

## Современные подходы к лечению острых респираторных заболеваний у детей

**С.А. Крамарев**, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист МОЗ по детским инфекционным заболеваниям, г. Киев

**О**стрые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения в большинстве стран мира. Только в Украине каждый год гриппом и ОРВИ болеют около 10 млн человек, более половины из них — дети.

В настоящее время известно более 200 возбудителей, способных вызвать схожие клинические симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Среди них 80-90% составляют вирусы, в первую очередь гриппа, парагриппа, респираторно-синцициальные, адено-, бока- и метапневмовирусы.

В подходах к лечению ОРВИ прослеживаются два основных направления:

- этиотропное с применением противовирусных препаратов:
  - прямого действия (римантадин, озельтамивир, занамивир);
  - опосредованного действия (интерфероны, индукторы интерферонов и др.);
- патогенетическая, симптоматическая терапия.

Первый путь является более перспективным, так как направлен на элиминацию возбудителя заболевания из организма. Однако широкое, повсеместное применение противовирусных препаратов при острых респираторных инфекциях у детей ограничивает ряд весомых причин. Препараты амантадина и римантадина эффективны только при заболевании, вызванном вирусом гриппа А. Ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир и занамивир), эффективные в отношении вирусов гриппа А и В, отличаются высокой стоимостью; отмечены тяжелые побочные реакции на эти препараты.

Кроме того, выделены штаммы вируса гриппа, устойчивые и к римантадину, и к ингибиторам нейраминидазы. В связи с этим эмпирическая противовирусная терапия ингибиторами нейраминидазы проводится только в случаях, если у пациентов с подозрением на грипп или с уточненным диагнозом заболевание имеет тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение, а также у пациентов из групп риска, требующих госпитализации [1, 2].

Многие другие препараты, которые позиционируются производителями в качестве противовирусных препаратов при ОРВИ, не прошли серьезных исследований с точки зрения доказательной медицины.

Основной вклад в число случаев нетрудоспособности пациентов, пропусков рабочих дней родителями больных детей, пропусков учебных занятий детьми вносят легкие и среднетяжелые формы ОРВИ, которые составляют большинство среди всех заболеваний. Применение противовирусных препаратов показано не всем пациентам с такими формами ОРВИ, а только относящимся к группам риска.

При лечении легких и среднетяжелых форм ОРВИ на первый план выступают средства патогенетической и симптоматической терапии, которые уменьшают выраженность симптомов заболевания либо вообще их ликвидируют. Это создает условия для полноценной жизнедеятельности и улучшает качество жизни пациентов.

Основными симптомами ОРВИ являются повышение температуры тела, головная боль, боль в горле, заложенность носа, ринорея, кашель.

К *симптоматическим* средствам лечения ОРВИ относят:

- жаропонижающие и противобольные средства;
- назальные деконгестанты;
- средства элиминационной терапии (солевые растворы для носа);
- противокашлевые средства.

**В основе поражения слизистых оболочек при респираторных заболеваниях и возникновения симптомов заболевания лежит развитие острого воспаления** [3, 4]. При ОРВИ в процессе воспаления образуются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены) и цитокины, в том числе фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — один из наиболее мощных провоспалительных цитокинов. Изменяется активность симпатических нервных окончаний с возрастанием активности  $\alpha$ -адренорецепторов,  $H_1$ -рецепторов и снижением активности  $\beta$ -адренорецепторов. Возникающее в результате вирусных инфекций воспаление приводит к утолщению слизистой оболочки (экссудативного или пролиферативного характера), изменению состава и pH секрета бронхов, застою секрета, повреждению ресничек и самого эпителия. При воспалении как минимум в 2 раза увеличивается число бокаловидных клеток слизистой бронхов, которые начинают интенсивно вырабатывать сначала жидкий, а затем — когда увеличивается продукция муцинов белково-слизистыми



**Рисунок 1.** Принцип патогенетического противовоспалительного действия фенспирида

железами подслизистого слоя – все более вязкий и густой секрет. Нарушение вентиляции и дренажа, газообмена в слизистой оболочке дыхательных путей сопровождается отеком эпителия и снижением диаметра дыхательных путей. Стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов ведет к увеличению объема слизистого секрета с развитием кашля и бронхиальной обструкции. Причинами выраженных нарушений в состоянии ребенка с обструкцией бронхов являются гиперсекреция и застой слизи, выраженный отек слизистой оболочки.

Для разрыва порочного круга, возникающего при воспалении, целесообразно воздействие лекарственных средств, влияющих на основное звено воспаления. К последним относится препарат *фенспирида гидрохлорид*. Фенспирид не относится к нестероидным противовоспалительным средствам и глюкокортикостероидам, а поэтому лишен побочных эффектов, присущих этим лекарственным средствам. Его **противовоспалительное действие** осуществляется путем ингибирования активности фосфолипазы  $A_2$ , но, в отличие от кортикостероидов, фенспирид не усиливает синтез белка – ингибитора фермента фосфолипазы  $A_2$ , а тормозит ее активность, блокируя транспорт ионов кальция в клетку. Недостаточное поступление ионов кальция в клетку приводит к снижению активности фосфолипазы  $A_2$ , что, в свою очередь, замедляет каскад трансформации арахидоновой кислоты, уменьшает синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбксана, и таким образом уменьшает воспалительную реакцию.

Противовоспалительное действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает ингибирующим действием по отношению к провоспалительным цитокинам, в первую очередь, к ФНО- $\alpha$ . Кроме этого, фенспирид [5-7,11]:

- оказывает экспрессивное действие на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, уменьшая вязкость слизи;

- блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное действие;
- снижает секрецию бокаловидных клеток, что способствует уменьшению объема продукции муцина, улучшает реологию мокроты.

Схематически действие фенспирида представлено на **рисунке 1** [13].

Высокая эффективность фенспирида у детей с острыми респираторными инфекциями была показана многочисленными клиническими исследованиями.

Открытое контролируемое исследование включало 5541 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет с острыми респираторными заболеваниями легкой и средней степени тяжести с клинической картиной ринита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита или их комбинации. Фенспирид получали 4328 пациентов: в виде монотерапии – 3977 детей; в комбинации с антибиотиком – 351 ребенок. Контрольную группу составили 1213 детей, которым врач в зависимости от состояния назначал необходимую симптоматическую терапию препаратами из числа разрешенных (муколитики, антибиотики, жаропонижающие, а также сосудосуживающие препараты в форме назальных спреев). В результате проведенного исследования было показано, что к 7-му дню наблюдений полное выздоровление и существенное улучшение было отмечено у 85,8% пациентов в основной группе и у 78,4% пациентов в контрольной группе. Терапия была продолжена до 10 дней у 10% детей в основной группе, и у 20% в контрольной группе [4].

Еще в одном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании по изучению эффективности и безопасности фенспирида у больных с различными проявлениями ОРВИ проведено сравнение с традиционной симптоматической терапией. Исследование показало, что на фоне назначения фенспирида достоверно

быстрее купируются большинство респираторных симптомов, сокращаются сроки выздоровления и восстановления трудоспособности [3].

Исследование, проведенное в Польше [8], также подтвердило высокую эффективность и безопасность применения фенспирида у пациентов с острыми респираторными заболеваниями. В исследовании приняли участие 392 пациента со следующими симптомами: кашель (82%), боль в горле (80%), заложенность носа, головная боль, чихание. В зависимости от тяжести состояния пациентов некоторым из них были назначены антибактериальные и жаропонижающие средства. Все другие получали только фенспирид, без препаратов симптоматической терапии. Оценка эффективности терапии проводилась на 7-й день. Результаты исследования (с учетом мнения как врача, так и пациента) представлены в **таблице**.

Проведенный анализ показал полное исчезновение симптомов у 57% больных, частичное — у 39%, отсутствие улучшения — у 4% больных, что свидетельствует о **высокой эффективности** фенспирида в терапии острых инфекций системы органов дыхания. Особое внимание хочется обратить на показатели переносимости. В 94% случаев была отмечена **прекрасная и хорошая переносимость**, и только у 6% пациентов возникли побочные реакции — сердцебиение, сонливость, дискомфорт в области кишечника, проявлявшиеся в основном в легкой или средней форме.

**Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности фенспирида в виде более быстрого купирования симптомов воспаления у больных с различными нозологическими формами острых респираторных инфекций. Во всех исследованиях подчеркивается хорошая переносимость препарата.**

**Таблица. Оценка эффективности и переносимости терапии**

Оценка эффективности и переносимости терапии	Количество пациентов	Доля пациентов (%)
<i>Исчезновение симптомов (со слов пациентов)</i>		
Полное	213	57
Частичное	143	39
Отсутствие улучшения	15	4
<i>Оценка эффективности врачом</i>		
Прекрасная	152	41
Хорошая	179	49
Низкая	37	10
<i>Оценка переносимости врачом</i>		
Прекрасная	219	59
Хорошая	127	35
Низкая	23	6

**Комплексный противовоспалительный механизм** действия фенспирида позволяет также значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРВИ. Так, при симптоматическом лечении ОРВИ более 70% пациентов используют 3 и более препаратов: противовирусные, антисептики, антибактериальные, муколитики и отхаркивающие, жаропонижающие, антигистаминные, деконгестанты, иммуностропные.

Известны негативные последствия *полипрагмазии* [9]:

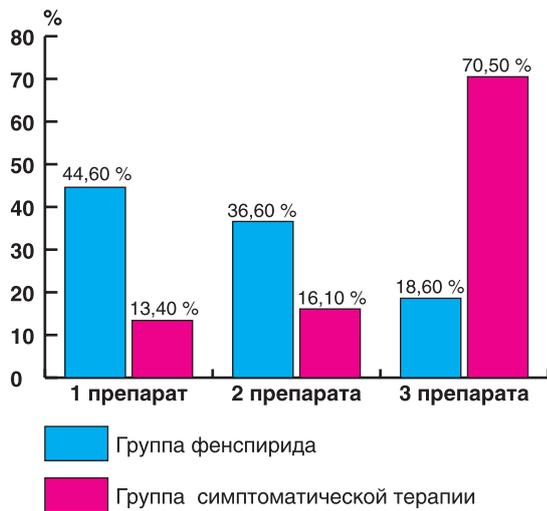
- повышенный риск лекарственных взаимодействий;
- повышенный риск нежелательных побочных реакций;
- повышение затрат на лечение.

Все это, с одной стороны, может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов, а с другой — к недостаточной клинической эффективности лекарственного лечения.

Большое количество медикаментов, принимаемых больными ОРВИ, повышает риск возникновения самых разнообразных нежелательных реакций. Так, негативными следствиями антибактериальной терапии (часто неоправданной при ОРВИ) являются риск формирования антибиотикорезистентности, развития побочных эффектов, а также дополнительные затраты на лечение. Применение деконгестантов по поводу ринита, назофарингита может вызывать сердцебиение, повышение артериального давления, приводить к «синдрому рикошета». Антигистаминные препараты способны вызывать опасные нарушения сердечного ритма.

Использование фенспирида — за счет его противовоспалительного действия при инфекциях дыхательных путей — позволяет избежать или уменьшить проявления полипрагмазии, поскольку патофизиологической основой клинических проявлений ОРВИ всегда является воспалительный процесс слизистых оболочек различных отделов респираторного тракта (носоглотка, гортань, трахея, бронхи). Исследование ЭСКУЛАП еще раз подтвердило возможность эффективного лечения острых респираторных заболеваний при одновременном уменьшении количества используемых средств симптоматической терапии [10]. Результаты данного исследования представлены на **рисунке 2**.

При назначении фенспирида клинические признаки острых респираторных заболеваний были купированы у 44,6% больных на фоне монотерапии (применения только фенспирида); 36,6% больных получали 2 препарата; 3 препарата и более были назначены 18% пациентов. Дополнительно назначали жаропонижающие средства (45,7%), назальные деконгестанты (7,6%), антибиотики (1,1%), витаминные препараты. Ни один пациент не нуждался в дополнительном назначении антисептиков, муколитических, отхаркивающих и антигистаминных препаратов. В то же время в контрольной группе муколитики и антигистаминные средства назна-



**Рисунок 2. Кількість використовуваних препаратів при терапії ОРВИ**

чали в 69,5 і 42,6% випадків відповідно; антигістамінні засоби використовували не менше ніж у 40% хворих з усіма нозологічними формами. В той же час в контрольній групі антибіотики призначали в 41,3% випадків, що могло свідечувати про розвиток бактеріальних ускладнень в умовах зберігаючого запалення [9].

Проведений фармакоекономічний аналіз показав, що вартість проведення терапії ОРВИ з використанням фенспірида виявилася в 2 рази дешевше порівняно з групою контролю, в якій проводилася тільки симптоматическа терапія [9].

Важливою особливістю фенспірида з точки зору лікування ОРВИ є його ефективність у пацієнтів з наявністю як сухого, так і продуктивного кашлю. При терапії фенспіридом змінення типу кашлю на протязі захворювання не потребує зміни протикашлевого препарату [9].

Таким чином, проведені дослідження свідечують про такі важливі **переваги патогенетическої терапії гострих респіраторних захворювань фенспіридом порівняно з традиційною терапією**, як:

- висока клініческа ефективність фенспірида (85,6-90%) як в комбінації, так і в монотерапії;
- високий профіль безпеки — хороша переносимість в 96% випадків;
- зменшення кількості необхідних лікарств інших класів, що дозволяє уникнути поліпрагмації.

Сьогодні в Україні зареєстровано декілька препаратів фенспірида. Одним з них є препарат виробництва Фармацевтического заводу «Польфарма» С.А. під комерційним названням **Фосідал**, який випускається в формі сиропу. Фосідал — генерический препарат, який перед виведенням на ринок України пройшов дослідження на еквівалентність оригінальному препарату фенспірида. Результати дослідження показали, що профіль звільнення діючого речовини *in vitro* для препарату Фосідал в 99-100% випадків еквівалентний профілю оригінального препарату фенспірида. Дане дослідження свідечує про фармацевтическу еквівалентність і високу терапевтическу ефективність препарату [12].

Призначається Фосідал дітям з 2 років в дозі 4 мг на 1 кг маси тіла в сутки, або 2 мл/1 кг маси тіла/сутки, розділеною на 2-3 приєми.

**Література**

1. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. June 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm> Accessed September 16, 2009.
2. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment in children // *Ped. Inf. Dis.* 2001; 20: 127-33.
3. Козлов В.С., Шилєнкова В.В., Чистякова О.Д. Роль запалення в патогенезі респіраторних захворювань // *Consilium Medicum.* — 2003. — Т. 5, № 10. — С. 213-225.
4. Гелпе Н.А. Запалення при респіраторних інфекціях у дітей — мішень впливу фенспірида // *Педіатрія.* — 2008. — № 3.
5. Зайцева О.В. Гострі респіраторні захворювання у дітей: роль запалення в патогенезі і шляхи його терапевтическої корекції. Посібник для лікарів. — М., 2003. — 11 с.
6. Olivery F., Del Donno M. Efficacy of fenspirid on mucociliary transport // *Bull. Eur. Physiopatol. Respir.* 1987; 348: 297-304.
7. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспірида в фармакотерапії респіраторних захворювань // *Consilium Medicum.* — 2009. — № 3. — С. 100-105.
8. Plusa T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkurusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32-36.
9. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респіраторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? // <http://cop-med.ru/magazines/cm/medicum/article/16055>
10. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респіраторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП» // *Consilium Medicum.* — 2006. — № 10. — С. 26-29.
11. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия бронхита // *Consilium Medicum.* — 2004. — № (5) 3.
12. Представительство «Польфарма», сравнительное исследование профилей звільнення діючого речовини препарату Фосідал і оригінального фенспірида (препарат Пневморель) в умовах *in vitro*.
13. Крамарев С.О. Современные подходы к лечению острых респіраторных заболеваний у детей.



# Фосідал

## патогенетична протизапальна терапія запальних захворювань ЛОР-органів та дихальних шляхів<sup>1, 4</sup>

### Сироп фенспіриду для дітей від 2 років

- ✓ Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів:
  - отит, синусит, риніт, ринофарингіт,
  - трахеїт, ринотрахеобронхіт, бронхіт
- ✓ **Висока ефективність** лікування ГРІ, як в комбінації, так і в монотерапії<sup>1</sup>
- ✓ **Зменшення необхідної кількості препаратів інших класів**<sup>2</sup>
  - Краще дотримання пацієнтами режиму лікування<sup>2</sup>
  - Зменшення витрат на лікування<sup>2</sup>
- ✓ **Високий профіль безпеки**<sup>1</sup>
- ✓ **Європейська якість**<sup>3</sup>



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ФОСІДАЛ (FOSIDAL)

**Склад:**  
діюча речовина: фенспірид;  
1 мл сиропу містить 2 мг фенспіриду гідрохлориду.  
**Лікарська форма.** Сироп.  
**Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Код АТС R03D X03.  
**Показання.**  
**Клінічні характеристики.**  
> Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів (отит, синусит, риніт, ринофарингіт, трахеїт, ринотрахеобронхіт, бронхіт), у складі комплексної терапії бронхіальної астми.  
> Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.  
> Респіраторні прояви кору, грипу.  
> Симптоматичне лікування кашлюшу.  
**Протипоказання.**  
Фосідал протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.  
**Спосіб застосування та дози.**  
Призначають дітям старше 2 років та дорослим.  
**Добову дозу слід розподілити на 2-3 прийоми та приймати перед їдою.**  
Рекомендовану добову дозу слід призначати з урахуванням маси тіла та віку, але вона

не повинна перевищувати рекомендовану добову дозу.  
Дітям віком від 2 років, рекомендована добова доза становить 4 мг/кг маси тіла (2 мл/кг).

Вік	Добова доза (мг фенспіриду)	Добова доза (мл)	Добова доза
2-12 років	60-120 мг	20-60 мл	2-4 столові ложки
Дорослі та діти старше 12 років	90-180 мг	45-90 мл	3-6 столові ложки

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.  
**Побічні реакції.**  
З боку кровоносної та лімфатичної системи.  
Рідко - помірна синусова тахікардія, яка зникає при зменшенні дози.  
З боку шлунково-кишкового тракту.  
Частота невідома - розлад функцій шлунка і кишечника, нудота, біль у надчеревній ділянці, діарея.  
З боку ЦНС.  
Частота невідома - сонливість, запаморочення.  
З боку шкіри і підшкірної тканини.  
Рідко - висипання, еритема, кропив'янка, набряк Квінке, еритема фіксована, свербіж.

**Передозування.**  
При прийомі великої кількості препарату можуть спостерігатися сонливість або збудження, нудота блювання, синусова тахікардія.  
Лікування. Необхідно промити шлунок, провести моніторинг ЕКГ. Терапія симптоматична.  
**Застосування у період вагітності або годування груддю не рекомендується.**  
**Фармакокінетика.**  
Фосідал - препарат з протизапальною та антибронхоконстрикторною дією.  
Дані властивості є, ймовірно, результатом кількох співіснуючих механізмів, а саме:  
- блокування Ні-гістамінових рецепторів та спазмолітична дія на гладку мускулатуру бронхів;  
- протизапальна дія, що може виникнути в результаті зменшеного виділення медаторів запальних процесів (цитокінів, фактора некрозу пухлини/ФНО- $\alpha$ , похідних арахідонової кислоти, вільних радикалів).  
**Фармакокінетика.**  
Після внутрішнього прийому максимальна концентрація фенспіриду в сироватці досягається в середньому протягом 2,3-2,5 години. Період напіввиведення становить близько 12 годин. Фенспірид виводиться в основному нирками.  
**Заявник.** Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.  
**Виробник.** МЕДАНА ФАРМА Акціонерне Товариство.  
**Місцезнаходження.** 98-200 Серафд, вул. Польської Організації Військової 57, Польща.

<sup>1</sup> Гелпе Н. А. Запалення при респіраторних інфекціях у дітей – мішень впливу фенспіриду // Педіатрія № 3, 2008. <sup>2</sup> Дворецкий Л. І. Лікування хворих на гострі респіраторні захворювання: чи є альтернатива поліпрагмазії.  
<sup>3</sup> Виробник Фармацевтичний завод «Польфарма», Польща.  
<sup>4</sup> Скорочена інструкція до препарату Фосідал. Фосідал – Наказ МОЗ України від 26 07 2012 № 568, Р. П. № UA/12396/01/01.  
З повною інформацією про препарати можна познайомитись в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.  
Представництво «Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.», 04070, м.Київ, вул. Іллінська, 8, Бізнес-центр «Іллінський», 5 поверх, тел.: (044) 4989007.