

© Самсыгина Г.А., 2010

Г.А. Самсыгина

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье представлены данные литературы о применении фенспирида гидрохлорида (Эреспала) в терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей различного возраста. Обсуждаются патогенетические механизмы эффективности противовоспалительного лечения фенспиридом гидрохлоридом различных проявлений ОРИ, приводятся данные о безопасности применения препарата у детей, включая пациентов первых месяцев жизни, по результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, фенспирид гидрохлорид (Эреспал), эффективность и безопасность.

Author presents literature data about usage of Fenspiride hydrochloride (Eurespal) in treatment of acute respiratory infections (ARI) in children of different age groups. Article includes discussion of pathogenetic mechanisms of Fenspiride anti-inflammatory effect on different ARI signs, presentation of data about its safety in pediatric practice, including treatment of infants in first months of life, according to results of multicentric randomized clinical trials.

Key words: children, acute respiratory infections, Fenspiride hydrochloride (Eurespal), efficacy and safety.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) представляют серьезную проблему для органов здравоохранения во всем мире, в т.ч. в России, являясь наиболее массовыми заболеваниями детей, особенно в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Также ОРИ представляют большую проблему в связи с наносимым ими экономическим ущербом как родителям заболевших детей, так и обществу в целом.

В течение эпидемического сезона 2009/2010 гг. переболели гриппом и ОРИ 10,6% всего детского населения г. Москвы, что превысило аналогичные показатели заболеваемости ОРИ детей в 2008–2009 гг. и значительно превысило (в 9,12–16,16 раза) аналогичные показатели у взрослых (рис. 1). Наиболее высокие показатели заболеваемости гриппом и ОРИ отмечаются у детей первых 6 лет жизни. Известно, что детский возраст, особенно ранний и дошкольный, характеризуется значительно более высокой чувствительностью организма ребенка к вирусным и вирусно-бактериальным агентам, проникающим в респираторный тракт, и, соответственно, значительно более высокой заболеваемостью ОРИ. Отсюда очевидно, что группой

высокого риска по заболеваемости вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта являются дети первых лет жизни.

Ребенок этого возраста характеризуется морфофункциональной незрелостью дыхательного тракта, незрелостью регуляции деятельности респираторного тракта, находится еще в стадии становления микробный биоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей [2]. Наконец, дети этого возраста характеризуются иным качественным и количественным уровнем иммунной защиты организма. Например, дети первых недель жизни обладают довольно выраженной защитой по отношению к вирусам гриппа, аденовирусам, несколько меньшей – по отношению к вирусам парагриппа и риновирусам. В то же время такие возбудители, как риносинтициальные вирусы, метапневмовирусы человека представляют большую опасность в первый год жизни. Дети по отношению к ним практически не защищены.

В целом эффективность противоинфекционной защиты детей раннего возраста несравненно ниже, чем в более старшем возрасте. Необходимо под-

Контактная информация:

Самсыгина Галина Андреевна – д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии НЦ ЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Тел.: (495) 728-43-49, E-mail: gsamsygina@mail.ru

Статья поступила 1.12.10, принята к печати 15.12.10.

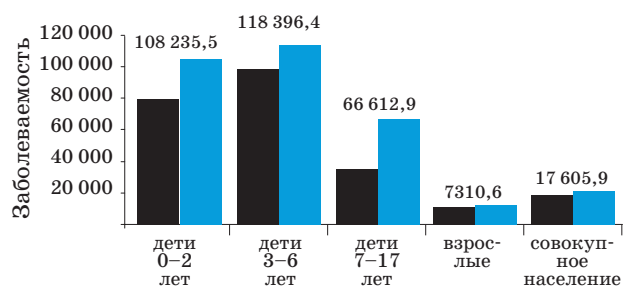


Рис. 1. Заболеваемость гриппом и ОРИ в г. Москве в эпидсезоны 2008–2009 и 2009–2010 гг. [1].
1-й столбик – 2008–2009 гг., 2-й столбик – 2009–2010 гг.

черкнуть, что недостаточным является и локальный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей, что связано с низким уровнем синтеза sIgA и более низким синтезом провоспалительных цитокинов Th1-пути иммунного ответа [2].

Известно также, что ежегодно дети переносят несколько эпизодов ОРИ: дети первых 3 лет жизни – от 4 до 12 раз, дошкольники – до 6 раз, школьники – 3 раза [3–5]. Причем даже нетяжелые формы ОРИ могут стать причиной обострения хронической патологии, обусловленной бактериальной инфекцией [6].

Итак, детский возраст, особенно ранний и дошкольный, характеризуется, с одной стороны, значительно более высокой чувствительностью организма ребенка к вирусным и вирусно-бактериальным агентам и, соответственно, значительно более высокой заболеваемостью ОРИ. С другой стороны, бактериальные осложнения вирусной инфекции в этом возрасте возникают значительно чаще, чем у взрослых. Эти особенности диктуют необходимость совершенствования подходов к выбору терапии ОРИ у детей.

Воспалительный процесс при ОРИ по крайней мере в острой стадии вирусной инфекции развивается классическим образом: в ответ на вирусную агрессию происходят сосудистые изменения, связанные с вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов и экссудацией. Это приводит к отеку тканей сначала верхних дыхательных путей, а потом и нижних дыхательных путей, высвобождению медиаторов воспаления и изменению секреции – чаще к значительному повышению секреции слизи (гиперсекреция). В конечном итоге нарушается проходимость нижних дыхательных путей, снижается мукоцилиарный клиренс и создаются предпосылки для развития осложнений (обструкция, отек легочной паренхимы, присоединение бактериального инфекционного процесса – пневмонии).

Отсюда ясно, что противовоспалительная терапия становится основным и обязательным направлением патогенетической терапии ОРИ. К сожалению, фармакологические возможнос-

ти противовоспалительной терапии этого плана пока весьма ограничены. Можно назвать лишь один противовоспалительный препарат с оригинальным механизмом действия, направленным на подавление воспаления. Это – фенспирид гидрохлорид (Эреспал) производства фармацевтической компании «Лаборатории Сервье», Франция.

В чем заключается оригинальность механизма действия данного препарата? Фенспирид гидрохлорид не входит в число нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), к которым относятся салицилаты, производные пиразолона, индола, арилпропионовой кислоты, арилуксусной кислоты, фенаматы и оксикамы. Но фенспирид гидрохлорид не является и кортикостероидом, хотя свое противовоспалительное действие он осуществляет, оказывая, подобно стероидным гормонам, ингибирующее воздействие на активность фосфолипазы А₂ (ФЛА₂). Но в отличие от кортикостероидов фенспирид гидрохлорид не усиливает синтез белка-ингибитора фермента ФЛА₂, а тормозит ее активность, блокируя транспорт ионов Ca²⁺⁺ в клетку, что вызывает замедление каскада трансформации арахидоновой кислоты и, следовательно, значительно меньшее образование простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов – основных факторов, инициирующих сосудистую фазу воспаления [7]. Снижается степень воспалительного отека тканей, а также секреторная активность бокаловидных клеток слизистых оболочек дыхательного тракта (рис. 2).

Уменьшение воспалительной реакции происходит также благодаря антагонизму фенспирида гидрохлорида с гистамином посредством блокады H₁-рецепторов, α₁-адренергических рецепторов и ингибирующего действия на синтез и секрецию цитокинов, особенно фактора некроза опухоли α [7]. Следствием этого являются уменьшение образования факторов хемотаксиса и снижение миграции клеток в очаг воспаления, уменьшаются экссудация и отек слизистой оболочки, т.е. гиперсекреция мокроты, а также деструкция тка-



Рис. 2. Схема действия Эреспала.

ней легких [7]. Это способствует меньшей напряженности 2-й фазы воспаления – фазы клеточной инфильтрации. Причем фармакологической особенностью фенспирида гидрохлорида является его преимущественное воздействие на респираторный тракт при минимальном системном эффекте. Совокупность перечисленных свойств определяет противовоспалительное и бронхолитическое действие фенспирида гидрохлорида и позволяет применять его при воспалительном процессе в респираторном тракте и при кашле как влажном, так и сухом.

Таким образом, основным эффектом фармакологического воздействия фенспирида гидрохлорида является противовоспалительное действие, связанное с его способностью уменьшать экссуляцию, выход простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, проницаемость сосудов и ингибировать продукцию медиаторов воспаления. Но наряду с этим отмечают и его спазмолитическое и противокашлевое действие. Последнее связано со способностью фенспирида гидрохлорида ингибировать влияние гистамина, уменьшать лейкоцитарную инфильтрацию. Причем в отличие от стероидных препаратов, которые также снижают активность ФЛА₂, но за счет белка-ингибитора, у фенспирида гидрохлорида при этом отсутствуют системные побочные эффекты.

В отличие от НПВС, фенспирид гидрохлорид ингибирует синтез простагландинов, не вызывая при этом накопления лейкотриенов. По этой причине у него отсутствуют побочные эффекты НПВС (язворогенный, реакции гиперчувствительности и др.).

Многоцентровые рандомизированные открытые контролируемые клинические исследования по применению фенспирида гидрохлорида (Эреспала) были проведены в России, начиная с 2000 г. Нами было проведено первое исследование в 2000–2001 гг. в 9 регионах РФ [8]. В наблюдении приняли участие 2582 пациента в возрасте с 3 мес до 16 лет, больных ОРИ. Из 2582 детей с ОРИ 816 (32,8%) получали только Эреспал. В процессе лечения 3,8% больных были исключены из наблюдения в связи с отказом родителей пациентов или самих больных от участия в исследовании или появлением нежелательных проявлений.

В этом исследовании преобладающими были острые инфекции верхних отделов дыхательных путей. Преобладала также среднетяжелая (в 63,8% случаев) форма ОРИ. Характерно, что в 87,8% наблюдений эффективность препарата была оценена как хорошая или отличная. Эта оценка совпала с мнением родителей больных детей или самих больных, которые оценили ее как хорошую или отличную в 88% случаев. 40,8% детей выздоровели к 7-му дню терапии, еще 40% – к 10-му дню. Ухудшение состояния отмечено в 0,5% всех наблюдений.

В нашем исследовании представляли наибольший интерес 31,6% больных, включенных в многоцентровое исследование, которые были пролечены только Эреспалом. В этой группе больных было достоверно больше детей первого года жизни ($p < 0,05$) и детей до 3 лет ($p = 0,05$) и, как и следовало ожидать, в этой группе было достоверно больше пациентов с легкими формами ОРИ (48%, $p < 0,05$).

Наблюдения показали, что препарат обладал хорошим или отличным эффектом в 87,7% случаев. Это подтвердилось данными о сроках выздоровления детей. В группе детей, получавших терапию только Эреспалом, к 7-му и 10-му дню выздоровели 54 и 88,8% больных соответственно.

Монотерапия Эреспалом, проведенная у 816 пациентов, позволила более четко проанализировать переносимость препарата. Отсутствие каких-либо побочных проявлений и нежелательных эффектов зарегистрировано в 93,6% наблюдений. Незначительные нежелательные проявления отмечены в 4,7% наблюдений. Это были сонливость, аллергическая сыпь, покраснение кожи век и/или щек. Умеренные нежелательные проявления (рвота, диарея, появление или усиление бронхообструктивного синдрома и тахикардия) отмечены в 1,6% случаев, серьезные нежелательные явления, потребовавшие отмены препарата, – в одном из 816 наблюдений (0,12%). Этим проявлением явилось развитие выраженного бронхообструктивного синдрома.

В 2003 г. было проведено многоцентровое (в 35 городах России) рандомизированное открытое, контролируемое исследование «Эльф», охватившее 5541 ребенка в возрасте от 3 мес до 14 лет с ОРИ легкой и средней степени тяжести и клинической картиной в виде ринита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита или их комбинацией [9]. Больные были разделены на 2 группы: в основной группе (4328 человек) дети получали Эреспал, в контрольной группе (1213 детей) врач назначал необходимую с его точки зрения терапию без Эреспала. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: детей, получавших Эреспал без антибактериальной терапии (3977 человек) и получающих Эреспал в комбинации с антибиотиком (351 человек). В процессе терапии в связи с возникновением нежелательных явлений или ухудшением состояния были исключены из исследования 1,7% детей основной группы и 0,2% детей контрольной группы.

В результате проведенного исследования была дана отличная (40,4%) и хорошая (50%) оценка терапии Эреспалом. Удовлетворительную оценку дали лишь в 7,6% случаев, отсутствие эффекта отмечено в 2%. В контрольной группе эти оценки были соответственно 11,5; 55,5; 32,6 и 0,4%.

Быстрый эффект Эреспала определял отсутствие необходимости в других препаратах у боль-

шинства детей, тогда как в контрольной группе применялось до 6 наименований препаратов разнорастворимого действия. У большинства пациентов была отмечена отличная и хорошая переносимость Эреспала, как с точки зрения врачей, так и по оценке родителей. Но было зарегистрировано 2,4% нежелательных явлений у детей, получавших Эреспал. Причем в большинстве случаев это были нежелательные явления легкой или средней тяжести: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, кашель, диспноэ, аллергическая сыпь, крапивница, нарушения сна, эйфория, сонливость, тахикардия. Только у 0,4% детей из 4328 нежелательные явления были расценены как выраженные и потребовали отмены препарата.

Интересно недавно проведенное рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности Эреспала у детей первых 3–6 месяцев жизни, больных ОРВИ, протекающими с явлениями ринита, ларинготрахеита и простого бронхита [10]. 80 детей получали только Эреспал (основная группа) и столько же детей – деконгестанты, муколитики и иммуномодулятор (группа сравнения). Явления ринита,

фарингита и кашель в группе детей, получающих Эреспал, купировались в более быстрые сроки, чем в группе сравнения. Только 6% детей основной группы был назначен второй препарат – деконгестант, тогда как 85% детей группы сравнения получали 3 препарата, 15% – 4, причем 15% детей на 3–4-е сутки лечения потребовалось назначение антибиотиков. Нежелательные явления (аллергическая сыпь) были отмечены у одного больного (1,25%).

Таким образом, Эреспал представляется высокоэффективным противовоспалительным, бронхолитическим и противокашлевым средством, применяемым при ОРВИ у детей. Причем препарат практически не имеет противопоказаний, в том числе и возрастных. Доза Эреспала составляет 4 мг на кг массы тела ребенка или по 1 капсуле 3 раза в сутки у детей старше 12 лет. Кроме того, следует отметить, что использование монотерапии Эреспалом показало его высокую эффективность при легких формах ОРВИ, а умеренные нежелательные эффекты при терапии Эреспалом, не требующие изменения терапии, отмечены лишь в 1,25–1,6% наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лыткина И.Н.* Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по г. Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора. 2010; 22–26.
2. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000: 496.
3. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/САН/01.02. WHO.2001.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М.: Союз педиатров России, 2002.
5. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л.* Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.
6. World Health Organization. Acute respiratory infections in children: Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers.

WHO/ARI/90.5. Geneva.

7. *Evrard Y, Kato G, Bodinier MC et al.* Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Resp. rev, 1991; 1 (rev. 2): 93–100.
8. *Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. и др.* Применение Эреспала (фенспирида) у детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей. Клинические исследования лекарственных средств в России. М., 2001: 240.
9. *Genne H.A.* Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей. Consilium Medicum (прилож. Педиатрия). 2005; 1: 29–32.
10. *Овсянникова Е.М., Глухарева Н.С.* Эффективность и безопасность применения Эреспала (фенспирида гидрохлорида) при лечении острых респираторных инфекций у детей первых месяцев жизни. Педиатрия. 2009; 87 (1): 101–104.