

# Противовоспалительное действие фенспирида

А.В.Безлепко, Е.А.Безлепко

ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России, Москва

## Резюме

Анализ данных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности препарата с противовоспалительным действием фенспирид в комплексном лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей у детей и взрослых дает основание для его широкого применения в лечении острых респираторно-вирусных инфекций, острых заболеваний верхних отделов дыхательных путей (трахеит, бронхит), оториноларингологической патологии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В 7-летнем открытом сравнительном исследовании в параллельных группах были изучены эффективность и безопасность фенспирида при лечении больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ.

При сравнении результатов исследования выявлены преимущества комбинированной терапии фенспиридом и бронхолитиками у больных с легкой и среднетяжелой (с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду более 60%) степенью тяжести по сравнению с обычной терапией.

**Ключевые слова:** фенспирид, хроническая обструктивная болезнь легких, противовоспалительная терапия, болезни органов дыхания, Эреспал.

## Anti-inflammatory effect of fenspiridum

AV.Bezlepko, EA.Bezlepko

## Summary

Analysis of data from clinical studies on the effectiveness and safety of the drug with anti-inflammatory effect fenspiridum in treatment of infections of the lower and upper respiratory tract in children and adults, provides the basis for a wide application in the treatment of SARS, acute diseases of the upper respiratory tract (tracheitis, bronchitis) ENT disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the open comparative study of seven years in parallel groups the efficacy and safety of fenspiridum in patients with mild and moderate COPD was researched.

When comparing the results of the study the benefits of combination therapy with bronchodilators fenspiridum and in patients with mild to moderate (forced expiratory volume in 1 second over 60%) degrees of severity, in comparison to conventional therapy were revealed.

**Key words:** fenspiridum, chronic obstructive pulmonary disease, anti-inflammatory therapy, respiratory diseases, Erespal.

## Сведения об авторах

Безлепко Александр Викторович – канд. мед. наук, доц., зав. пульмонологическим отд-нием ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a.bezlepko@mail.ru

Безлепко Евгений Александрович – зав. аллергологическим кабинетом ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: ea\_dok@mail.ru

Острые и хронические заболевания респираторного тракта являются актуальной проблемой здравоохранения, занимая 1-е место в структуре причин временной утраты трудоспособности населения. В основе их патогенеза лежит воспаление, которое определяет симптомы заболевания. В связи с этим большую актуальность приобретают создание и изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения воспаления в органах дыхания [1, 2].

Наиболее часто в настоящее время с этой целью используют нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП. В связи с тем что НПВП не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта, они не могут применяться в качестве базисной противовоспалительной терапии при ряде хронических заболеваний легких. Системные глюкокортикостероиды (СГКС), располагающие выраженной противовоспалительной активностью, при длительном применении приводят к большому количеству нежелательных реакций. Роль ингаляционных глюкокортикостероидов – ГКС (ИГКС) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ограничена и сводится к их применению по специальным показаниям [1, 2].

Особое место в этой связи среди препаратов с противовоспалительным действием занимает фенспирид.

## Механизм действия

Механизм действия фенспирида в течение ряда лет являлся предметом внимания многих исследователей. С химической точки зрения фенспирид не относится ни к группе стероидных гормонов, ни к НПВП. Тем не менее спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в основе которых лежит воспаление.

Экспериментальные исследования показали, что фенспирид уменьшает выработку всех метаболитов

арахидоновой кислоты: не только простагландинов, но и лейкотриенов, соединений, которые обладают сильным провоспалительным, ulcerогенным и бронхоконстриктивным действием. Именно этим механизмом действия объясняется его способность угнетать экссудацию и развитие отека в I фазе воспаления, а также оказывать спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхиального дерева и предотвращать гиперсекрецию слизи.

Воздействие фенспирида на метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется путем влияния на поступление в клетку кальция, регулирующей активность фосфолипазы A<sub>2</sub>. Установлено, что фенспирид уменьшает поступление ионов кальция внутрь макрофагов [3–5]. Это приводит к понижению депо кальция, которого становится недостаточно для активации фосфолипазы A<sub>2</sub> (рис. 1).

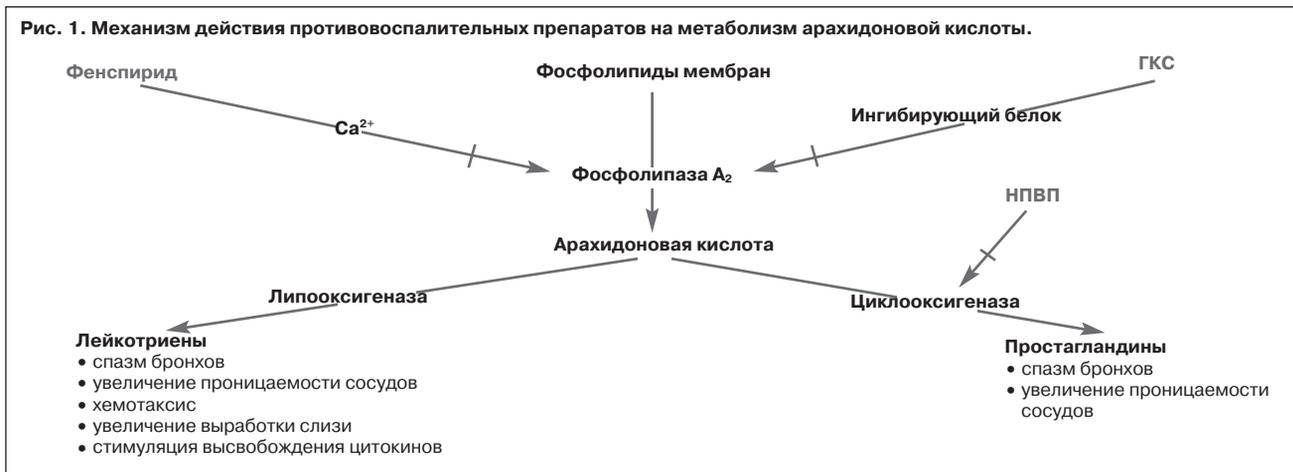
Выявлено, что действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты, а включает в себя регуляцию других медиаторов воспаления, таких как цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ), участвующих в воспалении. Экспериментальными данными установлено, что фенспирид из всех цитокинов в наибольшей степени ингибирует синтез одного из важнейших провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  [6, 7].

Фенспирид является активным антагонистом H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и  $\beta_1$ -адренорецепторов, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию слизи [8, 9].

Кроме того, имеются данные, что фенспирид может ограничивать продукцию свободных радикалов, а также ингибировать миграцию нейтрофилов, таким образом воздействуя на интенсивность оксидативных нарушений в тканях [10].

Следовательно, механизм противовоспалительного действия фенспирида многообразен (рис. 2).

Рис. 1. Механизм действия противовоспалительных препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты.



### Фенспирид и острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей

Противовоспалительная эффективность фенспирида у больных с острыми и хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей продемонстрирована многочисленными клиническими исследованиями, а также опытом из практической работы с препаратом не только зарубежными, но и отечественными врачами.

Острые респираторные инфекции остаются одной из актуальных проблем настоящего времени как для взрослых, так и для детей. Одним из основных симптомов острого респираторного заболевания является кашель. Некоторые вирусные инфекции, особенно РС-вирусные, метапневмовирусные, риновирусные, сопровождаются синдромом бронхиальной обструкции. В работе коллектива авторов показано, что применение фенспирида при острых респираторных заболеваниях у детей позволяет сократить длительность кашля, уменьшить синдром бронхиальной обструкции, ускорить сроки выздоровления и избежать назначения дополнительных лекарственных средств [11].

В исследовании, проведенном педиатрами в 9 регионах России, в котором приняли участие 2582 пациента в возрасте от 3 мес до 16 лет с острыми инфекционно-воспалительными респираторными заболеваниями преимущественно верхних отделов, которые протекали в среднетяжелой форме, показаны высокая эффективность и безопасность фенспирида, особенно при назначении в первые дни болезни [12].

Противовоспалительная эффективность фенспирида продемонстрирована в полученных результатах открытого рандомизированного исследования «ЭСКУЛАП», в

котором приняли участие 730 взрослых пациентов с разными формами острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ). Данные исследования позволили сделать вывод о том, что применение фенспирида в комплексном лечении позволяет в более короткие сроки купировать симптомы ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность [13].

В работе, выполненной в ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова Минобороны России (Санкт-Петербург), показана эффективность фенспирида в лечении пациентов молодого возраста с внебольничной пневмонией. Анализ данных показал, что у больных, которые получали фенспирид, длительность, интенсивность и продуктивность кашля уменьшались гораздо быстрее, чем в группе сравнения. Обращено внимание и на то, что применение фенспирида у пациентов с пневмонией с реакцией плевры гораздо быстрее купирует болевой синдром [14].

### Хроническая обструктивная болезнь легких

Большое число работ посвящено изучению влияния фенспирида, применяемого в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ.

Хроническое персистирующее воспаление лежит в основе не только прогрессирования болезни, но и многообразия внелегочных проявлений заболевания. ИГКС, а тем более СГКС не рекомендованы в базисной противовоспалительной терапии у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью болезни [1, 2]. Вместе с тем противовоспалительный эффект применяемых бронходилататоров у больных данной категории сводится к минимуму.

Рис. 2. Механизм действия фенспирида на разные звенья воспалительного процесса.



## Собственные данные

В 7-летнем открытом рандомизированном исследовании нами изучалось влияние противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ у больных с легкой и среднетяжелой степенью заболевания. Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, функциональными и рентгенологическими методами исследования.

**Дизайн исследования** заключался в том, что в течение первых двух лет (96 нед) все пациенты основной группы, кроме базисной терапии, которая проводилась короткодействующими бронходилататорами (КДБА), в течение двух лет принимали фенспирид 160 мг/сут. Эти больные не получали базисные СГКС, ИГКС и фиксированные комбинации (ФК) ИГКС и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов – ДДБА (ФК ИГКС + ДДБА). Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес постоянно. В дальнейшем, после трехмесячного перерыва, терапию фенспиридом проводили постоянно в течение 1,5 года. В последующем больным, у которых данная терапия была малоэффективной или неэффективной, фенспирид отменяли и назначали в виде базисной терапии либо ИГКС (флутиказона пропионат), либо ФК ИГКС + ДДБА (Серетид Мультидиск или Симбикорт). Пациенты группы сравнения весь период наблюдения получали терапию только КДБА или формотеролом (ДДБА).

Показаниями для продолжения терапии фенспиридом в основной группе были: ухудшение клинических, лабораторных и функциональных показателей больных при отсутствии признаков обострения ХОБЛ; изменение соотношения клеточного состава слизистой бронхов и бронхоальвеолярного лаважа в пользу нейтрофилов.

Контрольные обследования больных осуществлялись в стационаре (3–4 дня) в первые 3 мес в конце каждого месяца (М1, М2, М3) лечения фенспиридом, затем – через каждые 3 мес (М6, М9, М12) в течение первого года лечения, в последующем – каждые 4 мес амбулаторно или в стационаре.

Весь период исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля. Оценке подлежали: кашель, мокрота, одышка, чувство стеснения в груди, пиковая скорость выдоха, прием антибиотиков и СГКС, госпитализация по поводу обострения ХОБЛ.

В исследование включены 162 больных ХОБЛ, все мужчины в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст –  $61,2 \pm 18,1$ ). Из них 152 (93,8%) курящих и 10 (6,2%) прекративших курить в течение нескольких лет. Среднее количество выкуриваемых сигарет составило  $33,65 \pm 12,85$  пачко-лет. Пациенты (109 человек; 67,3%)

связывали развитие ХОБЛ с частыми простудными заболеваниями, 82 (50,6%) – с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, контакт с токсическими парами и газами, радиация, ионизирующее излучение, запыленность) имели 32 (19,8%) больных. Средняя длительность заболевания составила  $15,75 \pm 11,95$  года. Обострения были в среднем 2 раза в год и требовали медицинского вмешательства.

В начале исследования пациенты методом случайной выборки распределялись в основную группу и группе сравнения в зависимости от принимаемой ими базисной терапии и стадии ХОБЛ. Стадия ХОБЛ оценивалась в соответствии с классификациями, принятыми федеральной программой «Хроническая обструктивная болезнь легких» (1998 и 2004 г.) и международной программой «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2001, 2003, 2006). При обследовании у 45 (27,8%) больных диагностирована легкая стадия ХОБЛ, у 117 (72,2%) – среднетяжелая.

По разным причинам из исследования выбыли 22 (12,0%) пациента. Семилетний период исследования окончили 140 больных. Пациенты основной группы: 19 (20%) больных легкой степенью ХОБЛ (1-я группа) и 76 (80%) пациентов со среднетяжелой степенью ХОБЛ (2-я группа) в течение первых двух лет принимали фенспирид в сочетании с короткодействующими бронходилататорами (КДБД). Пациенты группы сравнения: 13 (28,9%) больных с легкой степенью ХОБЛ (3-я группа) и 32 (71,1%) со среднетяжелой степенью ХОБЛ (4-я группа) в течение этого же периода принимали только КДБД.

Сравнивались основная группа и группа сравнения одной и той же стадии ХОБЛ (1-я группа с 3-й и 2-я группа с 4-й). На момент включения в исследование сформированные группы существенно не различались по выраженности клинических симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия, лабораторным, функциональным и эндоскопическим показателям. Однако больные со среднетяжелой степенью ХОБЛ по выраженности кашля, одышки, хрипов в легких, изменениям функциональных показателей и кумулятивному индексу достоверно отличались от пациентов с легкой степенью ХОБЛ (табл. 1).

При эндоскопическом исследовании только у 15 (10,7%) больных картина трахеобронхиального дерева была нормальной; у 89 (63,6%) пациентов выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита.

Таблица 1. Выраженность респираторной симптоматики больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания,  $M \pm \sigma$

Признаки, баллы	Группы больных в зависимости от степени тяжести ХОБЛ			
	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=45)	
	Легкая (1-я) n=19 (%)	Средняя (2-я) n=76 (%)	Легкая (3-я) n=13 (%)	Средняя (4-я) n=32 (%)
Кашель	1,46±0,16	2,38±0,31	1,49±0,15	2,42±0,28
Выделение мокроты	1,18±0,21	1,97±0,24	1,15±0,18	1,96±0,23
Характер мокроты	1,27±0,23	1,86±0,17	1,23±0,16	1,82±0,15
Одышка (шкала MRC)	0,97±0,13	2,48±0,12	0,96±0,15	2,52±0,10
Одышка (шкала Borg)	0,92±0,82	2,67±0,86	0,94±0,78	2,68±0,82
Хрипы сухие в легких	0,88±0,11	1,64±0,14	0,84±0,12	1,64±0,21
Кумулятивный индекс	1,11±0,28	2,17±0,31	1,12±0,29	2,19±0,27
SaO <sub>2</sub> , %	96,22±0,21	95,84±0,42	96,16±0,11	95,92±0,23
ФЖЕЛ	101,2±1,23	92,32±1,16	99,86±0,68	94,18±1,32
ОФВ <sub>1</sub>	81,2±0,12	65,3±13,2	81,2±0,14	64,8±13,6

Примечание. Шкала MRC – шкала одышки Medical Research Council, шкала Borg – шкала одышки Борга, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2. Характеристика эндоскопической картины больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, М±σ

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая (n=32)	Среднетяжелая (n=108)
Норма	11 (34,4%)	4 (3,7%)
Катаральный эндобронхит	19 (59,4%)	70 (64,8%)
Катарально-слизистый эндобронхит	2 (6,2%)	27 (25,0%)
Слизисто-гнойный эндобронхит	–	7 (6,5%)

Таблица 3. Клеточный состав слизистой бронхов больных ХОБЛ в период ремиссии, М±σ

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая (n=32)	Среднетяжелая (n=108)
Макрофаги	26,8±1,28	16,4±1,22
Нейтрофилы	58,2±2,32	68,6±2,16
Лимфоциты	12,9±0,15	5,1±0,9

Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 36 (25,7%) больных: у 29 – слизистого и у 7 – слизисто-гнойного характера (табл. 2).

Сопоставление результатов цитограмм бронхоальвеолярного лаважа и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между материалом исследования ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о взаимозаменяемости этих методов для изучения клеточного состава трахеобронхиального дерева.

Данные цитологического исследования лаважной жидкости и мазков слизистой бронхов свидетельство-

вали о наличии практически у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл. 3).

### Результаты

После 1-го месяца лечения большинство пациентов основной группы отметили улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности кашля, отделяемой мокроты и одышки (рис. 3), чего не отмечено у больных группы сравнения.

Однако в период лечения фенспиридом (М1–М3) клинико-лабораторные и функциональные показатели больных были лучше по сравнению с периодом, когда фенспирид был отменен (М3–М6). После трехмесячного перерыва всем пациентам основной группы базисная терапия фенспиридом была возобновлена.

Положительная динамика клинической картины основной группы коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей и достоверно была лучше ( $p > 0,05$ ), чем в группе сравнения. Существенно изменился и клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис. 4).

В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 9 (11,8%) больных среднетяжелой степени ХОБЛ сохранились умеренные признаки воспаления.

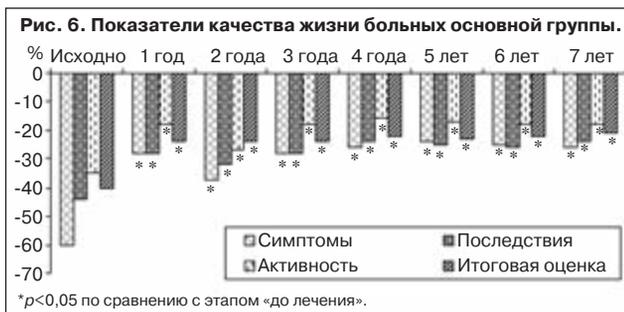
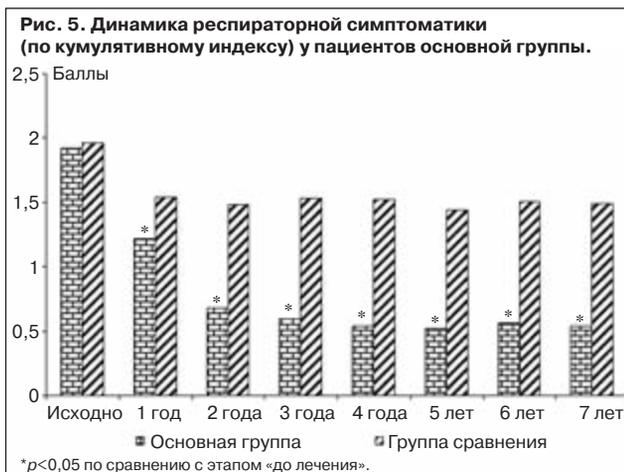
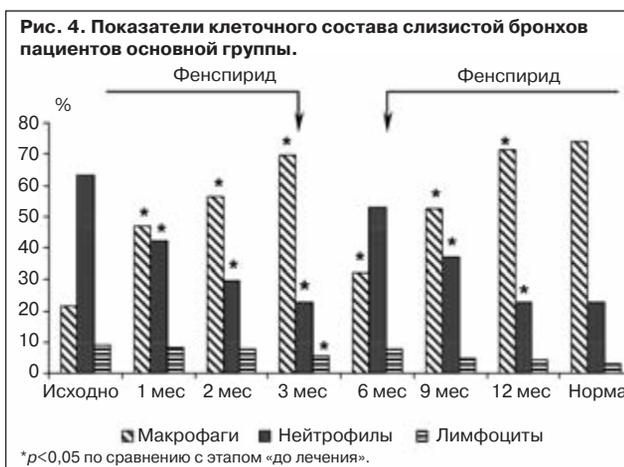
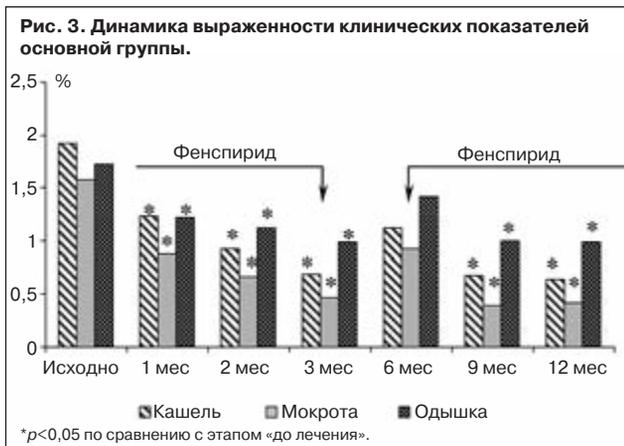
Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости.

Исследования по изучению эффективности и безопасности фенспирида в лечении ХОБЛ, проведенные ранее, имели в основном 6-месячный период наблюдения, что, по нашему мнению, является недостаточным для объективной оценки влияния препарата на такие важные показатели, как обострение ХОБЛ, госпитализации, связанные с заболеванием, показатель ежегодного падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и качества жизни. В этой связи в нашем исследовании лечение фенспиридом всех больных основной группы проводилось в течение двух лет. За данный период отмечено, что у пациентов основной группы с легкой степенью ХОБЛ все оцениваемые показатели были достоверно лучше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с больными той же степени тяжести группы сравнения, а также с лицами основной группы со среднетяжелой степенью ХОБЛ. Это обстоятельство послужило поводом для разделения больных среднетяжелой степени ХОБЛ на две подгруппы: пациенты с ОФВ<sub>1</sub> более 60% (подгруппа А; n=19) продолжили терапию фенспиридом в течение последующих 5 лет; лица с ОФВ<sub>1</sub> менее 60%, у которых терапия фенспиридом в течение двух лет была малоэффективной (подгруппы Б, В, Г), переведены на базисную терапию флутиказоном пропионатом 1000 мкг/сут в сочетании с КДБД (n=15), ФК ИГКС и ДДБА в сочетании с КДБД (n=42). В группе сравнения 13 больных с ОФВ<sub>1</sub> более 60% в последующие 5 лет продолжили терапию КДБД, остальные 19 пациентов с ОФВ<sub>1</sub> менее 60% из-за малой эффективности лечения переведены на терапию ДДБА в сочетании с КДБД.

В течение периода наблюдения у больных основной группы выраженность кашля, количества отделяемой мокроты, одышки достоверно была меньше, чем в группе сравнения (рис. 5).

Положительная динамика респираторной симптоматики ХОБЛ у больных основной группы, принимающих фенспирид, постоянно в течение 7 лет коррелировала с рядом показателей, которые оценивались в период наблюдения за пациентами. Так, больные основной группы использовали внепланово КДБД в среднем на 2,6 ингаляции меньше, чем в группе сравнения; падение ОФВ<sub>1</sub> у лиц из основной группы за 7 лет составило  $252 \pm 13,6$  мл, а в группе сравнения данный показатель достоверно был выше ( $p < 0,05$ ) и составил  $336 \pm 22,4$  мл; количество госпитализаций на одного больного в основной группе было  $0,3 \pm 0,12$ , а в группе сравнения –  $1,4 \pm 0,16$  (до начала исследования:  $1,34 \pm 0,16$  и  $1,36 \pm 0,14$  соответственно).

Наиболее достоверным показателем оценки воспаления трахеобронхиального дерева является изучение



его клеточного состава. У больных основной группы на протяжении всего периода наблюдения количество нейтрофилов, маркеров воспаления было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, и приближалось к нормальным значениям.

Одним из методов оценки состояния здоровья является изучение качества жизни – показателя, интегрирующего большое число физических и психологических характеристик больного, отражающих его способность адаптироваться к проявлению болезни.

Результаты анализа качества жизни, представленные на рис. 6, позволяют сделать вывод, что применение фенспирида может уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ и неблагоприятных психологических последствий болезни, а также увеличить физическую активность больных. Таких результатов не получено у пациентов группы сравнения.

### Безопасность

В ходе лечения фенспиридом нами не выявлено отклонений в лабораторных показателях, отражающих функцию печени, почек и других органов, а также изменений электрокардиограммы. Нежелательные явления, связанные с приемом фенспирида, отмечены у 9 (9,1%) больных. Из них у 4 (4%) пациентов рецидивировала язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 2 (2%) регистрировалась гипотония, а у 2 (2%) возникала тахикардия. В связи с нежелательными явлениями эти пациенты были выведены из исследования в его начальном периоде. У 1 (1%) больного отмечалась сонливость, которая прошла после адаптации к препарату.

### Выводы

Многочисленными исследованиями показана эффективность противовоспалительного действия фенспирида в комплексном лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей у детей и взрослых, что дает основание для широкого применения препарата в лечении ОРВИ, острых заболеваний ЛОР-органов, острого трахеита и бронхита, пневмонии.

У больных ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания вне зависимости от степени тяжести заболевания имеются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятнее всего, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБЛ. В связи с этим противовоспалительная терапия должна начинаться с легкой стадии ХОБЛ и составлять основу базисного лечения.

Длительное применение фенспирида в сочетании с бронхолитическими препаратами позволяет контролировать воспаление в трахеобронхиальном дереве у

больных легкой и среднетяжелой стадией ХОБЛ, с ОФВ<sub>1</sub> не ниже 60%, уменьшить клинические проявления заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ.

### Литература

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011): Пер с англ. Под ред А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
2. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–36.
3. Pinelli E, Cambon C, Crambes O, Pipy B. Fenspiride inhibits calcium influx induced by hexachlorocyclohexane in mouse inflammatory peritoneal macrophages. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 3055–776.
4. Sozzani P, Cambon C, Frisach MF et al. Fenspiride inhibits phosphatidylinositol hydrolysis in mouse inflammatory peritoneal macrophages. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 3055–775.
5. Pinelli E, Frisach MF, Crambes O, Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cell by histamine. *Eur Respir J* 1994.
6. Pipy B, Etrard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. *La Lettre du Pharmacologue* 1992; 6 (Suppl. 7): 13–9.
7. Tbaridin JF, Beraud M, Seguelas MH et al. Inhibition of LPS-induced TNF $\alpha$  production in mouse inflammatory macrophages by fenspiride. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 268S.
8. Pipy B, Quartulli F, Pinelli E et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in WI 26V44 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 43S.
9. Etrard Y, Kato G, Bodinier MC, Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1 (Rev. 2): 33–40.
10. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presc Med* 2002, Spec. 1: HS7–10.
11. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Педиатрия*. 2012; 5: 67–73.
12. Самсыгина Г.А. и др. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия*. 2002; 2: 81–5.
13. Дворецкий Л.И., Полевицков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП». *Cons. Med*. 2006; 10: 3–7.
14. Казанцев В.А. Особенности течения и некоторые аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2002.

