

ФЕНСПИРИД

показания к клиническому применению

*ПРОФ. Л.Б.ЛАЗЕБНИК МГМСУ ИМ.
А.И.ЕВДОКИМОВА IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ
МОСКВА, 12 НОЯБРЯ 2014 Г.*

Острые и хронические заболевания респираторного тракта занимают первое место среди болезней, приводящих к временной утрате трудоспособности.

В международном документе "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD)" говорится о необходимости поиска эффективных методов подавления воспаления, позволяющих ограничить применение глюкокортикостероидов (ГКС) .

Извстно, что системные ГКС при длительном применении приводят к значительному количеству нежелательных реакций, в то время как известные нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта.

ФЕНСПИРИД

является уникальным противовоспалительным средством, оказывающим антиэкссудативное действие, препятствующим развитию бронхоспазма.

Проявляет антагонизм к медиаторам воспаления и аллергии: серотонину, гистамину (на уровне H1-гистаминовых рецепторов), брадикинину.

Обладает папавериноподобным спазмолитическим эффектом. При назначении в больших дозах снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов).

Лечение фенспиридом не заменяет антибактериальную терапию и не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибактериальных ЛС при наличии показаний к их применению

Химическое наименование

8-(2-Фенилэтил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4,5]-декан-2-он (в виде гидрохлорида)

Брутто-формула $C_{15}H_{20}N_2O_2$

Фармакологическая группа вещества **Фенспирид**

H-антигистаминные средства

ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакологическое действие - бронходилатирующее, противоастматическое, противовоспалительное, антигистаминное.

Блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы, является антагонистом медиаторов воспаления (серотонина, гистамина, брадикинина), оказывает папавериноподобное спазмолитическое действие.

В высоких дозах уменьшает продукцию провоспалительных агентов (цитокинов, фактора некроза опухоли альфа, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов), некоторые из которых оказывают бронхосуживающее действие.

Хорошо всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается через 6 ч (таблетки) или 2,3 ч (сироп); $T_{1/2}$ — 12 ч. Выводится в основном почками (90%) и кишечником (10%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В Государственном реестре ЛС отмечено, что **фенспирид** хорошо всасывается из желудочнокишечного тракта (ЖКТ). Стах 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.

Фенспирид в неизменном виде обнаруживается в плазме и в моче в течение 24 часов после его приема.

Показания

бронхиальная астма (поддерживающая терапия), бронхоспазм, хронический бронхит с дыхательной недостаточностью,
фарингит,
отит,
синусит,
коклюш (для сиропа),
аллергический ринит.

Лечение **фенспиридом** не заменяет антибактериальную терапию и не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибактериальных лекарственных средств.

Ограничения к применению

Гиперчувствительность к препарату.

Беременность, кормление грудью.

При *беременности* возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Не рекомендуется в период кормления грудью, в детском возрасте таблетки (до 14 лет).

В экспериментальных исследованиях обнаружена вероятность проявления тератогенного эффекта (развитие «волчьей пасти»).

Побочные эффекты

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, диспепсия, боль в эпигастрии, рвота.

Со стороны ЦНС: сонливость, возбуждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко — тахикардия.

Аллергические реакции: очень редко — эритема, отек Квинке, фиксированная пигментная эритема, сыпь, крапивница.

Передозировка:

Симптомы: сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

Лечение побочных эффектов:

Промывание желудка, поддержание жизненно важных функций; необходим мониторинг ЭКГ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ - 1

**Препарат снижал индуцированное эндотоксином повышение фактора некроза опухоли, метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксан В2 и лейкотриен С4).
экстрацеллюлярной фосфолипазы А2 в сыворотке. интенсивность инвазии
альвеол нейтрофилами и летальность
экспериментальных животных**

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

**У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхоконстрикцию, вызванную субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и капсаицином.
Результаты исследования, подтвердили противокашлевое и
бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением
гиперреактивности бронхов.**

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. 13

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ - 2

На трахее хорька фенспирид подавлял нейрогенно-индуцированную секрецию слизи, наиболее вероятным объяснением посчитали антимускариновый эффект, хотя не обязательно этот механизм был единственным

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.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ - 3

На макрофагах крысы было показано, что фенспирид подавлял pH сигналы, индуцированные воспалительным белком fMLP (formyl-Met-Leu-Phe) и PMA (phorbol-12-myristate 13-acetate), которые оказывают дистанционное действие на преобразование протеинкиназы C.

Eeray J.C., Mohammadi K, Taouil K. et al. Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. Biochem. Pharmacol. 1997; 54 (2): 293-297.

Так же на крысах было показано, что местное применение фенспирида в течение 12 дней после миринготомии* подавляло развитие склеротических изменений

MATTSSON C., HELLSTROM S.

INHIBITION OF THE D^α-OP-ENrO⁻¹-i-INeNTOSCr-RTN^oS'B7TOC— ADMINISTRATION OF FENSPIRIDE, AN

**МИРИЕЯ R° JРИмия(5RHNA L§3v6 Лп NаIS! NFMA JAA R₄ ΛΛΛΛи*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ - 4

Фенспирид в концентрации 10^7 — 10^5 М подавлял увеличение Ca^{2+} , вызванное H_1 -гистаминовыми рецепторами, ослаблял обе фазы высвобождения арахидоновой кислоты, вызванные гистамином, что объясняется его противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием.

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.

Фенспирид угнетает гидролитическую активность ц-АМФ и ц-ГМФ в тканях бронхов.

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

Для фенспирида in vitro считаются подтвержденными такие свойства, как антибронхоконстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность за счет снижения активности фосфолипазы A2 и выброса провоспалительных лейкотриенов

Melloni B.

Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Pre importance of fenspiride.

Presse Med. 2002; Spec. No 1: HS11-HS15

**К настоящему времени
накоплен большой опыт лечения**

фенспиридом

**воспалительных заболеваний
органов дыхания и носоглотки
различной локализации и генеза**

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И НОСОГЛОТКИ

Антиэкссудативное действие фенспирида после тонзилэктомии обнаружил

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

**После лечения фенспиридом уменьшались кашель, заложенность носа, отмечено
снижение частоты бронхоспастического синдрома**

Plusa T., Nawacka D.

Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections.

Pol. Merkurusz. Lek. 1998; 5 (30): 368-371

ОРЗ

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.

Фенспирид — уникальное ЛС, оказывающее мощный противовоспалительный эффект, не являющееся при этом гормональным препаратом. Серьезных нежелательных явлений было отмечено всего 2 (0,17 %).

Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурылева 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: 60-67.

ОРЗ

Л.И.Дворецкий и соавт. представил результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования "Эскулап", в которое были включены 730 больных острыми респираторными заболеваниями.

Эффективность **фенспирида** была оценена врачами как отличная и хорошая в 91 % случаев, в контрольной группе 58,7 %.

Среди получавших фенспирид количество дней нетрудоспособности было на 14 % меньше, чем в группе контроля. Возможность монотерапии **фенспиридом** наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность пациентов, уменьшала риск развития последствий полипрагмазии и стоимость лечения.

Фармакоэкономический анализ показал, что стоимость лечения с использованием **фенспирида** в 2 раза ниже.

ХРОНИЧЕСКИЙ СИНУСИТ И РИНОСИНУСИТ

Рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое исследование доказало эффективность трехмесячного лечения пациентов с хроническим синуситом, получавших **фенспирид**.

При компьютерной околоносовых пазух по шкале Лунда отмечены положительные изменения.

Клинические симптомы хронического синусита — чихание, зуд в носу и гнойный характер мокроты — значительно уменьшились.

Отит

Эффективность **фенспирида** по 80 мг 3 раза в день в течение 10 дней у больных экссудативным средним отитом была доказана в открытом сравнительном мультицентровом исследовании, проведенном с помощью динамической тональной аудиометрии, тимпанометрии, а также данных субъективной оценки отечественные авторы выявили высокую эффективность **фенспирида**.

ОСТРЫЙ БРОНХИТ У ВЗРОСЛЫХ

У 597 пациентов с острым бронхитом (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.

Полное исчезновение симптомов через 7 дней терапии отмечено у 24 % и после 14 дней у 87 % больных. Лишь у 6 % больных через 7 дней и у 1 % через 14 дней лечения улучшения не было достигнуто.

ОСТРЫЕ ПНЕВМОНИИ

При внебольничной пневмонии в комплексное лечение был включен **фенспирид** в суточной дозировке 160 мг. Положительный эффект в виде восстановления рядности и регенерации респираторного эпителия (отсутствие эрозий и язв). Отмечено 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.

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.

ХОБЛ - 1

Впервые эффективность **фенспирида** при ХОБЛ была продемонстрирована более 30 лет назад.

Фенспирид применяла в течение 15 дней как орально, так и внутримышечно.

Мониторировали функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови в исходном состоянии на 5-, 10- и 15-й дни. Установлено достоверное улучшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1) и др.

При лечении в течение 20 дней хронического бронхита **фенспирид** был более эффективен в отношении прекращения кашля, уменьшения одышки и физикальных признаков.

Отмечена прекрасная клиническая переносимость **фенспирида**.

ХОБЛ -2

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что терапия **фенспиридом** больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводила к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков

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. В

рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании в 7 центрах **фенспирид** показал высокую эффективность при терапии обострения ХОБЛ в сочетании с амоксициллином / клавуланатом.

У всех больных имелась ХОБЛ и признаки бронхиальной инфекции, проявлявшиеся как минимум двумя из трех критериев по Anthonisen.

Все больные получали амоксицилин-клавуланат 500 / 125 мг 3 раза в день, основная группа дополнительно **фенспирид** 80 мг 3 раза в день, в контрольная 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.

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

ХОБЛ - 3

При совместном применении холиноблокатора ипратропия бромидом с **фенспиридом** у 80 больных ХБ и ХОБЛ в течение 6 мес. наблюдалось выраженное улучшение вентиляционной функции легких, отмечено снижение цитоза, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте, снижение уровня фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и мокроте, а также IL-8 в мокроте.

Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии

*зреспалом при хроническом
обструктивном и необструктивном бронхите.*

Тер. арх. 2004; 76 (8): 51-56

Трехмесячное рандомизированное открытое сравнительное исследование показало, что применение **фенспирида** в лечении больных ХОБЛ в течение 6 и 12 мес. потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало качество жизни, оцененное по рекомендованной методике WHO QOL-100.

Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурылева М.Э. Оценка клинко-функционального состояния и качества жизни больных хронической

*обструктивной болезнью
легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях.*

Пулмонология 2004; 1: 60-67

ХОБЛ - 4

У больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения с профилактической целью в течение 3—12 мес. применяли **фенстирид**.
Ни одном случае не было обострения ХОБЛ.

Безлепка А.В.

Опыт длительного применения фенспирида при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом.

Пульмонология 2002; 3: 77-82.

При ХОБЛ 1-й стадии к концу лечения **фенспиридом** кашель и отделение мокроты прекратились, одышка уменьшилась, улучшились показатели ФВД и ОФВ, особенно при смешанном типе нарушений с преобладанием рестрикции.

Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И.

Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких.

Пульмонология 2003; 2: 111–116.

ХОБЛ - 5

В шестимесячном рандомизированном мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании эффективности **фенспирида при ХОБЛ отмечено снижение интенсивности кашля, качества и количества мокроты . Количество отмеченных побочных эффектов не отличалось между контрольной и основной группами.**

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

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сочетанной терапии тиотропия бромидом и **фенспиридом изучали клинические, функциональные параметры и объем эндогенных нелетучих веществ сухого остатка конденсата выдыхаемого воздуха. Комбинированная терапия улучшала микродиспергационный транспорт секрета бронхов.**

Добрых В.А., Мун И.Е.

Влияние сочетанной терапии тиотропия бромидом и фенспиридом 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

ХОБЛ - 6

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. **Фенспирид** — средство, которое может замедлить прогрессирование ХОБЛ

Шмелев Е.И.

Противовоспалительная терапия фенспи-ридом больных хронической обструктивной болезнью легких.

Consilium Medicum 2005; 7 (4)

Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности стандартной терапии ХОБЛ стабильной ХОБЛ 2-й стадии (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 **фенспирида** по сравнению

со стандартной терапией не увеличивалось

Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко СИ. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Consilium Medicum 2005; 7 (10):

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, 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). Лечение **фенспиридом** в течение 3 мес. Обеспечивало дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования мокроты.

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.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В открытом сравнительном исследовании больных с неатопической формой БА средней тяжести 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 **фенспирида** в фазе обострения БА характеризовалось угнетением оксидативного стресса, что, вероятно, связано с торможением продукции реактивных форм кислорода

В комплексной терапии больных БА в сочетании с аллергическим риносинуситом в комплексную терапию включали **фенспирид** в дозе 160 мг в сутки. Показана высокая клиническая эффективность фенспирида в отношении риносинусита (улучшение носового дыхания, снижение интенсивности ринореи, прекращение приступов чихания), так и БА (прирост ОФВ1).

Овчаренко СИ., Чичкова Н.В., Грекова Е.Б. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим риносинуситом: оценка эффективности эrespала в комплексной терапии.

Consilium medicum. 2006; 8(3):

НОМИНАЦИИ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И НОСОГЛОТКИ (ПО МКБ-10), ПРИ КОТОРЫХ ПОКАЗАНО ЛЕЧЕНИЕ **ФЕНСПИРИДОМ**

J01 Острый синусит

J02.9 Острый фарингит неуточненный

J04.0 Острый ларингит

J06 Острые инфекции верхних дыхательных путей
множественной и неуточненной локализации

J40 Бронхит, неуточненный как острый или хронический

J42 Хронический бронхит неуточненный

J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь

J45 Астма

R05 Кашель

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**