

Argumentarea patogenetică în administrarea *Fenspirid*-ului în bronhopneumopatia obstructivă cronică

S. Butorov, I. Butorov, I. Țîbîrnă, V. Gonciar, C. Scutari, A. Cojocaru

Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică, Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

Fenspirid in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The authors show the comparative effectiveness of the long-term use of Fenspirid, Becloforte and Atrovent in 50 patients with chronic obstructive pulmonary disease. In a 6-month program of treatment fenspirid contributed to a 2,6-fold decrease in the intensity of the cough, Becloforte – a 1,9 decrease and Atrovent – a 1,2. The anti-inflammatory therapy had positive effects on the level of pro-inflammatory cytokines that registered a 3-fold decrease in patients who used fenspirid, a 2-fold decrease in patients using Becloforte, and 1,5 decrease with Atrovent. During the long-term treatment with fenspirid VEF1 increased by 35,5%, with Becloforte by 25,4% and by 21,2% using standard therapy.

Key words: Fenspirid, chronic obstructive pulmonary disease.

Патогенетическое обоснование применения Фенспирида в лечении хронической obstructивной болезни легких

У 50 больных хронической obstructивной болезнью легких изучена сравнительная эффективность длительного применения фенспирида, беклофорте и атровента. Установлено, что применение фенспирида в течение 6 мес способствует уменьшению интенсивности кашля в 2,6 раза, беклофорте – в 1,9 раза, атровента – в 1,2 раза. Противовоспалительная терапия оказывала положительное влияние на уровень провоспалительных цитокинов, которые уменьшились на фоне лечения фенспиридом в 3 раза, беклофорте – в 2 раза, атровентом – в 1,5 раза. В процессе длительного применения фенспирида ОФВ₁ увеличился на 35,5%, беклофорте – на 25,4%, на фоне базисной терапии – на 21,2%.

Ключевые слова: ХОБЛ, фенспирид, беклофорте, атровент, длительное лечение.

Actualitatea

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una dintre maladiile aflate pe unul din primele locuri în lume în funcție de nivelul de mortalitate [1, 2]. Pentru realizarea cu succes a strategiei de combatere a bolii, este necesară concentrarea asupra concepției inflamatoare a BPOC, în cadrul căreia aceasta este privită ca un proces inflamator cronic al căilor respiratorii, indiferent de gradul de severitate a maladiei [1, 3, 4, 5]. Prin urmare, e necesară elaborarea adecvată a terapiei antiinflamatoare de bază care s-ar axa pe utilizarea prioritară a glucocorticosteroizilor inhalatori combinați [2, 4, 6, 7]. Studiile efectuate pe parcursul ultimilor 10 ani demonstrează rolul benefic al glucocorticosteroizilor în exacerbările BPOC, dar influența acestor preparate în cadrul terapiei la pacienții în faza de remisiune nu este apreciată univoc de către specialiști [2, 5]. Un important argument în favoarea utilizării „rezervate” a glucocorticosteroizilor în tratamentul de durată a BPOC îl constituie posibilitatea dezvoltării efectelor adverse sistemice în condițiile lipsei efectului terapeutic „garantat” [4, 5, 7]. Luând în considerație cele expuse anterior, necesitatea studiului, în care ar fi apreciată eficiența clinică a preparatelor antiinflamatoare în tratamentul și în profilaxia exacerbărilor BPOC, este argumentată și necesită o atenție deosebită. În acest context, o direcție de perspectivă o constituie utilizarea noilor generații de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau a receptorilor acestora ca remedii în terapia bolnavilor cu BPOC în faza de exacerbare și în remisiunile de durată [4, 5, 6, 7, 8]. Un loc special printre preparatele contemporane, cu efect asupra proceselor inflamatoare anormale, îl deține *Fenspirid*-ul (eurespal). Deși eficiența clinică și inofensivitatea *Fenspirid*-ului în tratamentul BPOC a fost demonstrată în mai

multe studii, utilizarea în practica clinică reală în Republica Moldova rămâne relativ restrânsă până în prezent.

Scopul studiului

Argumentarea patogenetică a utilizării preparatului antiinflamator *Fenspirid* în terapia complexă a BPOC, stadiul II, în condiții de ambulatoriu.

Material și metode

Au fost examinați 50 de pacienți cu BPOC, stadiul II, evoluție stabilă, cu durata maladiei între 10 și 30 de ani (durata medie constituind 15,5±1,5 ani). Caracteristica demografică a pacienților implicați în studiu este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica demografică a pacienților implicați în studiu

Criteriul	Loturile de bolnavi examinați		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
Vârstă, ani	53,1 ± 1,3	54,2 ± 1,6	51,8 ± 1,8
Sex, masculin (%)	15 (78,9%)	12 (80,0%)	13 (81,3%)
Vechime a maladiei, ani	11,0 ± 3,2	12,5 ± 3,5	11,9 ± 3,6
Fumat, ani	25,0 ± 4,2	26,8 ± 3,8	25,7 ± 3,4
VEMS1, % din valoarea normală	49,7 ± 5,6	51,3 ± 4,6	48,7 ± 4,5
Reversibilitatea, %	8,5	9,0	9,8

Funcția respirației externe a fost stabilită conform următorilor parametri: capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim per 1 secundă (VEMS₁).

În funcție de tratamentul administrat, pacienții au fost repartizați în 3 loturi în funcție de vârstă, sex, durata a maladiei, frecvența și intensitatea semnelor clinice principale (tuse, dispnee, caracterul și cantitatea sputei, cantitatea de raluri uscate). Lotul I a fost format din 19 pacienți cu BPOC tratați cu *Fenspirid* (produs de firma Servier, Franța) în doză de 160 mg pe zi, divizată în 2 prize, timp de 6 luni. Lotul al II-lea a fost constituit din 15 pacienți cu BPOC, în programul de tratament al cărora a fost inclus *Becloforte* în doză de 0,25 mg de 2 ori pe zi. În lotul al III-lea au fost incluși 16 pacienți care au utilizat tratamentul cu *Atrovent* în doză de 0,025 mg de 2 ori pe zi. Toate examinările au fost efectuate înainte de tratament și după 3, 6 luni, în condiții de ambulatoriu.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul *Statistica v.5* prin *Windows 98*.

Rezultate și discuții

Includerea diverselor preparate antiinflamatoare în tratamentul pacienților cu BPOC, gradul II, evoluție stabilă, a contribuit la diminuarea simptomelor maladiei, dar cu diferite manifestări în toate 3 loturi (tabelul 2).

Tabelul 2

Dinamica simptomelor clinice în tratamentul de durată

Indicele evaluat	Loturile bolnavilor examinați		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
Tusea, puncte: inițial	1,44 ± 0,12	1,37 ± 0,13	1,42 ± 0,12
peste 3 luni	0,82 ± 0,13**	1,02 ± 0,15	1,29 ± 0,13
peste 6 luni	0,54 ± 0,12***	0,72 ± 0,13**	1,24 ± 0,15
Sputa, puncte; inițial	1,22 ± 0,13	1,26 ± 0,11	1,27 ± 0,12
peste 3 luni	0,78 ± 0,14**	1,12 ± 0,13	1,12 ± 0,15
peste 6 luni	0,36 ± 0,11***	0,88 ± 0,12***	1,03 ± 0,14
Dispneea, puncte: inițial	1,34 ± 0,12	1,38 ± 0,14	1,40 ± 0,13
peste 3 luni	0,82 ± 0,12**	0,96 ± 0,15	1,02 ± 0,15*
peste 6 luni	0,50 ± 0,12***	0,70 ± 0,13**	1,27 ± 0,14

Notă: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 diferența indicilor este statistic veridică.

La bolnavii, la care li s-a administrat *Fenspirid*, s-a constatat diminuarea manifestărilor clinice pentru toată perioada de tratament, atingând o ameliorare maximă peste 6 luni: a diminuat tusea de 2,6 ori (de la 1,44 ± 0,12 până la 0,54 ± 0,12 puncte; p < 0,001); expectorația sputei – de 3,4 ori (de la 1,22 ± 0,13 până la 0,36 ± 0,11 puncte; p < 0,001); dispneea – de 2,6 ori (de la 1,34 ± 0,12 până la 0,50 ± 0,12 puncte; p < 0,001). Reducerea manifestărilor clinice și ameliorarea stării subiective a bolnavilor a fost însoțită de scăderea numărului de raluri uscate de 2,2 ori.

Includerea alternativă a preparatului *Becloforte* în tratamentul bolnavilor cu BPOC, a contribuit la schimbări pozitive în dinamica simptomelor respiratorii care, însă, au fost mai puțin pronunțate decât la bolnavii care au administrat *Fenspirid*-ul: a diminuat tusea de 1,9 ori (de la 1,37 ± 0,13 până la 0,72 ± 0,13 puncte; p < 0,01); expectorația sputei – de 1,7 ori (de la 1,26 ± 0,11 până la 0,88 ± 0,12 puncte; p < 0,05);

dispneea – de 1,9 ori (de la 1,38 ± 0,14 până la 0,70 ± 0,13 puncte; p < 0,01) și numărul de raluri uscate în pulmonii – de 1,2 ori.

La bolnavii, în tratamentul cărora a fost inclus *Atrovent*, s-a micșorat tusea de la 1,42 ± 0,12 până la 1,24 ± 0,15 puncte; p > 0,1; expectorația sputei – de la 1,27 ± 0,12 până la 1,03 ± 0,14 puncte; p > 0,1; dispneea – de la 1,40 ± 0,13 până la 1,02 ± 0,15 puncte; p < 0,05 către a 3-a lună de tratament, apoi a început iarăși să crească în luna a 6-a.

În urma investigațiilor efectuate, s-a determinat o regresivitate evidentă a simptomelor respiratorii la pacienții din toate 3 loturi, însă mai evident, diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei (conform indicelui cumulativ) s-a înregistrat în lotul de pacienți tratați cu *Fenspirid*. Indexul cumulativ al simptomelor clinice, până la începutul tratamentului la pacienții din acest lot, a constituit 4,00 ± 0,12 puncte, peste 3 luni de tratament acesta s-a micșorat până la 2,42 ± 0,14 (p < 0,01) – de 1,7 ori mai mic comparativ cu datele inițiale. La administrarea de durată a *Fenspirid*-ului, timp de 6 luni s-a determinat ameliorarea stării generale și diminuarea manifestărilor clinice de bază ale maladiei, ceea ce a contribuit la diminuarea indicelui cumulativ până la 1,40 ± 0,12 puncte (p < 0,001).

La pacienții care au utilizat *Becloforte*, indexul cumulativ a constituit 4,01 ± 0,13; peste 3 luni de tratament s-a micșorat de 1,3 ori, coborând la 3,10 ± 0,12 puncte (p < 0,05), peste 6 luni fiind 2,30 ± 0,13 puncte (p < 0,01). Pe fundalul tratamentului cu *Atrovent*, în a 3-a lună de tratament, indexul cumulativ al manifestărilor clinice a diminuat de la 4,09 ± 0,12 până la 3,43 ± 0,14 puncte (p > 0,1); la finele lunii a 6-a de tratament acest indice s-a redus de 1,2 ori, comparativ cu datele inițiale și a constituit 1,09 ± 0,14 puncte (p > 0,1).

La aprecierea diverselor scheme de tratament al manifestărilor clinice ale BPOC, în toate 3 loturi s-a atestat o tendință semnificativă de diminuare a simptomelor de bază ale maladiei. În același timp, se poate de menționat că numai în lotul de pacienți, care au utilizat *Fenspirid*, modificarea acestor indici în a 3-a lună de tratament a fost statistic veridică, comparativ cu datele inițiale (p < 0,001) și continua să se amelioreze în a 6-a lună de tratament. Pe fundalul tratamentului cu *Becloforte*, după 3 luni de tratament s-a determinat o dinamică a tusei, a expectorației sputei și a dispneei, dar diferențele nu au fost statistic veridice și numai peste 6 luni de tratament s-au înregistrat schimbări statistic veridice. În lotul de pacienți care a administrat tratamentul cu *Atrovent*, peste 6 luni de tratament s-a atestat o dinamică pozitivă a indicilor evaluați, dar diferența datelor inițiale și finale nu a fost statistic veridică. Cu toate că în acest lot peste 3 luni de tratament nu au fost relevate rezultate statistic veridice, totuși la 9 (56,2%) dintre 16 pacienți modificările în caracterul dispneei s-au dovedit a fi statistic veridice (p < 0,05).

Utilizarea *Fenspirid*-ului și *Becloforte*, în tratamentul complex al pacienților cu BPOC a contribuit la o normalizare mai rapidă a manifestărilor clinico-biochimice ale inflamației, comparativ cu lotul de bolnavi care au făcut tratamentul cu *Atrovent*. La bolnavii cu BPOC, care au administrat *Fenspirid*-ul și *Becloforte*, s-a constatat o diminuare veridică a VSH (de la 12,3 ± 1,5 până la 9,4 ± 1,1 mm/oră; p < 0,01 și de la 12,8

$\pm 1,3$ până la $8,3 \pm 1,2$ mm/oră, respectiv, $p < 0,01$), pe când la pacienții care au făcut tratamentul cu *Atrovent* modificări semnificative nu au fost înregistrate (de la $11,2 \pm 1,8$ până la $10,4 \pm 2,1$ mm/oră, $p > 0,1$). La sfârșitul lunii a 3-a de tratament, la pacienții care au administrat *Fenspirid*-ul, s-a determinat normalizarea aproape a tuturor markerilor de inflamație: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $218,4 \pm 2,1$ până la $184,5 \pm 2,3$ UI ($p < 0,05$); fibrinogenul – de la $4,4 \pm 0,24$ până la $3,1 \pm 0,25$ gr/l ($p < 0,05$); proteina C reactivă – de la $5,84 \pm 1,02$ până la $4,28 \pm 0,8$ mg/l ($p > 0,1$); dar nu au revenit în normă la mai mult de o jumătate dintre pacienții din lotul dat (la 10–52,6%) și numai peste 6 luni de tratament, proteina C reactivă s-a normalizat la toți bolnavii din acest lot. La pacienții care au utilizat *Becloforte*, markerii inflamației s-au micșorat treptat: în a 3-a lună de tratament schimbări esențiale veridice nu s-au constatat, numai peste 6 luni de medicație majoritatea indicilor au revenit la normă: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $213,1 \pm 1,8$ până la $191,3 \pm 1,7$ UI ($p < 0,05$); fibrinogenul – de la $4,2 \pm 0,25$ până la $3,6 \pm 0,21$ gr/l ($p < 0,05$); proteina C reactivă – de la $5,98 \pm 0,96$ până la $4,37 \pm 0,93$ mg/l ($p > 0,1$), dar nu au revenit în normă la 11 (73,3%) pacienți. În lotul de bolnavi, care au luat *Atrovent*, s-a determinat, de asemenea, o dinamică a indicilor analizați, dar a fost mai puțin exprimată și, la sfârșitul lunii a 3-a de tratament, modificări esențiale în markerii inflamației nu s-au stabilit; și numai în a 6-a lună de tratament nivelul fibrinogenului a revenit la normă (de la $4,3 \pm 0,21$ până la $3,8 \pm 0,26$ gr/l; $p < 0,05$), ceilalți indici persistau majorați: nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $222,8 \pm 2,6$ până la $217,7 \pm 2,7$ UI ($p > 0,1$); proteina C reactivă s-a micșorat de la $5,17 \pm 1,06$ până la $4,47 \pm 0,9$ mg/l ($p > 0,1$) și nu a revenit la nivelul normei la 15 (93,7%) din 16 pacienți.

Evoluția indicilor severității clinice (IGC), de laborator (IGL), a indicelui sângelui alb (ISA) și a indicelui eozinofil/neutrofil al sputei (IEN) la pacienții din loturile supuse studiului, până și după tratament, este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Evoluția indicilor IGC, IGL, ISA, IEN la bolnavii cu BPOC, stadiul II, evoluție stabilă (M \pm m)

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
IGC, puncte:			
inițial	1,892 \pm 0,027	1,876 \pm 0,031	1,897 \pm 0,034
peste 3 luni	1,242 \pm 0,025***	1,301 \pm 0,029***	1,572 \pm 0,031
peste 6 luni	0,892 \pm 0,024***	0,899 \pm 0,028***	1,108 \pm 0,027
IGL, un.:			
inițial	1,376 \pm 0,024	1,381 \pm 0,021	1,384 \pm 0,022
peste 3 luni	0,873 \pm 0,021***	0,902 \pm 0,024***	1,248 \pm 0,024
peste 6 luni	0,520 \pm 0,022***	0,680 \pm 0,023***	1,103 \pm 0,025
ISA, un.:			
inițial	1,343 \pm 0,031	1,349 \pm 0,033	1,350 \pm 0,034
peste 3 luni	1,010 \pm 0,027***	1,093 \pm 0,031***	1,297 \pm 0,032
peste 6 luni	0,837 \pm 0,029***	0,984 \pm 0,028***	1,121 \pm 0,027
IEN, un.:			
Inițial	0,401 \pm 0,013	0,399 \pm 0,012	0,404 \pm 0,017
peste 3 luni	0,384 \pm 0,015	0,381 \pm 0,010	0,399 \pm 0,019
peste 6 luni	0,356 \pm 0,016**	0,374 \pm 0,012*	0,387 \pm 0,020

Notă: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ diferența indicilor este statistic veridică.

Din datele prezentate în tabelul 3 se poate observa, faptul că în loturile de bolnavi care au luat *Fenspirid* și *Becloforte*, peste 3 și 6 luni de tratament indicele IGC a fost veridic redus, comparativ cu pacienții care au utilizat *Atrovent*. Prezența dinamicii s-a manifestat prin diminuarea slăbiciunii generale, a transpirației, a cantității sputei expectorate și modificarea caracterului ei, diminuarea dispneei, ameliorarea manifestărilor clinice obiective.

Ameliorarea indicelui IGL s-a manifestat prin diminuarea conținutului de fibrinogen și al acizilor sialici, scăderea VSH, ameliorarea formulei leucocitare. Indicele sângelui alb, în lotul de bolnavi cu BPOC tratați cu *Fenspirid*, a fost veridic redus comparativ cu lotul de bolnavi care au făcut tratamentul cu *Atrovent*. Pe fundalul tratamentului de durată cu *Fenspirid*, la bolnavii cu BPOC, s-a modificat caracterul sputei și componența ei celulară, care s-a reflectat în diminuarea indicelui IEN.

Luând în considerație importanța modificărilor în procesele de peroxidare a lipidelor (POL) și dereglările sistemului protector antioxidant (SAO) în instalarea și în menținerea inflamației la bolnavii cu BPOC, este justificată oportunitatea studierii influenței diverselor scheme de tratament în evoluției POL-SAO. Până la începutul tratamentului în toate trei loturi s-a determinat creșterea conținutului de conjugați dienici și trienici aproximativ de 2 ori și reducerea activității superoxidismutazei (SOD) mai mult de 1,5 ori (tabelul 4).

Tabelul 4

Dinamica indicilor POL-SAO în funcție de diverse scheme de tratament (M \pm m)

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
CD, un. dens. opt.:			
inițial	0,53 \pm 0,04	0,51 \pm 0,05	0,50 \pm 0,08
peste 3 luni	0,49 \pm 0,05	0,49 \pm 0,06	0,52 \pm 0,06
peste 6 luni	0,39 \pm 0,03***	0,40 \pm 0,05***	0,49 \pm 0,05
CT, un. dens. opt.:			
inițial	0,051 \pm 0,003	0,050 \pm 0,004	0,052 \pm 0,005
peste 3 luni	0,048 \pm 0,002	0,049 \pm 0,005	0,051 \pm 0,003
peste 6 luni	0,039 \pm 0,001***	0,041 \pm 0,002***	0,050 \pm 0,003
SOD, u. c.:			
inițial	0,42 \pm 0,011	0,43 \pm 0,010	0,42 \pm 0,013
peste 3 luni	0,49 \pm 0,012	0,47 \pm 0,011	0,44 \pm 0,012
peste 6 luni	0,56 \pm 0,013***	0,50 \pm 0,012***	0,45 \pm 0,010

Notă: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ diferența indicilor este statistic veridică.

La bolnavii, la care li s-a administrat *Fenspirid*-ul, în a șasea lună de tratament s-au redus conjugații dienici de la $0,53 \pm 0,04$ până la $0,39 \pm 0,03$ un. dens. opt., comparativ cu datele inițiale ($p < 0,001$), dar se mențineau crescute la 8 (42,1%) dintre 19 bolnavi; conjugații trienici – de la $0,051 \pm 0,003$ până la $0,039 \pm 0,001$ un. dens. opt. ($p < 0,001$), dar, de asemenea, nu au atins indicii normei. În cadrul terapiei efectuate s-a constatat ameliorarea sistemului de protecție a organismului, care s-a manifestat prin creșterea activității SOD de la $0,42 \pm 0,011$ până la $0,56 \pm 0,013$ u. c. ($p < 0,001$).

În cazul tratamentului efectuat cu *Becloforte*, s-a constatat o evoluție benefică privind indicii statusului POL: a scăzut conținutul conjugăților dienici și trienici în raport cu datele inițiale de la $0,51 \pm 0,05$ până la $0,40 \pm 0,05$ un. dens. opt. ($p < 0,001$) și de la $0,050 \pm 0,004$ până la $0,041 \pm 0,002$ un. dens. opt. ($p < 0,001$) respectiv, activitatea SOD a crescut de la $0,43 \pm 0,010$ până la $0,50 \pm 0,012$ u. c. ($p < 0,001$). La finele tratamentului, numai la 8 dintre 15 bolnavi conținutul conjugăților dienici și trienici și activitatea SOD au corespuns indicilor de referință.

Deși la bolnavii din lotul III s-a semnalat o dinamică a indicilor POL la finele lunii a șasea de tratament, comparativ cu datele inițiale, aceasta nu a fost statistic concludentă. Numai la 3 (18,7%) bolnavi din lotul dat conținutul conjugăților dienici și trienici și activitatea SOD au corespuns indicilor de referință.

În urma tratamentului îndelungat, indicii funcției respirației externe (FRE) s-au ameliorat în toate trei loturi, acest fapt fiind remarcat deja peste 3 luni de tratament. Tratamentul ulterior a indus sporirea indicilor de bază ai FRE, însă datele obținute în loturile examinate au fost neunivoce (tabelul 5).

s-a manifestat prin ameliorarea $VEMS_1$ cu 35,5% (de la $1,97 \pm 0,18$ până la $2,67 \pm 0,23$ l, $p < 0,05$); $VEMS_1/CVF$ – cu 12,2% (de la $69,8 \pm 2,10$ până la $78,3 \pm 2,17$ %; $p < 0,01$); CVF – cu 20,9% (de la $2,82 \pm 0,15$ până la $3,41 \pm 0,16$ l; $p < 0,05$) și DEM_{25} a crescut cu 63,4% (de la $3,63 \pm 0,35$ până la $5,93 \pm 0,44$ ml/s; $p < 0,05$).

Includerea *Becloforte* în tratamentul complex a contribuit la creșterea $VEMS_1$ cu 24,9% (de la $1,93 \pm 0,16$ până la $2,41 \pm 0,14$ l; $p < 0,05$); $VEMS_1/CVF$ – cu 6,8% (de la $68,7 \pm 1,94$ până la $73,4 \pm 1,99$ %; $p < 0,05$); CVF – cu 16,7% (de la $2,81 \pm 0,12$ până la $3,28 \pm 0,13$ l; $p < 0,05$) și DEM_{25} – cu 25,4% (de la $3,58 \pm 0,30$ până la $4,49 \pm 0,31$ ml/s; $p < 0,05$).

La bolnavii din lotul III, pe fundalul terapiei cu *Atrovent*, s-au determinat, de asemenea, modificări benefice în indicii FRE, acestea fiind mai puțin semnificative, comparativ cu bolnavii care au administrat preparatele *Fenspirid* și *Becloforte*. Astfel, $VEMS_1$ a sporit cu 21,2% (de la $1,98 \pm 0,13$ până la $2,40 \pm 0,14$ %; $p < 0,05$); $VEMS_1/CVF$ – cu 4,9% (de la $69,5 \pm 2,09$ până la $72,9 \pm 2,13$ %; $p > 0,1$); CVF – cu 15,4% (de la $2,85 \pm 0,13$ până la $3,29 \pm 0,25$ %; $p > 0,1$); și DEM_{25} – cu 28,2% (de la $3,51 \pm 0,42$ până la $4,50 \pm 0,37$ ml/s; $p > 0,1$).

În urma analizei de rezultate ale testului de mers timp de 6 minute (TMGM), după șase luni de tratament cu *Fenspirid*, s-a stabilit creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la $427,5 \pm 12,8$ m până la $562,4 \pm 12,7$ m ($p < 0,001$), precum și în raport cu distanța convenită de la $84,7 \pm 1,46$ până la $98,6 \pm 1,49$ % ($p < 0,001$). În lotul de bolnavi care au luat *Fenspirid*, ameliorarea indicilor capacității fizice s-a menținut stabilă din luna a treia în decursul perioadei de supraveghere. Includerea *Becloforte* în tratamentul complex a favorizat creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la $421,8 \pm 13,7$ până la $483,7 \pm 13,9$ m ($p < 0,01$) în a treia lună de tratament și doar în a șasea lună acest indice s-a majorat față de cel de referință până la $549,7 \pm 12,1$ m ($p < 0,001$). În lotul de bolnavi, care au utilizat tratamentul tradițional cu *Atrovent*, s-a constatat creșterea toleranței față de efortul fizic (creșterea testului de mers timp de 6 minute de la $418,7 \pm 15,2$ până la $486,3 \pm 15,4$ m), însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică.

Tratamentul antiinflamator administrat benefic a acționat asupra nivelului citokinelor proinflamatoare și PCR (fig. 1).

Datele prezentate pe figura 1 relevă faptul că nivelul citokinelor proinflamatoare scade de 3 ori către a 6-a lună de administrare a *Fenspirid*-ului, dar totuși nu a atins limitele normei. La pacienții, în tratamentul complex al cărora a fost introdus *Becloforte*, nivelul tuturor citokinelor proinflamatoare spre finele tratamentului s-a redus de 2 ori, dar, de asemenea, nu a atins limitele normei. Nivelul de citokine proinflamatoare, la bolnavii care au făcut un tratament de bază, s-a micșorat doar de 1,5 ori.

Cauza majoră a adresării bolnavilor cu BPOC după ajutor medical este acutizarea bolii, care deseori necesită nu doar prescrierea tratamentului suplimentar, dar și spitalizare. În acest context, a fost efectuată aprecierea comparativă a eficienței măsurilor curative efectuate conform adresării pacienților după ajutor medical și numărul de zile de incapacitate temporară de lucru. S-a constatat că reducerea frecvenței în acutizarea bolii s-a semnalat la bolnavii din toate trei loturi, indiferent de schema de tratament, însă rezultatele obținute

Dinamica indicilor responsabili de funcția respirației externe

Tabelul 5

Indicele evaluat	Loturile de bolnavi supuși examinării		
	Lotul I (n = 19)	Lotul II (n = 15)	Lotul III (n = 16)
CVF, l:			
inițial	$2,82 \pm 0,15$	$2,81 \pm 0,12$	$2,85 \pm 0,13$
peste 3 luni	$3,02 \pm 0,15$	$3,01 \pm 0,14$	$3,00 \pm 0,12$
peste 6 luni	$3,41 \pm 0,16^*$	$3,28 \pm 0,13^*$	$3,29 \pm 0,25$
VEMS ₁ , l:			
inițial	$1,97 \pm 0,18$	$1,93 \pm 0,16$	$1,98 \pm 0,13$
peste 3 luni	$2,34 \pm 0,14$	$2,12 \pm 0,15$	$2,13 \pm 0,14$
peste 6 luni	$2,67 \pm 0,23^*$	$2,41 \pm 0,14^*$	$2,40 \pm 0,14^*$
Indice Tiffneau, %:			
inițial	$69,8 \pm 2,10$	$68,7 \pm 1,94$	$69,5 \pm 2,09$
peste 3 luni	$77,4 \pm 2,11$	$70,4 \pm 1,98$	$71,0 \pm 2,07$
peste 6 luni	$78,3 \pm 2,17^{**}$	$73,4 \pm 1,99^*$	$72,9 \pm 2,13$
Indice DEF25-75, ml/s:			
inițial	$1,49 \pm 0,19$	$1,40 \pm 0,18$	$1,39 \pm 0,17$
peste 3 luni	$1,92 \pm 0,17$	$1,67 \pm 0,15$	$1,61 \pm 0,15$
peste 6 luni	$2,33 \pm 0,23^{**}$	$1,98 \pm 0,19^*$	$1,99 \pm 0,20^*$
DEM ₂₅ , ml/s:			
inițial	$3,63 \pm 0,35$	$3,58 \pm 0,30$	$3,51 \pm 0,39$
peste 3 luni	$4,38 \pm 0,41$	$3,97 \pm 0,30$	$3,99 \pm 0,40$
peste 6 luni	$5,93 \pm 0,44^{***}$	$4,49 \pm 0,31^*$	$4,50 \pm 0,37$
DEM ₅₀ , ml/s:			
inițial	$1,89 \pm 0,20$	$1,87 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,58$
peste 3 luni	$2,36 \pm 0,21$	$1,99 \pm 0,19$	$1,87 \pm 0,41$
peste 6 luni	$2,91 \pm 0,25^{**}$	$2,43 \pm 0,19^*$	$2,21 \pm 0,41$
DEM ₇₅ , ml/s:			
inițial	$0,59 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,07$
peste 3 luni	$0,87 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,08$
peste 6 luni	$1,02 \pm 0,18^*$	$0,88 \pm 0,11^*$	$0,80 \pm 0,19$

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, diferența indicilor este statistic veridică.

Atenuarea simptomelor clinice ale sindromului de obstrucție bronșică, în urma administrării preparatului *Fenspirid*,

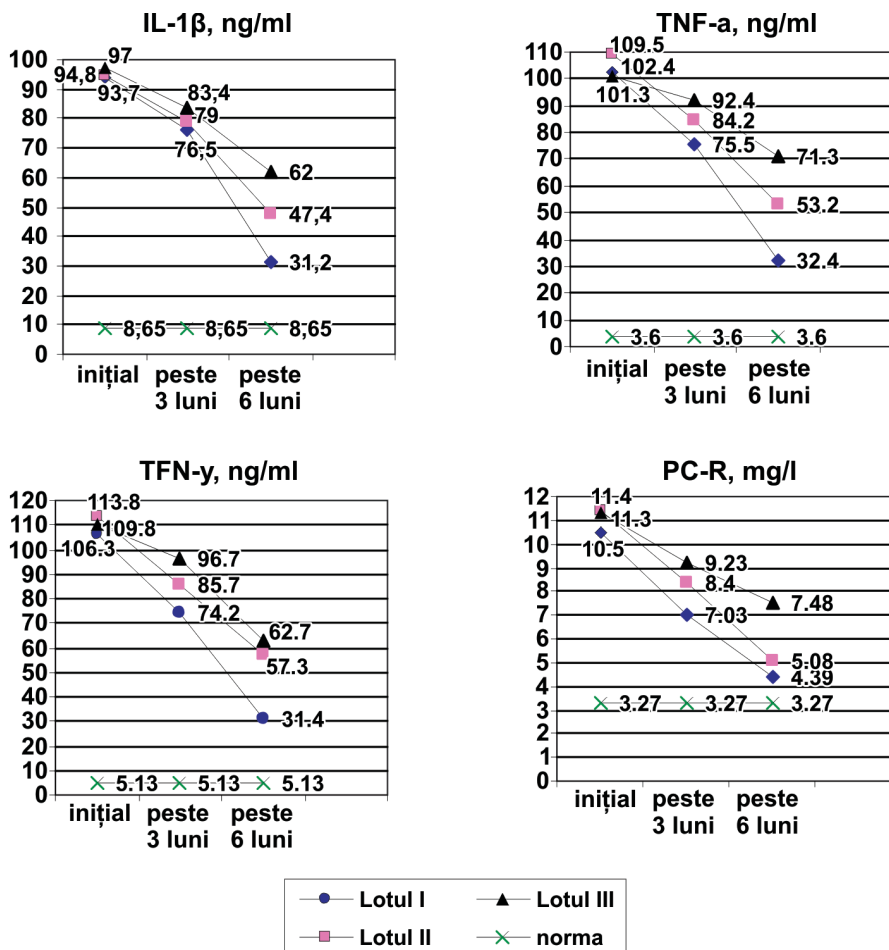


Fig. 1. Dinamica nivelului de citokine proinflamatoare de PC-R pe parcursul tratamentului.

sunt neunivoce. În urma analizei efectuate versus numărul de acutizări ale BPOC, stadiul II, până la și după efectuarea măsurilor curative, s-a observat că în lotul de bolnavi tratați cu *Fenspirid* acest indice a scăzut de 1,9 ori (de la $3,12 \pm 0,51$ până la $1,6 \pm 0,3$; $p < 0,001$), cu *Becloforte* – de 1,6 ori (de la $3,19 \pm 0,31$ până la $1,90 \pm 0,4$; $p < 0,001$) și cu *Atrovent* – de 1,2 ori per an (de la $3,09 \pm 0,42$ până la $2,5 \pm 0,2$, $p > 0,1$). Supravegherea catamnestică a demonstrat că efectul clinic obținut la utilizarea preparatului *Fenspirid*, timp de 12 luni, este destul de stabil în 81,3% din cazuri. La bolnavii din loturile II și III, eficiența clinică stabilă a tratamentului efectuat timp de 12 luni a constituit 65,6% și 47,1%, respectiv.

Rezultatele clinice prezentate indică anumite avantaje ale tratamentului bolnavilor cu preparate antiinflamatoare mai eficiente în evoluția stabilă a BPOC, comparativ cu preparatele bronhodilatatoare. În urma studiului comparativ al eficienței clinice a trei scheme curative în tratamentul BPOC timp de 6 luni, au fost obținute rezultate care denotă potențialul curativ benefic superior al preparatului *Fenspirid* față de *Becloforte* și de terapia cu *Atrovent*.

Astfel, preparatul *Fenspirid* exercită o acțiune antiinflamatoare pronunțată, influențând semnificativ evoluția BPOC. Rezultatele utilizării lui la bolnavii examinați ne permit să considerăm importanța terapiei antiinflamatoare precoce ca o direcție de perspectivă în controlul progresiei acestei patologii.

Toleranța tratamentului de 6 luni cu *Fenspirid* a fost bună. La 1 (5,2%) pacient din 19, în primele zile de tratament s-au atestat reacții adverse: senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în regiunea hipocondrului drept. La niciun bolnav, după 6 luni, nu s-a observat evoluție negativă a concentrației de aminotransferaze, creatinină și a hemogramei. Toate reacțiile adverse au fost nesemnificative și nu au necesitat tratament suplimentar de corecție. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că preparatul antiinflamator *Fenspirid* a influențat benefic evoluția BPOC, cu regresul mai rapid al semnelor de exacerbare a afecțiunii, fiind însoțit de o ameliorare a indicilor responsabili de funcția respirației externe. Rezultatele studiului demonstrează beneficiile tratamentului antiinflamator, aplicat bolnavilor cu BPOC, în asociere cu remediile bronhodilatatoare, fiind mai eficiente la o evoluție stabilă a BPOC. Studiul efectuat a demonstrat o toleranță bună a remediei *Fenspirid*, fiind un preparat inofensiv. Astfel, rezultatele studiului curent au confirmat beneficiile programului de tratament tradițional, asociat cu *Fenspirid*-ul în faza de remisiune incompletă, la pacienții cu BPOC. Datele obținute permit recomandarea remediei *Fenspirid* drept preparat de bază în tratamentul de durată al BPOC.

Analiza efectuată a indicilor clinico-biochimici denotă inofensivitatea preparatului *Fenspirid* și eficiența în calitate de remediu alternativ în tratamentul tradițional al BPOC.

Concluzii

1. Tratatamentul de durată cu *Fenspirid* contribuie la diminuarea veridică a manifestărilor clinice de bază ale ВРОС pe parcursul tratamentului.

2. Administrarea de durată a *Fenspirid*-ului la pacienții cu ВРОС, evoluție stabilă stadiul II, asigură suprimarea progresiei obstrucției bronșice și creșterea toleranței la efortul fizic.

3. Pe parcursul a 6 luni de tratament cu preparatul *Fenspirid*, la pacienții cu ВРОС, a diminuat veridic numărul solicitarea asistenței medicale și reducerea duratei de incapacitate de muncă.

4. Eficiența clinică marcantă a terapiei de durată cu *Fenspirid*, administrat în condiții de ambulatoriu, permite a recomanda schema dată în tratamentul bolnavilor cu ВРОС.

Bibliografie

1. Заикина Е. В., Ракита Д. Р. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях. Атмосфера. Пульмонология и аллергология., 2007; 4: (27): 27-30.
2. Anzueto A. R., Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd., 2003, 64-68.
3. Baiter M. S., La Forge J., Low D. E. et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can. Respir. J., 2003; vol. 10, suppl. B, 3-22.

4. Волков И. К., Рачинский С. В., Катосова Л. К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. Пульмонология, 2003; 1(1): 75-77.
5. Волкова Л. И. и др. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. Клиническая фармакология и терапия, 2000, №. 5, с. 65-68.
6. Емельянов А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал, 2005, №. 4 (228), с. 183-189.
7. Шмелев Е. И. Куклина Г. М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких Пульмонология, 2005, №. 5, с. 39-44.
8. Павленко С. С., Павленко Н. С., Куделя Л. М., Морозова Л. Я., Кайгородов А. А. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотрония бромид) в Новосибирской области. Пульмонология, 2005, №. 4, с. 92-96.
9. Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. Русский медицинский журнал. 2004, №. 5, с. 663-667.

Andrei Cojocaru, *catedra Boli Interne nr. 6*
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 24-45-34
E-mail: cojocaru.a.i@gmail.com

Recepționat 16.02.2009

Eficiența combinării *Mifepristone-Izoturon* în avortul medicamentos

L. Railean

Catedra Obstetrică-Ginecologie (Rezidențiat), USMF „Nicolae Testemițanu”

The Efficacy of Mifepristone – Izoturon Regimen for Medical Abortion

The present study was conducted to assess the efficacy and safety of a combined regimen of Mifepristone-Izoturon for interruption of early pregnancy. The data demonstrated that Izoturon, a specific nitric oxide synthase inhibitor, used in combination with Mifepristone together represent a efficient and safe alternative for termination of pregnancies of ≤ 56 days, with a lesser degree and shorter duration of vaginal bleeding and a significantly lower incidence of pain during the abortion process. The success rate of oral Mifepristone 200 mg – Izoturon 400 mg applied vaginally was 95,23 \pm 3,29%. The administration of Izoturon improves the adaptation of female organism during the process of abortion. The established benefits of the medicine Izoturon offer a new strategy for early pregnancies termination.

Key words: medical abortion, Mifepristone, Misoprostol, Izoturon.

Эффективность комбинированного применения мифепристона и изотурона для медикаментозного аборта

Целью работы явилось изучение безопасности и эффективности применения комбинированного режима мифепристон-изотурон для медикаментозного прерывания ранней беременности. Исследования показали, что изотурон, ингибитор NO-синтетазы, в комбинации с мифепристоном является безопасной и эффективной альтернативой для прерывания беременности сроком ≤ 56 дней, с меньшей степенью и продолжительностью кровянистых выделений и значительно меньшей выраженностью болевого синдрома при аборте. Эффективность сочетанного применения мифепристона (по 200 мг перорально) и изотурона по (400 мг вагинально) составила 95,23 \pm 3,29%. Меньшая степень и продолжительность кровянистых выделений, меньшая выраженность болевого синдрома, отсутствие необходимости применения анальгетических средств после применения изотурона имеют положительный эффект и улучшают адаптацию организма женщины к процессу медикаментозного аборта.

Ключевые слова: медикаментозный аборт, мифепристон, мизопроустол, изотурон.