

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФЕНСПИРИДОМ

## У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В лечении больных с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей необходимо раннее проведение противовоспалительной терапии. До настоящего времени широко используются две группы противовоспалительных препаратов: кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В последние годы появился новый противовоспалительный препарат – фенспирид, который по химическому строению и по фармакологическим свойствам отличается и от КС, и от НПВС. По химической структуре он представляет собой diazospirodecane и обладает противовоспалительными свойствами, отличными от классических противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** заболевания верхних и нижних дыхательных путей, противовоспалительная терапия, фенспирид.

O.A. TSVETKOVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
ANTI-INFLAMMATORY THERAPY BY FENSPIRIDE IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACTS

In the treatment of patients with diseases of the upper and lower respiratory tract it is necessary to conduct anti-inflammatory therapy. Up to the present time two groups of anti-inflammatory drugs were used: corticosteroids (CSs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In recent years, a new anti-inflammatory drug - fenspiride, which chemical structure and pharmacological properties different from both the CSs and NSAIDs. By the chemical structure it represents diazospirodecane and has anti-inflammatory properties, different from classical anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** diseases of the upper and lower respiratory tract, anti-inflammatory therapy with fenspiride.

**В** лечении больных с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей необходимо раннее проведение противовоспалительной терапии. До настоящего времени широко используются две группы противовоспалительных препаратов: кортикостероиды (КС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Механизм противовоспалительного действия КС связан с их способностью стимулировать синтез белка, который блокирует активность фосфолипазы  $A_2$ , что приводит к уменьшению образования простагландинов, тромбксана и лейкотриенов. КС оказывают выраженное противовоспалительное действие, но способность активизировать инфекционную флору и значительные побочные иммунные, метаболические, эндокринные и катаболические эффекты КС ограничивают их применение. Влияние НПВС на воспалительный процесс связано с ингибированием активности циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов и тромбксанов, обладающих провоспалительным, гипертермическим и альгогенным эффектами. С другой стороны, вследствие переориентации путей метаболизма арахидоновой кислоты увеличивается синтез лейкотриенов, что может проявляться бронхоспазмом, развитием аллергических реакций и раздражением слизистой оболочки желудка, что в лечении ХОБЛ крайне нежелательно.

В последние годы появился новый противовоспалительный препарат – фенспирид, который по химическому строению и по фармакологическим свойствам отличается и от КС, и от НПВС. По химической структуре он представляет

собой diazospirodecane и обладает противовоспалительными свойствами, отличными от классических противовоспалительных препаратов, является средством с бронхолитическим и противовоспалительным действием. Уменьшает проявления бронхоспазма и воспаления в дыхательных путях.

Фенспирид влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, но точкой его приложения является не циклооксигеназа, а фосфолипаза  $A_2$ , что, на первый взгляд, может сближать его с КС. Однако фенспирид влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы  $A_2$ , в то время как КС изменяют активность этого фермента, стимулируя синтез белка-ингибитора. При ингибировании активности фосфолипазы  $A_2$  фенспиридом уменьшается синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, и таким образом он оказывает противовоспалительное действие (рис. 1). Фенспирид не вызывает побочных эффектов, свойственных КС и НПВС, но в отличие от НПВС он не обладает ни болеутоляющим, ни жаропонижающим действием.

Противовоспалительное действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром фармакологической активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли. Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования

**Рисунок 1. Механизмы воспаления и противовоспалительного действия лекарственных препаратов**



факторов хемотаксиса; блокирует гистаминовые  $H_1$ -рецепторы, оказывая противоотечное действие. Фенспирид ингибирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, через которые стимулируется секреция вязкой слизи. В целом это реализуется в уменьшении воспаления дыхательных путей. Вместе с тем блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов при передозировке препарата может привести к снижению артериального давления и рефлекторной тахикардии. Но главным действием фенспирида является его тропизм в отношении дыхательной системы. Под влиянием фенспирида уменьшается степень обструкции дыхательных путей, снижается количество выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (муколитическим и отхаркивающим действием фенспирид не обладает) [18, 22].

Фенспирид обеспечивает защиту от агентов, вызывающих спазм гладкой мускулатуры бронхов, нормализует выделение слизи бронхиальными железами, а также положительно воздействует на мукоцилиарный транспорт (рис. 2). Благодаря этим факторам фенспирид контролирует течение воспалительного процесса в дыхательных путях. Кроме того, благодаря воздействию на медиаторы воспалительной реакции, то есть гистамин,  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы и механизмы местной регуляции освобождения нейропептидов, фенспирид тормозит воспаление как в первой, сосудистой, так и в последующей, клеточной фазе.

Фенспирид может применяться в сочетании с антибиотиками общего и местного действия или жаропонижающими препаратами.

В 85 центрах Польши проводилось исследование по изучению влияния фенспирида на клиническую симптоматику при ОРВИ: под наблюдением находилось 392 больных [27].

Больные получали фенспирид в дозе 80 мг три раза в день в течение 7 дней. Часть из них параллельно принимали антибиотик местного действия фюзафунжин в течение 6 дней, или парацетамол в течение 4–6 дней, или системный антибиотик в течение 4–8 дней.

В период между первым визитом к врачу, когда больные включались в исследование, и вторым, контрольным визитом после семидневного лечения пациенты, оценивая

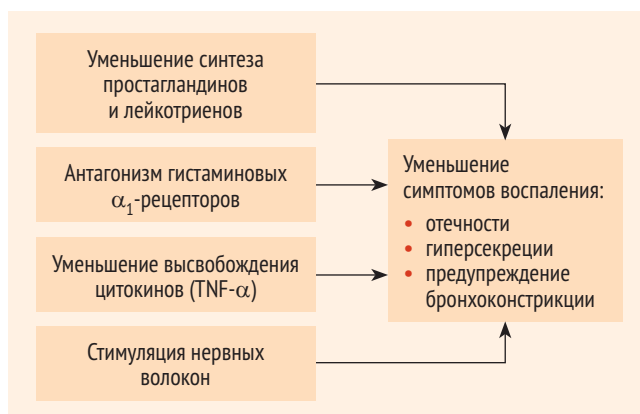
интенсивность симптомов болезни по принятым нормам, статистически отметили существенное их ослабление.

Проведенный анализ показал полное исчезновение симптомов у 57% больных, частичное – у 39%, отсутствие улучшения – у 4% больных, что указывает на высокую эффективность и переносимость фенспирида в терапии острых инфекций системы органов дыхания. Оценка эффективности и переносимости применяемого лечения представлена в таблице с учетом мнения как пациента, так и врача.

В работе Н.Б. Лазаревой и др. была поставлена цель разработать подходы к оптимизации фармакотерапии острого бронхита (ОБ) у взрослых с применением препарата фенспирида исходя из данных клинического исследования, проведенного в условиях городского стационара. ОБ представляет собой острое диффузное воспаление трахеобронхиального дерева, как правило инфекционной, преимущественно вирусной этиологии. Ведущее клиническое проявление заболевания – кашель. ОБ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В связи с этим перспективы лечения ОБ в настоящее время связывают с применением средств патогенетической направленности. Очень важно уже на ранних стадиях развития заболевания использовать лекарства, которые оказывают противовоспалительное действие, отличное от эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Этим требованиям отвечает препарат фенспирида гидрохлорид, оказывающий комплексное противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку дыхательных путей. Однако убедительных данных о терапевтической эффективности фенспирида гидрохлорида при лечении ОБ у взрослых недостаточно [29].

Показано, что использование фенспирида в лечении ОБ у взрослых сопровождается меньшими сроками купирования всех симптомов заболевания; более динамичным регрессом экспекторации мокроты; сокращением сроков сохранения лихорадочного и интоксикационного синдромов; хорошей переносимостью терапии; высокой комплаентностью пациентов. Применение фенспирида в терапии острого бронхита у взрослых способствует снижению потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов.

**Рисунок 2. Участие фенспирида в торможении симптомов воспаления**



**Таблица. Оценка эффективности применяемого лечения фенспиридом**

Оценка эффективности и переносимости лечения	Число пациентов (n = 302)	Процент пациентов
<b>Исчезновение симптомов, со слов пациента</b>		
полное	213	57
частичное	143	39
отсутствие улучшения	15	4
<b>Врачебная оценка эффективности (n = 368)</b>		
превосходная	152	41
хорошая	179	49
низкая	37	10
<b>Врачебная оценка переносимости (n = 369)</b>		
превосходная	219	59
хорошая	127	34
низкая	23	6

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения, причем это характерно практически для всех стран в связи с постоянно возрастающей распространенностью и смертностью от этого заболевания. ХОБЛ является единственной болезнью, от которой смертность продолжает увеличиваться.

В России число зарегистрированных больных из года в год остается на прежнем уровне, что связано с недостаточным уровнем диагностики. В 2007 г. было зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ. При этом количество реально больных людей в 11 раз выше официальных данных. Приблизительно каждый третий больной ХОБЛ имеет среднюю (31%) либо легкую (29%) степень тяжести болезни, а каждый пятый – тяжелую (23%) либо очень тяжелую (17%) степень. Широкое распространение и неблагоприятное течение ХОБЛ обусловлено рядом причин. До 70% взрослого населения курят. Для России эта проблема становится чрезвычайно актуальной, так как она входит в число стран с очень высоким уровнем табакокурения [10]. Все более широкое распространение получает курение среди женщин, детей и подростков.

Учитывая многофакторность механизма действия и возможность воздействия непосредственно на патогенетические звенья бронхолегочной патологии, фенспирид может оказать положительное влияние на пациентов с хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении. В связи с этим изучалось влияние фенспирида на течение обострений и/или профилактику обострений при длительном лечении в стабильном состоянии. В ряде клинических исследований был продемонстрирован положительный эффект его использования [1, 9, 13, 16–20, 23, 25–27].

Особого внимания заслуживают результаты изучения клинической эффективности фенспирида, полученные при проведении двойного слепого рандомизированного

платцебо-контролируемого исследования, выполнявшегося в 11 медицинских центрах на 212 больных ХОБЛ [14]. У всех включенных в исследование больных (средний возраст 60 лет) были признаки ХОБЛ (кашель и выделение мокроты не менее 3 месяцев в году на протяжении по меньшей мере 2 лет). У всех больных был синдром бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> 35–80% от должного уровня) и выраженная гипоксемия (РаО<sub>2</sub> 60–80 мм рт. ст., а у 67 больных – 60–70 мм рт. ст.). В начале исследования больные были разделены на две однородные группы по 106 человек в каждой, одна из которых получала фенспирид по 1 таблетке (80 мг) 2 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа получала плацебо ежедневно по 2 таблетки. Если до включения в исследование больные регулярно принимали симпатомиметики или теофиллин, то они продолжали прием этих препаратов.

Опрос, общий осмотр, клинический и биохимический анализ крови, функциональные дыхательные пробы и определение газов крови проводили в начале исследования, а также спустя 3 и 6 мес. Улучшение состояния больных, получавших фенспирид, наблюдали уже через 3 мес. После 6 мес. приема фенспирида интенсивность кашля и объем выделяемой мокроты значительно уменьшились, а величина ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличилась (в среднем на 200 мл) по сравнению с контрольной группой, где отмечено, напротив, снижение ОФВ<sub>1</sub> (в среднем на 70 мл), свидетельствующее о прогрессировании болезни. У больных, получавших фенспирид, наблюдали заметное повышение уровня РаО<sub>2</sub>, тогда как в контрольной группе отмечено ухудшение параметров газообмена. Достоверное увеличение газометрических показателей отмечено в группе больных (67 человек), у которых начальные показатели были минимальными. Повышение РаО<sub>2</sub> связывается с уменьшением бронхиальной обструкции и, как следствие, с улучшением альвеолярной вентиляции.

Переносимость фенспирида была хорошей. Частота и характер нежелательных побочных эффектов существенно не различались в обеих группах. Среди больных, получавших фенспирид, побочные эффекты отмечены у 15 (у 10 – диспептические расстройства, у 1 – кожный зуд и у 4 – сухость во рту), в контрольной группе такие эффекты отмечены у 14 больных (у 11 – диспептические расстройства, у 2 – кожный зуд и у 1 – головная боль).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что фенспирид может быть использован для эффективного лечения больных ХОБЛ. Фенспирид обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Более четверти века тому назад группа из 20 больных хроническими бронхопневмониями 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 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ОО. Это объясняли как противовоспалительными свойствами препарата, так и прямым бронхолитическим действием. Была подчеркнута прекрасная клиническая

переносимость фенспирида при его оральном и внутримышечном применении [15]. Это была первая публикация, показавшая эффективность фенспирида при ХОБЛ. Спустя два года было проведено клиническое исследование 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). Исследование показало, что при долговременной терапии фенспиридом, который хорошо переносится, может быть достигнут успех у пациентов с преобладающими признаками бронхиальной гиперэкссудации [17].

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 [22]. 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 [14]. В плацебо-контролируемом исследовании фенспирид 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 обоего 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 амоксицилин-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 обеспечил более раннее клиническое улучшение [21].

В главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко (г. Москва) было проведено открытое исследование эффективности и безопасности применения фенспирида в течение 3–12 мес. у больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения. В период применения фенспирида 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 [1]. В том же году влияние фенспирида на течение обострения ХОБЛ было изучено на 30 больных. Препарат назначали 2 раза в день в тече-

ние 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 [6].

Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН отмечали выраженный клинический эффект фенспирида при ХОБЛ 1-й стадии, а также положительное влияние препарата на ОФВ [7]. У пациентов, получавших фенспирид, выявлено статистически значимое снижение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови и мокроте, а также IL-8 в мокроте [4]. 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 WHOQOL-100, рекомендованной ВОЗ [3].

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. Значительное различие между группами наблюдалось и в количестве эпизодов обострений, и их продолжительности. Количество отмеченных побочных эффектов не различалось между группами [25].

Группа исследователей во главе с Е.И. Шмелевым применяла фенспирид в течение 6 мес. в качестве средства противовоспалительной терапии. У больных ХОБЛ 1-й стадии отмечен существенный прирост ОФВ<sub>1</sub>, 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 [12]. 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 ОФВ ( $p = 0,012$ ), число и длительность обострений были ниже. КЖ этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании фенспирида по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось. Полученные результаты подтвердили целесообразность систематического использования фенспирида как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии [10, 11].

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 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). Длительное (в течение 3 мес.) лечение фенспиридом обеспечивало у больных ХОБЛ дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты [8].

Отечественные и зарубежные авторы все чаще включают фенспирид в рекомендации по лечению ХОБЛ. Так, Л.И. Дворецкий [5] 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 H1-рецепторам, снижение продукции ряда провоспалительных цитокинов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что фенспирид проявляет свое основное действие именно в бронхах, его назначают при ОРВИ любой локализации, будь то отек носа, ангина или фарингит. Столь широкая область применения препарата связана с тремя эффектами:

1. Противовоспалительным.
2. Антиэкссудативным (уменьшает образование мокроты).
3. Спазмолитическим.

Именно благодаря уменьшению проявлений воспаления дыхательных путей фенспирид назначают:

- при тонзиллите, фарингите, ларингите, трахеите, вызванных аллергенами, грибами, вирусами или бактериями;
- воспалениях слизистой носа, полости среднего уха, придаточных пазух носа;
- хроническом рините;
- выраженных респираторных явлениях (кашле, боли в горле, отеке слизистой носа) при гриппе, кори, коклюше.

Проведенный анализ литературы показал, что фенспирид является эффективным и безопасным противовоспалительным препаратом с оригинальным комплексным механизмом действия. Фенспирид продемонстрировал противовоспалительный эффект, который заключается в уменьшении степени воспаления бронхов, уровня маркеров воспаления (нейтрофилов, TNF- $\alpha$ , IL-8). Это позволяет рекомендовать его для широкого применения в амбулаторной практике при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Безлепка А.В. Опыт длительного применения эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. 2002. [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru).
2. Бердников Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в фармакотерапии респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*, 2007, 10(12): 64-69.
3. 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. *Путьмонология*, 2004, 1: 60-67.
4. 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.
5. 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](http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01_06/183.shtml).
6. Кириченко А.А., Шабанова Т.М. Опыт лечения фенспиридом больных хроническим обструктивным бронхитом. *Тер. арх.*, 2002, 8: 52-55.
7. Кунцына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Путьмонология*, 2003, 2: 111-116.
8. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клини. мед.*, 2005, 83(7): 24-29.
9. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М.: Петит, 1998.
10. 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](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_10/857.shtml).
11. 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](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/311.shtml).
12. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Путьмонология*, 2005, 5: 93-101.
13. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum. Путьмонология*, 2008: 35-39.
14. 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.
15. Cascella D, Raffl GB, 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.
16. Chodorowski Z, Sein Anand J, Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride. *Przegl Lek*, 2004, 61(4): 435-436.
17. 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.
18. Evard Y, Kato G et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. *Eur. Resp. Rev.*, 1991, 1(Rev. 2): 93-100.
19. Girard B, Naline E, Crambes O et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur Resp J*, 1997, 10(5): 1015-1020.
20. Lima MCR, Hatmi M, Martins MA et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. *Rhinology*, 1988, 4(suppl): 87-95.
21. 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.
22. 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.
23. Olivieri D, Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. *Bull Eur Physiopatol Respir*, 1987, 23(suppl.12).
24. Oliveri D, Del Donno M. Etude de Faction du fenspiride (pneumorel 80 mg) sur la clairance mucociliare chez le bronchitique chronique. *J. Intern. Med.*, 1987, 96: 395-8.
25. 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. *Merkuriusz Le*, 2005; 19(110): 139-143.
26. Plusa T, Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol. Merkurizus Lek*, 1998, 5(30): 368-371.
27. Sozzani P, Cambon C, Frisach MF et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. *Eur Resp J*, 1993, 6(suppl. 17): 3055-3076.
28. Volkova LI, Budkova AA, Filonova NN et al. Efficacy of supplemental anti-inflammatory therapy with fenspiride in chronic obstructive and nonobstructive bronchitis. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(4): 257-264.
29. Лазарева Н.Б., Пантелеева Л.Р., Сафонова Е.В. Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. *Consilium medicum*, 2015, 11: 64-69.