**Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе**

Чл.-кор. РАМН, профессор Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, К.Г. Гуревич, РГМУ, МГМСУ им. Н.А. Семашко

Более 25% больных ежедневно обращаются к врачу по поводу заболеваний дыхательных путей [1]. Самыми распространенными заболеваниями респираторного тракта являются острые респираторные вирусные инфекции. Так, во время ежегодных эпидемий гриппом переболевают около 10% населения земного шара, во время пандемий число больных возрастает в 4–5 раз.

В России ежегодно регистрируется около 50 млн. случаев инфекционных заболеваний. До 90% случаев из регистрируемой инфекционной заболеваемости приходится на ОРВИ и грипп [2]. По данным Федерального центра по гриппу, в России в эпидемию 2002–2003 гг. в среднем переболело гриппом и ОРЗ 28,9% детей в возрасте до 2 лет, 24,3% детей в возрасте 3–6 лет, 17,2% детей 7–14 лет, 3,5% взрослого населения (от 15 лет и старше). По данным МЧС России, в период эпидемии 2003 года общее количество переболевших ОРВИ и гриппом составило 30 миллионов человек. Экономические затраты на оплату лечения и листов нетрудоспособности составили 50 миллиардов рублей.

Острые респираторные вирусные инфекции опасны прежде всего развитием осложнений: бронхитов, пневмоний, синуситов и др. А учитывая тот факт, что грипп и ОРВИ в первую очередь поражают наиболее уязвимые группы населения (детей и пожилых), присоединение вторичной инфекции на фоне ослабленной иммунологической реактивности всегда опасно развитием летального исхода.

По данным ВОЗ, от ОРВИ и их осложнений ежегодно умирает 4 млн. детей в возрасте до 5 лет, причем доля детей до 1 года среди умерших составляет более 66%. В 75% случаев причиной детской смертности от ОРВИ является острая пневмония [3]. В США смертность от гриппа и его осложнений составляет ежегодно в среднем 20 тыс. человек, при этом 80–90% летальных исходов отмечается в возрастной группе старше 64 лет [4]. В таблице 1 приведена статистика годовой заболеваемости и смертности от гриппа в зарубежных странах.

В связи с высокой распространенностью значительны затраты на лечение ОРВИ. Так, прямые затраты на лечение гриппа в США составляют от 1 до 3 млрд. долларов, непрямые – 10–15 млрд. долларов в год [5].

Таким образом, чрезвычайно широкая распространенность ОРВИ, их потенциальная опасность в плане развития вторичных острых и хронических бактериальных инфекций дыхательных путей, а также летальных исходов в определенных популяционных группах обусловливает поиск и создание лекарственных средств, эффективных для лечения ОРВИ и профилактики осложнений.

К сожалению, проблема этиотропной терапии ОРВИ в настоящее время не решена из–за большого числа респираторных патогенов, обусловливающих развитие ОРВИ, а также их чрезвычайно высокой вариабельности. Имеющиеся противовирусные средства зачастую обладают узким спектром действия, имеют неблагоприятный профиль безопасности, что ограничивает их применение, либо чрезвычайно дороги.

Распространенным средством профилактики гриппа является вакцинация. Однако надо иметь в виду, что за последние 3–5 лет противогриппозные вакцины разрабатывались для уже известных штаммов. А поскольку вирусы, вызывающие ОРВИ и грипп, высоко вариабельны, то и вакцинация, к сожалению, не способна обеспечить должный уровень защиты.

Поэтому до сих пор популярным остается патогенетический и симптоматический принцип лечения ОРВИ.

Чаще всего качество жизни больных ОРВИ снижается вследствие развития лихорадки, головных, а в случае заболевания гриппом – и мышечных болей, боли в горле.

Эффективными в отношении данных симптомов являются ацетилсалициловая кислота, метамизол, ибупрофен, которые входят в группу нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), а также ацетаминофен, который лишь частично относят к группе НПВП из–за минимальной противовоспалительной активности. Эти препараты разрешены в России к безрецептурному отпуску.

Механизм действия всех анальгетиков–антипиретиков связан с их способностью блокировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), которая обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в простагландины [6]. Как известно, простагландины в гипоталамических структурах играют ключевую роль в развитии боли и регулировании температуры тела. Однако НПВП воздействуют на простагландины и на периферии – в различных органах и системах, что обусловливает их многочисленные нежелательные эффекты. В частности, НПВП ингибируют выработку защитных простагландинов в слизистой желудочно–кишечного тракта, что является причиной возникновения язв, эрозий и желудочно–кишечных кровотечений. Установлено, что 50% всех острых желудочно–кишечных кровотечений связаны с приемом НПВП, из которых 84% обусловлены именно безрецептурными НПВП. Риск развития таких кровотечений у пациентов, получавших НПВП, возрастает в 3–5 раз по сравнению с теми, кто не принимает нестероидные противовоспалительные средства. Также важно отметить, что применение быстрорастворимых форм и парентерального или ректального пути введения не снижает риска возникновения желудочно–кишечных язв и кровотечений.

НПВП и метамизол способны оказывать неблагоприятное воздействие на функцию почек. Вероятность этого нежелательного эффекта повышается у пациентов, страдающих сердечно–сосудистой недостаточностью, заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью. НПВП воздействуют на синтез простагландинов в почках, тем самым снижая кровоток и скорость фильтрации и замедляя эвакуацию ионов натрия и хлора, что приводит к развитию отеков. Известно, что прием НПВП может увеличивать тяжесть течения хронической сердечной недостаточности. Проведенные исследования показали, что использование препаратов этой группы приводит к неконтролируемым изменениям артериального давления, почечной функции, способствует задержке жидкости в организме [7]. Кроме того, в результате взаимодействия с диуретиками может измениться натрийуретический эффект последних.

Шведскими учеными показано, что длительный прием ацетилсалициловой кислоты, как и других НПВП, сопровождается увеличением частоты госпитализаций больных с сердечной недостаточностью. В то же время использование ацетаминофена приводит к уменьшению риска госпитализаций таких больных [8].

НПВП способны провоцировать приступы бронхиальной астмы, в особенности «аспириновой». Это обусловлено способностью НПВП стимулировать образование лейкотриенов, индуцирующих бронхоспазм. Многие НПВП, в особенности ацетилсалициловая кислота и ибупрофен, а также метамизол, способны вызывать аллергические реакции вплоть до развития анафилаксии [9].

НПВП в безрецептурных дозах могут изменять картину периферической крови. Особенно опасен в этом отношении метамизол. Одними из наиболее грозных его осложнений, грозящих летальным исходом, являются агранулоцитоз и апластическая анемия. В 1980–86 гг. было проведено независимое международное исследование (IAAAS – International agranulocytosis and aplastic anemia study) в 8 медицинских центрах семи стран для оценки риска развития агранулоцитоза и апластической анемии на фоне использования метамизола. В результате была клинически доказана связь между применением метамизола и развитием вышеуказанных угрожающих жизни заболеваний. Это послужило причиной запрещения применения метамизола более чем в 30 странах мира [10]. Известно, что прием НПВП может увеличивать тяжесть течения хронической сердечной недостаточности.

В отличие от НПВП действие ацетаминофена на синтез простагландинов ограничивается центрами терморегуляции и боли в гипоталамусе и не распространяется на другие органы и ткани. По этой причине ацетаминофен, в отличие от НПВП, не вызывает эрозивно–язвенных поражений желудочно–кишечного тракта, бронхоспазма, не влияет на почечный кровоток и агрегацию тромбоцитов. Действие ацетаминофена не связано с развитием нарушений картины периферической крови, такими как агранулоцитоз и апластическая анемия.

Специалистами не раз обсуждался вопрос о применении безрецептурных анальгетиков–антипиретиков при хронических зоболеваниях печени, включая алкогольные. Результаты использования ацетаминофена у больных с хроническими гепатитами и циррозами различной этиологии показали, что применение его в терапевтических дозах (4 г в сутки) в течение 14 дней не связано с ухудшением функционального состояния печени [11].

Рассматривая вопросы токсичности безрецептурных препаратов от простуды и гриппа, важно подчеркнуть, что любое лекарство при передозировке может вызвать тяжелые последствия, вплоть до летального исхода. Поэтому ответственное самолечение предполагает правильное использование лекарств в точном соответствии с инструкцией по применению. Сравнение безрецептурных анальгетиков–антипиретиков с точки зрения токсической дозы показывает, что ацетаминофен имеет преимущества перед другими в отношении порога токсичности и наличия специфического антидота – N–ацетилцистеина. Прием ацетаминофена в разовой дозе свыше 10 г или 20–30 таблеток по 500 мг может привести к развитию печеночной и почечной недостаточности. Токсической дозой для ацетаминофена является доза более 150 мг/кг веса (для сравнения – токсическая доза ацетилсалициловой кислоты составляет 5 г). В нормальных условиях ацетаминофен метаболизируется в печени с образованием нетоксичных глюкуроновых и сульфатных конъюгатов, которые выводятся почками. При передозировке препарата, а также при назначении его в высоких дозах и одновременном приеме индукторов микросомальной ферментной системы печени (H1–блокаторов, глюкокортикостероидов, фенобарбитала) усиливается образование реактивного метаболита N–ацетил–p–бензохинонимина с участием цитохрома Р–450 (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4). Активность образовавшегося метаболита может быть угнетена глутатионом. Однако в случае истощения запасов глютатиона в печени образующийся N–ацетил–p–бензохинонимин обусловливает развивающуюся гепатотоксичность благодаря его способности ковалентно связываться с печеночными макромолекулами [12].

Безрецептурные НПВП (ацетилсалициловая кислота, метамизол, ибупрофен и другие) в отличие от ацетаминофена могут вызывать целый спектр нежелательных эффектов и не имеют специфических антидотов на случай передозировки. Это делает ацетаминофен наиболее предпочтительным препаратом среди безрецептурных анальгетиков–антипиретиков. С 1963 года ацетаминофен был включен в Британскую Фармакопею, с тех пор он широко используется в медицинской практике как болеутоляющее и жаропонижающее средство. В настоящее время только в Европе и Северной Америке потребляется до 24 млрд. таблеток ацетаминофена ежегодно.

Важно отметить, что целесообразным является применение ацетаминофена для снятия симптомов простуды и гриппа в течение короткого времени (3–5 дней) в оптимально высокой дозе. Это способствует быстрому купированию симптомов и значительно снижает риск развития осложнений простуды и гриппа. Рекомендованная Всемирной Организацией Здравоохранения разовая доза высокоочищенного ацетаминофена, произведенного по международным стандартам GMP, для взрослых составляет 500–1000 мг, суточная 2–4 г, а для детей максимальная суточная доза составляет 60 мг/кг веса тела. Как показали многочисленные клинические исследования, такая дозировка является абсолютно безопасной.

Как известно, повышение температуры при ОРВИ и гриппе является защитной реакцией организма. Когда она находится в пределах 38,5°С, снижать ее нецелесообразно. Однако когда температура тела поднимается выше 38,5°С, она уже представляет собой патогенетический фактор, поскольку индуцирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин–1 (ИЛ–1), ИЛ–3, ИЛ–5, ИЛ–8 и ИЛ–15. Ацетаминофен снижает температуру тела постепенно до нормальной либо субфебрильной, что исключает риск гипотермических коллапсов (как в случае применения метамизола). Таким образом, действие ацетаминофена при простуде и гриппе является как симптоматическим, так и патогенетическим.

Итак, сравнительное изучение неблагоприятных побочных и токсических эффектов применения препаратов из группы НПВП показало, что ацетаминофен по–прежнему можно считать наиболее безопасным анальгетиком–антипиретиком. Вот почему данное средство является составной частью большинства комплексных лекарственных препаратов, предназначенных для облегчения симптомов ОРВИ. В дополнение к вышесказанному можно также отметить, что ацетаминофен признан препаратом выбора в педиатрической практике, а также безопасен для беременных женщин (результаты исследования ALSPAC, включившего 12104 беременных).

Кроме лихорадки, большинство больных ОРВИ беспокоит затруднение носового дыхания. Говоря о безопасности средств для облегчения носового дыхания, необходимо в первую очередь отметить, что Решением Государственного фармакологического комитета №13 от 23 ноября 2000 года препараты для устранения заложенности носа псевдоэфедрин и фенилпропаноламин были переведены в рецептурный отпуск. Данное решение основано на результатах крупномасштабного эпидемиологического исследования, проведенного в США, в котором была показана связь развития геморрагического инсульта с применением этих препаратов.

Наиболее безопасным и единственным системным деконгестантом, разрешенным для безрецептурного отпуска в Российской Федерации в составе комбинированных средств от простуды и гриппа, является фенилэфрин. Как известно, фенилэфрин относится к группе симпатомиметиков, потенциально способных к системному повышению артериального давления. Однако дозировка фенилэфрина 10 мг, используемая в составе мультисимптомных препаратов, является безопасной в отношении данного нежелательного эффекта. Для системного повышения артериального давления разовая доза внутрь должна составлять 40–60 мг, что в 4–6 раз выше, чем терапевтическая дозировка фенилэфрина в составе мультисимптомных средств. Тот факт, что фенилэфрин является единственным системным деконгестантом, разрешенным для безрецептурного отпуска в Российской Федерации, дополнительно свидетельствует о его безопасности в рекомендуемой дозе. Комбинация ацетаминофена с фенилэфрином и аскорбиновой кислотой обоснована патогенезом ОРВИ. Фенилэфрин, оказывающий сосудосуживающее действие, кроме облегчения носового дыхания, способствует также стабилизации проницаемости капилляров и локализации инфекции, а добавление аскорбиновой кислоты также оказывает благоприятное воздействие на проницаемость капилляров и уменьшает проявления капилляротоксикоза – синдрома, патогномоничного для гриппа и ряда других ОРВИ. В комплексе рассмотренные патогенетические эффекты ацетаминофена, фенилэфрина и аскорбиновой кислоты способствуют устранению явлений общего токсикоза.

Антигистаминные препараты также могут способствовать облегчению носового дыхания. Однако в составе наиболее известных мультисимптомных препаратов для лечения простуды и гриппа используется фенирамин – антигистаминный препарат первого поколения, который является производным дифенгидрамина и оказывает выраженное седативное действие. Поэтому фармацевты–первостольники и врачи должны информировать пациентов о недопустимости вождения автомобиля и выполнения работ, связанных с высокой концентрацией внимания. К тому же прямым показанием для назначения антигистаминных препаратов является аллергический ринит, а аллергический компонент не всегда входит в патогенез простуды и гриппа. Поэтому на сегодняшний день необходимость назначения антигистаминных препаратов для лечения простуды и гриппа не доказана.

В состав большинства мультисимптомных препаратов входит аскорбиновая кислота. Аскорбиновая кислота, обладая комплексным действием, является необходимым при ОРЗ и гриппе патогенетическим средством. Она стимулирует выработку эндогенного интерферона, нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость, и восполняет повышенную во время ОРЗ и гриппа потребность организма в аскорбиновой кислоте. Суточная потребность здорового взрослого человека в аскорбиновой кислоте составляет 70–100 мг [13]. Во время ОРВИ и гриппа потребность в аскорбиновой кислоте возрастает. Однако доза свыше 200 мг в сутки организмом не усваивается и выводится с мочой в неизменном виде [14]. Избыток аскорбиновой кислоты (в дозах свыше 200 мг в сутки) может вызывать различные нежелательные побочные эффекты, такие как аллергические реакции, раздражение слизистой желудочно–кишечного тракта, обострение мочекаменной болезни и другие [14].

Примером наиболее популярных во всем мире средств для симптоматического и патогенетического лечения ОРВИ и гриппа являются препараты серии Колдрекс. Они представляют собой оптимальные композиции для воздействия на все известные звенья патогенетической цепи и соответствующие симптомы: лихорадку, головную и мышечную боль, боль в горле, капилляротоксикоз, общий токсикоз. Препараты Колдрекс Хотрем содержат 600–750 мг ацетаминофена в разовой дозе и 2400–3000 мг в суточной. Новый препарат этой же серии Колдрекс МаксГрипп содержит 1 г ацетаминофена в разовой дозе и 4 г в суточной и предназначен для быстрого и эффективного купирования симптомов более тяжелых форм простуды и гриппа. Указанные дозировки являются эффективными, абсолютно безопасными и точно соответствуют рекомендации ВОЗ. Колдрекс Хотрем и МаксГрипп также содержат по 10 мг фенилэфрина и аскорбиновую кислоту. В составе препарата Колдрекс таблетки имеется также терпингидрат, обладающий выраженной отхаркивающей активностью. Препарат Колдрекс Найт предназначен для применения на ночь и имеет следующий состав: ацетаминофен 1000 мг, прометазин (антигистаминный препарат с седативным действием) и декстрометорфан, который является рефлекторно–действующим противокашлевым препаратом для подавления непродуктивного ночного кашля. Препарат Колдрекс Бронхо содержит в своем составе гвайфенезин – отхаркивающее средство, в связи с чем показан при малопродуктивном кашле. Нельзя не отметить, что гвайфенезин является единственным отхаркивающим средством, классифицированным FDA, как препарат первой категории (общепризнанное эффективное и безопасное лекарство). Глюкоза и патока, также содержащиеся в Колдрекс Бронхо, оказывают местное противовоспалительное действие при катаральных явлениях в горле. Все вышеназванные препараты прошли клиническую апробацию в НИИ гриппа РАМН, показав высокую эффективность и хорошую переносимость.

Таким образом, подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что учитывая как медицинскую, так и экономическую значимость проблемы ОРВИ и гриппа, мультисимптомные препараты для симптоматического и патогенетического лечения этих заболеваний приобретают все большую значимость и популярность как во всем мире, так и в России.

**Список литературы**

1. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей // Пульмонология.– 1999.– №2.– С. 6–9.

2. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. – Москва, 2001.– 16 с.

3. Иванников Ю.Г., Жуков А.О., Парсагашвили Е.З. Смертность от гриппа, ОРЗ и острой пневмонии как один из факторов, определяющих здоровье населения // Вестн. Рос. АМН. – 1994.– №9.– С. 44–48.

4. Simonsen L., Clarke M.J., Williamson G.D. et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index // Am J Public Health 1997; 87(12): 1944–50

5. Office of Technology Assessment. Washington, 1984

6. McQuay H.J., Edwards J.E., Moore R.A. Mechanism of action of anti–inflammatory drugs// Am. J. Ther.– 2000.– Vol. 9.– P. 179–187.

7. Kincaid–Smith P., Nanra R.S. Lithium–induced and analgesic–induced renal diseases. In: Diseases of the kidney (5th ed.), edited by Schrier R.W., Gottschalk C.W., Boston, Little, Brown and Company.– 1993.– P. 1099–1130.

8. Merlo J., Broms K., Lindblad U., et al. Association of outpatient utilization of non–steroidal anti–inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population// Eur. J. Clin. Pharmacol.– 2001.– Vol. 57.– P. 71–75

9. В.П. Фисенко Безопасность и токсичность мультисимптомных средств от простуды и гриппа в преддверии холодного сезона// Фармацевтический вестник №28, 24 сентября 2002 г.

10. Письмо Всемирной Организации Здравоохранения от 18 октября 1991 г №68–89–3

11. Schiodt F.V., Lee W.M., Bondensen S., Ott P., Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose// Aliment. Pharmacol. Ther.– 2002.– Vol. 16.– P. 707–715.

12. Prescott L.F. Hepatotoxicity. In: Prescott L.F., ed. Paracetamol (Acetaminophen): a Critical Bibliographic Review. London: Taylor&Francis, 1996.– P. 285–351.

13. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, Москва «Медицина» 2000.

14. Видаль 2003 стр 3–1123.