

Обоснованное назначение фенспирида в клинической практике: с максимальной пользой и минимальным риском

Н.Г.Бердникова^{1,2}, Н.А.Мальцева², Ю.А.Краев², А.В.Алферов²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6

Фенспирид является нестероидным препаратом, характеризующимся разноплановым противовоспалительным механизмом действия. В данном обзоре продемонстрированы свойства фенспирида, результаты клинических исследований и рекомендации для лечения больных с острыми респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: фенспирид, острые респираторные заболевания, противовоспалительный нестероидный препарат, клинические исследования. berdnad@mail.ru

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Краев Ю.А., Алферов А.В. Обоснованное назначение фенспирида в клинической практике: с максимальной пользой и минимальным риском. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.)*. 2015; с. 51–56.

Review of clinical studies of the fenspiride: the maximum benefit and minimum risk

N.G.Berdnikova^{1,2}, N.A.Maltseva², Yu.A.Kraev², A.V.Alferov²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

²I.V.Davidovskii City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Yauzskaja, d. 11/6

Fenspiride is a non-steroidal antiinflammatory agent which has a variety of actions. The review shows the properties of the fenspiride, results of clinical trials and the recommendation of the treatment of patients with acute respiratory diseases.

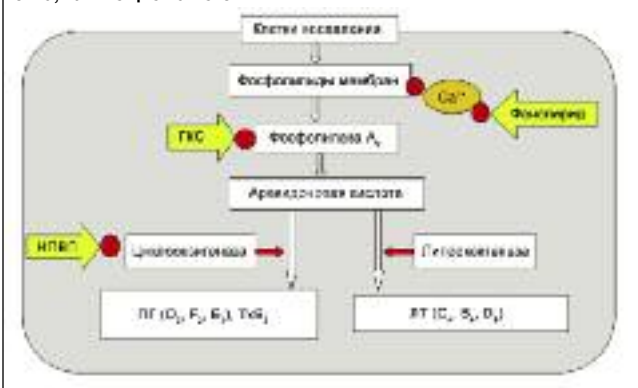
Key words: fenspiride, acute respiratory diseases, non-steroidal antiinflammatory agent, clinical study. berdnad@mail.ru

For citation: Berdnikova N.G., Maltseva N.A., Kraev Yu.A., Alferov A.V. Review of clinical studies of the fenspiride: the maximum benefit and minimum risk. *Consilium Medicum. Respiratory organs diseases (Suppl.)*. 2015; p. 51–56.

Фенспирида гидрохлорид является противовоспалительным препаратом, хотя по химической структуре и механизму действия его нельзя отнести ни к глюкокортикостероидам (ГКС), ни к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). На различные звенья каскада арахидоновой кислоты действуют несколько групп препаратов: ГКС угнетает фосфолипазу А₂, стимулируя синтез специального белка-ингибитора – липокортина; НПВП ингибируют циклооксигеназный путь образования простагландинов (ПГ) и тромбоксана; фенспирид уменьшает поступление в клетку воспаления ионов кальция, что приводит к снижению активности фосфолипазы А₂ (рис. 1).

Сегодня достаточно хорошо изучены механизмы формирования и течения воспалительной реакции, в том числе при острой респираторной инфекции. Развитие и дальнейшее поддержание воспалительного процесса происходит с участием гуморальных и клеточных медиаторов воспаления. Все стадии воспаления: альтерация, экссудация, пролиферация – протекают под контролем гуморальных и клеточных медиаторов воспаления. Уже в первые минуты альтерации происходит увеличение концентрации гистамина, что обеспечивает местную вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис эозинофилов, синтез ПГ. Мигрируя в очаг воспаления, лейкоциты проникают в ткани сквозь стенки капилляров, осуществляют фагоцитоз и выработку медиаторов воспа-

Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты и лекарственные средства, влияющие на него.



ления – эйкозаноидов: ПГ, тромбоксана В₂ (ТxB₂) и лейкотриенов (ЛТ) – основных провоспалительных белков. ПГF₂, ПГD₂, ТxB₂, ЛТ инициируют сосудистую фазу воспаления, способны провоцировать бронхokonстрикцию, а ЛТ являются еще и хемотаттрактантом для эозинофилов и нейтрофилов. При наличии воспалительного процесса клетки воспаления и медиаторы, секретируемые ими, взаимодействуют друг с другом по принципу обратной связи и зачастую синтезируются одними и теми же клетками. Главным источником цитокинов являются стимулированные моноциты, мак-

рофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Ведущая роль в воспалении принадлежит интерлейкину (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактору некроза опухоли α (ФНО- α), которые приводят к усилению цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена, при этом сами они могут оказывать негативное воздействие, связанное с деструкцией тканей в очаге воспаления. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, 3, 8 и ФНО- α могут являться факторами, стимулирующими высвобождение гистамина (histamine-releasing factors), что способствует высвобождению гистамина базофилами и тучными клетками, тем самым увеличивая экссудацию. В свою очередь ИЛ-1 и ФНО- α способны увеличивать синтез ПГ (ПГЕ₂) путем активирования фосфолипазы А₂ и/или влияя на циклооксигеназу.

Изначально воспаление играет защитную роль и направлено на ограничение патологического процесса и элиминацию возбудителя. Однако высвобождение провоспалительных медиаторов привлекает в очаг воспаления новые клетки, при разрушении которых вновь высвобождаются медиаторы воспаления и происходит каскадное нарастание воспалительной реакции, что в ряде случаев приводит к хронизации процесса. Практически все респираторные вирусы способны стимулировать α -адренорецепторы, что влечет за собой увеличение продукции вязкой слизи, и активировать Н₁-рецепторы, отвечающие за развитие отека слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости. Также уменьшение количества β_2 -адренорецепторов может провоцировать бронхokonстрикцию, что в условиях повышенной продукции вязкого секрета еще больше будет усугублять обтурацию бронхов.

Механизм действия и свойства фенспирида гидрохлорида

Согласно представленному каскаду метаболизма арахидоновой кислоты точкой приложения действия фенспирида, также как и у ГКС, является фосфолипаза А₂, однако разные механизмы действия на этот фермент определяют различную активность, поэтому противовоспалительные свойства фенспирида значительно уступают ГКС. Снижая активность фосфолипазы А₂ за счет снижения транспорта ионов кальция в клетку, фенспирид опосредованно уменьшает выработку провоспалительных медиаторов.

Однако у фенспирида есть еще дополнительные механизмы действия. Препарат является антагонистом гистаминовых Н₁-рецепторов, что обуславливает противоотечное действие. А ингибирующее действие в отношении β_1 -адренорецепторов приводит к уменьшению продукции слизи, однако в случае передозировки именно с этим механизмом связаны снижение артериального давления и компенсаторная тахикардия. Представленные механизмы действия нашли свое подтверждение в экспериментальных работах. Так, было показано, что фенспирид подавляет увеличение Ca²⁺, вызванное Н₁-гистаминовыми рецепторами, и снижает высвобождение арахидоновой кислоты, что объясняет его противовоспалительное и антибронхokonстрикторное действие [2]. Из всего пула воспалительных цитокинов максимальное ингибирующее действие фенспирид продемонстрировал в отношении ФНО- α , также отмечалось снижение миграции клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса. Доказательством этому служат исследование *in vitro*, демонстрирующее уменьшение секреции ФНО- α в моноцитах человеческой крови, а также *in vivo* на экспериментальных животных, где препарат снижал индуцированное эндотоксином повышение ФНО- α , ЛТС₄ и ТхВ₂ [3]. У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхokonстрикцию, вызванную субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и

Рис. 2. Свойства фенспирида.



капсаицином. Результаты исследования подтвердили противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением гиперреактивности бронхов [4]. Для фенспирида *in vitro* считаются подтвержденными такие свойства, как антибронхokonстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность за счет снижения активности фосфолипазы А₂ и выброса провоспалительных ЛТ [5].

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида является достаточно разнообразным и связан с его способностью воздействовать на метаболизм арахидоновой кислоты, блокировать Н₁-гистаминовые и α_1 -адренергические рецепторы, уменьшать образование ФНО- α и других медиаторов воспаления. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции вязкой слизи, гиперреактивности и обструкции бронхов (рис. 2).

Фенспирид не обладает болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим действием. Препарат демонстрирует достаточно умеренную противовоспалительную активность по сравнению с ГКС и НПВП, но при этом он лишен нежелательных эффектов, свойственных этим препаратам. Также, несмотря на способность фенспирида блокировать гистаминовые Н₁-рецепторы, его нельзя отнести к группе антигистаминных препаратов. Противовоспалительные эффекты неатопической природы нехарактерны для классических противоаллергических препаратов (антагонистов гистаминовых Н₁-рецепторов). Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволили использовать фенспирид у детей, начиная уже с 3-месячного возраста. Фенспирид можно успешно комбинировать практически с любыми препаратами, используемыми в терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов и болезней дыхательных путей. Отсутствие метаболизма с участием системы Р450 позволяет безопасно назначать фенспирид с другими лекарственными средствами.

Результаты клинических исследований

На сегодняшний день накоплен огромный опыт применения фенспирида при воспалительных заболеваниях носоглотки и органов дыхания разного генеза.

Результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности фенспирида нашли отражение в рутинной клинической практике у пациентов всех возрастов. Так, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, заболевания, при которых показано использование фенспирида, включают (<http://www.ilsnet.ru>):

- J01 – острый синусит;
- J02.9 – острый фарингит неуточненный;
- J04.0 – острый ларингит;

Таблица 1. Исследования влияния фенспирида у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

| Вид исследования | Характеристика исследования | Проводимая терапия | Методы оценки | Основные результаты |
|--|---|---|--|--|
| Многоцентровое рандомизированное контролируемое проспективное исследование ЭРА [6] | n=1183, взрослые (18–60 лет) с ОРВИ | Фенспирид 240 мг/сут. против «традиционных» средств (антисептики, отхаркивающие, антигистаминные препараты, парацетамол); длительность 7–10 дней | Оценка симптомов: ринит, конъюнктивит, фарингит, ларинготрахеит, острый бронхит | Симптомы быстрее регрессировали при применении фенспирида по сравнению с группой контроля ($p<0,05$) |
| Многоцентровое рандомизированное проспективное исследование ЭЛЬФ [7, 8] | n=5541, дети от 3 мес. до 14 лет с ОРВИ: ринит, ринофарингит, ларингит, трахеит, бронхит | Фенспирид сироп 4 мг/кг в сутки против «традиционного» лечения (муколитики, антисептики, антигистаминные препараты); длительность 7–10 дней | Оценка симптомов: кашель, мокрота, ринорея, заложенность носа; длительность заболевания; учет количества лекарственных средств | Более быстрое купирование симптомов на 4-й день ($p<0,05$). К 7-му дню выздоровление у 71,3% пациентов в группе фенспирида и у 53,8% в группе контроля; количество используемых лекарственных средств: 84,4% пациентов в группе фенспирида получили 1–2 препарата, в группе контроля 66% – 3–4 препарата |
| Открытое сравнительное [9] | n=114, дети, 22 пациента с ОРЗ (ринит, ларинготрахеит), 28 – с пневмонией, 18 – с ХНЗЛ. 46 детей – группа контроля; возраст от 2 мес. до 12 лет | Длительность применения фенспирида: 14 дней при ОРЗ, 21–30 дней при пневмонии, 1–3 мес. при ХНЗЛ | Оценка симптомов: сухой и влажный кашель; длительность заболевания | Продолжительность кашля: при ОРЗ на фоне приема фенспирида 3–12 дней, в группе контроля – 7–16 дней; при пневмонии на фоне фенспирида 4–14 дней, в группе контроля 8–20 дней; при ХНЗЛ на фоне фенспирида 13,8 дней, в группе контроля 18,5 дней ($p<0,001$) |
| Открытое сравнительное [10] | n=141 (из них n=54 – группа контроля), с трахеобронхитом на фоне ОРВИ | Фенспирид 240 мг/сут, группа контроля – «традиционное лечение»; длительность 14 дней | Симптомы, длительность заболевания | Уменьшение симптомов на 3-й день на фоне фенспирида, в группе контроля к 7-му дню; укорочение периода болезни: 20% больных досрочно прекратили прием фенспирида в связи с хорошим самочувствием |
| Открытое сравнительное [11] | n=16 – кашлевой синдром на фоне ОРВИ и n=14 – ранний послеоперационный период (тонзилэктомия, лазерные операции); средний возраст 30 лет | Фенспирид 240 мг/сут. + парацетамол; группа сравнения: термопсис + парацетамол | Оценка симптомов: кашель (ОРВИ); послеоперационная боль в горле | При приеме фенспирида разрешение симптомов и болей в горле в послеоперационном периоде в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе |
| Многоцентровое исследование ЭСКУЛАП [12] | n=679, ОРВИ: острый ринит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеобронхит | Фенспирид + парацетамол; группа контроля: муколитики, антигистаминные, иммуномодулирующие препараты, парацетамол; длительность 10–14 дней | Оценка симптомов: кашель, мокрота, одышка; учет количества лекарственных средств; количество дней нетрудоспособности | Симптомы регрессировали быстрее по сравнению с группой контроля ($p<0,05$); количество дней нетрудоспособности в группе фенспирида на 14% меньше, чем в группе контроля |
| Постмаркетинговое исследование POSITIF [13] | n=333 – дети и n=392 – взрослые с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Возраст от 6 мес до 85 лет | Фенспирид 4 мг/кг (дети); 240 мг/сут. (взрослые), длительность 7–14 дней. Дополнительно назначались антибиотики, парацетамол, витамины, препараты кальция | Оценка симптомов: заложенность носа, чиханье, боль в горле, кашель; длительность заболевания | Взрослые: у 41% – бактериальная инфекция, у 37% – вирусная, у 22% не установлено. Дети – 29%, 52% и 19% соответственно. Симптомы уменьшились со 2 по 4-й день ($p<0,01$). К 7-му дню терапии 57% взрослых выздоровели, 39% – не полностью, дети – 54% и 41% соответственно |
| Наблюдательное [13] | n=845, взрослые с хроническим средним отитом ≥ 6 мес. Все пациенты до исследования получали терапию по поводу обострения хронического отита. Оценка через 6 нед. и 3 мес. наблюдения | Фенспирид 240 мг/сут.; длительность терапии до 3 мес. | Симптомы: боль в ухе, потеря слуха, количество секрета из уха (при наличии перфорации барабанной перепонки); отоскопия | Через 6 нед. в среднем у 65% уменьшение боли в ухе; уменьшение количества секрета из уха (при перфорации). Через 3 мес. все симптомы уменьшились по сравнению с исходом ($p<0,01$); улучшение отоскопической картины. У 35 пациентов из 443 – закрытие перфорации |
| Двойное слепое плацебо-контролируемое [13] | n=42, взрослые с хроническим воспалением околоносовых пазух ≥ 6 мес. Все пациенты до исследования получали терапию по поводу хронического синусита. Оценка на 10 и 30-й дни наблюдения | Фенспирид 240 мг/сут. против плацебо, длительность терапии до 30 дней | Симптомы: заложенность носа, боль, наличие носового секрета. Рентген придаточных пазух | Все симптомы к 10-му дню уменьшились у 73,7% на фоне фенспирида; через 1 мес. улучшение рентгенологической картины у 64,3% на фенспириде и у 20% на плацебо |

Примечание. ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких.

- J06 – острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации;
- J40 – бронхит, неуточненный как острый или хронический;
- J42 – хронический бронхит (ХБ) неуточненный;
- J44 – другая хроническая обструктивная легочная болезнь;
- J45 – астма;
- R05 – кашель.

| Таблица 2. Исследования влияния фенспирида у пациентов со стабильным течением и при обострении ХБ и ХОБЛ | | | |
|--|--|---|--|
| Вид исследования | Характеристики исследования | Терапия | Результаты исследования |
| Открытое [14] | n=20, ХОБЛ: 3 нед при обострении и 3 мес. после обострения | Фенспирид 160 мг/сут., 6 мес | При обострении: уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, снижение С-реактивного белка, цитоза, нейтрофилов в индуцированной мокроте. Через 3 мес: улучшение качества жизни |
| Рандомизированное плацебо-контролируемое [15] | n=39, обострение ХОБЛ, 61,1±9,8 года; длительность наблюдения 30 дней | 1-й группа (n=19): амоксициллин/клавулат 10 дней + фенспирид 240 мг/сут. 1 мес. 2-я группа (n=20): амоксициллин/клавулат 10 дней + плацебо 1 мес. | К 11-му дню наблюдения: • уменьшение клинических проявлений в обеих группах; • кашель меньше в группе фенспирида (44% против 16% на плацебо; $p<0,05$); • уменьшение количества хрипов в группе фенспирида (83% против 47% на плацебо); • на 10-й день обострение разрешилось у 28% больных на фенспириде, в группе плацебо – ни у одного пациента. К 30-му дню наблюдений не было различий между обеими группами |
| Рандомизированное плацебо-контролируемое [16] | n=157, ХБ, возраст 20–74 года; длительность 6 мес.; оценивалась количество обострений и время до 1-го обострения | 1-я группа – фенспирид 160 мг/сут., 2-я группа – плацебо | На фоне фенспирида выявлено: • уменьшение количества мокроты и кашля ($p=0,027$) по сравнению с плацебо ($p=0,049$); • уменьшение количества обострений (0,53 против 1,12 на плацебо; $p=0,038$); • уменьшение длительности обострений (3,3 дня против 7,3 дня на плацебо; $p=0,034$). Время до 1-го обострения статистически значимо не различалось |
| Сравнительное плацебо-контролируемое [17] | n=60, впервые выявленная ХОБЛ I и II стадии вне обострения; длительность 6 мес. | 30 больных получали фенспирид 160 мг/сут.; 30 – плацебо | На фоне приема фенспирида: • ОФВ ₁ увеличился с $57,42\pm 1,66$ до $61,93\pm 2,59\%$ ($p<0,05$), в группе плацебо изменения ОФВ ₁ недостоверны; • уменьшение кашля, мокроты, одышки, сухих хрипов в легких у 26 больных (86,6%), на плацебо – у 16 (53,3%); • снижение ИЛ-8, лактоферрина, NO, увеличение муцина в слюне только на фоне фенспирида; • обострения ХОБЛ за период лечения развивались у 6 (20%) пациентов против 10 (33,3%) в группе плацебо |
| Открытое сравнительное [18] | n=84, ХОБЛ II стадии вне обострения; длительность 6 мес. | Все пациенты принимали ипратропия бромид 80 мкг/сут., из них 42 больных – в комбинации с фенспиридом 160 мг/сут. | При комбинации Атровент + фенспирид выявлено: • через 6 мес статистически значимо уменьшился кашель ($p<0,05$); • через 6 мес увеличился ОФВ ₁ на $4,8\pm 11,6\%$ ($65,7\pm 1,4\%$ исходно), в группе сравнения изменения – $0,1\pm 9,4\%$ ($66,8\pm 1,3\%$ исходно); • врачи и пациенты отметили улучшение состояния и качества жизни ($p<0,05$). Не выявлено различий между группами: • в количестве и продолжительности обострений легкой степени; • потребности в сальбутамоле |
| Открытое сравнительное [19] | n=20 – ХОБЛ, n=60 – ХБ вне обострения, возраст 25–65 лет; длительность исследования 6 мес. | 1-я группа – фенспирид 160 мг в день + ипратропия бромид 160 мкг в день – 28 пациентов с ХБ и 11 с ХОБЛ; 2-я группа – только ипратропия бромид 160 мкг в день – 32 пациента с ХБ и 9 с ХОБЛ | При комбинированной терапии: • уменьшение одышки, количества мокроты и интенсивности кашля и улучшение функции внешнего дыхания; • в индуцированной мокроте при ХБ – уменьшение цитоза, снижение процентов и абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов; • при комбинированной терапии ФНО- α в сыворотке и ИЛ-8 в мокроте снизились статистически значимо по сравнению с монотерапией |
| Открытое [20] | n=49, ХОБЛ вне обострения, длительность 3 мес. | Фенспирид 160 мг/сут. в комбинации с ипратропия бромидом | Уменьшение кашля и мокроты ($p>0,05$); изменения цитограммы трахеобронхиального дерева (уменьшение нейтрофилов и увеличение макрофагов ($p>0,05$)) |
| Постмаркетинговое [21] | n=14, ХОБЛ вне обострения, длительность 6 мес. | Фенспирид 160 мг/сут. в комбинации с ипратропия бромидом и сальбутамолом | Через 6 мес: • уменьшение выраженности кашля; • тенденция к уменьшению потребности в сальбутамоле ($p>0,05$); • уменьшение степени хронического воспаления по данным бронхоскопии и цитограммы бронхиальных смывов |

Очевиден тот факт, что острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются наиболее частой инфекцией и причиной обращаемости за медицинской помощью среди взрослых и детей. Возбудителями ОРЗ являются не только вирусы, но и разные виды бактерий. Развивающееся при ОРЗ воспаление может иметь разнообразные проявления и поражать дыхательную систему на разных уровнях. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРЗ является острый бронхит, который может сопровождаться развитием бронхообструктивного синдрома. Каждая группа инфекционных возбудителей обладает избирательностью по отношению к разным «этажам» дыхательного тракта: так, риновирусы поражают клетки эпителия носовых ходов; при аденовирусной инфекции развиваются тонзиллит, фарингит, конъюнктивит; при парагриппозной инфекции возникает ларингит, а у детей он может протекать на фоне парагриппозного ложного крупа. Респираторная синцитиальная инфекция и грипп очень часто поражают преимущественно нижние отделы дыхательных путей, что приводит к бронхиту и бронхоолиту. Та-

кие бронхоолиты имеют наибольшее клиническое значение в педиатрической практике, поскольку они являются фактором риска развития обструктивной патологии во взрослой жизни. Органы дыхания особенно уязвимы для вирусного повреждения в детском возрасте из-за узости дыхательных путей, секреции вязкой мокроты, меньшего объема гладких мышц бронхов, гиперплазии железистой ткани, несостоятельной местной иммунной защиты и незрелой сурфактантной системы. Среди взрослых пациентов значительным нарушением проходимости нижних дыхательных путей при ОРЗ в наибольшей степени подвержены лица, страдающие хронической обструктивной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма).

Обычно ввиду отсутствия патогенетически направленной терапии лечение ОРЗ сводится к купированию основных симптомов заболевания. Разные клинические проявления ОРЗ приводят к использованию достаточно большого количества разнообразных препаратов, среди которых лидируют НПВП, иммуностимуляторы, антигистаминные, противовирусные, антибио-

тики, деконгестанты, муколитики, средства от кашля, витамины и др. Что касается терапии инфекции у маленьких пациентов, то в этих ситуациях следует учитывать безопасность препаратов и минимальное количество побочных эффектов. Независимо от характера повреждающего агента (вирусы, бактерии, поллютанты) сценарий, по которому развивается неспецифическая воспалительная реакция на слизистую, одинаков: отек, гиперсекреция вязкой слизи, нарушение дренажной функции, боль, бронхоспазм, кашель. Нарушение дренажной функции создает благоприятные условия для присоединения бактериальной инфекции. В связи с этим многокомпонентный эффект фенспирида позволяет оказывать разноплановое действие на воспаление ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева. Многочисленные клинические исследования посвящены доказательству эффективности фенспирида при разных проявлениях вирусных и бактериальных инфекций, как у взрослых, так и у детей.

Все исследователи единодушны в своих заключениях о том, что фенспирид благодаря своим свойствам уменьшает симптомы при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева. Темпы регрессирования симптомов, таких как кашель, боль в горле, чиханье и заложенность носа, на фоне приема фенспирида являются показателем клинической эффективности. Эти симптомы разной степени выраженности довольно часто возникают при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и способны оказать негативное влияние на самочувствие, ухудшить качество жизни и привести к временной нетрудоспособности. Разрешение симптомов в более короткие сроки позволяет уменьшить длительность заболевания и профилактить хронизацию процесса. Также представленные в табл. 1 сообщения об успешном использовании фенспирида при хроническом гайморите и хроническом отите являются хорошей иллюстрацией эффективного длительного использования этого препарата. Так, у пациентов с гайморитом было достигнуто улучшение по ключевым клиническим симптомам: заложенность носа, боль, характер и объем носового секрета, что было подтверждено при рентгенологическом исследовании. У пациентов с хроническим отитом, как в случаях с перфорацией барабанной перепонки, так и без нее, отмечалось регрессирование основных симптомов с доказанной яркой положительной динамикой при проведении отоскопии. Обращает на себя внимание то, что длительность приема фенспирида может значительно варьировать: от нескольких дней до нескольких месяцев в зависимости от выраженности симптомов и наличия хронизации воспалительного процесса.

Любая вирусная инфекция у пациентов, страдающих хроническими легочными заболеваниями, как правило, приводит к обострению бронхолегочного процесса. В свою очередь, обострение усугубляет и поддерживает состояние хронического воспаления в дыхательных путях. Учитывая механизмы фенспирида, применение может иметь клиническую выгоду для пациентов с ХБ или ХОБЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении. В связи с этим были проведены исследования, целью которых было продемонстрировать влияние фенспирида на течение обострения ХБ (обструктивного и необструктивного), а также оценить его действие на течение этих заболеваний вне обострения. В целом ряде клинических исследований продемонстрирован положительный эффект использования фенспирида у пациентов при ХБ и ХОБЛ (табл. 2).

Резюмируя исследования, посвященные оценке эффективности фенспирида у пациентов с ХБ и ХОБЛ, можно сделать вывод об уменьшении интенсивности кашля и хрипов, незначительном уменьшении потребности в сальбутамоле, замедлении прогрессирования

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и улучшении качества жизни. По результатам бронхоскопического исследования было выявлено уменьшение степени воспаления и обтурации мокротой бронхиального дерева. Несомненный интерес представляют данные цитологических исследований мокроты (спонтанной и индуцированной), в которых было продемонстрировано увеличение цитоза, количества клеток бронхиального эпителия, уменьшение содержания нейтрофилов и провоспалительных цитокинов. Фенспирид обладает многофакторным действием, и с учетом противовоспалительного эффекта его использование при ХБ и ХОБЛ может считаться патогенетически обоснованным. Для достижения противовоспалительного эффекта у пациентов со стабильным нетяжелым течением ХОБЛ желателен длительный прием фенспирида в составе базисной терапии.

Что касается развития нежелательных реакций при приеме фенспирида, то в целом как пациенты, так и врачи сообщают о хорошей переносимости препарата. Согласно инструкции к препарату известны случаи передозировки при использовании фенспирида в дозе, превышающей терапевтическую в 10 раз. Из нежелательных реакций отмечались сухость во рту, сонливость, тахикардия, тошнота, боли в мышцах, головокружение и головная боль, однако эти симптомы носили легкий или умеренный характер и в большинстве случаев не требовали отмены препарата. Имеются сообщения о 2 случаях ортостатической гипотонии [22].

Внимания заслуживает тот факт, что комплексный противовоспалительный механизм действия фенспирида позволил значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРЗ. Это было продемонстрировано в исследовании ЭСКУЛАП: монотерапия фенспиридом оказалась эффективна у 44,6% пациентов, 36,7% применяли 2 препарата (преимущественно парацетамол или витамины), 16% – 3 препарата, 1,1% получали антибактериальную терапию. В контрольной группе пациентов, получающих «традиционное» лечение, объем проводимой терапии был гораздо больше: 70,5% пациентов использовали 3 препарата, 16% – 2 препарата, 41,3% – антибактериальную терапию (см. табл. 1). В группе фенспирида пациентам не требовалось дополнительного использования антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных препаратов, напротив, в контрольной группе муколитики и антигистаминные средства назначались в 69,5% и 42,6% случаев соответственно. Еще одним важным показателем эффективности можно считать количество дней временной нетрудоспособности. Так, среднее число дней, проведенных пациентами с ОРЗ на больничном листе, составило 8,58±0,25 дня, в то время как в контрольной группе – 9,96±0,18 дня ($p < 0,001$).

Таким образом, можно отметить следующее:

- фенспирид способен уменьшить клинические проявления и ускорить выздоровление пациентов с ОРЗ по сравнению с «традиционной» неспецифической терапией;
- использование фенспирида приводит к сокращению количества применяемых препаратов (антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных и антибактериальных) в терапии ОРЗ;
- у пациентов с обострением ХБ и обострением ХОБЛ 1–2-й степени присоединение к основной терапии фенспирида влияет на выраженность кашля и улучшает качество жизни, при этом наиболее выраженная динамика отмечается при отсутствии обструктивного синдрома;
- хороший фармакокинетический профиль, возможность комбинации с другими препаратами, безопасность и незначительное количество побочных эффектов позволяют использовать фенспирид у

пациентов всех возрастов: начиная с первых 3 мес. жизни до преклонного возраста. Также эти характеристики являются решающими в случаях длительного использования фенспирида при хронических заболеваниях: хронический отит, хронический синусит, ХБ, ХОБЛ.

Оригинальный и генерический фенспирид

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные (генерики). Сегодня генерики используются во всех странах, так как экономическая выгода является несомненным преимуществом для обеспечения необходимыми лекарственными препаратами практически всех слоев населения.

Стоимость данных препаратов ниже, поскольку в нее не входят затраты на научную разработку лекарственного вещества, доклинические и клинические испытания. Тем не менее, существуют жесткие правила регистрации генериков в Европейском Союзе и США, которые включают обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки), описание методов производства и контроля, используемых производителем, результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, сертификаций GMP (Good Manufacturing Practice) на все звенья производства.

Сегодня наряду с оригинальным фенспиридом на фармацевтическом рынке появился новый противовоспалительный препарат швейцарского качества Эриспирус (Сандоз). Результаты исследований биоэквивалентности, отсутствие парабенов в составе вспомогательных компонентов, надежные европейские стандарты производства позволяют препарату Эриспирус создать достойную альтернативу другим препаратам этой категории.

Литература/References

1. Федосеев Г.В. Механизм обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агентство, 1995; с. 78–84, 247–55. / Fedoseev G.V. Mekhanizm obstruktsii bronkhov. SPb: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995; s. 78–84, 247–55. [in Russian]
2. Quartulli F, Pinelli E, Broue-Chabbert A et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur J Pharmacol* 1998; 348 (2–3): 297–304.
3. De Castro CM, Nabori MA, Dumarey CH et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in the treatment of endotoxemia. *Eur J Pharmacol* 1995; 294 (2–3): 669–76.
4. Laude EA, Bee D, Crambes O, Howard P. Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1995; 8 (10): 1699–704.
5. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. *Pre importance of fenspiride*. *Presse Med* 2002; *Spec. 1*: HS11–HS15.
6. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (1). / Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Chistiakova O.D. Rol' vospaleniia v patogeneze respiratornykh zabolovaniy. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (1). [in Russian]
7. Белевский А.С. Возможности противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях. *Лечебное дело*. 2005; 1: 50–4. / Belevskii A.S. Vozmozhnosti protivovospalitel'noi terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiiakh. *Lechebnoe delo*. 2005; 1: 50–4. [in Russian]

8. Гетте Н.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «Эльф»). *Вопр. совр. педиатрии*. 2005; 4 (2): 53–8. / Gette NA. *Primenenie Erespala (fenspirida) pri ostrykh respiratornykh zabolovaniakh u detei: effektivnost' i bezopasnost' (rezultaty issledovaniia po programme «Elf»*. *Vopr. sov. pediatrii*. 2005; 4 (2): 53–8. [in Russian]
9. Петрова С.И. Кашель в детском возрасте. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8: 16–23. / Petrova S.I. *Kasheľ v detskom vozraste*. *Vopr. sov. pediatrii*. 2009; 8: 16–23. [in Russian]
10. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. *Лечащий врач*. 2001; 8. / Belevskii A.S. *Vozmozhnosti optimizatsii terapii ostrykh bronkhitov na fone ORVI*. *Lechasbcbii vrach*. 2001; 8. [in Russian]
11. Овчинников А.Ю., Демочка Я.В. Кашель. Эффективно и современно: новое решение старой проблемы. *Оториноларингология. Клинические исследования*. / Ovchinnikov A.Yu., Demochka Ya.V. *Kasheľ. Effektivno i sovremenno: novoe reshenie staroi problemy*. *Otorinolaringologiya. Klinicheskie issledovaniia*. [in Russian]
12. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. / Dvoretckii L.I. *Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolovaniiami: es' li alternativa polipragmazii*. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. [in Russian]
13. Лечение заболеваний дыхательных путей. Медицинское издание Сервье. / *Lechenie zabolovaniy dykhatel'nykh putei*. *Meditsinskoe izdanie Serv'e*. [in Russian]
14. Fedorova TA, Ekkert NV, Cbernekbovskaia NE et al. Potential of antiinflammatory therapy in patients with chronic obstructive lung disease. *Klin Med (Mosk)* 2005; 83 (7): 24–9. <http://www.pubmed.com>
15. Lirsac B, Benzet O, Dansin E et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev Pneumol Clin* 2000; 56 (1): 17–24. <http://www.pubmed.com>
16. Pirożyński M, Skucha W, Słomiński M et al; Badawczej Robert Pachocki w Imieniu Grupy. The effect of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. *Poľ Merkur Lekarski* 2005; 19 (110): 139–43. <http://www.pubmed.com>
17. Игнатова Г.Л., Степанничева Л.А., Печенкина Ю.О. Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии. / Ignatova GL, Stepanishcheva LA, Pechenkina Yu.O. *Otsenka vliianiia fenspirida na nekotorye pokazateli mukozaľnogo immuniteta pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh rannei stadii*. <http://www.pulmonologiyu.ru> [in Russian]
18. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2005; 5 (10). / Chuchalin AG, Shmelev EI, Ovcharenko SI. i dr. *Effektivnost' fenspirida u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh*. *Consilium Medicum*. 2005; 5 (10). [in Russian]
19. Volkova LI, Budkova AA, Filonova NN et al. Efficacy of supplemental anti-inflammatory therapy with fenspiride in chronic obstructive and nonobstructive bronchitis. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (4): 257–64. <http://www.pubmed.com>
20. Безлепко А.В. Опыт длительного применения эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. 2002. / Bezlepko AV. *Opyt dlitel'nogo primeniia erespara pri lechenii bol'nykh khronicheskim obstruktivnym bronkhitom*. 2002. <http://www.pulmonologiyu.ru> [in Russian]
21. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в терапии респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2006; 10 (12): 64–9. / Berdnikova NG, Mal'tseva NA, Tsoi AN. *Mesto fenspirida v terapii respiratornykh zabolovaniy*. *Consilium Medicum*. 2006; 10 (12): 64–9. [in Russian]
22. Chodorowski Z, Sein Anand J, Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride. *Przegł Lek* 2004; 61 (4): 435–6.

Сведения об авторах

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского. E-mail: berdnad@mail.ru

Мальцева Наталья Алексеевна – врач-эндоскопист ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского

Краев Юрий Александрович – врач-пульмонолог ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского

Алферов Александр Валерьевич – врач-пульмонолог ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского