

А.А.Визель, И.Ю.Визель, И.Ю.Пронина

Противовоспалительный препарат фенспирид

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра фтизиопульмонологии, консультативно-диагностический центр, г. Казань

A.A. Visel, I. Yu. Visel, I. Yu. Pronina

Antiinflammatory drug fenspirid

Острые и хронические заболевания респираторного тракта являются в настоящее время актуальной проблемой, поскольку занимают 1-е место среди болезней, приводящих к временной утрате трудоспособности. В международном документе "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, GOLD" [1] говорится о необходимости поиска эффективного подавления воспаления помимо применения глюкокортикостероидов (ГКС). Системные ГКС при длительном применении приводят к большому количеству нежелательных реакций, а нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта. В связи с этим создание и изучение лекарственных средств (ЛС) для лечения воспалительного процесса в дыхательных путях является насущной проблемой современности, решение которой может улучшить исходы многих заболеваний органов дыхания. Данный аналитический обзор посвящен фенспириду, изучение которого в пульмонологии ведется более 30 лет.

Фенспирид (Эреспал) — 8-(2-фенилэтил)-1-окса-3,8-диазаспиро[4, 5]-декан-2-ОН — согласно последней перерегистрации в Российском государственном реестре ЛС от 28.08.2005 г. является противовоспалительным средством, оказывающим антиэкссудативное действие, препятствующим развитию бронхоспазма. Проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии: серотонином, гистамином (на уровне H1-гистаминовых рецепторов), брадикинином. Обладает папавериноподобным спазмолитическим эффектом. При назначении в больших дозах снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов). Показаниями к применению являются бронхиальная астма (БА; поддерживающая терапия), бронхоспазм, хронический бронхит с дыхательной недостаточностью, фарингит, отит, синусит, коклюш (для сиропа) и аллергический ринит. Разработчики препарата в листке-вкладыше подчеркивают, что лечение фенспиридом не заменяет антибактериальную терапию и не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибактериальных ЛС при наличии показаний к их применению.

Экспериментальные исследования

Поиск первых работ по любому оригинальному препарату достаточно трудоемок. Благодаря работе А.С.Соколова [2] стало известно, что в публикации 1969 г. противовоспалительное действие фенспирида было впервые доказано на модели отека лапки крысы [3]. Механизм действия препарата расценивали, как противоаллергический и кортикосекреторный [4, 5]. Эта активность была подтверждена на модели плеврита у мышей [6, 7]. Противовоспалительный эффект зависел от дозы и приводил к уменьшению объема плеврального экссудата на 50–70 %. В эксперименте после воздействия SO₂ фенспирид снижал гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин в дыхательных путях, уменьшал объем секреции и содержание в секрете гексозы и фруктозы [8]. Фенспирид в различных моделях на животных предотвращал сокращение гладкой мускулатуры, вызванное ацетилхолином, серотонином, субстанцией Р, нейрокинами, лейкотриеном D₄ [9–12].

Используя модель эндотоксемии, полученную путем в/в введения бактериального липополисахарида морским свинкам, во Франции исследовали влияние фенспирида как противовоспалительного препарата, рекомендованного при лечении инфекций верхних дыхательных путей. Фенспирид назначали внутрь в дозе 60 мг/кг. Препарат снижал ранее индуцированное липополисахаридами повышение фактора некроза опухоли в сыворотке и ЖБАЛ. Индуцированная липополисахаридами стимуляция альвеолярных макрофагов, описанная как увеличенный выброс метаболитов арахидоновой кислоты, по сравнению с контрольной группой была также ниже в группе фенспирида (тромбоксан В₂ и лейкотриен С₄). Фенспирид снижал повышенные сывороточные уровни экстрацеллюлярной фосфолипазы А₂, интенсивность инвазии альвеол нейтрофилами и летальность во время опыта с липополисахаридами. Протективный эффект фенспирида может определяться как подавление образования фактора некроза опухоли, главного медиатора-эффектора липополисахаридов [13]. В 1995 г. в эксперименте на морских свинках бронхоконстрикцию индуцировали субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и

капсаицином. Аэрозоль фенспирида (1 мг/мл) уменьшал на 58 % вызванную капсаицином бронхоконстрикцию, а в/в введение фенспирида (1 мг/кг) уменьшало бронхоконстрикцию, вызванную лимонной кислотой, на 45 %. В этих моделях фенсприд уменьшал или предупреждал кашель. Эффекты субстанции Р и нейрокинина А не были чувствительны к действию фенспирида. Результаты исследования, подтвердившие противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, свидетельствовали о перспективности изучения фенспирида в клинике состояний, связанных с гиперреактивностью бронхов [14].

В эксперименте на макрофагах крысы было показано, что фенспирин 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 С. Это антагонистическое влияние на рН-сигналы может быть одним из объяснений противовоспалительного действия фенспирида и требует исследований в этом направлении [15]. В эксперименте на крысах было показано, что местное применение фенспирида в течение 12 дней после миринготомии подавляло развитие склеротических изменений [16].

Французские ученые использовали клетки легочного эпителия человека линии WI26VA4 для оценки способности фенспирида взаимодействовать с вызванным гистамином увеличением внутриклеточного кальция и эйкозаноидами. Фенспирин в концентрации 10^{-7} – 10^{-5} М подавлял увеличение Ca^{2+} , опосредованное H_1 -гистаминовыми рецепторами. Кроме того, гистамин вызывал двухфазное повышение выброса арахидоновой кислоты. Происходило начальное повышение (0–30 с) быстрого и преходящего выброса арахидоновой кислоты, ответственной за гистамин-индуцированный подъем внутриклеточного Ca^{2+} . Во 2-ю фазу высвобождения (15–60 мин) длительное высвобождение арахидоновой кислоты связано с образованием метаболитов циклооксигеназы и липооксигеназы. Фенспирин (10^{-5} М) ослаблял обе фазы высвобождения арахидоновой кислоты, вызванные гистамином. Эти результаты указывали на то, что противовоспалительные и антибронхоконстрикторные свойства фенспирида могут быть связаны с подавлением этих эффектов гистамина [17]. В исследовании, проведенном в Испании, было показано, что фенспирин угнетает гидролитическую активность ц-АМФ и ц-ГМФ в тканях бронхов. Это может служить объяснением действию фенспирида при заболеваниях легких [18].

Британские исследователи в эксперименте на трахее животных доказали, что фенспирин снижает гиперсекрецию, вызванную электростимуляцией, а механизм действия препарата связали с антиму斯卡риновым действием. Эффект фенспирида на неврално опосредованную секрецию слизи был изучен *in vitro* при электрической стимуляции трахеи хорька

с использованием (35)SO(4) как маркера слизи. Холинергический секреторный ответ был выделен посредством применения антагонистов адрено- и тахикининовых рецепторов. Фенспирин имел тенденцию к подавлению холинергической секреции, пропорциональную концентрации, хотя только концентрация 1 ммоль вызывала достоверное подавление на 87 %. Угнетение фенспиридом тахикининергической секреции не было зависимым от концентрации, не было следствием утраты жизнеспособности тканей, что было доказано восстановлением секреторного ответа после отмывания. Фенспирин также подавлял секрецию, вызванную ацетилхолином, но не угнетал секрецию, индуцированную субстанцией Р. Антагонисты гистаминовых рецепторов увеличивали базальную секрецию на 164 %, тогда как фенспирин не нарушал базальной секреции. Авторы сделали вывод о том, что *in vitro* в исследовании на трахее хорька фенспирин подавлял неврално-опосредованную секрецию слизи, а наиболее вероятным объяснением был антиму斯卡риновый эффект, хотя не обязательно этот механизм был единственным [19].

Проведенные экспериментальные работы показали, что препарат перспективен в лечении ЛОР-органов и респираторного тракта, может быть эффективным с самого начала воспалительного процесса для предупреждения прогрессирования. Фенспирин ограничивает продукцию свободных радикалов, влияет на каскад арахидоновой кислоты, имеет некоторую антигистаминную активность, основанную на блокаде H_1 -рецепторов, обладает α -адреноблокирующей активностью и ингибирует ц-АМФ [20]. Для фенспирида считаются документированными *in vitro* такие свойства, как антибронхоконстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность (снижение активности фосфолипазы A_2 и выброса провоспалительных лейкотриенов) [21].

Фармакокинетика

В Великобритании было проведено изучение фармакокинетики оральной формы фенспирида, его биотрансформации и экскреции на лошадях разных пород. Было отмечено, что фенспирин в неизменном виде обнаруживали в плазме и моче в течение 24 часов после его приема. Максимальная концентрация препарата в моче была отмечена через 3–5 часов после применения, а его метаболиты находили в моче в течение 72 часов. Примечательно, что экскреция метаболитов была различной у лошадей разных пород [22]. В г. Пампелоне (Испания) на 12 добровольцах была изучена абсолютная биодоступность фенспирида. Препарат вводили внутривенно и внутрь в разовой дозе 80 мг. Пик концентрации достигался через 6 часов после приема таблетки, поскольку высвобождение фенспирида из таблетки было медленным. Период полувыведения препарата из плазмы составил 14–16 часов независимо от пути введения [23].

В Государственном реестре ЛС отмечено, что фенспирид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). *Сmax* достигается через 6 часов после приема, а через 12 часов снижается в 3 раза. Выводится он преимущественно почками (90 %) и через кишечник — 10 %. Период полувыведения составляет 12 часов.

Клиническое применение фенспирида достаточно широко распространено, и накоплен большой опыт лечения воспалительных заболеваний органов дыхания разной локализации.

Острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей

Среди наиболее ранних работ нам встретилась публикация французских исследователей, которые 30 лет тому назад описали антиэкссудативное действие фенспирида при тонзилэктомии [24]. Польские исследователи оценили клиническую эффективность и переносимость препарата у 392 взрослых пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей. У большинства больных проявления были среднетяжелыми, преобладали кашель и заложенность носа. Все выявленные изменения в состоянии дыхательных путей уменьшались после лечения фенспиридом в семидневном исследовании. 168 обследованных больных получали одновременно системные и 60 — локальные антибиотики. Авторы отметили также снижение частоты бронхоспастического синдрома [25].

В 10 регионах России в зимний период 2003 г. было проведено мультицентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности фенспирида при лечении ОРЗ у взрослых. В основной группе выздоровели 94,4 % больных, в группе контроля — 77,8 %. Среди больных с тонзиллитом боль в горле, повышение температуры тела, гиперемия и отек небных миндалин к 10-му дню терапии полностью исчезли у 100 % больных, а 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. Проведенный анализ показал достоверно лучшие результаты от применения фенспирида в терапии ОРЗ по сравнению с традиционными методами лечения. Авторы заключили, что фенспирид — уникальное ЛС, оказывающее мощный противовоспалительный эффект, не являющееся при этом гормональным препаратом. Серьезных нежелательных явлений было отмечено всего 2 (0,17 %). Раннее назначение этого препарата, тропного к эпителию дыхательных путей, обеспечивало рациональный контроль над симптомами воспаления, способствовало быстрому уменьшению клинических

проявлений респираторной инфекции, уменьшало вероятность развития осложнений [26].

Показательны результаты широкомасштабного многоцентрового педиатрического исследования, проведенного в 9 регионах России, в котором приняли участие 2 582 пациента с острыми инфекционно-воспалительными респираторными заболеваниями. Возраст больных был от первых недель жизни до 16 лет. Острая инфекция верхних отделов респираторного тракта была установлена у 79 % детей, острый бронхит — у 20,5 %, в том числе с бронхиальной обструкцией в 25 % случаев, бронхолит — у 0,5 % пациентов. Легкая степень тяжести ОРЗ была у 1/3 пациентов, тяжелое течение — у 2 %, у остальных детей имела место средняя степень тяжести ОРЗ. Фенспирид был включен в терапию у подавляющего большинства детей на 1-е–3-и сутки от начала болезни. Используемая доза препарата была стандартной. Монотерапию фенспиридом получали 33 % больных, фенспирид в сочетании с фюзафюнжином (местный препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием Биопарокс) — 47 %, фенспирид в сочетании с системными антибиотиками — 20 % наблюдаемых детей. Эффективность фенспирида как "отличная" была отмечена у 42 %, как "хорошая" — у 46 % детей. Авторы сделали вывод о том, что "фенспирид является высокоэффективным и безопасным препаратом, способным существенно облегчить течение ОРЗ у детей. Использование монотерапии фенспиридом показало его высокую эффективность при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта, особенно при назначении его в первые дни заболевания. Фенспирид может быть назначен и как дополнительный противовоспалительный препарат наряду с антибиотиками местного и системного действия" [27].

В Польше было проведено открытое контролируемое изучение фенспирида при остром бронхите: у 597 пациентов (51 % женщин, 49 % мужчин) в возрасте 39 ± 18 лет. Фенспирид назначали в дозе 240 мг в день (80 мг 3 раза) в течение 14 дней. Общая оценка эффективности фенспирида у пациентов с острым бронхитом показала полное исчезновение симптомов через 7 дней терапии в 24 % и после 14 дней в 87 %. В 6 % случаев через 7 дней и в 1 % через 14 дней лечения фенспиридом не было достигнуто улучшение. Авторы рекомендовали включить фенспирид в схему лечения острого бронхита [28].

Л.И.Дворецкий и соавт. [29] представили недавно результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования "Эскулап", в которое были включены 730 больных острыми респираторными заболеваниями. Эффективность Эреспала была оценена врачами как отличная и хорошая в 91 % случаев, в контрольной группе такой результат составлял 58,7 %. Среди получавших Эреспал количество дней нетрудоспособности было на 14 % меньше, чем в группе контроля. Возможность монотерапии Эрес-

палом (44,6 % случаев) наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность пациентов, уменьшала риск развития последствий полипрагмазии и стоимость лечения больных ОРВИ. Фармакоэкономический анализ показал, что терапия ОРВИ с использованием Эреспала в 2 раза дешевле по сравнению с группой контроля, в которой Эреспал не назначали.

Синусит

Эффективность фенспирида при хроническом синусите была продемонстрирована достаточно давно в двойном слепом контролируемом исследовании в сравнении с плацебо [30]. Во время рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Польше, была доказана эффективность трехмесячного лечения пациентов с хроническим синуситом. Главный критерий эффективности был определен с помощью компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух по шкале Лунда. Эти изменения среди получавших фенспирид были достоверными и отличались от контрольной группы. Клинические симптомы хронического синусита — чихание, 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. [31]. При катаральной форме синусита отечественные авторы рекомендуют Эреспал в качестве системной противовоспалительной терапии [32]. Недавно были опубликованы результаты исследования, также свидетельствовавшие о целесообразности включения фенспирида в комплексное лечение больных острым риносинуситом [33].

Отит

Эффективность фенспирида при хроническом отите у взрослых была доказана в мультицентровом исследовании, проведенном во Франции с участием 696 пациентов [34]. В открытом сравнительном исследовании с помощью динамической тональной аудиометрии, тимпанометрии, а также данных субъективной оценки отечественные авторы выявили высокую эффективность лечения фенспиридом по 80 мг 3 раза в день в течение 10 дней у 82 больных экссудативным средним отитом (ЭСО) [35].

Проведено сравнительное рандомизированное исследование эффективности комбинированной терапии 40 детей с ЭСО (средний возраст — 8,2 года) амоксициллином в сочетании с фенспиридом. У детей, получавших дополнительную терапию фенспиридом, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,01$) более быстрое исчезновение клинических симптомов. Наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,01$) уменьшение таких признаков, как боль в ухе, беспокойство, подъем температуры, плач. Возвращение слуха и нормализация состояния сред-

него уха отмечались раньше ($p < 0,01$). Нежелательных явлений в ходе лечения не было [36]. Отечественные специалисты оториноларингологической практики характеризуют Эреспал как средство, обладающее сильным противовоспалительным действием, которое обусловлено блокадой H_1 -рецепторов и антагонизмом к медиаторам воспаления, снижением выработки провоспалительных веществ (цитокинов, $TNF\alpha$, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов). Механизм действия фенспирида направлен непосредственно на метаболизм арахидоновой кислоты, что позволяет одновременно блокировать образование простагландинов и лейкотриенов в отличие от НПВС, влияющих только на циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и не препятствующих образованию такого сильного воспалительного медиатора, как лейкотриены. Фенспирид не является стероидным противовоспалительным средством и не оказывает неблагоприятного побочного действия, как глюкокортикостероиды. Все это позволяет рекомендовать его для лечения острых отитов [37].

ХОБЛ

Более четверти века тому назад группа из 20 больных хроническими бронхопневмопатиями применяла в течение 15 дней фенспирид орально и внутримышечно. Проводили мониторинг состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови в исходном состоянии на 5-, 10- и 15-й дни. Было установлено прогрессирующее достоверное улучшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФV_1$), $ОО$. Это объясняли как противовоспалительными свойствами препарата, так и прямым антибронхоспастическим действием. Была подчеркнута прекрасная клиническая переносимость фенспирида при его оральном и внутримышечном применении [38]. Мы полагаем, что это была первая публикация, показавшая эффективность фенспирида при ХОБЛ. Спустя два года было проведено клиническое изучение фенспирида (инъекционная форма и таблетки 80 мг с замедленным высвобождением) у пациентов с хронической бронхолегочной патологией гиперсекреторного типа. Интересные результаты были обнаружены в 20 случаях из 37, но иногда эффект был отсроченным. Группа пациентов содержала значительное число пациентов с выраженной гиперсекрецией. Эффективность фенспирида была доказана (8 случаев из 11). Был сделан вывод о том, что при долговременном лечении фенспиридом, который хорошо переносится, может быть достигнут успех у пациентов с преобладающими признаками бронхиальной гиперэкссудации [39]. В том же году в открытом сравнительном исследовании, проведенном во Франции, было установлено, что при лечении в течение 20 дней хронического бронхита фенспирид был более эффективен в отношении прекращения кашля, уменьшения

одышки и физикальных признаков, чем протеолитические ферменты и бальзамы. Авторы уже тогда отмечали предупреждающее влияние на частоту обострений заболевания [40].

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что терапия Эреспалом больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводила к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [41]. В плацебо-контролируемом исследовании Эреспал показал высокую эффективность при терапии обострения ХОБЛ в сочетании с амоксициллином / клавуланатом. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено в 7 центрах. В него были включены больные обоюбого пола в возрасте до 80 лет. Все больные имели ХОБЛ и признаки бронхиальной инфекции, проявлявшиеся как минимум двумя из трех критериев по *Anthonisen*. В обеих группах применяли амоксициллин-клавуланат 500 / 125 мг 3 раза в день, а в основной — фенспирид 80 мг 3 раза в день, в контрольной — плацебо. На 11-й день откашливание разрешилось в 39 % и 32 % случаев, кашель — в 44 % и 16 %, аускультативные признаки вернулись к норме у 83 % и 47 % соответственно. Авторы заключили, что фенспирид обеспечивал более раннее клиническое улучшение [42]. В педиатрической клинике также был описан хороший клинический эффект Эреспала при включении его в комплексную терапию обструктивного бронхита у детей раннего возраста [43]. Обзор 62 источников литературы, проведенный в 2004 г. *С.И.Эрдес*, позволил сделать вывод об эффективности и безопасности применения фенспирида у детей, страдающих острым средним отитом, воспалением слуховой трубы, острыми и хроническими риносинуситами, хроническим бронхитом (ХБ) и БА [44].

В главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко (г. Москва) было проведено открытое исследование эффективности и безопасности применения Эреспала в течение 3–12 мес. у больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения. В период применения Эреспала ни в одном случае не было обострения ХОБЛ. При оценке состояния к 12-му месяцу наблюдения произошло достоверное улучшение как клинических, лабораторных, эндоскопических и функциональных показателей, так и показателей качества жизни (КЖ) на основании применения анкеты госпиталя Св. Георгия [45]. В том же году влияние фенспирида на течение обострения ХОБЛ было изучено на 30 больных. Препарат назначали 2 раза в день в течение 3 мес. К концу лечения кашель и отделение мокроты прекратились, одышка уменьшилась. Улучшились показатели ФВД, особенно у пациентов со смешанным типом нарушений с преобладанием рестрикции [46]. Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН отмечали выраженный клинический эффект фен-

спирида при ХОБЛ 1-й стадии, а также положительное влияние препарата на ОФВ₁ [47].

Интересны работы, посвященные комбинированной терапии. В открытом сравнительном исследовании терапии ипратропия бромидом и сочетанием этого холиноблокатора с фенспиридом участвовали 80 больных ХБ и ХОБЛ. Лечение в течение 6 мес. показало, что комбинированная терапия сопровождалась уменьшением выраженности одышки, положительной динамикой характера мокроты и ее отделения и тенденцией к достоверному снижению выраженности кашля. В обеих группах наблюдалось улучшение вентиляционной функции легких, однако больше выражено у больных, получавших комбинированную терапию. В этой группе у больных ХБ отмечено снижение цитоза, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте. У пациентов, получавших Эреспал, выявлено статистически значимое снижение уровня фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и мокроте, а также IL-8 в мокроте [48]. Оценка эффективности и безопасности применения фенспирида в клинике ХОБЛ была предметом изысканий сотрудников Казанского медицинского университета. Проведенное трехмесячное рандомизированное открытое сравнительное исследование показало, что современная комплексная терапия ХОБЛ позволяет реально управлять как клиническими симптомами и функциональными данными, так и КЖ этих пациентов. Использование фенспирида в лечении больных ХОБЛ потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало КЖ, оцененное по методике, рекомендованной ВОЗ — WHOQOL-100 [49]. Применение Эреспала в условиях нашей клиники в течение 6 и 12 мес. свидетельствовало о противовоспалительном эффекте препарата и его безопасности при длительной непрерывной терапии.

В 12 центрах Польши было проведено шестимесячное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности фенспирида при ХОБЛ. Показатели кашля, качества и количества мокроты значительно улучшились в группе, получавшей фенспирид. Значительные различия между группами наблюдалось и в количестве эпизодов обострений, их продолжительности. Количество отмеченных побочных эффектов не различалось между группами [50]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование сочетанной терапии тиотропия бромидом и фенспиридом было выполнено в г. Хабаровске. Оценивали клинические, функциональные параметры, а также объем эндогенных нелетучих веществ сухого остатка конденсата выдыхаемого воздуха. У больных ХОБЛ комбинированная терапия улучшала микродисперсионный транспорт секрета бронхов [51].

Группа исследователей во главе с *Е.И.Шмелевым* применяла Эреспал в течение 6 мес. в качестве сред-

ства противовоспалительной терапии. У больных ХОБЛ 1-й стадии отмечен существенный прирост ОФВ₁, подтвержденный увеличением толерантности физической нагрузки на 17,3 %, а при 2-й стадии была заметная тенденция к увеличению этих показателей. Авторы заключили, что фенспирид — средство, которое может замедлить прогрессирование ХОБЛ [52]. Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности стандартной терапии ХОБЛ (ипратропий 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 ОФВ₁ ($p = 0,012$), число и длительность обострений в были ниже. КЖ этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании Эреспала по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось. Полученные результаты подтвердили целесообразность систематического использования Эреспала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии [53, 54]. В комплексном исследовании фенспирида при ХОБЛ оценивали основные клинические симптомы в баллах, ФВД, данные бронхоскопии, лабораторные показатели воспаления, антиоксидантного статуса, КЖ, проводили цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты. При обострении ХОБЛ терапия Эреспалом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффект, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка, цитоза в ИМ, процентного содержания нейтрофилов ($p < 0,01$) и повышением в них уровня лизосомально-катионных белков ($p < 0,01$), увеличением содержания общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2 % больных по сравнению с 26,3 % в группе традиционной терапии). Длительное (в течение 3 мес.) лечение Эреспалом обеспечивало у больных ХОБЛ дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты [55].

Отечественные и зарубежные авторы все чаще включают фенспирид в рекомендации по лечению ХОБЛ. Так, *Л.И.Дворецкий* [56] отметил, что в последнее время арсенал медикаментозной терапии больных ХОБЛ пополнился препаратом фенспирид, который обладает противовоспалительными свойствами и оказывает бронхолитический эффект за счет различных механизмов (папавериноподобное действие, муколитический эффект, антагонизм к гистаминовым Н₁-рецепторам, снижение продукции ряда провоспалительных цитокинов). В Румынии применение фенспирида расценивают в качестве современной альтернативы в лечении ХОБЛ [57]. Препарат вошел в Протоколы (стандарты) лечения

больных ХОБЛ в Республике Татарстан (Приказ МЗ РТ № 1424 от 2004 г.). В недавней публикации фенспирид (по 1 таблетке 80 мг 2 раза в день) в лечении ХОБЛ рассмотрен как противовоспалительный, бронхолитический и муколитический препарат, обладающий антагонизмом к Н₁-гистаминным рецепторам, подавляющий действие провоспалительных факторов (цитокины, производные арахидоновой кислоты и др.) [58].

Бронхиальная астма

В открытом сравнительном исследовании больных с неатопической формой БА средней тяжести была показана целесообразность включения фенспирида в комплексную терапию этого заболевания у взрослых. Было отмечено более существенное снижение общей оксидантной активности, тиобарбитурат-реактивных продуктов при одновременном отсутствии значимых изменений активности антиоксидантных энзимов в обеих группах ($p < 0,05$). Использование Эреспала в фазе обострения БА характеризовалось угнетением оксидативного стресса, что, вероятно, связано с торможением продукции реактивных форм кислорода [59]. *С.И.Овчаренко и соавт.* [60] провели открытое несравнительное исследование Эреспала в комплексной терапии 55 больных БА в сочетании с аллергическим риносинуситом. Всем пациентам в составе комплексной терапии назначен Эреспал в дозе 160 мг в сутки при двукратном приеме внутрь. Пациенты начинали получать препарат на 1–5-й день пребывания в стационаре. Средняя продолжительность терапии в условиях стационара составила 16 дней (от 8 до 24 дней). Была показана высокая клиническая эффективность включения Эреспала в комплексное лечение как в отношении риносинусита (улучшение носового дыхания, снижение интенсивности ринореи, прекращение приступов чихания), так и БА (прирост ОФВ₁).

Опыт лечения Эреспалом детей с БА свидетельствует об исчезновении или уменьшении клинических симптомов бронхобструкции, в частности об урежении и ослаблении кашля, уменьшении количества хрипов в легких и исчезновении одышки. После достижения ремиссии Эреспал применяли в качестве базисной противовоспалительной терапии [61]. Анализ более 60 работ, посвященных применению фенспирида в педиатрии, также выявил достаточно аргументов в пользу применения его при БА у детей [44].

Пневмония

И.И.Сиротко и соавт. [62] показали, что при внебольничной пневмонии в группе больных, в комплексное лечение которых был включен фенспирид в суточной дозировке 160 мг, достигнут положительный эффект в виде восстановления рядности и регенерации респираторного эпителия (отсутствие эрозий и язв). Кроме этого, были отмечены отсутствие

воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева и значительное уменьшение интенсивности инфильтрации в ее подслизистой основе. Равномерное расширение кровеносных и лимфатических сосудов способствовало восстановлению нарушенных репаративных процессов.

Побочные реакции

В соответствии с Государственным реестром ЛС противопоказаниями к применению фенспирида являются гиперчувствительность к препарату, беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет — для таблеток). Среди отмеченных реакций выделяются: диспепсия, тошнота, рвота, сонливость, синусовая тахикардия. Симптомами передозировки могут быть возбуждение, синусовая тахикардия, тошнота, рвота. Лечение состоит в промывании желудка, ЭКГ-контроле, поддержании жизненно важных функций организма. В исследовании, проведенном в Польше, прекрасная переносимость фенспирида при ОРЗ была документирована у 59 % пациентов, хорошая — у 34 %. Выявленные побочные реакции классифицировали как легкие; 20 больных (5,1 %) перестали принимать фенспирид [25]. Изучение фенспирида при различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта свидетельствует о высокой степени его безопасности. Анализ литературы, сделанный в 2001 г. А.С.Соколовым [2], позволяет говорить о том, что побочные эффекты, встречающиеся при терапии фенспиридом (диспептические расстройства, кожный зуд, сухость во рту) выражены незначительно и встречаются не чаще, чем при назначении плацебо. Дети хорошо переносят проводимую терапию, частота нежелательных реакций при монотерапии составила 0,12 % (аллергическая сыпь, тошнота, диарея) [27]. 28 случаев побочных эффектов (4,7 %) были обнаружены у 26 больных острым бронхитом (4,3 %): головокружение — 7, тошнота — 6, сонливость — 5, сердцебиение — 4, усталость — 2, боль в животе — 2, другие симптомы — 2. Только у 8 пациентов (1,3 %) терапия была прекращена через 7 дней из-за побочных реакций [28]. В мультицентровом исследовании больных ОРВИ серьезных нежелательных явлений было отмечено всего 2, что составило 0,17 % [26]. В Польше описаны 2 случая интоксикации у молодых женщин: ортостатическая гипотония с АД менее 105–115/70 мм рт. ст. в положении лежа и 70–80/40 мм рт. ст. в положении сидя, тахикардия 100–110 уд./мин (в положении сидя). Основная симптоматика была, вероятно, обусловлена ингибированием α -адренорецепторов [63].

Заключение

Проведенный анализ литературы и результаты собственных исследований показали, что фенспирид (Эреспал) является эффективным и безопасным

противовоспалительным препаратом с оригинальным комплексным механизмом действия. Это позволяет рекомендовать его для широкого применения в амбулаторной практике при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта инфекционной и неинфекционной природы, а в условиях стационара — в составе комплексной терапии в качестве патогенетического средства.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
2. Соколов А.С. Фенспирид (эrespал) в лечении обструктивных болезней легких. Пульмонология 2001; 11 (1): 101–104.
3. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Pharmacological study of phenethyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)decanone-2 hydrochloride or fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch.* 1969; 19 (8): 1263–1271.
4. Duhault J., Le Douarec J.C., Mayeroff C. et al. Studies on the antiallergic and corticosecretory effects of 8-phenethyl-1-oxa-3,8-diaza-spiro(4,5)decan-2-one (fenspiride, JP 428). *Arzneimittel-Forsch.* 1972; 22 (11): 1947–1952.
5. Rognoni F., Marchini F., Piacenza G., Paracchini S. Effect of 8-N-phenethyl-1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro(4,5)decane hydrochloride (decaspiride) on histamine receptors. *Boll. Chim. Farm.* 1978; 117 (7): 397–401.
6. Evrard Y., Lhoste F., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme bronchopulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hop.* 1986; 62 (19): 1375–1381.
7. Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleurésie expérimentale chez le rat. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 87–95.
8. Broillet A., White R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacy of fenspiride in alleviating SO₂ induced chronic bronchitis in rats and allergic rhinitis in guinea pigs. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 75–83.
9. Marchini F., Piacenza G., Pesce E. Mechanism of action of 8-N-phenethyl-1-oxa-2-oxo-3,8-diaza-(4,5)-spirodecane hydrochloride, a bronchodilator agent, on the isolated trachea of the guinea pig. *Boll. Chim. Farm.* 1978; 117 (10): 615–619.
10. Advenier C. Fenspiride and relaxation of tracheobronchial musculature. Mechanism of action. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 67–74.
11. Lonchamp M., Evrard Y., Duhault J. Recent data on the pharmacology of fenspiride. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 59–66.
12. Girard V., Naline E., Crambes O. et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1015–1020.
13. De Castro C.M., Nahori M.A., Dumarey C.H. et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in the treatment of endotoxemia. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294 (2-3): 669–676.
14. Laude E.A., Bee D., Crambes O., Howard P. Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (10): 1699–1704.

15. *Feray J.C., Mohammadi K., Taouil K. et al.* Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (2): 293–297.
16. *Mattsson C., Hellstrom S.* Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (9–10): 425–429.
17. *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.
18. *Cortijo J., Naline E., Ortiz J.L. et al.* Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341 (1): 79–86.
19. *Khawaja A.M., Liu Y.C., Rogers D.F.* Effect of fenspiride, a non-steroidal antiinflammatory agent, on neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12 (6): 363–368.
20. *Jankowski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Med.* 2002; Spec. No 1: HS7–HS10.
21. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. *Presse Med.* 2002; Spec. No 1: HS11–HS15.
22. *Dumasia M.C., Houghton E., Hyde W. et al.* Detection of fenspiride and identification of in vivo metabolites in horse body fluids by capillary gas chromatography-mass spectrometry: administration, biotransformation and urinary excretion after a single oral dose. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 767 (1): 131–144.
23. *Montes B., Catalan M., Rocas A. et al.* Single dose pharmacokinetics of fenspiride hydrochloride: phase I clinical trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 169–172.
24. *Bonnefoy J.* New use of Pneumorel in otorhinolaryngology. Value of its antiexudative action during tonsillectomies. *J. Fr. Otorhinolaryngol. Audiophonol. Chir. Maxillofac.* 1976; 25 (3): 275–276.
25. *Plusa T., Nawacka D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 1998; 5 (30): 368–371.
26. *Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д.* Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum* 2003; 5 (10): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/566.shtml
27. *Самсыгина Г.А. и др.* Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 2: 81–85.
28. *Plusa T., Ochwat A.* Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32–36.
29. *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". *Consilium Medicum* 2006; 6 (10): <http://www.consilium-medicum.com>
30. *Suenant G.* Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 21–29.
31. *Zawisza E.* Efficacy and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. *Otolaryngol. Pol.* 2005; 59 (1): 141–145.
32. *Рязанцев С.В.* Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_01/4.shtml
33. *Анютин П.Г., Студеный М.Е.* Эреспал в комплексном лечении больных острым риносинуситом. *Вестн. оторинолар.* 2006; 2: 42–43.
34. *Sallebert L., Schutz D.* Value of Pneumorel 80 mg in the treatment of chronic otitis in adults. Multicentre study of 696 cases. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 43–58.
35. *Левина Ю.В., Лучихин Л.А., Красюк А.А.* Эффективность эреспала при экссудативном среднем отите. *Вестн. оторинолар.* 2003; 4: 48–50.
36. *Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D.* Usefulness of fenspiride in the treatment of acute otitis media in children. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 18 (108): 624–628.
37. *Янов Ю.К., Рязанцев С.В.* Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/290.shtml
38. *Cascella D., Raffi G.B., Caudarella R. et al.* Functional respiratory and blood gas analytical studies of the effects of fenspiride, in oral and intramuscular administration, in chronic bronchopneumopathic subjects. *Minerva. Med.* 1979; 70 (54): 3715–3719.
39. *De Labarthe B., Gosset X., Dourmap C. et al.* Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem. Hop.* 1979; 55 (33–34): 1549–1552.
40. *Olivieri D., Blasi A., Pezza A.* A controlled clinical study of Pneumorel Retard tablets in the treatment of chronic bronchitis. *Sem. Hop.* 1979; 55(17–18): 931–934.
41. *Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al.* Effect of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (2): 51–65.
42. *Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al.* Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev. Pneumol. Clin.* 2000; 56 (1): 17–24.
43. *Коровина Н.А. и др.* Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (эреспала) у детей раннего возраста. *Клин. фармакол. и тер.* 2001; 5: 1–4.
44. *Эрдес С.И.* Патогенетические основы применения и эффективность фенспирида в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии.* 2004; 3: 47–50.
45. *Безлепко А.В.* Опыт длительного применения фенспирида (Эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Пульмонология* 2002; 3: 77–82.
46. *Кириченко А.А., Шабанова Т.М.* Опыт лечения фенспиридом больных хроническим обструктивным бронхитом. *Тер. арх.* 2002; 8: 52–55.
47. *Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И.* Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
48. *Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др.* Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. *Тер. арх.* 2004; 76 (8): 51–56.
49. *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 медикаментоз-

- ной терапии в амбулаторных условиях. Пульмонология 2004; 1: 60–67.
50. Pirozynski M., Skucha W., Slominski M. et al. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis Pol. Mercuriusz Lek. 2005; 19 (110): 139–143.
 51. Добрых В.А., Мун И.Е. Влияние Спиривы и Эреспала на микродиспергационный транспорт секрета бронхов и течение хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии. Пульмонология 2005; Прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 230, реф. № 851.
 52. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2005; 5: 93–101.
 53. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (10): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_10/857.shtml
 54. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (4): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/311.shtml
 55. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. Клин. мед. 2005; 83 (7): 24–29.
 56. Дворецкий Л.И. Обострение хронического бронхита: алгоритм диагностики и схемы терапии. Инфекции и антимикроб. химиотерапия 2001; 1 (6): http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01_06/183.shtml
 57. Mihaltan F. Fenspiride a new alternative on the therapy of obstructive lung disease. Pneumologia 2003; 52 (2): 123–125.
 58. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых. Consilium Medicum 2005; 7 (4): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_12/899.shtml
 59. Трубников Г.В., Колодезная И.Л., Галактионова Л.П., Олейник С.И. Оксидативный статус в оценке эффективности лечения бронхиальной астмы с использованием Эреспала. Пульмонология 2002; прил.: 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: реф. XLV. 14.
 60. Овчаренко С.И., Чичкова Н.В., Грекова Е.Б. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим риносинуситом: оценка эффективности эреспала в комплексной терапии. Consilium medicum. 2006; 8(3): http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/06_03/53.shtml
 61. Лукьянов С.В., Серeda Е.В., Лукина О.Ф., Духанин А.С. Эффективность фенспирида при бронхиальной астме и хронических неспецифических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. Вопр. совр. педиатр. 2003; 2 (1): 14–18.
 62. Сиротко И.И., Детюченко В.П., Шмелева Т.Ю. Клинико-морфологические параллели в течение внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста. Пульмонология 2005; прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 103, реф. № 357.
 63. Chodorowski Z., Sein Anand J., Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride. Przegl. Lek. 2004; 61 (4): 435–436.

Поступила 31.10.06
 © Коллектив авторов, 2007
УДК 615.276