваться к проявлению болезни [7].

Результаты анализа, представленные на рис.5, позволяют сделать вывод, что применение эреспала позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБ и неблагоприятные психологические последствия болезни и увеличить физическую активность больных.

Таким образом, у больных ХОБ даже в период ремиссии заболевания выявляются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается и данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятнее всего, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБ. В связи с этим противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения больных ХОБ.

Длительное применение эреспала (фенспирида), препарата с противовоспалительным действием, как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами, позволяет контролировать воспаление в трахеобронхиальном дереве, уменьшить проявления заболевания, а также улучшить качество жизни 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. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.; 2002.
3. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. М.; 2000.
4. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effets 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.
5. Carre Ph., Pinelli E., Forgeue M.F. et al. In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Ibid. (2): 79–85.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Geneva WHO; 2001.

Таблица 4

Бронхолитическая терапия эреспалом 49 больных ХОБ

Препарат	До начала лечения	В ходе лечения
Ипратропиума бромид		
постоянно	23 (46,9%)	17 (34,7%)
эпизодически	14 (28,6%)	8 (16,3%)
Метилксантины	9 (18,4%)	9 (18,4%)
постоянно	11 (22,4%)	5 (10,2%)
эпизодически	7 (14,3%)	2 (4,1%)
	4 (8,2%)	3 (6,1%)

7. Guyatt G.H., Feeny D., Patrick D. Proceedings of the international conference on the measurement of quality of life as an outcome in clinical trials: postscript. *Controll. Clin. Trials.* 1991; 12: 266–269.
8. Jones P.W. Quirk of health status for chronic air flow limitation — the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327.
9. Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A. et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. *Ibid.* 1987; 135: 1229–1233.
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. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca^{2+} increase by inflammatory macrophages. *Ibid.* 1992; 5: 237.
12. Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W1 26VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. *Ibid.* 1995; 8 (suppl.19): 43S.
13. Siafakas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1995; 8: 1398–1420.
14. 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 22.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.272.4.032.23

Е.И.Соколов, К.А.Зыков, А.Л.Пухальский, В.Г.Цыпленкова, В.И.Шевелев

ИНГАЛЯЦИИ УЛЬТРАМАЛЫХ ДОЗ АЛКИЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ¹

Лаборатория пульмонологии Московского государственного
медико-стоматологического университета, Москва

INHALATIONS OF ULTRA-LOW DOSES OF ALKYLATING DRUGS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

E.I.Sokolov, K.A.Zykov, A.L.Pukhalsky, V.G.Tsyplenkova, V.I.Shevelev

Summary

The treatment of severe steroid-dependent asthma is a very serious problem. Our aim was to work out a new method of asthma treatment with inhalations of ultra-low (non-cytotoxic) doses of an alkylating drug (Melfalan) and to investigate its efficacy and tolerability.

Forty-two patients with moderate and severe asthma, enrolled into a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, were divided into two groups: 21 patients from the Melfalan-treated group (MTG) were treated with the standard therapy plus 5 daily inhalations of 0.1 mg of Melfalan, while the control group (CG) patients (21 persons) were treated with the standard therapy plus placebo inhalations. Spirometric, biochemical, hematological and immunological data were obtained before and 10 days after the treatment. Fiberoptic bronchoscopy with further investigation of bronchial mucosa biopsies was performed in 33 of 42 patients. There were no adverse events during the study. No patient dropped out of this study. An exertion tolerance increased and exacerbation severity and frequency of β_2 -agonist inhalations markedly reduced in MTG. A positive dynamics of lung ventilation parameters ($p < 0.05$) and of the exertion tolerance was revealed in MTG, while changes in the CG were unreliable. In 60% of MTG patients histo-ultrastructural signs of bronchial epithelium regeneration were revealed.

In conclusion, our data suggest that combined therapy with inhalation of ultra-low doses of Melfalan is a safe and effective method of asthma treatment and needs further investigations.

Резюме

Лечение тяжелой бронхиальной астмы (БА) в настоящее время является серьезной проблемой. Целью исследования является разработка нового метода лечения БА ультранизкими (не цитотоксическими) дозами алкилирующего препарата мелфалана и оценка его эффективности и безопасности.

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 42 пациента с БА среднетяжелой и тяжелой степени. Пациентам контрольной группы (21 человек) проводилось стандартное общепринятое лечение с дополнительными ежедневными ингаляциями плацебо. Пациентам основной группы (21 человек), помимо стандартной терапии, проводились ежедневные

¹ Авторским коллективом получен патент Российской Федерации № 2162322 на изобретение "Способ лечения бронхиальной астмы и препарат для ее лечения".