

# Гострі та хронічні запальні захворювання дихальних шляхів: вибір патогенетичної терапії

**М. М. Островський**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000; тел.: +38 (067) 979-66-90; факс: +38 (034) 271-20-62;

e-mail: mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

На сьогоднішній день відомо, що попередження і лікування загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є головним завданням ведення цієї патології. Загострення ХОЗЛ є ключовим фактором прогресування захворювання та причиною незворотньої втрати функції легень; вони виникають вже на ранніх етапах еволюції патології, а з прогресуванням — стають все частішими і тяжчими. Кожне загострення ХОЗЛ підвищує ризик передчасної смерті: 22–43 % пацієнтів помирають протягом першого року після госпіталізації з приводу важкого загострення, а у пацієнтів, котрі мають більше 3 загострень на рік, ризик смерті є у 4,3 рази вищим порівняно із особами, в котрих патологія перебігає без загострень (Hurst J. M. et al., 2010).

Ключовими факторами на нелегкому шляху підтримки ремісії хвороби поряд із усуненням факторів ризику (відмова від куріння, вакцинація проти грипу) є й призначення та дотримання адекватної базової терапії ХОЗЛ. У даній ситуації слід розуміти, що запущений тригером патологічний процес призводить до розвитку симптомів, які відчуває пацієнт при загостренні хронічного запалення дихальних шляхів. А відтак, з метою прискорення одужання пацієнта необхідно впливати на етіологічний і патогенетичний фактори.

У міжнародних рекомендаціях GOLD і Національних українських протоколах з терапії ХОЗЛ відведено особливе місце протизапальній терапії. Призначати її у складі базової терапії ХОЗЛ рекомендують вже на ранніх стадіях захворювання, а також при загостреннях ХОЗЛ. Призначення в схемі терапії Ереспалу, протизапального препарату з комплексним механізмом дії, дозволяє успішно боротися з основними проявами запалення, ефективно зменшувати симптоми і прискорювати відновлення пацієнта. Наказом МОЗ України від 27 червня 2013 р. № 555 фенспірид (Ереспал) рекомендований при нетяжких загостреннях і в складі базисної терапії протягом 2–5 міс після загострення ХОЗЛ.

Фенспірид має комплексний механізм дії. По-перше, блокуючи каскад перетворення арахідонової кислоти, препарат знижує продукцію основних

медіаторів запалення — простагландинів і лейкотрієнів. За рівнем протизапального ефекту фенспірид можна порівняти з глюкокортикостероїдами (ГКС), але при цьому, маючи тропність лише до слизової оболонки дихальних шляхів, він не викликає побічних реакцій, характерних для стероїдів.

На додачу до зменшення продукції ейкозаноїдів (простагландини, тромбоксан і лейкотрієни) фенспірид блокує  $H_1$ -гістамінові рецептори, що у комплексі сприяє протинабряковій і антибронхоконстрикторній дії. Також препарат, блокуючи  $\alpha$ -адренорецептори, дозволяє зменшити продукцію в'язкого слизу. Таким чином, фенспірид забезпечує сильну протизапальну дію на рівні респіраторного тракту (зменшення набряку слизових, гіперемії, гіперсекреції слизу), антибронхоконстрикторну дію та нормалізацію якості і кількості бронхіального секрету (за рахунок антагонізму до  $\alpha$ -адренорецепторів).

Ефективність фенспіриду в довготривалій терапії пацієнтів з ХОЗЛ доведена в численних багатоцентрових дослідженнях, як міжнародних, так і вітчизняних. Прикладом є багатоцентрові українські дослідження, проведені під керівництвом акад. Фещенко Ю. І. та проф. Яшиної Л. А., в яких оцінювали ефективність фенспіриду протягом 3 і 6 міс лікування пацієнтів з ХОЗЛ.

Так, в першому дослідженні авторів пацієнтів з ХОЗЛ було розділено на 3 групи: перша група отримувала фенспірид — по 2 таблетки/добу разом з інгаляціями іпратропіуму броміду, друга група — інгаляційну терапію беклометазоном і іпратропієм, третя — монотерапію бронхолітиком іпратропіуму бромідом. Результати лікування оцінювали через 3 міс терапії.

Доказом протизапального ефекту фенспіриду можуть служити дані щодо зменшення рівня прозапального інтерлейкіну-6 в індукованому мокротинні. На фоні застосування фенспіриду рівень ІЛ-6 знижувався майже в два рази. Виявлені зміни свідчать про стихання запального процесу. Важливо відзначити, що позитивна дія фенспіриду порівнюється з дією беклометазону дипропіонату, що використовувався в порівняльній групі.

Також вивчався вплив досліджуваних режимів терапії на вміст нейтрофілів в спонтанному та індукованому мокротинні. Перед початком дослідження у всіх пацієнтів відзначався підвищений вміст нейтрофілів в мокротинні. Через 1 міс лікування в групі, що приймала Ереспал, їх кількість достовірно знизилася майже в два рази, тоді як у третій групі, де пацієнти приймали тільки бронхолітик, подібної динаміки не спостерігалось.

В іншому дослідженні, проведеному під керівництвом акад. Фещенко Ю. І., проф. Яшиної Л. О., проф. Перцевої Т. О., яке тривало 6 міс, було доведено ефективність фенспіриду у складі базисної терапії пацієнтів ХОЗЛ 2-ї стадії (за попередньою класифікацією). Результати порівнювали між групами пацієнтів, що приймали фенспірид разом із бронхолітичною терапією Беродуалом, і групою, де пацієнти приймали лише бронхолітичну терапію.

Позитивна динаміка клінічних симптомів в основній групі спостерігалася вже на проміжному етапі дослідження – після 3 міс лікування. Всі основні клінічні симптоми ХОЗЛ (задишка, кашель, виділення мокротини) достовірно зменшилися вже після трьох місяців терапії. Також зменшилася частота нічних пробуджень і потреба в бронхолітиках короткої дії. У контрольній групі протягом усього курсу лікування зменшення симптоматики ХОЗЛ не відзначалося.

Доведено, що застосування фенспіриду в комплексній терапії пацієнтів сприяло також поліпшенню перенесення фізичних навантажень за даними шаттл-тесту. Пацієнти з групи фенспіриду пройшли достовірно більшу дистанцію за результатами тесту.

Змінилася і оцінка задишки безпосередньо до і після тесту (за шкалою Борга). Початково середній бал перед ходьбою становив 2,2, що відповідає слабкій задишці; оцінка задишки відразу після тесту була в середньому 3,4 бала (тобто помірна, в деякій мірі сильна). А вже через 3 міс пацієнти відчували себе більш витривалими, вихідна оцінка була 1,7 бала (між слабкою і дуже слабкою); по завершенню тесту оцінка хворих знаходилася між слабкою і помірною.

Щодо оцінки функції зовнішнього дихання (ФЗД), було доведено, що фенспірид достовірно підвищив показники ФЗД вже через 3 міс терапії з подальшим покращенням через півроку, в той час як в групі тільки бронхолітичної терапії покращення ФЗД не спостерігалось.

Більше того, тривале призначення фенспіриду на 6 міс зменшує кількість загострень ХОЗЛ майже в 3 рази. Варто зазначити, що загострення в групі пацієнтів на фоні застосування фенспіриду були легшими, ніж у порівняльній групі. Таким чином, саме призначення фенспіриду в комбінації з бронхолітичною терапією на 6 міс дає пацієнтам з ХОЗЛ не тільки зменшення респіраторної симптоматики, але і поліпшення якості життя, а також зменшення кількості загострень майже в 3 рази.

Протизапальна дія фенспіриду дозволяє також підвищити ефективність лікування самих загострень

ХОЗЛ. Прикладом є результати, що отримані в дослідженні під керівництвом Т. А. Федорової.

В це рандомізоване дослідження включили пацієнтів з ХОЗЛ у період загострення. Першій групі пацієнтів була призначена традиційна терапія бронхолітиками, мукорегуляторами, антибіотиками та ГКС за потребою. В другій групі пацієнтам до складу базисної терапії був призначений фенспірид. Доказом протизапального ефекту фенспіриду в лікуванні загострень ХОЗЛ є швидке зменшення концентрації С-реактивного білка в сироватці крові на відміну від групи традиційної терапії, а також більш виражена тенденція до зменшення запальних змін у слизовій бронхів за результатами бронхоскопії.

Беручи до уваги актуальність фармакоекономічного аспекту, варто зазначити, що генерик і оригінальний препарат мають значні відмінності, і однакова назва субстанції ще не гарантує однаковий клінічний ефект. Відмінності між генериком і оригінальним препаратом спостерігаються ще на етапі створення лікарського засобу (ЛЗ). Так, процес створення оригінального ЛЗ дуже тривалий і дорогий – від синтезу молекули до декількох етапів доклінічних і клінічних досліджень, після яких ЛЗ проходить реєстрацію. Дослідження оригінального ЛЗ з дотриманням правил GCP тривають і після реєстрації. Тому 80 % вартості оригінального ЛЗ становить вартість досліджень ефективності та безпеки препарату, а 20 % – це вартість синтезу лікарської речовини.

У процесі створення генериків відсутні три етапи клінічних досліджень, перед реєстрацією проводиться лише дослідження біоеквівалентності. Тому 50 % собівартості становить вартість активної субстанції. Для того щоб знизити вартість, фармацевтичні компанії або змінюють методи синтезу, або шукають можливість придбання найдешевших субстанцій.

Якість наповнювачів теж має велике значення: будь-яка зміна у складі допоміжних речовин або оболонки можуть суттєво змінити якість препарату, його всмоктування і біодоступність, привести до токсичних або алергічних явищ. Допоміжні речовини впливають і на фізико-хімічні характеристики лікарських форм у процесі їх виготовлення та зберігання. У тому, що генерики відрізняються від оригіналу складом допоміжних речовин, можна легко переконатися, вивчивши дані фармацевтичних довідників.

Слід пам'ятати, що заміна оригінального препарату на генеричний – це завжди підвищений ризик безспішності лікування, виникнення токсичних ефектів, збільшення витрат на лікування. Поряд з цим, доведена ефективність, безпечність та жорсткий контроль якості оригінальних препаратів забезпечують найвищу ступінь впевненості в досягненні клінічних цілей при їх використанні для лікування пацієнтів.

Ереспал – це оригінальний західноєвропейський препарат, вироблений у Франції на сучасному європейському GMP-сертифікованому обладнанні з суворим контролем якості. Таким чином, його призначення гарантує високу ефективність і безпеку лікування пацієнтів із ХОЗЛ.