

Противовоспалительные эффекты фенспирида: решающее значение в выборе терапии острых респираторных заболеваний

Н.Г.Бердникова^{1,2✉}, Н.А.Мальцева², Г.В.Демидова², О.Ю.Климова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный 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. 109004, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11

✉berdnad@mail.ru

Фенспирид является противовоспалительным препаратом с дополнительными плейотропными эффектами. В обзоре рассмотрены свойства фенспирида, а также результаты клинических исследований и рекомендации по лечению пациентов с острыми респираторными заболеваниями ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей. Применение фенспирида в сочетании с другими лекарственными средствами значительно улучшает клиническую картину и симптомы у пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: фенспирид, острые респираторные заболевания, нестероидные противовоспалительные вещества, клинические исследования.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Демидова Г.В., Климова О.Ю. Противовоспалительные эффекты фенспирида: решающее значение в выборе терапии острых респираторных заболеваний. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 95–100.

Original research

The anti-inflammatory effects of fenspiride are important component in the therapy of acute respiratory diseases

N.G.Berdnikova^{1,2✉}, N.A.Maltseva², G.V.Demidova², O.Yu.Klimova¹

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.Davidovskiy City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109004, Russian Federation, Moscow, ul. Yauzskaya, d. 11

✉berdnad@mail.ru

Abstract

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. Anti-inflammatory therapy with fenspiride and addition to another drugs significantly improved clinical signs and symptoms to patients with acute respiratory diseases.

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

For citation: Berdnikova N.G., Maltseva N.A., Demidova G.V., Klimova O.Yu. The anti-inflammatory effects of fenspiride are important component in the therapy of acute respiratory diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 95–100.

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, что послужило основанием продемонстрировать положительный противовоспалительный эффект фенспирида. Многокомпонентные свойства дают возможность широкого применения этого препарата в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), острых заболеваний ЛОР-органов у взрослых и детей и в ряде случаев позволяют уменьшить объем используемой сопутствующей терапии.

На сегодняшний день острые респираторные заболевания (ОРЗ) по-прежнему являются наиболее частой причиной обращаемости за медицинской помощью среди взрослых и детей, особенно в амбулаторной практике. Возбудителями ОРЗ являются не только вирусы, но и разные виды бактерий. Развивающееся при ОРЗ воспаление может иметь разнообразные проявления и поражать дыхательную систему на различных уровнях. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРЗ является острый бронхит, который может сопровождаться развитием бронхо-

обструктивного синдрома. Разные группы инфекционных возбудителей обладают избирательностью по отношению к различным этажам дыхательного тракта: риновирусы поражают клетки эпителия носовых ходов; при аденовирусной инфекции развиваются тонзиллит, фарингит, конъюнктивит; при парагриппозной инфекции возникает ларингит, а у детей может развиваться парагриппозный ложный круп. Респираторная синцитиальная инфекция и грипп очень часто поражают преимущественно нижние отделы дыхательных путей, что приводит к бронхиту и бронхопиту. Органы дыхания особенно уязвимы для вирусного повреждения в детском возрасте из-за узости дыхательных путей, секрции вязкой мокроты, меньшего объема гладких мышц бронхов, гиперплазии железистой ткани, несостоятельной местной иммунной защиты и незрелой сурфактантной системы. Среди взрослых пациентов значительным нарушениям проходимости нижних дыхательных путей при ОРЗ в наибольшей степени подвержены лица, страдающие бронхообструктивными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА); табл. 1.

Отмечено, что практически все респираторные вирусы способны стимулировать α -адренорецепторы, что влечет за собой увеличение продукции вязкой слизи, и активиро-

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	Респираторный синцитиальный вирус (РСВ)
Начало	Острое	Острое с внезапным ухудшением состояния	Подострое	Подострое	Подострое
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая – до 38–40°C	Субфебрильная	Высокая, длительная	Умеренная, с постепенным развитием
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чиханье, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже – заложенность носа, ринорея	С 1-го дня сухой кашель, грубый, осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфаденит	Нет	Редко	Нет	Часто генерализованный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические осложнения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение БА и ХОБЛ, синдром Рейне	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония, обострение БА и ХОБЛ

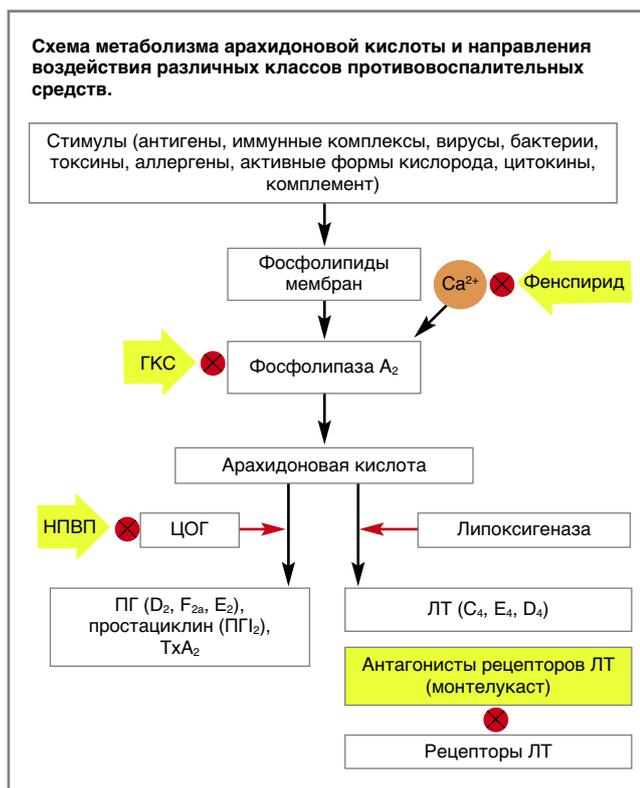
Эйкозаноид	Основное место синтеза	Основное биологическое действие
ПГЕ ₂	Большинство тканей, особенно почки	Расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет сосуды, инициирует родовую активность, подавляет миграцию лимфоцитов, пролиферацию Т-клеток
ПГF _{2a}	Большинство тканей	Сокращает гладкую мускулатуру, суживает сосуды, бронхи, стимулирует сокращения матки
ПГD ₃	Клетки гладкой мускулатуры	Вызывает расширение сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов
ПГI ₂	Сердце, клетки эндотелия сосудов	Уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды. В клетках-мишенях увеличивает образование цАМФ
ТxA ₂	Тромбоциты	Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, в клетках уменьшает образование цАМФ
ТxA ₃	Тромбоциты	Обладает функциями, одинаковыми с ТxA ₂ , но значительно менее эффективен
ЛТВ ₄	Клетки белой крови, клетки эпителия	Стимулирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, освобождение лизосомальных ферментов лейкоцитов. Увеличивает проницаемость сосудов
ЛТС ₄ ЛТD ₄ ЛТЕ ₄	Клетки белой крови, альвеолярные макрофаги	Стимулируют расширение сосудов, увеличивают их проницаемость. Вызывают сокращение бронхов. Основные компоненты «медленно реагирующей субстанции» анафилаксии
LxA ₄	Лейкоциты	Активирует хемотаксис и стимулирует образование супероксид-аниона в лейкоцитах

вать H₁-рецепторы, отвечающие за развитие отека слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости. Также уменьшение количества β₂-адренорецепторов может провоцировать бронхоконстрикцию, что в условиях повышенной продукции вязкого секрета еще больше будет усугублять обтурацию бронхов. Подобная ситуация особенно характерна при вирусной инфекции у детей и пациентов с БА любого возраста.

Независимо от характера повреждающего агента (вирусы, бактерии, поллютанты) сценарий, по которому развивается неспецифическая воспалительная реакция на слизистой, одинаков: отек, гиперсекреция вязкой слизи, нарушение дренажной функции, боль, бронхоспазм, кашель. Все стадии воспаления: альтерация, экссудация, пролиферация – протекают под контролем гуморальных и клеточ-

ных медиаторов воспаления. Уже в первые минуты альтерации происходит увеличение концентрации гистамина, что обеспечивает местную вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис эозинофилов, синтез простагландинов (ПГ). Мигрируя в очаг воспаления, лейкоциты проникают в ткани сквозь стенки капилляров, осуществляют фагоцитоз и выработку медиаторов воспаления – эйкозаноидов: ПГ, тромбоксанов (Тх) и лейкотриенов (ЛТ) – основных провоспалительных белков. ПГF₂, ПГD₂, ПГЕ₂, ТxA₂, ЛТ инициируют сосудистую фазу воспаления, способны провоцировать бронхоконстрикцию, а ЛТ являются еще и хемоаттрактантом для эозинофилов и нейтрофилов.

При наличии воспалительного процесса клетки воспаления и медиаторы, секретлируемые ими, взаимодействуют



друг с другом по принципу обратной связи и зачастую синтезируются одними и теми же клетками. Главным источником цитокинов являются стимулированные моноциты, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Важная роль в воспалении принадлежит интерлейкинам (ИЛ)-1, 6 и фактору некроза опухоли α (ФНО- α), которые приводят к усилению цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена. При этом сами цитокины могут оказывать негативное воздействие, связанное с деструкцией тканей в очаге воспаления. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, 3, 8 и ФНО- α являются факторами, стимулирующими высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками, тем самым увеличивая экссудацию. В свою очередь ИЛ-1 и ФНО- α способны увеличивать синтез ПГЕ₂ путем активирования фосфолипазы A₂ и/или влияя на циклооксигеназу (ЦОГ). 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 (табл. 2).

Метаболизм арахидоновой кислоты и лекарственные препараты – ингибиторы синтеза эйкозаноидов

На сегодняшний день достаточно подробно изучены роль и значение метаболизма арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота – полиненасыщенная жирная кислота, входит в состав мембранных фосфолипидов тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Токсины, аллергены, брадикинин, активные формы кислорода и продукты иммунных реакций способны изменить геометрическую ориентацию фосфолипидов и активировать фосфолипазу A₂, что приведет к освобождению арахидоновой кислоты. После отделения арахидоновой кислоты от фосфолипида она выходит в цитозоль и в различных типах клеток превращается в разные эйкозаноиды.

В клетках имеется два основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к

синтезу ПГ, простаглицлинов и Тх, и липоксигеназный, заканчивающийся образованием ЛТ или других эйкозаноидов (см. рисунок). Также имеются две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые опосредуют соответственно физиологические и воспалительные процессы. ЦОГ-1 присутствует в тромбоцитах, эндотелиальных клетках, слизистой желудка, почках и т.д. ЦОГ-2 синтезируется только при воспалении, главным образом в макрофагах, но также в легких, сердце, сосудах и селезенке при стимуляции клеток бактериальными и вирусными эндотоксинами или цитокинами в ходе аллергических реакций. В результате происходит массивное неконтролируемое образование ПГD₂, ПГЕ₂, ПГF_{2a}, ТхA₂, ППГ₂, реализующих свое действие с помощью рецепторов на мембранах клеток различных тканей. В клетках после связывания рецепторами ПГ изменяется содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата, что сопровождается определенными реакциями. Второй путь превращения арахидоновой кислоты – липоксигеназный путь – отличается тем, что дает начало синтезу еще одного класса биологически активных веществ – ЛТ, основные биологические эффекты которых связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями и анафилаксией. В частности, ЛТ способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, пищеварительного тракта и оказывают сосудосуживающее действие.

Метаболизм арахидоновой кислоты

В физиологических условиях существуют системы, ингибирующие синтез эйкозаноидов. Ингибирующее действие на активность фосфолипазы A₂ оказывает липокортин, регулирующийся уровнем циркулирующих в крови эндогенных кортикостероидов. Механизм возвращения функционирования системы к физиологическому уровню, по-видимому, связан с аутокатализом и аутоингибированием ферментов, для воспроизводства которых требуется определенное время.

Механизм действия и свойства фенспирида гидрохлорида

На разные звенья каскада арахидоновой кислоты действуют несколько групп препаратов: глюкокортикостероиды (ГКС) угнетают фосфолипазу A₂, стимулируя синтез специального белка-ингибитора – липокортина; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют циклооксигеназный путь образования эйкозаноидов, простаглицлина и Тх; фенспирид уменьшает поступление в макрофаги ионов кальция, что опосредованно приводит к снижению активности фосфолипазы A₂. Препаратов, оказывающих ингибирующие воздействия на липоксигеназный путь, в России не зарегистрировано, однако есть конкурентный селективный антагонист лейкотриеновых рецепторов 1-го типа (монтелукаст), который ингибирует эффекты ЛТC₄, D₄, E₄ (см. рисунок).

У фенспирида существуют дополнительные механизмы действия. Препарат является антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов, что обуславливает противоотечное действие. А ингибирующее действие в отношении α_1 -адренорецепторов приводит к уменьшению продукции слизи. Однако именно с этим механизмом связаны наиболее часто встречающиеся нежелательные явления, такие как тахикардия и снижение артериального давления. Представленные механизмы действия нашли свое подтверждение в экспериментальных работах. Так, было показано, что фенспирид в концентрации 10⁵–10⁷ М подавлял увеличение Ca²⁺, вызванное H₁-гистаминовыми рецепторами, ослаблял обе фазы высвобождения арахидоновой кислоты, вызванные гистамином, что объясняется его противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием [3]. Из всего пула воспалительных цитокинов максимальное ингибирующее

действие фенспирида демонстрировал в отношении ФНО- α , также отмечалось снижение миграции клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса. Доказательством этого служат исследования, *in vitro* демонстрирующие 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 [4]. У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхоконстрикцию, вызванную субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и капсаицином. Результаты исследования подтвердили противовоспалительное и бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением гиперреактивности бронхов [5]. Для фенспирида *in vitro* считаются подтвержденными такие свойства, как антибронхоконстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность за счет снижения активности фосфолипазы А₂ и выброса провоспалительных ЛТ [6].

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида является достаточно разнообразным и связан с его способностью воздействовать на метаболизм арахидоновой кислоты, блокадой Н₁-гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов, уменьшением образования ФНО- α и других медиаторов воспаления, подавлением миграции воспалительных клеток. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции вязкой слизи, гиперреактивности и обструкции бронхов.

Фенспирид не обладает болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим действием. Противовоспалительная активность фенспирида незначительна, если сравнивать ее с ГКС и НПВП, однако ее оказывается вполне достаточно для уменьшения воспаления при острых респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов. Несмотря на способность фенспирида блокировать гистаминовые Н₁-рецепторы, его нельзя отнести к группе антигистаминных препаратов. Противовоспалительные эффекты неаопической природы не характерны для классических противоаллергических препаратов (антагонистов гистаминовых Н₁-рецепторов). Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволили использовать фенспирид у детей начиная уже с 2 лет. 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. Согласно инструкции, показаниями для использования фенспирида являются:

- ринофарингит и ларингит;
- трахеобронхит;
- бронхит;
- БА (в составе комплексной терапии);
- респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе;
- инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками;
- синусит и отит разной этиологии.

Все исследователи единодушно в своих заключениях о том, что фенспирид благодаря своим свойствам уменьшает симптомы при воспалительных заболеваниях ЛОР-ор-

ганов и трахеобронхиального дерева. Темпы регрессирования симптомов, таких как кашель, боль в горле, чихание и заложенность носа, на фоне приема фенспирида являются показателем клинической эффективности. 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. 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, иммунотропные, антигистаминные, противовирусные, антибиотики, деконгестанты, муколитики, средства от кашля, витамины и др. 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, получающей «традиционное» лечение, объем проводимой терапии был гораздо больше: 70,5% пациентов использовали 3 препарата, 16% – 2 препарата, 41,3% – антибактериальную терапию (табл. 3). В группе фенспирида пациентам не требовалось дополнительного использования антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных, 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 $8,58 \pm 0,25$, в то время как в контрольной группе – $9,96 \pm 0,18$ ($p < 0,001$).

Разрешение симптомов в более короткие сроки позволяет уменьшить длительность заболевания и уменьшить риск хронизации процесса. Также представленные в табл. 3 сообщения об успешном использовании фенспирида при хроническом гайморите и хроническом отите являются хорошей иллюстрацией эффективного длительного использования этого препарата. Обращает на себя внимание, что длительность приема фенспирида может значительно варьировать: от нескольких дней до нескольких месяцев в зависимости от выраженности симптомов и наличия хронизации воспалительного процесса. 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.

Что касается развития нежелательных реакций при приеме фенспирида, то в целом как пациенты, так и врачи сообщают о хорошей переносимости препарата. Из нежелательных реакций отмечаются желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сухость во рту, тахикардия, сонливость, тошнота, боли в мышцах, головокружение и головная боль, которые обычно имеют легкий или умеренный характер.

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,

Таблица 3. Исследования эффективности и безопасности 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 (ЭРА) [7]	n=1183, взрослые (18–60 лет) с ОРВИ; фенспирид 240 мг/сут 7–10 дней	Фенспирид против «традиционных» средств (антисептики, отхаркивающие, антигистаминные, парацетамол)	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 (ЭЛЬФ) [8, 9]	n=5541, дети от 3 мес до 14 лет с ОРВИ: ринит, ринофарингит, ларингит, трахеит, бронхит; длительность 7–10 дней	Фенспирид сироп 4 мг/кг в сутки против «традиционного» лечения (муколитики, антисептики, антигистаминные препараты)	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 разрешение у 71,3% пациентов в группе фенспирида и у 53,8% в группе контроля; количество используемых лекарственных средств: 84,4% пациентов в группе фенспирида получали 1–2 препарата, в группе контроля 66% – 3–4 препарата
Открытое сравнительное [10]	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 дня, в группе контроля – 18,5 дня ($p<0,001$)
Открытое сравнительное [11]	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 [12]	n=16, с кашлевым синдромом на фоне ОРВИ; n=14 – ранний послеоперационный период (тонзиллэктомия, лазерные операции); средний возраст 30 лет	Фенспирид 240 мг/сут + парацетамол и группа сравнения: термопсис + парацетамол	Оценка симптомов: кашель (ОРВИ); послеоперационная боль в горле	При приеме фенспирида разрешение симптомов и болей в горле в послеоперационном периоде произошло в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе
Многоцентровое (ЭСКУЛАП) [13]	n=679 с 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 (POSITIF) [14]	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 установлена. Дети: 29, 52 и 19% соответственно. Симптомы уменьшились со 2-го по 4-й день ($p<0,01$). К 7-му дню терапии 57% взрослых выздоровели, 39% – не полностью, дети – 54 и 41% соответственно
Наблюдательное [15]	n=597, возраст 39±18 лет, острый бронхит средней (72% пациентов) и легкой степени (27% пациентов)	Все пациенты получали фенспирид 240 мг/сут на день 2,3±1,3 от начала острого бронхита	Оценка симптомов острого бронхита и нежелательные явления через 7 и 14 дней	Исчезновение симптомов после 7 дней лечения у 24%, через 14 дней – 87% больных. У 6% пациентов после 7 дней и 1% после 14 дней терапии не было улучшения. 28 нежелательных явлений у 26 (4,3%) пациентов: головокружение – у 7, тошнота – 6, сонливость – 5, тахикардия – 4, усталость – 2, боли в животе – 2, другие симптомы – 2 пациентов. У 8 больных лечение было прекращено через 7 дней из-за побочных реакций
Наблюдательное [14]	n=845, взрослые с хроническим средним отитом (не менее 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 лечения до 3 мес	Симптомы: боль в ухе, потеря слуха, количество и характер секрета из уха (при наличии перфорации барабанной перепонки); отоскопия	Через 6 нед в среднем у 65% – уменьшение боли в ухе; уменьшение количества и характера секрета из уха (при перфорации). Через 3 мес все симптомы уменьшились по сравнению с началом заболевания ($p<0,01$); улучшение отоскопической картины. У 35 пациентов из 443 – закрытие перфорации
Двойное слепое плацебо-контролируемое [14]	n=42, взрослые с хроническим воспалением околоносовых пазух (не менее 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% пациентов и у 20% – на плацебо

Примечание. ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких.

муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных и антибактериальных) в терапии ОРЗ;

- хороший фармакокинетический профиль, возможность комбинации с другими препаратами, безопасность и незначительное количество побочных эффектов позволяют использовать фенспирид у пациентов всех возрастов: начиная с 2 лет до преклонного возраста.

Оригинальный и генерический фенспирид

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные. Сегодня воспроизведенные препараты 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 исследования. Тем не менее существуют жесткие правила регистрации во всем мире, 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 надлежащей производственной практики на все звенья производства.

Литература/References

1. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. РМЖ. 2012; 6: 278. / Kliachkina I.L. Lechenie kashlia pri ORVI i grippe. RMZh. 2012; 6: 278. [in Russian]
2. Биохимия. Учебник для вузов. Под ред. Е.С.Северина. 2003; с. 779. http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part63-417.html / Biokhimiia. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. E.S.Severina. 2003; s. 779. http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part63-417.html [in Russian]
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Preimportance of fenspiride. Press Med 2002; 1: HS11–5.
7. Козлов В.С., Шилленкова 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]
8. Белевский А.С. Возможности противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях. Лечебное дело. 2005; 1: 50–4. / Belevskij A.S. Vozmozhnosti protivovospalitel'noj terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infekcijah. Lechebnoe delo. 2005; 1: 50–4. [in Russian]
9. Геппе Н.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «Эльф»). Вopr. соврем. педиатрии. 2005; 2: 53–8. / Geppe N.A. Primenenie Erespala (fenspirida) pri ostrykh respiratornykh zabolovaniiah u detei: effektivnost' i bezopasnost' (rezul'taty issledovaniia po programme "Elf". Vopr. sovrem. pediatrii. 2005; 2: 53–8. [in Russian]
10. Петрова С.И. Кашель в детском возрасте. Вopr. соврем. педиатрии. 2009; 8: 16–23. / Petrova S.I. Kachel' v detskom vozraste. Vopr. sovrem. pediatrii. 2009; 8: 16–23. [in Russian]
11. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001; 8. / Belevskij A.S. Vozmozhnosti optimizacii terapii ostrykh bronhitov na fone ORVI. Lechashhij vrach. 2001; 8. [in Russian]
12. Овчинников А.Ю., Деточка Я.В. Кашель. Эффективно и современно: новое решение старой проблемы. Оториноларингология. Клиническое исследование. / Ovchinnikov A.Iu., Detochka Ia.V. Kachel'. Effektivno i sovremenno: novoe reshenie staroi problemy. Otorinolaringologiiia. Klin. issledovaniia. [in Russian]
13. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? Consilium Medicum. 2004; 6 (10): 10–4. / Dvoretckij L.I. Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolovaniiami: est' li al'ternativa polipragmazii? Consilium Medicum. 2004; 6 (10): 10–4. [in Russian]
14. Лечение заболеваний дыхательных путей. Медицинское издание Сервье. / Lechenie zabolovaniy dykhatel'nykh putei. Meditsinskoe izdanie Serv'e. [in Russian]
15. Płusa T, Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. Pol Merkur Lekarski 2005; 19 (109): 32–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», врач – клин. фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского». E-mail: berdnad@mail.ru

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

Демидова Галина Викторовна – врач-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского»

Климова Оксана Юрьевна – ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»