

Патогенетические основы применения и эффективность фенспирида в педиатрической практике

С.И.Эрдес

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В обзоре литературы приводятся данные основных современных отечественных и зарубежных клинических испытаний эффективности фенспирида гидрохлорида при различных заболеваниях респираторной системы как у детей, так и у взрослых. Подробно разбираются механизмы действия препарата на основные звенья патогенеза воспалительного процесса на различных уровнях респираторной системы.

Ключевые слова: фенспирид, респираторные заболевания, дети

Pathogenetic basic of use and the efficacy of fenspiride in pediatric practice

S.I.Erdes

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The review of literature deals with the findings of recent major Russian and foreign clinical trials of the efficacy of fenspiride hydrochloride with various diseases of the respiratory system in both children and adults. The mechanisms of action of the drug on the basic links of pathogenesis of the inflammatory process at various levels of the respiratory system are discussed in detail.

Key words: fenspirid, respiratory diseases, children

В основе всех заболеваний респираторного тракта, как острых, так и хронических, лежит воспаление. В его развитии на различных уровнях системы дыхания много сходного, как в этиологии, так и в патогенезе, что связано с общностью строения слизистых покровов [1–4]. Важная часть защиты слизистых оболочек – мукоцилиарный клиренс, на котором сказывается изменение реологических параметров секрета, вызванного инфекционными агентами. Другими словами изменение продукции слизи может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса.

Все проявления воспаления, как известно, обусловлены высвобождением его медиаторов. Уже в первые минуты воспалительной реакции, благодаря первичной альтерации, в тканях происходит увеличение концентрации свободного гистамина. Действие гистамина реализуется через H_1 - и H_2 -рецепторы. За счет раздражения H_1 -рецепторов увеличивается приток ионов натрия и хлора в клетки и, соответственно, объем секреции. Кроме того, количество воды в слизи увеличивается в результате холинергической и альфа-адренергической стимуляции, вызывающих образование секрета с высокой концентрацией гликопротеидов [2].

К клеточным медиаторам воспаления относят эйкозаноиды. В очаге воспаления преобладают простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, являющиеся продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, циклоксигеназный путь которого приводит к образованию простагландинов, тромбоксана А, простаглицлина, а липоксигеназный – лейкотриенов. Биологическое действие этих медиаторов вызывает следующие процессы: бронходилатацию, агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, расширение и увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, в результате чего происходит экссудация, приводящая к отеку слизистого и подслизистого слоев и гиперсекреции [2].

Большинство препаратов, используемых в терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта, обладают селективным, узконаправленным действием. Отличительной чертой фенспирида гидрохлорида (Эреспал, «Сервье», Франция) является то, что его действие направлено на многие звенья воспалительного процесса [6]. Он является антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов и альфа-1-адренорецепторов, в то же время обладая одинаковым сродством к ним [7, 8]. Фенспирид блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, в той же концентрации ($10^{-6}M$), что и классические антигистаминные препараты, оказывая антигистаминное и противоотечное действие [9]. В результате уменьшаются такие эффекты гистамина, как спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек их слизистой оболочки, катаболизм арахидоновой кислоты и выброс цитокинов. Кроме того, происходит уменьшение содержания цГМФ в клетке, что способствует снижению

Для корреспонденции:

Эрдес Светлана Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Телефон: (095) 248-4033
E-mail: erdes@mmascience.ru

Статья поступила 31.03.2004 г., принята к печати 14.06.2004 г.

поступления ионов кальция в цитоплазму. В той же концентрации ($10^{-6}M$) фенспирид блокирует альфа-1-адренорецепторы, что приводит к бронходилатации, ингибированию фосфолипаз и скорости поступления ионов кальция в цитоплазму, а это, в свою очередь, снижает образование эйкозаноидов [7, 10]. Блокада альфа-1-адренорецепторов сопровождается угнетением секреторной активности слизистых желез бронхиального дерева, уменьшением количества клеток, секретирующих мокроту, а также нормализацией объема трахеального секрета и подавлением кашлевого рефлекса [7, 11–13]. Доказано, что фенспирид ингибирует образование как цГМФ, так и цАМФ, что и вызывает указанные выше реакции слизистых оболочек дыхательных путей [7, 14].

Фенспирид оказывает сходное с кортикостероидами действие, ингибируя активность фосфолипазы A2, однако, не путем усиления синтеза белка-ингибитора, а посредством блокады транспорта ионов Ca^{++} в клетку. Недостаток ионов кальция тормозит активность фосфолипазы A2, вызывая замедление каскада трансформации арахидоновой кислоты, что приводит к снижению образования простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов [1]. В результате уменьшается воспалительная реакция слизистых оболочек за счет нормализации процессов на уровне микроциркуляторного русла. Влияние фенспирида на транспорт ионов Ca^{++} подтверждено в лабораторных исследованиях на крысах [15].

Фенспирид замедляет секрецию цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), который обладает мощным провоспалительным действием, стимулирующим как секрецию муцина эпителиальными клетками трахеи и бронхов, так и многих других медиаторов воспаления [16–18]. Кроме того, уменьшая образование факторов хемотаксиса и ИЛ-8, фенспирид снижает миграцию клеток воспаления и, следовательно, значительно замедляет процессы альтерации респираторного эпителия. Имеются также сведения, что этот препарат нарушает высвобождение нейротоксинов, также участвующих в механизмах воспаления и бронхоконстрикции [19].

Многофакторное действие фенспирида, тропного к эпителию дыхательных путей, реализуется через уменьшение клинических симптомов воспаления, а именно:

- при его использовании выделяется меньше вязкой мокроты, т.к. нарушается образование и выделение секрета;
- улучшается мукоцилиарный транспорт;
- снижается степень обструкции дыхательных путей;
- уменьшается гиперреактивность;
- подавляется кашель, который становится более эффективным [20–23].

Согласно имеющимся рекомендациям, показания к назначению фенспирида у детей следующие:

- ринофарингиты и ларингиты;
- отиты и синуситы;
- ринотрахеобронхиты;
- бронхиты;
- поддерживающая терапия бронхиальной астмы;
- респираторные явления при кори, коклюше, гриппе [24].

В России накоплен значительный опыт применения данного препарата в педиатрической практике. Так, Е.В.Носуля и соавт. изучали клиническую эффективность Эреспала (фенспирида) в лечении острого среднего отита у детей [25,

26]. Универсальные механизмы развития воспалительной реакции в среднем ухе связаны с дегрануляцией тучных клеток, секрецией гистамина и серотонина, активной миграцией в очаг воспаления нейтрофилов и макрофагов, которые синтезируют провоспалительные медиаторы. Последние участвуют в развитии и поддержании основных проявлений воспаления слизистой оболочки, к которым относятся: повышение сосудистой проницаемости, отек и экссудация, гиперсекреция и изменения реологических свойств поступающего в носоглотку носового секрета, угнетение мукоцилиарного клиренса. Одновременно нарушаются физиологические пути транспорта отделяемого слизистой оболочки из носовой полости. На фоне быстро развивающегося снижения интра-тимпанального давления, нарушения циркуляции воздуха и уменьшения парциального давления кислорода в барабанной полости, транссудации жидкости из микроциркуляторного русла слизистой оболочки воздухоносных полостей среднего уха происходит их микробная контаминация. В этих условиях возрастает актуальность фармакологического воздействия на ключевые патогенетические звенья воспалительного процесса при остром среднем отите. Под наблюдением авторов находилось 33 ребенка в возрасте от 3 мес до 12 лет, больных острым средним отитом. Двадцать человек составили основную группу, 13 – контрольную. Пациентам основной группы назначали Эреспал (сироп) в стандартных дозировках: по 4 чайных ложки в день вместе с пищей детям с массой тела до 10 кг и 4 столовых ложки в день перед едой – пациентам, вес которых превышал 10 кг. Прием Эреспала (сиропа) у этих пациентов сочетался с традиционным лечением отита: деконгестанты в виде капель для носа, теплые масляные ушные капли, согревающие компрессы на больное ухо, анальгетики. После перфорации барабанной перегородки систематически производили аспирацию экссудата из наружного слухового прохода, в ухо закапывали 1% раствор диоксида. Кроме того, использовались антибиотики в возрастных дозировках. На фоне лечения в основной группе наблюдали достоверное укорочение сроков болей в ушах, уменьшение отделяемого из ушей, гиперемии барабанной перегородки. Увеличенное число лейкоцитов периферической крови и СОЭ нормализовались к концу лечения в основной группе у большинства детей (85%) и оставались повышенными у половины пациентов контрольной группы. Авторы полагают, что выраженное действие Эреспала на ключевые звенья воспалительного процесса способствует увеличению темпов накопления в очаге воспаления терапевтических концентраций антибактериальных препаратов и повышению эффективности их действия.

Эреспал применяли также и при лечении воспаления слуховой трубы, которое может быть следствием острого воспаления слизистой оболочки носоглотки или параназальных синусов, гипертрофии глоточной миндалины, хронического воспаления слизистой оболочки носа, искривления носовой перегородки, шипов и гребней на перегородке, гипертрофии носовых раковин и др. Лечение Эреспалом было проведено 30 детям с признаками одностороннего или двустороннего воспаления слуховых труб; контрольную группу составили 20 детей с аналогичным заболеванием [3, 27, 28]. У всех больных отмечались сопутствующие изменения в ЛОР-органах. По показаниям до начала лечения некоторым пациен-

там производились оперативные вмешательства. Детям обеих групп было назначено традиционное лечение: электрофорез с лидазой или йодиом калия на область сосцевидных отростков, алоэ внутримышечно, продувание слуховых труб и массаж барабанной перепонки. Дети основной группы получали кроме того Эреспал в возрастной дозировке 4 мг/кг массы тела в сутки в форме таблеток или сиропа. Курс лечения составлял две недели. Наблюдение показало, что уже к десятому дню от начала лечения исчезало чувство заложенности и шума в ушах, отмечалось улучшение слуха (подтвержденное данными аудиометрии). В основной группе слух восстановился полностью у 12 больных, улучшился на 10 Дб – у 6, на 20 Дб – у 8 и на 3 Дб – у 2. Еще у 2 пациентов улучшения слуха отмечено не было, что авторы связывают с адгезивной формой среднего отита. В контрольной группе результаты были более низкими: за этот же период времени острота слуха была в среднем на 10–15 Дб ниже, чем у детей, принимавших Эреспал.

Следует отметить, что этот препарат широко используется при различных заболеваниях ЛОР-органов у взрослых [29–37]. В частности, при экссудативном среднем отите [29], острых и хронических риносинуситах [30–34], в комплексной терапии воспалительных заболеваний носа, гортани и трахеи [31, 35], в пред- и послеоперационных периодах различных отоларингологических хирургических вмешательств [36, 37]. За рубежом были предприняты двойные слепые плацебо-контролируемые испытания эффективности Эреспала в лечении взрослых пациентов с хроническими синуситами и в комплексном предоперационном лечении больных с хроническим отитом [38, 39].

Эреспал с успехом используется и при острых респираторных заболеваниях у детей и взрослых. Его противовоспалительное и спазмолитическое действия, связанные с его способностью ингибировать влияние гистамина, уменьшать лейкоцитарную инфильтрацию, синтез простагландинов, тромбксана и лейкотриенов, проницаемость сосудов, экссудацию, подавлять продукцию медиаторов воспаления предопределяют целесообразность применения Эреспала в терапии острых и хронических заболеваний органов дыхания у детей. Продолжительность курса при острых респираторных заболеваниях составляет до 10 дней, при хронических он применяется более длительно, до нескольких месяцев. При необходимости его можно сочетать с антибактериальной и жаропонижающей терапией [4, 40].

У 232 детей первых 6 лет жизни проведено европейское многоцентровое исследование эффективности Эреспала при респираторных заболеваниях различной этиологии [цит. по 20]. Явное уменьшение клинических проявлений заболевания, в том числе и бронхиальной обструкции, отмечалось на 3-и сут, а к 7-му дню лечения респираторные симптомы были спорадическими.

Многоцентровое исследование эффективности Эреспала в России при заболеваниях органов дыхания у детей было проведено в 2000 г. [41]. Препарат был использован в лечении 259 детей с бронхитами: острым (99 детей), рецидивирующим (57 детей) и хроническим (103 ребенка). Возраст детей колебался от 2 до 14 лет. Все дети с острым бронхитом получали Эреспал, из них 39 – в сочетании с антибиотиками. Антибиотики назначались по усмотрению врача на 5–7 дней.

Результаты лечения в группах детей, получавших монотерапию Эреспалом и комбинацию его с антибиотиком, оказалась сходной и составила, соответственно, 93,7 и 93,3%. Аналогичное по дизайну исследование было проведено А.В.Почиваловым и соавт. в 2001 г. в Воронежской государственной медицинской академии. В нем участвовало 116 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Эффект от комбинированной терапии с использованием Эреспала был оценен как хороший в 94,8% случаев, как удовлетворительный – в 5,2% [42].

В 9 регионах России проведено многоцентровое исследование эффективности Эреспала у 2582 детей в возрасте до 16 лет с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, острыми бронхитами и бронхолитами [43]. Монотерапия Эреспалом проводилась у 33% пациентов, в сочетании с Биопароксом – у 47%, с системными антибиотиками – у 20%. Эреспал существенно облегчал течение ОРВИ у детей. Осиплость голоса и боль в горле исчезали к 4 дню лечения, одышка – к 5 дню, отек слизистой оболочки ротоглотки – к 7-му; сокращение размеров миндалин отмечено к 10-му дню. В подавляющем большинстве случаев существенное улучшение состояния отмечалось уже на 5–6 сут терапии. Эффективность препарата оценена врачами и родителями как «отличная» и «хорошая» в 88% случаев. Отсутствие каких-либо побочных явлений и нежелательных реакций отмечено в 93,6% наблюдений.

Рандомизированное исследование действия Эреспала было проведено у 80 детей в возрасте от 1 года до 10 лет при острых респираторных вирусных инфекциях с синдромом крупа [цит. по 20]. Установлено, что назначение этого препарата в комплексе со щелочными ингаляциями приводит к достоверно (при сравнении с группой контроля) более быстрому уменьшению отека и гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, сокращению продолжительности основных клинических симптомов ОРВИ и синдрома крупа, предотвращению бактериальных осложнений, что позволяет обойтись без антибактериальной терапии и сократить сроки госпитализации.

С.И.Петрова и соавт. в открытом исследовании эффективности Эреспала в лечении острых респираторных заболеваний и острых внебольничных пневмоний (38 детей) отмечали достоверное уменьшение длительности кашля по сравнению с контрольной группой [44].

В работе С.А.Царьковой исследовано влияние Эреспала на динамику клинических симптомов и формирование гиперреактивности при стенозирующем ларинготрахеите (38 пациентов в возрасте $16,8 \pm 1,6$ мес) и коклюше (37 детей в возрасте $8,2 \pm 0,2$ лет) [45]. Назначение препарата детям со стенозирующим ларинготрахеитом не влияло на сроки купирования стеноза гортани, но уменьшало выраженность симптомов ринита, осиплости голоса и кашля. Частота развития синдрома бронхиальной обструкции при этом снижалась более чем в 7 раз по сравнению с таковой при применении только традиционных методов терапии.

Следует отметить, что Эреспал с успехом используется у детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях, протекающих с вовлечением в процесс нижних дыхательных путей в виде обструктивных бронхитов и бронхолитов. Такое исследование было проведено в Детской областной больнице г. Владимира и Клинике детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

[41]. Здесь наблюдали 53 ребенка в возрасте от 3 до 18 мес. Все больные получали Эреспал в возрастной дозе и симптоматическую терапию, часть – в сочетании с ингаляциями бронхолитиков через небулайзер, жаропонижающие средства. Антибиотики получали только 11% детей. Ко 2–3 дню лечения отмечалось уменьшение кашля, одышки, однако увеличивалось количество мокроты и влажных хрипов. У большинства детей к 5–7 дню терапии симптомы заболевания были минимальными и к 10 дню кашель сохранялся лишь у 2 детей. При этом обращала на себя внимание хорошая переносимость препарата. Крайне редко (у 2,3% детей) имелись гастроинтестинальные расстройства, тошнота, эпигастральные боли, сонливость, аллергические сыпи.

Этот препарат нашел широкое применение и у взрослых при лечении ОРЗ с проявлениями ринита, фарингита, синусита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита и бронхита. В 2003 г. проведено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование в 10 регионах России у больных в возрасте от 18 до 60 лет с ОРЗ верхних дыхательных путей. Пациенты основной группы получали только Эреспал и парацетамол, контрольной – парацетамол, муколитики, антигистаминные, антисептики. У пациентов как основной, так и контрольной групп отмечено достоверное уменьшение респираторных симптомов [1]. Имеются также сообщения зарубежных исследователей об эффективности Эреспала на основании результатов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [46, 47].

Эреспал (фенспирида гидрохлорид) весьма широко используется в мире у взрослых при лечении хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких [10, 56–62].

Его с успехом применяют у детей при бронхиальной астме и хронических неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваниях легких. В России эффективность Эреспала при хронических бронхитах у детей впервые была изучена в Научном центре здоровья детей РАМН и в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ [48–50]. В рамках этого исследования лечение Эреспалом получали 103 ребенка в возрасте 3–15 лет с обострением хронического бронхита. Из них у 20 детей хронический бронхит развился на фоне врожденной патологии легких. Группу сравнения составили 20 детей, получавших только базисную терапию (антибиотики, муколитики, ЛФК, дренаж). Сравнительное изучение результатов лечения в обеих группах позволило выявить более быструю положительную клиническую динамику – (уменьшение или ликвидацию симптомов обострения хронического бронхита) у детей, получавших Эреспал как в виде монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками. Авторы отмечали хорошую переносимость препарата (ни у одного ребенка не было выявлено побочных реакций) и его совместимость с антибиотиками, муколитическими и бронхолитическими средствами. С учетом того, что хронический воспалительный процесс сопровождается выраженной гиперсекрецией, нарушением дренажной функции бронхов и обструкцией, лечение рекомендуется продолжать в течение 1–3 мес. В других исследованиях, проведенных российскими авторами, сообщается, что на фоне лечения Эреспалом у детей отмечалась более быстрая положительная динамика не только клинических данных, но и показателей функции внешнего дыхания [51, 52].

Опыт лечения Эреспалом детей с бронхиальной астмой свидетельствует об исчезновении или уменьшении клинических симптомов бронхобструкции, в частности, – об урежении и ослаблении кашля, уменьшении количества хрипов в легких и исчезновении одышки [51]. С.В.Лукьянов и соавт. применяли препарат у 17 детей с бронхиальной астмой в течение 1–2 мес после достижения ремиссии в качестве базисной противовоспалительной терапии [51, 53–55]. Авторы отмечают, что у этих пациентов на фоне лечения наблюдалось снижение чувствительности H₁-гистаминовых рецепторов и уменьшение внутриклеточной концентрации кальция. Рекомендуется также включение Эреспала в комплексную терапию обострений рецидивирующего бронхита и хронических неспецифических заболеваний легких.

Таким образом, данные многочисленных клинических испытаний эффективности Эреспала (фенспирида) как у взрослых, так и у детей свидетельствуют о его многокомпонентном противовоспалительном действии и позволяют считать этот препарат эффективным и безопасным средством. Целесообразно применение его при острых респираторных и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях как в периоде ремиссии, так и при обострении.

Литература

1. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum* 2003; 10(5): 566–73.
2. Балясинская Г.Л. Возможности применения эреспала при воспалении слуховых труб у детей. Пособие для врачей. М., 2002; 11.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Пособие для врачей. М.: МФОЗМиР, 2002; 16–8.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998: 809.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004: 68.
6. Oliveri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transports. Double-blind with placebo trial. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; (suppl 12): 23.
7. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Me* 2002; Sep 31 Spec No 1: HS7–10.
8. Evrar Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1(2): 33–40.
9. 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: 297–304.
10. Лукьянов С.В., Середа Е.В., Лукина О.Ф., Духанин А.С. Эффективность фенспирида при бронхиальной астме и хронических неспецифических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(1): 14–8.
11. Laude E.A., Bee D., Crambes O., Howard P. Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1995; 8: 1699–704.
12. 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: 363–8.
13. Bee D., Laue E.A., Emery C.J., Howard P. Effect of fenspiride on pulmonary function in the rat and guinea pig. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 325–30.
14. 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: 79–86.
15. Feray J.C., Mohammadi K., Taouil K., et al. Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 293–7.

16. De Castro C.M., Nahori M.F., Dumarey C.H., et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in treatment of endotoxemia. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 669–76.
17. Cunha F.Q., Boukili M.F., da Motta J.I., et al. Blockade by fenspiride of endotoxin-induced neutrophil migration in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; Jul 238: 47–52.
18. Lima M.C., Hatmi M., Martins M.A. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. *Rhinol Suppl* 1988; 4: 85–92.
19. Girard V., Naline E., Crambes O., et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur Respir J* 1997; 10: 1015–20.
20. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии. *Consilium Medicum. Приложение по педиатрии* 2003; 2: 18–20.
21. Advenier C. Fenspiride and relaxation of tracheobronchial musculature. Mechanism of action. *Rhinol Suppl* 1988; 4: 67–74.
22. Lonchampt M., Evrard Y., Duhault J. Recent data on the pharmacology of fenspiride. *Rhinol Suppl* 1988; 4: 59–66.
23. De Labarthe B., Gosset X., Dourmap C., et al. Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem Hop* 1979; Oct 8–15; 55: 1549–52.
24. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2003; 6–929.
25. Носуля Е.В., Фатейчев А.Н. Клиническая эффективность Эреспала в фармакотерапии острого среднего отита. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(3): 76–8.
26. Носуля Е.В., Фатейчев А.Н. Клиническая эффективность Эреспала в фармакотерапии острого среднего отита. *Пособие для врачей. М., 2003; 13.*
27. Балясинская Г.Л. Возможности применения препарата Эреспал при воспалении слуховых труб у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2002; 1(4): 74–6.
28. Балясинская Г.Л. Возможности применения препарата Эреспал при воспалении слуховых труб у детей. *Пособие для врачей. М., 2002; 11.*
29. Левина Ю.В., Лучихин Л.А., Красюк А.А. Эффективность Эреспала при экссудативном среднем отите. *Вестник отоларингологии* 2003; 4: 48–50.
30. Овчинников Ю.М., Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Опыт применения препарата Эреспал при лечении больных с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. *Южно-Российский Медицинский журнал* 2001; 3–4: 22–44.
31. Захарова Г.П., Швалев Н.В., Рязанцев С.В. Применение препарата Эреспал при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Лечащий Врач* 1998; 4: 33–4.
32. Рябова С.В., Сергеева Т.А., Лопатин А.С. Клиническая оценка эффективности Эреспала в лечении хронического риносинусита. *Российская ринология* 2002; 4: 25–7.
33. Самозадова С.Г., Рязанцев С.В., Полевщиков А.В. Оценка клинической эффективности Эреспала 80 мг при лечении хронических полтпозных синуситов. *Новости отоларингологии и логопатологии* 1999; 4(20): 138–40.
34. Cuenant G. Efficacite du Pneumorel 80 mg (fenspiride) dans le traitement des sinusites chroniques. *Rinology* 1988; (Suppl 4): 21–9.
35. Лучихин Л.А. ОРВИ – современные подходы к лечению и профилактике. *Лечащий врач* 2002; 01–02.
36. Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Горячкина Л.А. и др. Ведение предоперационного периода при функциональных внутриносовых хирургических вмешательствах. *Учебное пособие. М., 1998; 10.*
37. Пискунов Г.З. Выбор оптимального метода хирургического вмешательства при аллергическом рините. Предоперационная подготовка больных и ведение послеоперационного периода. *Российская ринология* 1999; 1: 61–4.
38. Fraysse B., Calvet H., Faure P., Schutz V. Value of fenspiride (Pneumorel 80 mg) in the preoperative treatment of chronic open tympanum otitis. *Double-blind placebo-controlled study. Rhinol Suppl* 1988; 4: 31–41.
39. Cuenant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. *Double-blind placebo-controlled study. Rhinol Suppl* 1988; 4: 21–9.
40. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний у детей. *Пособие для врачей. М., 2002; 24.*
41. Genne H.A. ОРВИ в педиатрической практике. Основы диагностики и терапии. *Пособие для врачей. М., 2003; 11.*
42. Почивалов А.В., Никифорова С.А. Современные подходы к терапии бронхитов и эффективность применения препарата Эреспал при острых бронхитах у детей. *Педиатрия* 2002; 6: 58–60.
43. Самсыгина Г.А. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 2: 81–5.
44. Петрова С.И., Панютина Я., Умеркулова Т.Ф. и др. Применение Эреспала при лечении бронхолегочных заболеваний у детей. *Лечащий Врач* 2000; 8 <http://www.osp.ru/doctore/2000/08/054.htm>.
45. Царькова С.А. Влияние фенспирида гидрохлорида (Эреспала) на формирование гиперреактивности дыхательных путей при респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(4): 20–4.
46. Plusa N., Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5: 30.
47. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. *Presse Med* 31(1): HS11–5.
48. Середа Е.В., Волков И.К., Лукина О.Ф. и др. Фенспирид (Эреспал) в терапии бронхитов у детей (пособие для педиатра). М., 2001; 22.
49. Середа Е.В. Современные принципы противовоспалительной терапии при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. *Вопросы современной педиатрии* 2002; 1(2): 3–7.
50. Середа Е.В. Хронический бронхит у детей. Новые возможности терапии. *Респираторные заболевания в педиатрической практике* 2002; 5: 6–7.
51. Лукьянов С.В., Середа Е.В., Лукина О.Ф., Духанин А.С. Эффективность фенспирида при бронхиальной астме и хронических неспецифических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(1): 14–8.
52. Лукина О.Ф., Середа Е.В., Лукьянов С.В., Платонова М.М. Влияние терапии Эреспалом на функцию внешнего дыхания у детей с хроническими и рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии* 2004; 3(1): 33–7.
53. Лукьянов С.В., Духанин А.С., Середа Е.В. и др. Патогенетическое обоснование применения фенспирида (Эреспала) при бронхиальной астме у детей. *Пульмонология* 2001; 4: 59–64.
54. Лукьянов С.В., Середа Е.В., Духанин А.С. Клеточная рецепция при бронхиальной астме и других бронхообструктивных заболеваниях у детей. *Российский педиатрический журнал* 2002; 6: 45–8.
55. Лукьянов С.В. Функциональное состояние гистаминовых и альфа-адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия* 2002; 4: 23–7.
56. Cardaci G., Manchini G., Vittore F., et al. Anti-inflammatory therapeutic activity of fenspiride in the treatment of chronic bronchopneumopathies. *Clin Ter* 1982; 101: 275–95.
57. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F., et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur Respir Rev* 1991; 1(2): 51–65.
58. Lirsac B., Beneset O., Danisin E., et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80 mg) versus placebo. *Rev Pneumol Clin* 2000; 56: 17–24.
59. Широкова Т.Д., Медведева И.В., Лапик С.В. и др. Эффективность фенспирида у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. *Клиническая медицина* 2001; 79: 55–7.
60. Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов. *Пульмонология* 2002; 5: 102–6.
61. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–7.
62. Шмелев Е.И. Диагностика хронической обструктивной болезни легких. *Рекомендации для врачей. М., 2003; 10.*