

Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей

Н.Б.Лазарева^{✉1}, Л.Р.Пантелеева¹, Е.В.Сафонова²

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

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

Фенспирид относится к группе противовоспалительных лекарственных средств. Уменьшая активность фосфолипазы A₂, фенспирид снижает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов – основных провоспалительных белков, инициирующих развитие сосудистой фазы воспаления; предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, вызываемое действием этих агентов. Накопленный опыт доклинического и клинического изучения свидетельствует об эффективности и безопасности использования препарата в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. К настоящему времени накоплен большой опыт клинического использования фенспирида при острых респираторно-вирусных инфекциях, хронической обструктивной болезни легких, синуситах.

Ключевые слова: противовоспалительные лекарственные средства, острая респираторно-вирусная инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, острый бронхит, фенспирид, Эпистат.

✉natalia.lazareva@gmail.com

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Пантелеева Л.Р., Сафонова Е.В. Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 64–69.

Fenspiride: pharmacological possibilities in the treatment of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract

N.B.Lazareva^{✉1}, L.R.Panteleeva¹, E.V.Safonova²

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.Davydovskii City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Iauzkaia, d. 11

Fenspiride refers to the group of anti-inflammatory medicines. By reducing the activity of phospholipase A₂, fenspiride reduces the synthesis of prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes – basic pro-inflammatory proteins, initiating the development of the vascular phase of inflammation. It prevents the tension of smooth muscle of the bronchi caused by the action of these agents. The accumulated experience of preclinical and clinical study demonstrates the efficacy and safety of using the drug in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. To date, extensive experience exists in the clinical use of fenspiride in acute respiratory viral infections treatment, as well as in chronic obstructive pulmonary disease, sinusitis.

Key words: anti-inflammatory drugs, acute respiratory viral infection, chronic obstructive pulmonary disease, acute bronchitis, fenspiride, Epistat.

✉natalia.lazareva@gmail.com

For citation: Lazareva N.B., Panteleeva L.R., Safonova E.V. Fenspiride: pharmacological possibilities in the treatment of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 64–69.

Фенспирид относится к группе противовоспалительных лекарственных средств, по химической структуре и механизму действия препарат нельзя отнести ни к глюкокортикостероидам, ни к нестероидным противовоспалительным препаратам. Основным механизмом противовоспалительной активности фенспирида является ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты путем уменьшения поступления в клетку ионов кальция, ответственного за активацию фосфолипазы A₂.

Уменьшая активность фосфолипазы A₂, фенспирид снижает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов – основных провоспалительных белков, инициирующих сосудистую фазу воспаления; предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, вызываемое действием этих агентов. Доказано, что лейкотриены являются еще и хемоаттрактантом для эозинофилов и нейтрофилов, которые играют огромную роль в процессе воспаления. Нейтрофилы способны вырабатывать протеолитические ферменты и оксиданты, которые повреждают паренхиму легких и инактивируют ингибиторы протеиназ, что приводит к разрушению эластической ткани легких. В свою очередь белки, образующиеся при разрушении эластина, коллагена и других компонентов интерстиция легких, привлекают новые нейтрофилы, которые поддерживают круг повреждения, способствуют хронизации процесса и приводят к формированию необратимых изменений. Кроме того, фенспирид снижает продукцию и объем секреции муцина за счет уменьшения гиперплазии бокаловидных клеток, что положительно отражается на свойствах мокроты у больных с респираторными заболеваниями.

Опыт доклинического изучения фармакологической активности фенспирида

Фармакологическая активность фенспирида изучалась на различных экспериментальных моделях. В исследовании A.Khawaja и соавт. продемонстрирован эффект подавления фенспиридом нейрогенно-индуцированной секреции слизи в изолированной трахее хорька, при этом наиболее вероятным объяснением авторы сочли антихолинергический эффект [1]. У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхоконстрикцию, вызванную субстанцией P, нейрокинином A, лимонной кислотой и капсаицином. Результаты данного исследования подтвердили противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением гиперреактивности бронхов [2]. Экспериментальное исследование De Castro и соавт. показало, что фенспирид способен ослаблять индуцированное эндотоксином повышение концентрации фактора некроза опухоли, метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксан B₂ и лейкотриен C₄), экстрацеллюлярной фосфолипазы A₂ в сыворотке, а также интенсивность инвазии альвеол нейтрофилами и уровень летальности экспериментальных животных [3]. На макрофагах крысы было показано, что фенспирид подавлял рН-сигналы, индуцированные воспалительным белком fMLP (formyl-Met-Leu-Phe) и PMA (phorbol-12-myristate 13-acetate), которые оказывают дистанционное действие на преобразование протеинкиназы C [4]. Результаты исследования F.Quattulli и соавт. продемонстрировали, что фенспирид в концентрации 10⁷–10⁵ М подавлял увеличение концентрации ионов Ca²⁺, вызванное активированными

H₁-гистаминовыми рецепторами легочного эпителия, ослаблял двухфазное высвобождение арахидоновой кислоты, вызванные гистамином, что объясняется его противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием [5]. Экспериментально установлено, что фенспирид угнетает гидролитическую активность циклического аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в тканях бронхов [6].

Таким образом, для фенспирида считаются подтвержденными *in vitro* противовоспалительная, антибронхоконстрикторная, антисекреторная активность за счет снижения активности фосфолипазы A₂ и выброса провоспалительных лейкотриенов [7–9]. Проведенные экспериментальные исследования по изучению фармакологической активности фенспирида показали, что препарат перспективен в отношении лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов и респираторного тракта и может быть эффективен при первых признаках воспалительного процесса для предупреждения его прогрессирования (см. таблицу). В целом многофакторное воздействие фенспирида на воспалительный процесс реализуется в клинической практике уменьшением проявлений симптомов воспаления (вирусной или бактериальной этиологии) дыхательных путей.

Опыт клинического изучения эффективности и безопасности фенспирида при различных нозологиях

Клинические проявления эффектов фенспирида выражаются в снижении количества и изменении качества выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (хотя он не обладает прямым муколитическим и отхаркивающим действием), улучшении мукоцилиарного транспорта, что приводит к уменьшению обтурации дыхательных путей и, соответственно, к улучшению клинического состояния больных. Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволяют использовать фенспирид в форме сиропа у детей с 2-летнего возраста (фенспирид в таблетированной форме применяется с 18 лет).

К настоящему времени накоплен значительный клинический опыт (в том числе российский), свидетельствующий об эффективности использования фенспирида в составе комплексной фармакотерапии при воспалительных заболеваниях носоглотки и органов дыхания разного генеза, в частности у больных с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), синуситами, при обострениях и для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей.

Острые респираторно-вирусные инфекции

Острые респираторные инфекции остаются одной из актуальных проблем настоящего времени как для взрослых, так и для детей. Некоторые вирусные инфекции, особенно риносинтициальные, метапневмовирусные, риновирусные, нередко сопровождаются синдромом бронхиальной обструкции [10].

Темпы регрессирования симптомов, таких как кашель, боль в горле, чиханье и заложенность носа, являются показателем клинической эффективности при проведении фармакотерапии ОРВИ. Эти симптомы разной степени

выраженности довольно часто возникают при ОРВИ и способны оказать негативное влияние на самочувствие, ухудшить качество жизни и привести к временной нетрудоспособности.

Одно из первых клинических исследований эффективности и безопасности применения фенспирида при ОРВИ, проведенное в Польше, выявило уменьшение выраженности таких симптомов, как кашель, заложенность носа, а также было отмечено снижение частоты бронхоспастического синдрома [11]. Положительное влияние фенспирида (240 мг/сут в течение 7 дней) было отмечено у 371 пациента с острым респираторным заболеванием, причем у 57% пациентов выявлено полное исчезновение симптомов, у 39% – частичное исчезновение, у 4 человек клинический эффект отсутствовал.

В другом сравнительном исследовании эффективности фенспирида (240 мг/сут в течение 14 дней) у 141 взрослого пациента с острым трахеобронхитом на фоне ОРВИ (в том числе 54 пациентов, составлявших группу контроля) статистически значимое клиническое улучшение наблюдалось уже на 3-й день лечения, в то время как в группе контроля положительная динамика проявлялась в более поздние сроки (только к 7-му дню терапии). В группе фенспирида быстрее наступало выздоровление больных: 20% больных досрочно прекратили прием препарата в связи с хорошим самочувствием [12].

Большой интерес с клинической точки зрения представляет многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности фенспирида при лечении острых респираторных заболеваний, проведенное в 10 регионах России в зимний период 2003 г. В этом исследовании взрослые пациенты принимали фенспирид в дозе 240 мг/сут в течение 10 дней, а в группе контроля использовались муколитики, антигистаминные препараты, антисептики, парацетамол. В основной группе выздоровели 94,4% пациентов, в группе контроля – 77,8%. Среди больных тонзиллитом боль в горле, повышение температуры тела, гиперемия и отек небных миндалин к 10-му дню терапии полностью исчезли у 100% больных, в контрольной группе этот показатель составил 70%. Эффективность терапии ларингита была соответственно 96,8% и 87,5%. При ларинготрахеите число выздоровевших больных в основной группе составило 95%, в то время как в контрольной – лишь 68%. Среди страдавших острым бронхитом выздоровление составило 94% в основной группе и 54,7% в группе контроля. К 7-му дню лечения число пациентов со снижением интенсивности кашля в группе фенспирида почти в 2 раза превышало число больных в группе контроля (243 и 131 пациент соответственно). Проведенный анализ показал достоверно лучшие результаты от применения фенспирида в терапии ОРВИ по сравнению с традиционными методами лечения. При этом серьезные нежелательные явления были отмечены всего в 0,17% случаев (у 2 больных) [13].

Противовоспалительная активность фенспирида продемонстрирована в полученных результатах открытого рандомизированного исследования ЭСКУЛАП, в котором приняли участие 730 взрослых пациентов с разными формами ОРВИ. Данные исследования позволили сделать вывод о том, что применение фенспирида в комплексной терапии позволяет в более короткие сроки купировать симптомы

Фармакологическая активность фенспирида

Фармакологические эффекты	Клинические эффекты
Уменьшение синтеза простагландинов и лейкотриенов	Уменьшение симптомов воспаления: отечности, гиперсекреции слизи, гиперреактивности бронхов
Ингибирование H ₁ -гистаминовых рецепторов	
Уменьшение высвобождения медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли α, интерлейкина-6, 8	
Блокирование α ₁ -адренорецепторов	

ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность. Среди пациентов, получавших фенспирид, количество дней нетрудоспособности было на 14% меньше, чем в группе контроля (среднее число дней, проведенных пациентами с острыми респираторными заболеваниями на больничном листе, составило $8,58 \pm 0,25$ дня, в то время как в контрольной группе – $9,96 \pm 0,18$ дня; $p < 0,001$) [14].

Внимания заслуживает тот факт, что комплексный противовоспалительный механизм действия фенспирида позволил значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРВИ. Монотерапия фенспиридом оказалась эффективна у 44,6% пациентов, 36,7% применяли 2 лекарственных препарата (преимущественно парацетамол и витаминные препараты), 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 лекарственных препарата, 16% – 2 препарата, 41,3% – антибактериальные препараты. В группе фенспирида пациентам не требовалось дополнительного использования антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных препаратов. В контрольной группе, напротив, муколитики и антигистаминные средства назначались в 69,5% и 42,6% случаев соответственно. Возможность монотерапии фенспиридом наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность и стоимость лечения [15].

Все исследователи единодушны в заключениях о том, что фенспирид благодаря своим свойствам уменьшает выраженность клинической симптоматики при острых респираторных воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева. Разрешение симптомов в более короткие сроки позволяет уменьшить длительность заболевания и препятствовать хронизации процесса.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Большое число опубликованных работ посвящено изучению и оценке эффективности фенспирида при проведении комплексной фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Фенспирид в связи с опосредованностью своего противовоспалительного действия не относится к средствам неотложной помощи у данной категории пациентов. Уменьшение выраженности основных клинических проявлений хронического воспаления при ХОБЛ (кашля, выделения мокроты, одышки) под влиянием фенспирида происходит медленно. При этом следует учитывать, что в III–IV стадиях ХОБЛ респираторная симптоматика определяется не столько хроническим воспалением, сколько структурными изменениями легких: эмфиземой, перибронхиальным фиброзом, слабостью дыхательной мускулатуры и др., когда возможности фармакотерапии крайне ограничены. Поэтому для объективной оценки эффективности фенспирида следует учитывать и стадию ХОБЛ, и наличие сопутствующих болезней, и особенности фармакодинамики препарата [16].

Ю.Л.Куницыной и соавт. опубликованы результаты клинического исследования по изучению эффективности фенспирида у больных ХОБЛ (I–II стадия, 229 пациентов) в качестве одного из средств базисной терапии при стабильном течении и при обострении. Сравнение эффективности фенспирида при I стадии ХОБЛ проводилось с больными, получавшими ипратропия бромид в качестве монотерапии, при II стадии – с больными, получавшими только бронходилататоры, а также с больными, получавшими бронходилататоры в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) [17]. Проведение противовоспалительной терапии фенспиридом у больных ХОБЛ I и II стадии (стабильное течение) привело к улучшению клинической кар-

тины заболевания. Особенно показательными являются результаты лечения фенспиридом при I стадии ХОБЛ: выделение мокроты сократилось в 7,82 раза (с $2,58 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$), количество сухих хрипов над легкими сократилось в 6,3 раза (с $2,08 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$), выраженность одышки уменьшилась в 3,63 раза (с $1,67 \pm 0,18$ до $0,46 \pm 0,18$; $p < 0,001$), кашля – в 2,51 раза (с $2,42 \pm 0,18$ до $0,63 \pm 0,09$; $p < 0,001$). При II стадии ХОБЛ отмечена аналогичная тенденция, однако регрессия показателей была значительно слабее, чем при I стадии ХОБЛ, но по сравнению с группой лечения ИГКС и группой контроля отличалась существенно, особенно по таким показателям, как кашель (уменьшился в 2,51 раза, с $2,31 \pm 0,17$ до $0,92 \pm 0,17$; $p < 0,001$), выделение мокроты (уменьшилось в 2,72 раза, с $2,31 \pm 0,17$ до $0,85 \pm 0,25$; $p < 0,001$) и количество сухих хрипов над легкими (уменьшилось в 2,85 раза, с $1,77 \pm 0,25$ до $0,62 \pm 0,17$; $p < 0,01$). Выраженность одышки уменьшилась в 1,74 раза (с $2,0 \pm 0,17$ до $1,15 \pm 0,17$; $p < 0,01$). В группе лечения ИГКС при II стадии ХОБЛ заметной тенденции к регрессированию клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой отмечено не было.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ (I–II стадии) респираторные симптомы регрессировали, причем наиболее значимое снижение клинических признаков заболевания (по кумулятивному индексу) отмечалось в группе лечения фенспиридом при I стадии ХОБЛ – в 5,6 раза (с $1,95 \pm 0,14$ до $0,35 \pm 0,11$; $p < 0,001$), менее выраженное при II стадии – в 2,5 раза (с $1,75 \pm 0,18$ до $0,71 \pm 0,13$; $p < 0,001$). При динамическом клиническом наблюдении было установлено, что существенные изменения в респираторной симптоматике наблюдались только в группах лечения фенспиридом. Причем при I стадии ХОБЛ это явление отмечалось к 1–2-му месяцу исследования, достигая максимальных значений к 4-му месяцу, тогда как при II стадии ХОБЛ регрессия симптомов происходила постепенно к 6-му месяцу. Изучение изменений респираторной симптоматики при проведении противовоспалительной терапии фенспиридом в течение 6 мес показало, что применение данного препарата значительно улучшает клиническое течение ХОБЛ, приводит к уменьшению кашля, одышки, количества отделяемой мокроты, что положительно сказывается на самочувствии пациентов.

Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование эффективности стандартной терапии стабильной ХОБЛ II стадии (ипратропия бромид и сальбутамол) в сравнении с сочетанием этого лечения с фенспиридом показало, что среди получавших фенспирид достоверно уменьшился кашель ($p = 0,004$), снизилась потребность в сальбутамоле ($p = 0,023$), улучшился объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p = 0,012$), число и длительность обострений были ниже. Качество жизни этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании фенспирида по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось [18].

А.В.Безлепка и соавт. было проведено 7-летнее открытое рандомизированное исследование, изучавшее влияние противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ у больных с легкой и среднетяжелой степенью заболевания [19]. В исследование были включены 162 больных ХОБЛ (средний возраст $61,2 \pm 18,1$ года). Дизайн исследования заключался в том, что в течение первых 96 нед все пациенты основной группы кроме базисной терапии, которая проводилась короткодействующими бронходилататорами, принимали фенспирид в дозе 160 мг/сут. Эти больные не получали терапии ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами. Пациенты группы сравнения весь период наблюдения получали терапию только короткодействующими бронходилататорами или формотеролом.

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 оболочки трахеобронхиального дерева.

В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 11,8% больных ХОБЛ средней тяжести сохранились умеренные признаки воспаления. Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости. В течение периода наблюдения у больных основной группы выраженность кашля, одышки, количество отделяемой мокроты достоверно были меньше, чем в группе сравнения. 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 короткодействующие бронходилататоры в среднем на 2,6 ингаляции меньше, чем в группе сравнения; падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду 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 1 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).

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.

Результаты анализа качества жизни позволяют сделать вывод, что применение фенспирида может уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, число госпитализаций и неблагоприятных психологических последствий болезни, а также увеличить физическую активность больных.

А.И.Волковой и соавт. показано, что в результате совместного применения ипратропия бромидом с фенспиридом в течение 6 мес у 80 больных ХОБЛ наблюдалось улучшение вентиляционной функции легких, отмечено снижение процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте, снижение концентрации фактора некроза опухоли α в сыворотке крови и мокроте, а также содержания интерлейкина-8 в мокроте [20].

Опыт профилактического применения фенспирида у больных ХОБЛ средней тяжести течения на протяжении 3–12 мес свидетельствует о позитивном влиянии препарата на количество обострений [21]. Исследование А.А.Визеля и соавт. продемонстрировало, что применение фенспирида в лечении больных ХОБЛ в течение 6 и 12 мес потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало качество жизни, оцениваемое по опроснику QOL-100 [22].

При обострении ХОБЛ терапия фенспиридом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффект, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка, цитолиза при исследовании индуцированной мокроты, процентного содержания нейтрофилов ($p < 0,01$) и повышением в них уровня лизосомально-катионных белков ($p < 0,01$), увеличением содержа-

ния общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2% больных по сравнению с 26,3% в группе традиционной терапии). Лечение фенспиридом в течение 3 мес обеспечивало дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования мокроты [23].

Синуситы

Полость носа и околоносовые пазухи представляют собой высокоорганизованную структуру с тонкими и сложными механизмами регуляции, обладающую множеством специфических функций. Подобная морфофункциональная система обеспечивает создание первого барьера на пути проникновения инфекции. Очевидна тонкая функциональная связь полости носа и околоносовых пазух с другими органами и системами, в первую очередь с бронхолегочной. Доказано, что хроническое воспаление верхних и нижних дыхательных путей имеет сходную этиологию, в связи с тем что слизистая оболочка воздухоносных путей от носовой полости до средних бронхов имеет сходное анатомическое и гистологическое строение.

Хроническое течение бактериального риносинусита без выраженной картины гнойного обострения, как правило, не требует назначения системной антибактериальной терапии. В период активизации заболевания можно ограничивать лечебные мероприятия мукорегулирующими, противовоспалительными, противоотечными препаратами и деконгестантами. В случаях выраженной манифестации воспаления инфекционного генеза показана как местная, так и системная антибактериальная терапия. В процессе хронической патологии околоносовых пазух, бронхов и легких воспалительное состояние выходит за рамки своей физиологической функции, несмотря на элиминацию патогена, развивается самопроизвольно. Воспалительный процесс управляется каскадом многочисленных медиаторов, изменения и нарушения в котором могут привести к хронизации воспалительного процесса. Однако следствием влияния медиаторов являются не только запуск и регуляция, но и проявление ряда известных черт воспаления, таких как развитие отека, гиперсекреция слизи в верхних дыхательных путях и изменение свойств секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса и бронхоспазма.

Клиническая эффективность фенспирида при хроническом синусите впервые была продемонстрирована более 20 лет назад [24]. В результате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Польше, была доказана эффективность 3-месячного лечения пациентов с хроническим синуситом. Эффективность терапии оценивалась при проведении повторной компьютерной томографии околоносовых пазух. Эти изменения среди получавших фенспирид были достоверными и отличались от контрольной группы. Клинические симптомы хронического синусита – чиханье, зуд в носу и гнойный характер мокроты – уменьшились в группе фенспирида в большей степени, чем в группе плацебо. Авторы отметили хорошую переносимость препарата в течение 3 мес [25]. В клиническое исследование А.Ю.Овчинникова и соавт. были включены больные, страдающие обострением хронического риносинусита в сочетании с ХОБЛ I–II стадии в период обострения. Всем пациентам этой группы в схему лечения был добавлен фенспирид в дозе 160 мг/сут. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию из муколитиков и бронходилататоров. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об уверенном уменьшении клинических признаков обострения хронического риносинусита и сопутствующей ХОБЛ как в 1-й, так и во 2-й группах больных, однако на фоне приема фенспирида положительный эффект возникал быстрее и активнее. Ни в одном случае не отметили нежелательных побочных явлений в ходе лечения препаратом [26].

При катаральной форме острого синусита отечественные авторы рекомендуют фенспирид в качестве системной противовоспалительной терапии [27]. Опубликованные результаты исследования, свидетельствующие о целесообразности включения фенспирида в комплексное лечение больных острым риносинуситом. В исследовании Р.Г.Анютина и соавт. изучалась эффективность использования фенспирида в комплексном лечении больных острым риносинуситом. В данной работе кроме общеклинической оценки состояния больного (улучшение самочувствия, исчезновение головной боли, прекращение выделений из носа, восстановление обоняния, улучшение носового дыхания) исследовали и транспортную функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки нижних носовых раковин до лечения, а также на 3, 5 и 7-й день после лечения [28]. Авторы приводят результаты о том, что включение фенспирида в комплексную терапию способствует ускорению исчезновения симптомов острого риносинусита – слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа и носоглотки у больных основной группы прекратились через $4,43 \pm 0,21$ дня, а у больных контрольной группы – через $5,57 \pm 0,17$ дня ($p < 0,05$), носовое дыхание восстановилось у больных основной группы через $4,33 \pm 0,27$ сут, у больных контрольной группы – через $5,73 \pm 0,28$ сут ($p < 0,05$); нормализации риноскопической картины (в лечебной группе – через $7,55 \pm 0,29$ сут, у больных контрольной группы – через $10,52 \pm 0,25$ сут; $p < 0,05$); восстановлению физиологических функций слизистой оболочки полости носа, о чем свидетельствует улучшение транспортной функции ее мерцательного эпителия.

Заключение

Лекарственный препарат фенспирид имеет более чем 15-летнюю историю применения в России. За это время проведено большое количество клинических исследований и накоплен значительный опыт использования препарата в реальной клинической практике, подтверждающий эффективность противовоспалительного действия фенспирида в комплексной фармакотерапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей, что дает основание для широкого применения препарата в лечении ОРВИ, острых заболеваний ЛОР-органов, острого и хронического бронхита.

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый лекарственный препарат Эпистат компании «Гедеон Рихтер» (фенспирида гидрохлорид в лекарственной форме – таблетки пролонгированного действия 80 мг).

Согласно утвержденной Минздравом России инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата Эпистат, показаниями к применению являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей, в частности: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; инфекционные заболевания дыхательных путей, когда показана стандартная антибиотикотерапия; отит и синусит различной этиологии.

Эпистат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Европейское качество и доступные цены препарата Эпистат дают уверенность в том, что эффективное средство будет применяться у широкого круга пациентов.

Литература/References

1. Khawaja AM, Liu YC, Rogers DF. Effect of fenspiride, a non-steroidal antiinflammatory agent, on neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12 (6): 363–8.

2. Laude EA, Bee D, Crambes O, Howard P. Antitussive and anti-bronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1995; 8 (10): 1699–704.
3. De Castro CM, Nahori 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. Eeray JC, Mohammadi K, Taouil K et al. Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem Pharmacol* 1997; 54 (2): 293–7.
5. 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.
6. Cortijo J, Naline E, Ortiz JL et al. Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. *Eur J Pharmacol* 1998; 341 (1): 79–86.
7. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Med* 2002; Spec. No 1: HS7–HS10.
8. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Pre importance of fenspiride. *Presse Med* 2002; Spec. No 1: HS11–HS15.
9. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в фармакотерапии респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2007; 10 (12): 64–9. / Berdnikova N.G., Mal'tseva N.A., Tsoi A.N. Mesto fenspirida v farmakoterapii respiratornykh zabolevanii. *Consilium Medicum*. 2007; 10 (12): 64–9. [in Russian]
10. Безлепко А.В., Безлепко Е.А. Противовоспалительное действие фенспирида. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 42–7. / Bezlepko A.V., Bezlepko E.A. Protivovospalitel'noe deistvie fenspirida. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 42–7. [in Russian]
11. Plusa T, Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5 (30): 368–71.
12. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001. / Belevskii A.S. Vozmozhnosti optimizatsii terapii ostrykh bronkhитov na fone ORVI. *Lechashchii vrach*. 2001. [in Russian]
13. Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид. *Пульмонология*. 2007; 2: 80–8. / Vizeľ A.A., Vizeľ I.Iu., Pronina I.Iu. Protivovospalitel'nyi preparat fenspirid. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 80–8. [in Russian]
14. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы ЭСКУЛАП. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (10): 26–9. / Dvoret'skii L.I., Polevshchikov A.V., Sokolov A.S. Effektivnost' protivovospalitel'noi terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiakh u vzroslykh v ambulatornoi praktike: rezul'taty programmy ESKULAP. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (10): 26–9. [in Russian]
15. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. / Dvoret'skii L.I. Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolevaniiami: est' li al'ternativa polipragmazii. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. [in Russian]
16. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Болезни органов дыхания. 2008; 1. / Shmelev E.I. Protivovospalitel'naia terapiia fenspiridom bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Bolezni organov dykhaniia*. 2008; 1. [in Russian]
17. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2003; 2: 111–6. / Kunitsina Iu.L., Shmelev E.I. Protivovospalitel'naia terapiia bol'nykh pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2003; 2: 111–6. [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; 7 (10). / Chuchalin A.G., Shmelev E.I., Ovcharenko S.I. i dr. Effektivnost' fenspirida u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (10). [in Russian]
19. Безлепко А.В., Захарова Н.К., Безлепко Е.А., Ефимова В.Е. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009; 4: 85–90. / Bezlepko A.V., Zakharova N.K., Bezlepko E.A., Efimova V.E. Protivovospalitel'naia terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2009; 4: 85–90. [in Russian]
20. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и неструктурном бронхите. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (8): 51–6. / Volkova L.I., Budkova A.A., Filonova N.N. i dr. Effektivnost' dopolnitel'noi protivovospalitel'noi terapii erespalom pri khronicheskom obstruktivnom i neobstruktivnom bronkhite. *Terapevt. arkh.* 2004; 76 (8): 51–6. [in Russian]
21. Безлепко А.В. Опыт длительного применения фенспирида при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Пульмонология*. 2002; 3: 77–82. / Bezlepko A.V. Opyt dlitel'nogo primeneniia fenspirida pri lechenii bol'nykh khronicheskim obstruktivnym bronkhитom. *Pul'monologiya*. 2002; 3: 77–82. [in Russian]
22. Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурьева М.Э. Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. *Пульмонология*. 2004; 1: 60–7. / Vizeľ A.A., Vizeľ I.Iu., Riumina E.S., Guryeva M.E. Otsenka kliniko-funktsional'nogo sostoianiia i kachestva zhizni bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh do i posle kompleksnoi medikamentoznoi terapii v ambulatornykh usloviakh. *Pul'monologiya*. 2004; 1: 60–7. [in Russian]
23. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. медицина*. 2005; 83 (7): 24–9. / Fedorova T.A., Ekkert N.V., Chernenkovskaia N.E. i dr. Vozmozhnosti protivovospalitel'noi terapii bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klin. meditsina*. 2005; 83 (7): 24–9. [in Russian]
24. Cuenant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. *Rhinology* 1988; Suppl. 4: 21–9.
25. Zawisza E. Efficacy and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. *Otolaryngol Pol* 2005; 59 (1): 141–5.
26. Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И. Повышение эффективности лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и бактериального риносинусита. *Consilium Medicum*. 2007; 10. / Ovchinnikov A.Iu., Ovcharenko S.I. Povyshenie effektivnosti lecheniia bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh i bakterial'nogo rinosinuita. *Consilium Medicum*. 2007; 10. [in Russian]
27. Рязанцев С.В. Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4). / Ryzantsev S.V. Ratsional'naia antimikrobnaiia khimioterapiia ostrykh zabolevanii verkhnikh dykhatel'nykh putei. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4). [in Russian]
28. Аниутин Р.Г., Студеный М.Е. Эреспал в комплексном лечении больных острым риносинуситом. *Вестн. оториноларингологии*. 2006; 2: 42–3. / Aniutin R.G., Studeniy M.E. Erespal v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym rinosinuitom. *Vestn. otorinolaringologii*. 2006; 2: 42–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Пантелеева Лола Реминджановна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: panteleeva.l@mail.ru

Сафонова Елена Валерьевна – врач-пульмонолог ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского. E-mail: elena_safon@mail.ru