

Оценка влияния длительного приема фенспирида (Эреспала) на клинико-функциональное состояние больных хронической обструктивной болезнью легких

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗ и СР РФ

A.A. Visel, E. Yu. Pronina, I. Yu. Visel, M.A. Yunusova

Effect of long-term treatment with fenspiride (Erespal) on clinical and functional status of patients with chronic obstructive lung disease

Summary

This open comparative randomized study has shown that fenspiride is an effective and well-tolerated drug while being administered in combined therapy of COPD for 3 to 12 months. The anti-inflammatory action of fenspiride 80 mg t. i. d. significantly reduced cough in COPD patients and enhanced the effect of bronchodilators. Fenspiride (Erespal) can be included in standards of combined treatment of patients with mild, moderate and severe COPD.

Резюме

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании фенспирида (Эреспала) были показаны эффективность и хорошая переносимость при его включении в комплексную терапию больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение как 3, так и 12 мес. Исследование подтвердило достоверное влияние Эреспала (80 мг 3 раза в день) на частоту кашлевого синдрома у больных ХОБЛ за счет противовоспалительного действия. Противовоспалительным эффектом можно объяснить также и потенцирование бронхолитического ответа. Эреспал может быть рекомендован для включения в протоколы комплексного лечения больных ХОБЛ легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Значимость ХОБЛ в инвалидизации и частоте утраты трудоспособности, в нарастании экономических потерь для стран с высокой распространенностью этой нозологии год от года увеличивается [1]. В Республике Татарстан в 2004 г. распространенность ХОБЛ составляла 2 500 на 100 тыс. населения, в последнее 10-летие отмечен неуклонный рост случаев этого заболевания. Эксперты глобальной инициативы — *GOLD* (пересмотр 2003 г.) отмечали, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, — одно из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ. Среди современных средств воздействия на аномальный воспалительный процесс при ХОБЛ особое место занимает фенспирид (Эреспал).

Эреспал является активным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов и β_1 -адренорецепторов, ока-

зывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию вязкой слизи. Он вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшая активность фосфолипазы A_2 и тормозя образование лейкотриенов и простагландинов, обладающих бронхообструктивным и противовоспалительным эффектами. Эреспал уменьшает миграцию клеток воспаления в очаг, являясь ингибитором одного из важнейших противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α (TNF- α).

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение Эреспала у больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводило к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [2]. В.С.Козлов и соавт. [3] доказали клинически значимую противовоспалительную активность Эреспала при острых респираторных заболеваниях. В рандомизированном 3-месячном исследовании, проведенном в Польше, была показана высокая эффективность Эреспала при хроническом синусите. Препарат достоверно улучшал рентгенологические признаки заболевания в сравнении с плацебо [4]. Результаты рандомизированной оценки влияния 3-месячной терапии ХОБЛ Эреспалом [5] показали целесообразность его использования при комплексной

терапии этого заболевания. В Республике Татарстан в 2004 г. Эреспал был включен в локальные протоколы ведения больных ХОБЛ (Приказ Минздрава Республики Татарстан от 15.11.04 "Об утверждении Протоколов ведения больных пневмониями (взрослое население) и Протоколов ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан").

Целью исследования была оценка влияния препарата Эреспал при его применении в течение 3 и 12 мес. в сочетании с бронхолитическими и муколитическими средствами на клиническое состояние пациентов, лабораторные показатели и параметры форсированного выдоха больных ХОБЛ.

Материал и методы

Критериями включения было наличие ранее диагностированной ХОБЛ в течение последних 3 лет и более (кашель с мокротой, экспираторная одышка при нагрузке или в покое), наличие локальных изменений на рентгенограммах в легких, другие сопутствующие пульмонологические или аллергологические заболевания. Всего за период исследования препарат был назначен 182 больным, однако критериям включения в данную разработку соответствовали 120 больных. Поэтому в исследование на основании рандомизации были включены 120 больных ХОБЛ, прошедших первичное обследование и которым было назначено лечение. 28 больных выбыли из исследования ввиду низкого терапевтического сотрудничества, а 92 (57 мужчин и 35 женщин) завершили наблюдение полностью. 67 % пациентов имели ХОБЛ легкого течения (стадия 1), 16, 5 % — среднего течения (стадия 2) и 16,5 % — тяжелого течения (стадия 3). Рандомизированно больным назначали или не назначали Эреспал в таблетках по 80 мг 3 раза в день. Минимальный срок применения препарата составлял 3 мес. (35 больных), по показаниям (сохранение клинических симптомов и информированное согласие пациента) 11 пациентов продолжили прием Эреспала до 12 мес. Столько же больных (35 и 11) вошли в подгруппы сравнения, в которых при рандомизации Эреспал не назначался.

Все больные проходили обследование в поликлинике по месту жительства и у пульмонологов на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗСО РФ в исходном состоянии, через 3 и 12 мес. Оно включало в себя осмотр, физикальное обследование, клинический анализ периферической крови, анализ мокроты на кислотоупорные бактерии (мазок, окрашенный по Цилю–Нильсену), прямую обзорную рентгенографию, исследование функции внешнего дыхания (анализ параметров кривой поток–объем форсированного выдоха на аппарате *MasterScreen*, "Erich Jaeger"). Статистическую обработку проводили в среде *Windows XP* с помощью программ *SPSS-11* и *Statistica*.

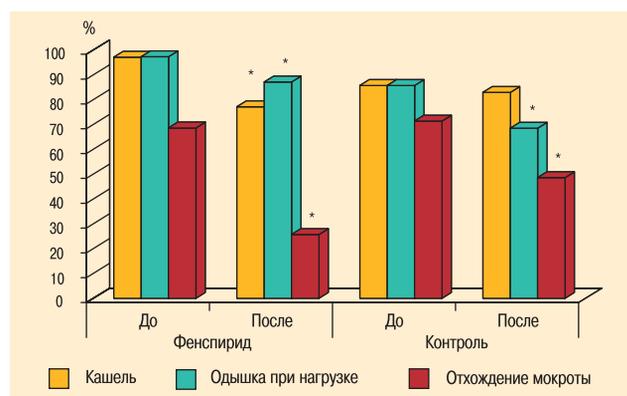


Рис. 1. Частота кашля, одышки при физической нагрузке и отхождение мокроты среди больных ХОБЛ, получавших и не получавших Эреспал в течение 3 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Результаты исследования

Оценка лечения в течение 3 месяцев

При сравнении пациентов, у которых был проведен контроль состояния с интервалом в 3 мес., исходные параметры среди получавших и не получавших Эреспал достоверных различий не имели. В обеих группах все пациенты получали те или иные бронхолитические препараты (сальбутамол, беродуал, фенотерол). Частота применения ипратропиума бромид в контрольной группе составляла 34,3 %, а среди получавших Эреспал — 28,6 % ($p > 0,1$), N-ацетилцистеин — по 48,6 % в каждой группе.

Применение Эреспала в течение 3 мес. привело к достоверному снижению количества пациентов, предъявлявших жалобы на кашель, отхождение мокроты и одышку при физической нагрузке (рис. 1). В контрольной группе достоверного снижения частоты кашля отмечено не было.

Среди получавших Эреспал произошло достоверное снижение СОЭ с $12,3 \pm 1,5$ мм / ч до $9,4 \pm 1,1$ мм / ч ($p < 0,01$), тогда как в контрольной группе такой динамики не было ($11,2 \pm 1,8$ мм / ч и $10,4 \pm 2,1$ мм / ч, $p > 0,1$). Количество лейкоцитов периферической крови не изменилось в обеих группах. Среди параметров форсированного выдоха после применения

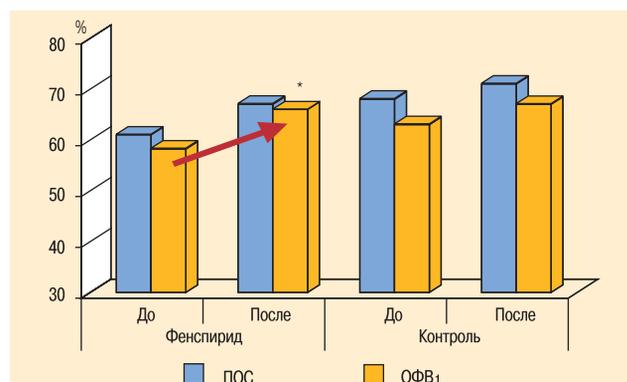


Рис. 2. Средние величины ОФВ₁ и ПОС больных ХОБЛ, получавших и не получавших фенспирид, в исходном состоянии и через 3 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Эреспала произошло достоверное увеличение пика объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и тенденция к увеличению объемной скорости выдоха (ПОС). В контрольной группе изменения этих показателей носили характер тенденции (рис. 2).

Оценка лечения в течение 12 месяцев

При сравнении пациентов, у которых был проведен контроль состояния с интервалом в 12 мес., исходные клинические и функциональные параметры между получавшими и не получавшими фенспирид достоверных различий не имели. Те или иные бронхолитические препараты получали больные в обеих группах (ипратропий, салбутамол, фенотерол). Частота применения беродуала в контрольной группе составляла 60 %, а среди получавших Эреспал — 72,7 % ($p > 0,1$), N-ацетилцистеин — по 20 и 18,2 % соответственно ($p > 0,1$).

Только в группе Эреспала через 12 мес. терапии достоверно снижалась частота кашля с мокротой, снижение остальных параметров не было достоверным, а в контрольной группе ни один из параметров не имел статистически значимой динамики. В сравнении с 3-месячным периодом урежение отхождения мокроты за 12 мес. терапии Эреспалом было более выраженным.

Параметры форсированного выдоха имели большую тенденцию к приросту (особенно ПОС) среди получавших фенспирид, тогда как в контрольной группе таких изменений не было (рис. 3).

Переносимость препарата

Эреспал хорошо переносился пациентами в 92,4 % случаев. Только в 7 (3,8 %) случаях пациенты прекратили прием препарата (2 — сонливость, 2 — слабость, 1 — головная боль, 2 — сердцебиение), в остальных случаях прием Эреспала был продолжен. Все реакции возникали только в течение 1-й нед. приема препарата, затем постепенно ослабли и прекратились.

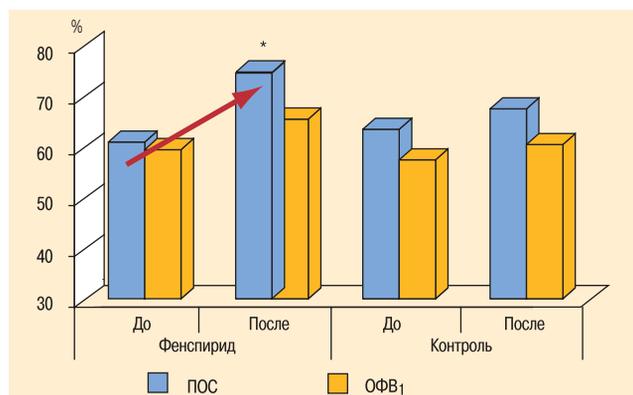


Рис. 3. Средние величины ОФВ₁ и ПОС больных ХОБЛ, получавших и не получавших фенспирид, в исходном состоянии и через 12 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Обсуждение

Включение Эреспала в комплексное лечение ХОБЛ привело к положительной динамике состояния пациентов по 3 основным направлениям: субъективная оценка собственного состояния (смягчение и уменьшение кашля), лабораторные показатели (снижение СОЭ в первые 3 мес. терапии) и функциональное состояние легких (увеличение ОФВ₁ через 3 мес. и ПОС — через 12 мес.).

Результаты работы созвучны мнению Л.И. Волковой и соавт. [6], которые установили явное преимущество при комбинированном применении Эреспала и атровента в сравнении с монотерапией ингаляциями атровента.

Заключение

Проведенное исследование показало хорошую переносимость Эреспала при его включении в комплексную терапию больных ХОБЛ в течение как 3 мес., так и 12 мес., при этом более длительный курс давал и более убедительные положительные результаты.

Исследование подтвердило достоверное влияние на частоту кашлевого синдрома у больных ХОБЛ за счет противовоспалительного действия. Также противовоспалительным эффектом можно объяснить и потенцирование бронхолитического ответа.

Эреспал может быть рекомендован для включения в протоколы лечения больных ХОБЛ легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Литература

1. Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы. Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол. 2003; 2 (9): 5–9.
2. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effect of fenpropion on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 51–65.
3. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. Consilium Medicum 2004; 5 (10): 2–7.
4. Zawisza E. Efficacy and tolerance of fenpropion treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. Otolaryngol Pol. 2005; 59 (1): 141–145.
5. Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурылева М.Э. Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. Пульмонология 2004; 1: 60–67.
6. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. Тер. арх. 2004; 8: 1–5.