

И. В. Суворкина

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ***Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины*

Одной из наиболее сложных проблем современной пульмонологии является лечение больных хроническим обструктивным заболеванием легких тяжелого течения с проявлениями легочной недостаточности и хронического легочного сердца [3]. У этого контингента больных особое значение приобретают препараты многофункционального действия, оказывающие влияние не только на механизмы развития основного заболевания, но и на звенья патогенеза хронического легочного сердца [1]. Одним из таких лекарственных средств является противовоспалительный препарат фенспирид.

Основное свойство фенспирида — способность оказывать противовоспалительный эффект. Вместе с тем, по химической структуре и механизму действия фенспирид не относится ни к одной из групп нестероидных противовоспалительных препаратов. Действие последних в основном связано с ингибированием активности фермента циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением продукции простагландинов, обуславливающих повышенную чувствительность нейрорецепторов к биологически активным веществам в очаге воспаления. При этом липооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты сохраняется интактным.

Фенспирид оказывает влияние на метаболизм арахидоновой кислоты на более высоком уровне — препарат ингибирует активность фосфолипазы  $A_2$ , что приводит к ограничению освобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидной оболочки клеточных мембран и уменьшению ее концентрации в крови. Таким образом, уменьшается продукция не только простагландинов и тромбксана  $A_2$ , но и лейкотриенов 4-ой серии, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [6].

Бронхолитический и вазодилатирующий эффекты фенспирида обусловлены уменьшением продукции лейкотриенов и тромбксана  $A_2$ , а также способностью блокировать  $\alpha$ -1-адренорецепторы. Учитывая, что тромбксан  $A_2$  является мощным индуктором агрегации тромбоцитов, уменьшение его продукции под влиянием фенспирида сопровождается антиагрегантным действием.

Противовоспалительный и бронхолитический эффект фенспирида подтвержден многочисленными клиническими исследованиями [4, 5, 7, 8, 9].

В работах, выполненных нами ранее [2], было установлено, что фенспирид у больных заболеваниями легких оказывает выраженное антиагрегантное действие *in vitro* — снижает исходно повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, значительно уменьшает степень АДФ-индуцированной агрегации. После приема в средней суточной дозе (160 мг в два приема) фенспирид обуславливает достоверное уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Таким образом, препарат оказывает антиагрегационное действие, что способствует профилактике микротромбообразования и улучшению микроциркуляции в легких. То есть фенспи-

рид воздействует на одно из важнейших звеньев патогенеза хронического легочного сердца.

Цель исследования — изучить эффективность применения фенспирида в комплексном лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких тяжелого течения.

**Объект и методы исследования**

Обследован 21 больной ХОЗЛ III стадии вне обострения (мужчин — 19, женщин — 2; возраст — от 47 до 69 лет). У 14 больных наблюдались клинические проявления легочной недостаточности II степени, у 7 — III степени. В 12 случаях имели место признаки застойной недостаточности кровообращения: I стадии — у 10 больных, II стадии — у 2. Диагноз и степень тяжести заболевания установлены в соответствии с приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г.

Все пациенты имели анамнез курения более 10 пачко-лет (в прошлом или настоящем).

До включения в исследование больные продолжительное время находились под нашим наблюдением и принимали базисное лечение (бронхолитики —  $\beta_2$ -агонисты и/или антихолинергические ингаляционные средства, муколитические препараты, в случае недостаточности кровообращения — мочегонные, препараты калия); по крайней мере в течение 4 недель до включения в исследование не принимали глюкокортикостероидные средства.

План исследования (рис. 1) включал скрининговый (визиты 1–2) и лечебный (2–5) периоды. Стабильность клинических проявлений заболевания, степени нарушений вентиляционной функции легких в скрининговый период на фоне базисной терапии была одним из критериев включения больного в исследование.

Фенспирид назначили дополнительно к базисному лечению в дозе 80 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель с оценкой клинических и функциональных данных через 2, 4 и 8 недель от начала лечения.

Изучение динамики основных клинических симптомов проводилось с помощью балльной оценки:

кашель:

0 — нет;

1 — слабый кашель (незначительное покашливание по утрам);

2 — умеренный кашель (покашливание по утрам и на протяжении дня);

3 — сильный кашель;

количество мокроты:

0 — нет;

1 — до 5 мл/сутки;

2 — до 15 мл/сутки;

3 — до 30 мл/сутки;

4 — более 30 мл/сутки;

одышка:

0 — только при значительных физических нагрузках;

1 — при быстрой ходьбе или подъеме в гору;

2 — при ходьбе в обычном темпе по ровной местности;

3 — в состоянии покоя.

Визиты	1 (-2 нед)	2 (0)	3 (+2 нед)	4 (+4 нед)	5 (+8 нед)
Периоды	скрининг		период лечения		

Рис. 1. План исследования

Изучение функции внешнего дыхания проводились с использованием аппарата Пульмоvent-2 (Сенсор-Теком, Украина).

Анализировали показатели форсированного выдоха: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, % к должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, % к должн.), показатели ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (%), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>, % к должн.), пиковую объемную скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, % к должн.), 50 % ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>, % к должн.), 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>, % к должн.).

Структура жизненной емкости легких (ЖЕЛ) оценивалась с помощью следующих показателей: дыхательный объем (ДО, л), резервный объем выдоха (РО<sub>ввд</sub>, л), резервный объем вдоха (РО<sub>вд</sub>, л), емкость вдоха (Е<sub>вд</sub>, л), отношения РО<sub>ввд</sub>/ЖЕЛ (%), РО<sub>вд</sub>/ЖЕЛ (%), ДО/ЖЕЛ (%).

Проведен также анализ минутного объема дыхания (МОД, л) с частотой дыхания (ЧД в 1 мин) и дыхательным объемом (ДО, л), временных и скоростных параметров дыхательного цикла в состоянии покоя: времени дыхательного цикла (Т<sub>р</sub>, л), времени вдоха (Т<sub>вд</sub>, с), времени выдоха (Т<sub>ввд</sub>, с), их соотношения (Т<sub>вд</sub>/Т<sub>ввд</sub>, усл. ед.), пиковой скорости вдоха (СкВдПк, л/с), пиковой скорости выдоха (СкВвдПк, л/с), средней скорости вдоха (СкВдСр, л/с), средней скорости выдоха (СкВвдСр, л/с).

Результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t).

### Результаты и их обсуждение

Динамика основных клинических симптомов ХОЗЛ в процессе лечения представлена в таблице 1. Через 2 недели от начала терапии эреспалом существенных изменений выраженности кашля, одышки, количества мокроты не отмечалось. Через 4 недели наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности кашля, а также тенденция к уменьшению количества мокроты и степени выраженности одышки. Через 8 недель лечения динамика всех симптомов имеет статистически достоверный характер.

Таким образом, применение эреспала в комплексном лечении больных ХОЗЛ III стадии обуславливает положительную динамику в клиническом течении заболевания — уменьшение интенсивности кашля и количества мокроты, уменьшение степени легочной недостаточности.

Изменение показателей форсированного выдоха в процессе лечения эреспалом демонстрирует таблица 2. Как видно из таблицы, уже через 2 недели после начала терапии наблюдалось достоверное увеличение показателей ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub> и ПОС. Через 4 и, особенно, через 8 недель лечения отмечалось достоверное увеличение всех скоростных показателей форсированного выдоха, указывающее на улучшение бронхиальной проходимости. Полученные данные свидетельствуют о том, что в механизмах бронхиальной обструкции у больных ХОЗЛ доминирующую роль играет воспалительный компонент, в связи с чем противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей базисного лечения больных и в фазе ремиссии заболевания. Несмотря на отсутствие

Таблица 1

Динамика основных клинических симптомов в процессе лечения с применением эреспала (M±m, n=21)

Симптом	Визиты					P
	1 (-2 нед)	2 (0)	3 (+2 нед)	4 (+4 нед)	5 (+8 нед)	
Кашель (баллы)	2,3±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	1,7±0,1	1,6±0,1	P <sub>1,2-4</sub> <0,01 P <sub>1,2-5</sub> <0,001
Количество мокроты (баллы)	3,8±0,3	3,7±0,3	3,6±0,3	3,2±0,2	2,9±0,2	P <sub>1,2-5</sub> <0,05
Одышка (баллы)	2,4±0,2	2,4±0,2	2,3±0,2	2,0±0,2	1,8±0,1	P <sub>1,2-5</sub> <0,05

Таблица 2

Показатели форсированного выдоха в процессе лечения с применением эреспала (M±m, n=21)

Показатель	Визиты					P
	1 (-2 нед)	2 (0)	3 (+2 нед)	4 (+4 нед)	5 (+8 нед)	
ФЖЕЛ (% к должн.)	69,0±2,8	70,3±2,3	73,2±2,7	76,9±2,0	77,1±2,0	P <sub>1,2-4,5</sub> <0,05
ОФВ <sub>1</sub> (% к должн.)	42,0±2,6	43,3±2,7	54,4±2,4	56,7±2,8	57,2±2,5	P <sub>1,2-3,4,5</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ (%)	49,1±2,6	50,6±2,3	56,8±2,3	58,2±2,4	60,1±2,3	P <sub>1,2,4</sub> <0,05 P <sub>1,2-5</sub> <0,01
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ (%)	47,7±2,7	49,4±2,5	55,7±2,4	57,7±2,3	60,5±2,4	P <sub>1,2,4</sub> <0,05 P <sub>1,2-5</sub> <0,001
СОС <sub>25-75</sub> (% к должн.)	15,1±1,7	16,9±1,8	23,3±2,0	25,1±2,1	28,2±2,1	P <sub>1,2,3</sub> <0,05 P <sub>1,2-4,5</sub> <0,001
ПОС (% к должн.)	52,8±2,5	53,0±2,4	63,8±2,5	63,8±2,6	67,8±2,2	P <sub>1,2-3,4,5</sub> <0,001
МОС <sub>25</sub> (% к должн.)	2,7±3,6	30,2±3,5	42,3±3,4	43,7±3,4	46,6±3,4	P <sub>1,2,3</sub> <0,05 P <sub>1,2-4,5</sub> <0,001
МОС <sub>50</sub> (% к должн.)	16,6±2,1	17,3±2,1	22,1±2,2	23,5±2,3	27,0±2,1	P <sub>1,2,4</sub> <0,05 P <sub>1,2-5</sub> <0,001
МОС <sub>75</sub> (% к должн.)	14,7±1,8	15,3±1,9	19,4±2,0	21,2±1,9	23,2±2,0	P <sub>1,2,4</sub> <0,05 P <sub>1,2-5</sub> <0,01

Таблиця 3

Структура жизненной емкости легких в процессе комплексного лечения с применением эреспала ( $M \pm m, n=21$ )

Показатель	Визиты					P
	1 (-2 нед)	2 (0)	3 (+2 нед)	4 (+4 нед)	5 (+8 нед)	
ЖЕЛ (% к должн.)	66,5±2,6	68,5±2,3	74,6±2,2	76,1±2,2	76,7±2,0	$P_{1,2-4,5} < 0,05$
ДО (л)	0,61±0,04	0,64±0,03	0,73±0,04	0,73±0,04	0,81±0,04	$P_{1,2-5} < 0,001$
RO <sub>выд</sub> (л)	0,95±0,07	0,97±0,06	1,05±0,04	1,04±0,05	1,03±0,04	
RO <sub>вд</sub> (л)	1,27±0,11	1,26±0,10	1,37±0,11	1,44±0,11	1,43±0,11	
E <sub>вд</sub> (л)	1,85±0,12	1,84±0,12	2,02±0,13	2,16±0,12	2,18±0,12	$P_{2-5} < 0,05$
RO <sub>выд</sub> /ЖЕЛ (%)	34,2±1,9	34,1±1,6	34,7±1,4	33,7±1,2	33,2±1,0	
RO <sub>вд</sub> /ЖЕЛ (%)	44,6±1,8	43,2±1,8	43,7±1,8	44,5±1,7	43,5±1,6	
ДО/ЖЕЛ (%)	23,0±1,9	22,9±1,4	22,8±1,5	23,8±1,2	25,6±1,0	

Таблиця 4

Минутный объем дыхания и параметры дыхательного цикла в процессе комплексного лечения с применением эреспала ( $M \pm m, n=21$ )

ДО (л)	061,±0,04	0,64±0,03	0,73±0,04	0,73±0,04	0,81±0,04	$P_{1,2-5} < 0,001$
ЧД (в 1 мин)	22,6±0,8	23,4±0,8	21,9±0,8	21,0±0,8	20,4±0,7	$P_{1,2-5} < 0,05$
МОД (л)	13,7±0,8	14,6±0,8	15,6±0,8	15,4±0,8	16,8±0,8	$P_{1,2-5} < 0,05$
T <sub>i</sub> (с)	2,65±0,12	2,60±0,11	2,57±0,10	2,49±0,09	2,51±0,09	
T <sub>вд</sub> (с)	1,10±0,06	1,08±0,05	1,03±0,04	0,96±0,04	1,00±0,04	
T <sub>выд</sub> (с)	1,57±0,07	1,55±0,07	1,54±0,06	1,53±0,06	1,51±0,06	
T <sub>вд</sub> /T <sub>выд</sub> (усл.ед.)	0,74±0,03	0,71±0,02	0,68±0,02	0,64±0,02	0,65±0,02	$P_{1,2-4,5} < 0,05$
Ск Вд Пк (л/с)	0,82±0,04	0,85±0,03	1,01±0,04	1,05±0,04	1,13±0,04	$P_{1,2-3,4,5} < 0,001$
СкВдПк (л/с)	0,69±0,03	0,73±0,03	0,89±0,04	0,92±0,04	0,98±0,04	$P_{1,2-3,4,5} < 0,001$
СкВдСр (л/с)	0,56±0,04	0,59±0,04	0,72±0,03	0,76±0,03	0,79±0,03	$P_{1,2-3} < 0,05$ $P_{1,2-4,6} < 0,001$
СкВдСр (л/с)	0,41±0,02	0,42±0,02	0,47±0,02	0,49±0,02	0,55±0,03	$P_{1,2-4} < 0,05$ $P_{1,2-5} < 0,001$

клинических признаков активного воспаления, в фазе ремиссии сохраняется вялотекущий воспалительный процесс, который обуславливает дальнейшее прогрессирование бронхиальной обструкции.

В таблице 3 представлена динамика структуры ЖЕЛ в процессе лечения эреспалом.

На основе анализа результатов показателей форсированного выдоха, указывающих на уменьшение степени бронхиальной обструкции, можно было ожидать увеличение ЖЕЛ за счет возрастания RO<sub>выд</sub>, что в свою очередь могло быть связано с уменьшением степени экспираторного закрытия дыхательных путей и остаточного объема легких. В наших исследованиях отмечена тенденция к увеличению RO<sub>выд</sub>, вместе с тем возрастание ЖЕЛ было обусловлено в основном за счет инспираторного компонента — увеличения ДО, RO<sub>вд</sub> и достоверного возрастания E<sub>вд</sub>. Указанные изменения структуры ЖЕЛ с наибольшей вероятностью связаны с улучшением функционального состояния инспираторной группы дыхательных мышц и, возможно, с увеличением растяжимости легких — показатель динамической растяжимости легких обнаруживает прямую зависимость от величины бронхиального сопротивления.

Таблица 4 демонстрирует изменения в процессе лечения минутного объема дыхания и параметров дыхательного цикла в условиях спокойного дыхания. Как видно из таблицы, в процессе лечения наблюдалось достоверное увеличение МОД за счет увеличения ДО, ЧД достоверно уменьшилась.

Выявлена также тенденция к уменьшению времени дыхательного цикла за счет обеих составляющих — T<sub>вд</sub> и T<sub>выд</sub>. Вместе с тем, достоверное уменьшение показателей T<sub>вд</sub>/T<sub>выд</sub> свидетельствует о том, что динамика T<sub>вд</sub> выражена в большей степени. Это согласуется с данными, полученными при изучении структуры ЖЕЛ, указывающими на улучшение у больных преимущественно функции вдоха. В процессе лечения наблюдалось достоверное увеличение скоростных показателей дыхательного цикла, как на фазе вдоха, так и на фазе выдоха, что также свидетельствовало об уменьшении степени бронхиальной обструкции и улучшении функции инспираторной мускулатуры.

При оценке переносимости эреспала серьезных побочных действий препарата не отмечалось. У 2 пациентов наблюдалась тахикардия (следствие  $\alpha_1$ -адреноблокирующего эффекта эреспала), которая исчезла через 2–3 дня после начала лечения. У 3 больных после приема препарата наблюдались дискомфорт и боль в эпигастриальной области. После кратковременного перерыва и более тщательного выполнения рекомендаций принимать препарат только после еды, лечение было продолжено без нежелательных явлений.

### Выводы

1. Применение эреспала в комплексном лечении больных ХОЗЛ III стадии обуславливает положительную динамику в клиническом течении заболевания — уменьшение одышки, кашля и количества мокроты. В процессе лечения наблюдается увеличение скоростных показателей кривой форсированного выдоха, что указывает на

улучшение бронхиальной проходимости. В механизмах бронхиальной обструкции доминирующую роль играет воспалительный компонент, в связи с чем противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей базисного лечения больных.

2. Увеличение жизненной емкости легких преимущественно за счет возрастания емкости вдоха, характер изменений временных параметров дыхательного цикла с наибольшей вероятностью свидетельствуют об улучшении в процессе лечения функционального состояния инспираторной группы дыхательных мышц и увеличении динамической растяжимости легких.

3. Эреспал является эффективным средством базисной терапии больных ХОЗЛ тяжелого течения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаврисюк В. К.* Хроническое легочное сердце: современные классификационные, диагностические и лечебные подходы // Мистецтво лікування. — 2004. — № 1. — С. 42–50
2. *Гаврисюк В. К., Суворкина И. В., Ломтева Е. А.* Влияние средней суточной дозы фенспирида (эреспала) на состояние агрегации тромбоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — № 2. — С. 29–31.
3. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г.* Хронические обструктивные заболевания легких. — Киев: Морион, 2001. — 80 с.
4. *Эффективность* фенспирида (эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита / Яшина Л. А., Фещенко Ю. И., Полянская М. А., Москаленко С. М., Матвиенко Ю. А. // Укр. пульмонолог. журнал. — 2003 — № 3. — С. 30–37.
5. *Akoun G., Arnaud F.* Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients // Eur. Respir. Rev. — 1991. — № 1. — Rev. 2. — P. 111–125.
6. *Evrard Y., Kato G., Bodinier M. C.* Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology // Eur. Respir. Rev. — 1991. — № 1. — Rev. 2. — P. 93–100.
7. *Jankovski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride // Press Med. — 2002. — № 1. — P. 7–10.
8. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride // Press Med. — 2002. — № 1. — P. 11–15.
9. *Plusa T., Nawaska D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections // Pol. Mercurius. Lek. — 1998. — № 5. — P. 368–371.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

*И. В. Суворкина*

*Резюме*

В статье приведены данные о применении эреспала (по 160 мг в сутки в течение 8 недель) в комплексном лечении 21 больного ХОЗЛ III стадии вне обострения. Отмечена положительная динамика в клиническом течении заболевания — уменьшение интенсивности кашля и количества мокроты, уменьшение степени легочной недостаточности. В механизмах бронхиальной обструкции доминирующую роль играет воспалительный компонент, в связи с чем противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей базисного лечения больных. Увеличение жизненной емкости легких преимущественно за счет возрастания емкости вдоха, характер изменений временных параметров дыхательного цикла с наибольшей вероятностью свидетельствуют об улучшении в процессе лечения функционального состояния инспираторной группы дыхательных мышц и увеличении динамической растяжимости легких. Эреспал является эффективным средством базисной терапии больных ХОЗЛ тяжелого течения.

## EFFICACY OF FENSPIRIDE (ERESPAL) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

*I. V. Suvorkina*

*Summary*

The data about the application of erespal in dosage 160 mg daily for 8 weeks in complex therapy of 21 patients with stage III chronic obstructive pulmonary diseases in phase of non-exacerbation were summarized in this report. The improvement in clinical course of diseases was registered — decreased intensity of cough and sputum production, the reduction of severity of respiratory failure. The inflammation played leading role in the mechanism of bronchial obstruction. This makes the grounds for the obligatory administration of anti-inflammatory medications in basis therapy of these patients. The increase of vital lung capacity (due to increased inspiration capacity) and the change in time indices of respiratory cycle confirm with high probability the improvement of functional condition of respiratory muscles and the increase of dynamic expansibility of lungs. Erespal is effective medication for basis therapy of patients with severe COPD.