

УДК 616.233–002.2–085.23

## Досвід тривалого застосування фенспіриду в лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт

О. Я. Андрушко, Т. Г. Подік

Клінічна лікарня Львівської залізниці, Львів

**Ключові слова:** хронічний обструктивний бронхіт, лікування, фенспірид.

Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), з огляду на його значну поширеність, істотний вплив на працездатність і показники смертності населення, є однією з важливих проблем у пульмонології [1, 9].

На актуальності цієї проблеми наголошують результати роботи міжнародних експертів, які узагальнено в документі «Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD), прийнятому у вересні 2000 року на черговому конгресі Європейського респіраторного товариства.

Є стандарти лікування ХОБ, однак експерти звертають увагу на те, що на сьогодні немає лікарського засобу, спроможного вплинути на головну, відмітну рису ХОБ — поступове втрачання легених функцій. Ліки лише полегшують симптоматику ХОБ і/або зменшують ускладнення [1]. Тому йде невпинний пошук нових лікарських засобів, здатних впливати на запальний процес, що лежить в основі ХОБ, які б чинили найменший побічний ефект [2]. Глюкокортикостероїди, які рекомендовано застосовувати в разі ХОБ, мають низку істотних недоліків, оскільки пригнічують імунітет і можуть сприяти реактивації інфекції.

Нині для лікування запальних захворювань дихальних шляхів запропоновано протизапальний засіб фенспірид. За механізмом дії він не належить ані до глюкокортикостероїдних, ані до нестероїдних протизапальних засобів. Встановлено, що фенспірид гальмує надходження Кальцію в клітину, що активує фосфоліпазу  $A_2$ . У такий спосіб активність фосфоліпази  $A_2$  знижується, що блокує циклооксигеназний і ліпооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти і зрештою призводить до зниження синтезу простагландинів і лейкотриєнів, які відповідають за підтримання запального процесу і бронхіальної гіперсекреції в разі ХОБ [6–8]. З огляду на механізм дії і тропність до слизової оболонки респіраторного тракту, фенспірид застосовують для лікування запальних захворювань дихальних шляхів. Його ефективність

і добру переносність доведено в ряді досліджень [4, 5].

Метою нашого клінічного дослідження було вивчити ефективність і безпеку тривалого застосування фенспіриду у хворих на ХОБ у період ремісії хвороби.

### Матеріал і методи

Спостерігали 28 хворих на ХОБ (26 чоловіків і 2 жінки) віком від 38 до 85 років, середній вік ( $59,07 \pm 9,9$ ) року, з них 26 (92,9%) курили і 2 (7,1%) — припинили курити протягом кількох останніх років. Дев'ятнадцять (67,9%) хворих пов'язували розвиток ХОБ із частими застудами, 14 (50%) — із перенесеними гострими пневмоніями. Середня тривалість захворювання становила ( $15,6 \pm 10,4$ ) року. Діагноз ХОБ ґрунтувався на загальноприйнятих критеріях: щодня кашель із харкотинням протягом не менш як трьох місяців щороку впродовж двох і більше років; відсутність в анамнезі типових нападів ядухи, атопії, підтверженої шкірними тестами, еозинофілії крові та харкотиння; нормальні показники концентрації імуноглобулінів G, M, A; відсутність інших захворювань, які супроводжуються кашлем і задишкою; добова варіабельність показника  $ОФВ_1$  (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду) — менше від 10% [9].

До дослідження залучали хворих, у яких протягом двох останніх місяців не було загострень захворювання; значення  $ОФВ_1$  становило 35–70% від нормального; загальна ємність легень — понад 80% від нормального значення, що відповідало ХОБ середнього ступеня тяжкості (за GOLD). Не залучали до дослідження тих хворих, які отримували на момент початку дослідження глюкокортикостероїди (пероральні або інгаляційні) чи мали тяжкі супровідні хвороби, а також осіб із гострими станами або загостренням хронічних хвороб.

Дослідження проводили у два етапи. Перший етап складався з 2 періодів: обстеження й добір хворих; активне лікування фенспіридом. Другий етап полягав у динамічному спостереженні за хворими після завершення лікування.

У період добору хворих (1 тиждень) проводили первинне обстеження. Після обстеження і включення до групи дослідження хворим призначали фенспірид у дозі 160 мг на добу. Лікування проводили амбулаторно протягом 3 місяців. Контрольне обстеження проводили наприкінці кожного місяця (першого, другого, третього) лікування фенспіридом. Другий етап (динамічне спостереження) починався після закінчення лікування фенспіридом. На цьому етапі хворі проходили обстеження через кожних 3 місяці (наприкінці шостого, дев'ятого, дванадцятого). Динамічне спостереження планувалося здійснювати протягом року.

Пацієнти вели щоденник самоконтролю: упродовж періоду обстеження щодня оцінювали характер кашлю, харкотиння, задишки.

До початку дослідження 11 (39,3%) пацієнтів періодично застосовували іпратропіуму бромід у вигляді аерозолу, щонайбільше 8 доз на добу, троє (10,7%) з них — ще й еуфілін. Після призначення фенспіриду продовжували приймати ці засоби.

Під час кожного обстеження ми вивчали скарги хворого і здійснювали загальний огляд, виконували загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації фібриногену, креатиніну, глюкози, загального білка, активності АСТ і АЛТ; визначали вміст імуноглобулінів класів А, М, G, E та циркулюючих імуних комплексів. Обов'язково досліджували функції зовнішнього дихання із застосуванням бронходилатаційного тесту і проводили фіброbronхоскопію. Рентгенографію органів грудної клітки призначали під час первинного обстеження хворих, надалі — за показаннями.

Прояв клінічних симптомів (кашель і відходження харкотиння) оцінювали в балах за такими шкалами. Кашель: немає — 0, зрідка — 1, помірний — 2, сильний — 3, дуже сильний — 4. Харкотиння: не відходить — 0, слабо відходить — 1, помірно — 2, рясно — 3. Задишку оцінювали за шкалою G. Borg [3] — від 0 до 10 балів (0 — немає задишки, 10 — найбільша задишка).

Загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові виконували за загальноприйнятими методиками. Вміст імуноглобулінів визначали за методом Манчіні.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали шляхом аналізу кривої «потік — об'єм» на комп'ютерному спіроаналізаторі апаратно-комп'ютерного комплексу «Аскольд», м. Харків. За 8 годин до початку дослідження припиняли терапію антихолінергічними засобами, симпатоміметиками, метилксантинами короткої дії. На момент дослідження жоден пацієнт не отримував теофілі-

нів і 2-агоністів тривалої дії. Аналізували показники спірометрії: форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ( $FEV_1$ ), форсований середньоекспіраторний потік ( $FEV_{25-75\%}$ ), пікова залишкова швидкість видиху (PEFR), залишковий об'єм (RV) і загальна ємність легень (TLC). Отримані результати оцінювали, зіставляючи отримані значення з належними. Бронходилатаційний тест проводили інгаляцією іпратропіуму броміду в дозі 80 мкг. Бронходилатаційну відповідь визначали через 40 хв. Для з'ясування питання оборотності обструкції розраховували приріст  $FEV_1$  порівняно з належним значенням ( $\Delta FEV_1$ ) за формулою [1]. Бронхіальну обструкцію вважали оборотною, якщо  $\Delta FEV_1 \geq 15\%$ .

Стан трахеобронхіального дерева оцінювали за допомогою фіброbronхоскопа «Olimpas BF-P20». Після візуального огляду бронхів фіброbronхоскоп встановлювали у вічко правого сегментарного бронха (N 4–5) і дозами по 50 мл шприцом під тиском (для подолання опору вузького робочого каналу фіброскопа) вводили стерильний фізіологічний розчин із рН 7,2–7,4, нагрітий до 37 °С. Кожну порцію змиву аспірували через біопсійний канал фіброbronхоскопа в стерильний флакон. Після збору бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) з тієї ж зони «захищеною щіткою» виконували браш-біопсію слизової оболонки дистального відділу бронха. БАЗ досліджували загальноклінічним методом із вивченням стану секрету, наявності в ньому білка, лейкоцитів, макрофагів, лімфоцитів, нейтрофілів, показників цитозу. БАЗ оцінювали також за мікробіологічними (культурально) і цитологічними показниками. Для цитологічного дослідження (після видалення слизу методом фільтрації) лаважну рідину центрифугували за кімнатної температури протягом 10 хв зі швидкістю 1500 об./хв на звичайній центрифугі. З осаду готували мазки. Мазки браш-біопсії і лаважної рідини висушували на повітрі, потім фіксували розчином Май-Грюнвальда і забарвлювали протягом 4 хв за методом Романовського — Гімзи. Мікроскопію проводили під імерсією (зб. 90×7×1,5), рахували 500 клітин. При цьому враховували альвеолярні макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли тощо. Кількість клітин бронхіального епітелію в мазку БАЗ була незначною, тому їх до уваги не брали.

Матеріали дослідження статистично обробляли, застосовуючи критерій Ст'юдента. Розходження вважали статистично значущими в разі  $p < 0,05$ .

### Результати і обговорення

За клініко-лабораторними (табл. 1) і функціональними (табл. 2) показниками первинного об-

теження визначено, що у всіх хворих ХОБ відповідав критеріям середньотяжкого ступеня (GOLD), скарги були на кашель із слизистим харкотинням, задишку під час фізичного навантаження. У 23 (82,1%) пацієнтів у легенях вислухувалися хрипи зі свистом під час форсованого видиху, у 15 (53,6%) з них — і за спокійного дихання.

За результатами ендоскопічного обстеження, тільки у 3 (10,7%) хворих картина трахеобронхіального дерева була нормальною; у 25 (89,3%) хворих виявлено ознаки дифузного катарального ендобронхіту. Секрет у бронхіальному дереві виявлено у 16 (57,2%) хворих: у 14 — слизистого й у 2 — слизисто-гнійного характеру. Результати цитологічного дослідження лаважної рідини і мазків слизової оболонки бронхів свідчили про наявність у всіх хворих ознак запалення, що проявлялося в значному переважанні кількості нейтрофілів над макрофагами та лімфоцитами (табл. 3).

Зіставлення результатів цитограм БАЗ і браш-біопсії слизової оболонки бронхів не виявило статистично значущої відмінності між ними ( $p > 0,05$ ), що свідчить про взаємозамінність методів. До кінця першого місяця приймання фенспіриду практично всі хворі відзначали поліпшення самопочуття, а саме: зменшення задишки, зниження частоти нападів кашлю, зменшення кількості харкотиння (табл. 4), хоча статистично значущі позитивні результати отримано тільки наприкінці лікування.

На момент закінчення лікування лише у двох (7,1%) хворих вислухувалися хрипи зі свистом під час форсованого видиху. Позитивна динаміка клінічної картини корелювала з лабораторними та функціональними показниками.

Таблиця 1

Клініко-лабораторні показники хворих на ХОБ на початок дослідження

Показник	$M \pm \sigma$
Кашель, бали	$2,04 \pm 0,7$
Харкотиння, бали	$1,67 \pm 0,2$
Задишка, бали	$4,6 \pm 1,8$
Гемоглобін, г/л	$144,8 \pm 8,4$
Кількість еритроцитів, $10^9$ /л	$5,3 \pm 0,7$

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання хворих на ХОБ на початок дослідження, %

Показник	$M \pm \sigma$
FVC	$68,07 \pm 2,2$
FEV <sub>1</sub>	$60,78 \pm 3,1$
$\Delta$ FEV <sub>1</sub>	$6,4 \pm 3,8$
FEV <sub>25</sub>	$41,5 \pm 3,6$
FEV <sub>50</sub>	$47,64 \pm 4,1$
FEV <sub>75</sub>	$43,5 \pm 2,0$
PEFR	$67,5 \pm 3,9$
RV	$124,2 \pm 6,1$
TLC	$79,0 \pm 12,6$

Таблиця 3

Клітинний склад слизової оболонки бронхів хворих на ХОБ на початок дослідження, %

Клітини	$M \pm \sigma$
Макрофаги	$15,64 \pm 11,9$
Нейтрофіли	$77,64 \pm 13,7$
Лімфоцити	$7,43 \pm 11,9$

Таблиця 4

Динаміка клінічних ознак у хворих на ХОБ упродовж лікування фенспіридом

Клінічна ознака	Термін спостереження	Прояв симптому, бали	Хворі з відсутністю симптомів, %
Кашель	До лікування	$2,04 \pm 0,7$	0,0
	Через 1 міс.	$1,13 \pm 0,4$	46,4
	Через 2 міс.	$0,82 \pm 0,6$	67,8
	Через 3 міс.	$0,68 \pm 0,3^*$	78,6
Харкотиння	До лікування	$1,67 \pm 0,2$	0,0
	Через 1 міс.	$0,63 \pm 0,4$	32,1
	Через 2 міс.	$0,37 \pm 0,2$	57,1
	Через 3 міс.	$0,18 \pm 0,3^*$	82,1
Задишка	До лікування	$14,6 \pm 1,8$	0,0
	Через 1 міс.	$3,2 \pm 1,3$	25,0
	Через 2 міс.	$2,6 \pm 1,7$	39,3
	Через 3 міс.	$2,1 \pm 1,2^*$	46,4

\* Значення статистично значущо ( $p < 0,05$ ) відрізняється від такого до лікування.

Внаслідок проведеного лікування у хворих на ХОБ на кінець терапії відзначили істотне зменшення симптомів бронхіальної обструкції — статистично значуще підвищення таких показників функції зовнішнього дихання: FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>25</sub>, FEV<sub>75</sub>, PEFР (мал. 1) і зменшення RV, а також статистично значущий приріст ΔFEV<sub>1</sub>: з (6,4 ± 3,8) до (11,2 ± 1,2) од. (p < 0,05).

Одночасно з поліпшенням клінічних, лабораторних і функціональних показників у хворих відзначено позитивну динаміку ендоскопічної картини. До закінчення лікування фенспіридом істотно змінився клітинний склад слизової оболонки трахеобронхіального дерева (мал. 2). Цитограма засвідчила значне збільшення кількості макрофагів. Співвідношення клітинних елементів практично у всіх пацієнтів наблизилося до показників норми, і лише у 2 (7,1%) хворих зберігалися ознаки помірного запалення. У ході лікування фенспіридом у 4 хворих зникла потреба застосування іпратропіуму броміду. Інші 7 пацієнтів знизили його дозу в 2–3 рази.

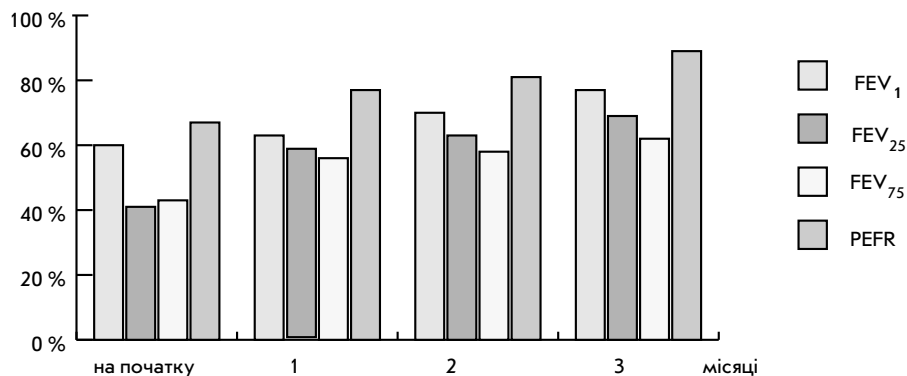
Тільки у 2 (10,5%) хворих на ХОБ, які мали в анамнезі виразкову хворобу дванадцятипалої

кишки і хронічний гастрит, відзначалися симптоми диспепсії, що минули після призначення антацидів і вживання фенспіриду після прийняття їжі.

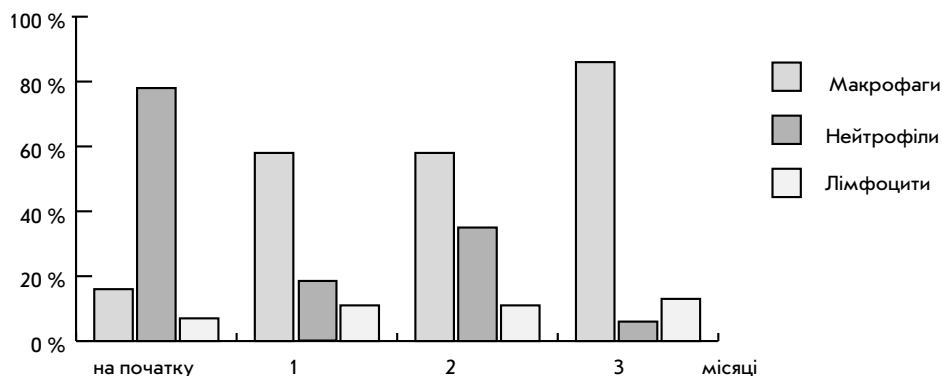
**Висновки**

У разі хронічного обструктивного бронхіту, навіть у період ремісії захворювання, виявляють ознаки запалення трахеобронхіального дерева, що підтверджують і результати цитологічного дослідження. Персистувальне запалення, імовірно, лежить в основі прогресування ХОБ.

Поліпшення самопочуття хворих спостерігається вже на кінець першого місяця лікування фенспіридом, статистично значущі зміни об'єктивних показників відзначено тільки на 3-му місяці лікування. Поліпшення цих показників супроводжувалося зникненням симптомів запалення трахеобронхіального дерева. Отже, тривале, протягом 3 місяців, застосування фенспіриду, як монотерапії, так і в поєднанні з бронхолітичними засобами, є ефективним способом лікування хворих на ХОБ.



Мал. 1. Показники функції зовнішнього дихання



Мал. 2. Показники клітинного складу слизової оболонки бронхів

## Цитована література

1. *Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа* / З. Р. Айсанов, А. Н. Кокосов, С. И. Овчаренко и др. // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 1.— С. 9–32.
2. *Шмелев Е. И.* Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты // Там же.— 2000.— Т. 8, № 12.— С. 487–491.
3. *Borg G.* Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sport Exerc.— 1982.— Vol. 14.— P. 436–447.
4. *Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients* / C. Tardif, G. Ozenne, P. Patron et al. // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol. 6 (suppl. 17).— P. 426S.
5. *Effects du fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une broncho-pathie chronique obstructive stable* / G. Akoun, F. Arnaud, F. Blanchon et al. // Eur. Respir. Rev.— 1991.— Vol. 1 (suppl. 2).— P. 51–65.
6. *Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca<sup>2+</sup> increase by inflammatory macrophages* / B. Pipy, E. Pinelli, M. F. Forgue et al. // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol. 5.— P. 237.
7. *Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine* / E. Pinelli, M. F. Frisach, O. Crambes, B. Pipy // Ibid.— 1994.— Vol. 7 (suppl. 18).— P. 186S.
8. *Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W126VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride* / B. Pipy, F. Quartulli, E. Pinelli et al. // Ibid.— 1995.— Vol. 8 (suppl. 19).— P. 43S.
9. *Siafakas N. M.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease / N. M. Siafakas et al. // Ibid.— 1995.— Vol. 8.— P. 1398–1420.

## Опыт длительного применения фенспирида в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом

*О. Я. Андрушко, Т. Г. Подик*

Проведено исследование эффективности и безопасности длительного применения фенспирида в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в период ремиссии заболевания. Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес, суточная доза 160 мг. Эффективность препарата оценивали по визуальным аналоговым шкалам выраженности кашля, одышки, наличия мокроты, функции внешнего дыхания, эндоскопической картине трахеобронхиального дерева и клеточному составу слизистой оболочки бронхов. К моменту окончания лечения выявлено статистически значимое улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей. Средний прирост FEV<sub>1</sub> составил 18,7%. В цитограмме слизистой оболочки трахеобронхиального дерева значительно ( $p < 0,05$ ) увеличилось количество макрофагов. Таким образом, длительное применение фенспирида, как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами, является эффективным способом противовоспалительного лечения больных ХОБ.

## An experience of long-term use of fenspiride in chronic obstructive bronchitis patients

*O. Ya. Andrushko, T. H. Podik*

An opened study of efficiency and safety of fenspiride long-term use in management of stable chronic obstructive bronchitis (COB) patients has been conducted. Out-patient treatment was conducted during 3 months in daily dose of 160 mg. The drug efficiency was evaluated using visual analogue 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 the significant ( $p < 0,05$ ) improvement in clinical, laboratory and functional indices was revealed. The average increase in FEV<sub>1</sub> was 18,7%. Macrophages number in tracheobronchial mucosa cytogram significantly ( $p < 0,05$ ) increased. Thus, the fenspiride long-term use both as monotherapy and in combination with bronchodilators is an effective method for anti-inflammatory therapy of COB patients.