

Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований

В.В. Цветков, ORCID: 0000-0001-5195-9316, suppcolor@gmail.com

Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

Резюме

В Российской Федерации среди всех инфекционных заболеваний наибольшую экономическую значимость представляют острые респираторные инфекции. На сегодняшний день для большинства ОРВИ не существует препаратов с прямым противовирусным действием, эффективность которых была бы доказана в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализов. Использование различных комбинаций жаропонижающих, противовоспалительных и антиоксидантных препаратов является наиболее распространенным методом симптоматической и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Целью обзора стали анализ и систематизация результатов доклинических и клинических исследований, направленных на изучение безопасности и эффективности использования комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, ClinicalKey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Результаты многочисленных сравнительных и плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным в отношении купирования таких симптомов, как лихорадка, ринит, кашель, боль в мышцах и суставах, боль в горле и головная боль. При своевременном использовании комбинированные лекарственные средства облегчают состояние пациента и способствуют сокращению продолжительности болезни. Между тем патогенетические эффекты комбинированных средств, направленные на ограничение очага воспаления и минимизацию риска развития осложнений, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, парацетамол, фенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, витамин С

Для цитирования: Цветков В.В. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований. *Медицинский совет*. 2021;(4):205–211. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results

Valeriy V. Tsvetkov, ORCID: 0000-0001- 5195-9316, suppcolor@gmail.com

Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Acute respiratory infections are of the greatest economic significance among all infectious diseases in the Russian Federation. There are no drugs with a direct antiviral effect for most acute respiratory viral infections, which efficacy would have been proven in the numerous clinical trials and confirmed by the results of meta-analyses today. The use of various combinations of antipyretic, anti-inflammatory and antioxidant drugs is the most common method of symptomatic and pathogenetic therapy of acute respiratory viral infections (ARVI). The purpose of this review is to analyse and systematize the results of preclinical and clinical trials aimed at studying the safety and efficacy of fixed-doses combinations of paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride and ascorbic acid in the ARVI therapy. The search of scientific publications was carried out in the PubMed, ClinicalKey ELSEVIER and Google Scholar databases. The search depth was 10 years. The results of numerous comparative and placebo-controlled trials showed that the use of fixed-dose combinations of paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride and ascorbic acid in the ARVI therapy was pathogenetically justified, safe, and effective in relieving symptoms such as fever, rhinitis, cough, muscle and joint pain, sore throat, and headache.

The combination drugs can ease the patient's condition and help shorten the duration of the illness provided that they are administered in due time. Meanwhile, the pathogenetic effects of combination drugs aimed at localizing the focus of inflammation and minimizing the risk of complications warrant further research.

Keywords: acute respiratory viral infection, paracetamol, pheniramine maleate, phenylephrine hydrochloride, ascorbic acid, vitamin C

For citation: Tsvetkov V.V. Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):205–211. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 29 млн случаев заболевания острыми респираторными инфекциями (ОРИ), показатель заболеваемости составил 20 355 на 100 тыс. населения [1]. Как и в предыдущие годы, в 2019 г. среди всех инфекционных патологий ОРИ представляли наибольшую экономическую значимость с ежегодным суммарным экономическим ущербом более 518 млрд руб.¹

Существует мнение, что сочетание этиотропной и патогенетической терапии на начальном этапе заболевания в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), сократить длительность болезни и существенно облегчить состояние пациента. Между тем на сегодняшний день для большинства ОРВИ не существует препаратов с прямым противовирусным действием, эффективность которых была бы доказана в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализов. В связи с этим в качестве средств симптоматической и патогенетической терапии особый интерес представляют комбинированные средства, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим и антиоксидантным действием. В состав таких комбинированных средств входят безрецептурные препараты: ацетилсалициловая кислота или парацетамол, селективный α_1 -адреномиметик фенилэфрин, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов первого поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин), а также препараты с антиоксидантной активностью (рутозид, дигидрокверцетин, витамин Е, витамин С и янтарная кислота).

Патогенетическая терапия основана на коррекции патологических реакций и направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Возбудители ОРВИ проникают в организм человека через дыхательные пути и поражают преимущественно клетки слизистой оболочки различных отделов дыхательного тракта, что определяет появление характерных клинических симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОРВИ

Клиническая картина и особенности патогенеза ОРВИ в значительной степени обусловлены этиологией заболе-

вания. Однако длительность, тяжесть и характер клинических проявлений ОРВИ могут варьироваться в зависимости от возраста больного, состояния его иммунной системы и наличия сопутствующих заболеваний. Большинство клинических симптомов ОРВИ являются проявлениями трех основных синдромов: катарального, интоксикационного и геморрагического [1].

В развитии катаральных проявлений на ранних этапах патологического процесса ведущее значение играют экзогенные факторы – прямое вирусное поражение эпителиальных клеток дыхательных путей с последующим развитием локальной воспалительной реакции. При неспособности иммунной системы больного к локализации очага инфекции в процесс вовлекаются все новые и новые близлежащие клетки, а их деструкция уже может быть не связана непосредственно с фактом заражения вирусом. Активные формы кислорода, продуцируемые в большом количестве в очаге воспаления, не только обладают прямым деструктивным действием, но и могут выступать в качестве медиаторов воспаления. Вовлечение в воспалительный процесс слизистой трахеи или бронхов сопровождается поражением мерцательного эпителия, нарушением образования слизи и изменением ее качественного состава. Снижение мукоцилиарного клиренса, в свою очередь, создает благоприятные условия для распространения этиологического агента в нижние отделы респираторного тракта. В связи с этим ограничение местной воспалительной реакции за счет своевременного применения противовоспалительных и антиоксидантных препаратов является одной из главных задач патогенетической терапии на ранних стадиях ОРВИ.

В развитии интоксикационного синдрома ключевую роль играют эндогенные реакции, реализуемые как ответ иммунной системы на проникновение чужеродного агента. При гриппе симптомы интоксикации часто опережают развитие катаральных явлений и сопровождаются повышением температуры, ломотой в мышцах/суставах и головной болью. Повышение температуры тела является защитно-приспособительной реакцией организма и способствует активации специфических и неспецифических иммунных реакций. Повышение температуры тела в пределах 37–38 °С, как правило, не требует лечения, так как в данном интервале температур большинство ферментов нашего организма обладают наибольшей каталитической эффективностью. Однако наиболее опасные для человека дикие вирусы изначально приспособлены для существования в организме животных, нормальная температура тела которых выше температуры тела человека на 1–1,5 °С. В связи с этим проведение жаропонижающей

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf.

терапии при повышении температуры тела более 38–38,5 °С является патогенетически обоснованным и необходимым для нормализации ферментативной активности белков и, как следствие, всех физиологических процессов, протекающих в организме.

В развитии геморрагического синдрома роли эндогенных и экзогенных факторов являются одинаково значимыми. Так, например, поражение эндотелия сосудов может быть вызвано как прямым токсическим действием белков вируса гриппа, так и действием эндогенных факторов – медиаторов воспаления, повышающих проницаемость сосудистой стенки.

Целью настоящего обзора стали анализ и систематизация результатов доклинических и клинических исследований, направленных на изучение безопасности и эффективности использования комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Для составления настоящего обзора был проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных изучению безопасности и эффективности использования парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, ClinicalKey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Для отбора публикаций, соответствующих заявленной теме, использовались следующие ключевые слова в различных комбинациях: парацетамол, фенирамин, фенирамина малеат, фенилэфрина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, витамин С, респираторная инфекция, грипп, риновирус, вирус парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус. При анализе литературных источников предпочтение отдавалось публикациям, в которых приводились результаты метаанализа нескольких исследований.

Парацетамол

Парацетамол является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для купирования лихорадки у больных ОРВИ [2]. Парацетамол (ацетаминофен) появился на фармакологическом рынке США в середине XX в. в составе комбинированного обезболивающего средства, а затем стал использоваться в широкой клинической практике как отдельный самостоятельный препарат [3]. Многолетний опыт использования убедительно показал, что парацетамол значительно безопаснее других ненаркотических анальгетиков-антипиретиков: его применение вызывает меньше побочных эффектов со стороны центральной нервной и кровеносной систем, а также желудочно-кишечного тракта. Парацетамол эффективен для купирования боли в горле, головной боли, боли

в ушах и миалгии. Кроме того, парацетамол, по сравнению с другими анальгетиками-антипиретиками, снижает температуру тела более плавно и на более длительное время [4]. Эффективность применения парацетамола для купирования симптомов ОРВИ неоднократно была продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном из таких исследований изучались безопасность и эффективность однократных доз ацетилсалициловой кислоты 500 и 1 000 мг и парацетамола 500 и 1 000 мг для купирования лихорадки и других симптомов ОРВИ в сравнении с плацебо. Оба препарата продемонстрировали равную дозозависимую эффективность, а профили безопасности и переносимость лечения были сопоставимы [5]. Еще в одном исследовании было установлено, что парацетамол способствует облегчению заложенности носа и ринореи, но не улучшает некоторые другие симптомы ОРВИ, включая боль в горле, общую слабость, чихание и кашель [6]. Однако в другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что регулярный прием парацетамола не влияет на выделение вируса, температуру или клинические симптомы у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом. Авторы исследования пришли к выводу, что доказательная база для использования парацетамола при гриппозной инфекции остается недостаточной [7]. Между тем авторами многочисленных исследований не подвергается сомнению безопасность применения парацетамола для лечения гриппа и ОРВИ другой этиологии. Так, в одном из крупных обзоров, посвященных данной тематике, исследователи пришли к выводу, что парацетамол, аспирин и ибупрофен безопасны в безрецептурных дозах и что нет доказательств каких-либо различий между лекарствами в отношении их эффективности и безопасности для лечения ОРВИ у взрослых. Также нет доказательств того, что эти лекарства продлевают течение заболевания за счет какого-либо воздействия на иммунную систему или снижения температуры тела [8]. Кроме того, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что использование парацетамола снижает риск развития тяжелых форм нарушения поведения у пациентов с гриппом в возрасте 5–9 лет, принимающих лантанамивир, и тяжелых форм нарушения поведения у пациентов с гриппом в возрасте 10–19 лет, принимающих занамивир [9].

Отдельного внимания заслуживают результаты исследований, направленных на изучение влияния парацетамола на характер течения гриппозной инфекции, скорость элиминации вируса и развитие врожденных и адаптивных иммунных реакций. На животной модели были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что парацетамол снижает уровень продукции простагландина E2 в ткани легких инфицированных мышей и при этом не оказывает существенного действия на скорость элиминации возбудителя или на скорость и полноту формирования иммунного ответа [10]. Внутривенное введение парацетамола снижает инфильтрацию воспалительных клеток в дыхательных путях, уменьшает иммуноопосредованное повреждение легких при острой инфек-

ции и улучшает функцию легких у мышей, не оказывая отрицательного воздействия на индукцию вирус-специфических адаптивных ответов. Кроме того, мыши, получавшие парацетамол, демонстрировали способность противостоять второй инфекции гетерологичным вирусом, сравнимую с таковой у необработанных мышей. Авторы данного исследования предполагают, что включение парацетамола в терапию больных гриппом и ОРВИ другой этиологии может защитить ткани от повреждений и поможет сохранить функцию легких. В еще одном, более позднем исследовании было показано, что нарушение врожденной реакции на грипп A(H1N1) pdm09 у мышей с ожирением связано с повышенным уровнем простагландина E2, который может быть восстановлен использованием парацетамола [11].

Фенирамина малеат

В качестве противоаллергического компонента, устраняющего отечность, в состав современных комбинированных средств для купирования симптомов простуды и гриппа часто входят блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения: фенирамин, хлорфенирамин или прометазин. Препараты данной фармакологической группы потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α 1-адренорецепторов и способствуют уменьшению количества выделений из полости носа, которые сопровождаются ринитом. В контролируемых клинических испытаниях, соответствующих удовлетворительным научным стандартам, уменьшение симптомов как экспериментальных риновирусных инфекций, так и естественных ОРВИ наблюдалось при использовании местных холинолитиков, пероральных антигистаминных препаратов и местных хромонов [12]. Фенирамина малеат является наиболее распространенным блокатором H1-гистаминовых рецепторов I поколения, входящим в состав комбинированных средств. Эффективность и безопасность бромфенирамина малеата для купирования симптомов риновирусной инфекции были изучены еще в 1997 г. в крупном рандомизированном контролируемом исследовании. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении лечения чихания, ринореи и кашля. В единичных случаях лечение бромфенирамина малеатом было связано с развитием таких побочных эффектов, как сонливость ($n = 3$) и спутанность сознания ($n = 1$) [13]. В 2016 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленного на изучение сравнительной эффективности внутривенного применения фенирамина малеата и лидокаина в отношении купирования фентанил-индуцированного кашля. Авторы исследования пришли к выводу, что фенирамин так же эффективен, как и лидокаин в предотвращении фентанил-индуцированного кашля [14].

Антиоксидантная активность фенирамина малеата была продемонстрирована в ряде исследований на животных моделях с экспериментально вызванным ишемическим реперфузионным повреждением различных органов. Так, в одном из исследований было установлено, что фенирамина малеат оказывает защитное дей-

ствие против ишемического реперфузионного повреждения в головном мозге крыс [15]. Авторы другого исследования, целью которого было изучение защитного действия метилпреднизолона и фенирамина малеата на реперфузионное повреждение легких, развивающееся после ишемии левой нижней конечности крыс, также заключили, что фенирамина малеат обладает защитным эффектом при ишемическом реперфузионном повреждении легких крыс [16]. В более позднем исследовании на мышинной модели было продемонстрировано, что фенирамина малеат и небиволол обладают антиоксидантным действием против ишемического реперфузионного повреждения, а также способствуют восстановлению тканей [17].

Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов I поколения для лечения симптомов ОРВИ может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как сонливость и спутанность сознания. Среди часто используемых лекарственных препаратов данной группы в составе комбинированных средств наиболее благоприятным спектром безопасности обладает хлорфенирамина малеат [18]. Его эффективность при лечении проявлений ОРВИ была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 106 добровольцах. Результаты показали, что использование этого антигистаминного препарата четыре раза в день в течение одной недели является эффективным в отношении купирования симптомов ОРВИ без развития серьезных побочных эффектов [19].

Фенилэфрин

Для устранения отечности слизистой верхних дыхательных путей в состав комбинированных средств кроме блокаторов H1-гистаминовых рецепторов часто входит селективный α 1-адреномиметик фенилэфрин. Препарат оказывает сосудосуживающее действие, за счет чего происходит уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки носа, освобождаются дыхательные пути, нормализуется давление в среднем ухе и в околоносовых пазухах. Стоит отметить, что биодоступность фенилэфрина существенно повышается при совместном использовании с парацетамолом [20]. Однако уменьшение дозировки фенилэфрина снижает риск возникновения побочных эффектов. В небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Системное применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [21].

Аскорбиновая кислота

В качестве антиоксидантного средства комбинированные симптоматические препараты могут содержать флавоноиды (рутозид, дигидрокверцетин), витамины (производные токола, аскорбиновую кислоту) и янтарную кислоту. Аскорбиновая кислота является одним из наиболее известных и широко применяемых безрецептурных препаратов для профилактики и лечения ОРВИ. Между тем результаты последних метаанализов

свидетельствую об отсутствии профилактической эффективности приема препаратов витамина С в различных дозировках и с различной продолжительностью. Так, в метаанализе восьми рандомизированных клинических исследований было установлено, что потребление витамина С более 80 мг/день не предотвращает развитие ОРВИ у здоровых взрослых и детей. Целью другого метаанализа была оценка эффективности использования витамина С для профилактики и сокращения продолжительности симптомов ОРВИ у детей. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на отсутствие профилактических эффектов, прием витамина С сокращает продолжительность ОРВИ на 14%, а добавление данного препарата в схему лечения ОРВИ у детей является оправданным [22]. В метаанализе L. Ran et al. [23] была доказана связь между приемом как небольшой долгосрочной суточной дозы витамина С (не более 1 г/день), так и большей дозы в период болезни (3–4 г/сут) и купированием боли в грудной клетке, лихорадки и озноба, а также уменьшением средней продолжительности заболевания. Кроме того, существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о потенциальной эффективности использования препаратов витамина С для контроля воспалительных реакций и уровня глюкозы у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка и гипергликемией. Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что добавление витамина С (1 г/день в течение 8 недель) значительно снижает уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6, глюкозы и триглицеридов у пациентов с ожирением, гипертонией и/или диабетом, имеющих уровень С-реактивного белка ≥ 6 мг/л [24].

Витамин С имеет благоприятный профиль безопасности в первую очередь благодаря его высокой растворимости в воде и быстрому выведению из организма избыточных уровней почками [25, 26]. Однако поскольку витамин С частично превращается в оксалат и выводится с мочой, длительное применение высоких доз витамина С может сопровождаться образованием камней из оксалата кальция, что также стоит учитывать при выборе терапевтических дозировок и длительности лечения. Так, в крупном исследовании P.M. Ferraro et al. [27], в котором участвовало 156 735 женщин и 40 536 мужчин, сообщивших об эпизодах мочекаменной болезни в течение 11,3–11,7 лет наблюдения, была установлена достоверная прямая корреляция между уровнем потребления витамина С и риском возникновения мочекаменной болезни у мужчин, но не у женщин.

Безопасность и эффективность использования различных комбинаций антигистаминных, противоотечных и анальгетических препаратов в терапии ОРВИ неоднократно изучались в сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях. В 2012 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа 27 исследований. Комбинация антигистаминных препаратов и деконгестантов изучалась в 14 исследованиях, антигистаминных и анальгетиков – в 2, анальгетиков и деконгестантов – в 6 и комбинация антигистаминных, обезболивающих и деконгестантов –

в 5. Наибольшая частота развития побочных эффектов от лечения наблюдалась в исследованиях с применением комбинации анальгетиков и деконгестантов, а также антигистаминных препаратов и деконгестантов. Применение двух других комбинаций – антигистаминных и анальгетиков, а также антигистаминных, анальгетиков и деконгестантов – не сопровождалось развитием значительно большего числа побочных эффектов, чем в группе плацебо. В отношении эффективности использования комбинированных средств для лечения ОРВИ авторы метаанализа пришли к выводу, что различные сочетания антигистаминных препаратов, анальгетиков и деконгестантов обладают умеренной эффективностью у взрослых и детей старшего возраста. Однако ожидаемую пользу от применения различных комбинаций необходимо сопоставлять с риском развития побочных эффектов [28]. В исследовании K. Krishnaprasad et al. были подтверждены безопасность и хорошая переносимость комбинации амантадина, хлорфенирамина малеата, парацетамола и фенилэфрина при назначении пациентам в течение первых 24–48 ч с момента появления симптомов ОРВИ [29]. Дополнительно эффективность комбинации парацетамола, хлорфенирамина малеата и фенилэфрина для купирования гриппоподобных симптомов была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [30]. В нем приняли участие 146 человек в возрасте от 18 до 60 лет, страдающих гриппоподобным синдромом умеренной или тяжелой степени. Первичной конечной точкой оценки эффективности лечения служила сумма баллов 10 симптомов по четырехбалльной шкале. Для оценки безопасности лечения определялась частота нежелательных явлений. Сравнение показателей эффективности в основной и контрольной группах выявило значительно большее снижение суммы баллов 10 симптомов в группе лечения, чем в группе плацебо ($p = 0,015$). Частота развития и распределение нежелательных явлений были одинаковыми в обеих группах. Между тем необходимо отметить, что существуют работы, в которых эффективность комбинированных средств для лечения ОРВИ подвергается сомнению. Так, в пилотном исследовании комбинированного препарата для купирования симптомов гриппа и ОРВИ другой этиологии авторы заключили, что лечение хорошо переносится, однако эффективность приема однократной дозы препарата не отличается от плацебо [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание эффективности и безопасности сделали парацетамол наиболее востребованным средством, которое рекомендовано специалистами Всемирной организации здравоохранения для включения в различные комбинированные средства. Показаниями для использования жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии выше 38–38,5 °С, а также выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Используемая в комбинированных средствах дозировка фенирамина малеата не вызывает силь-

ного седативного эффекта или сонливости, однако является достаточной для развития слабого анестезирующего эффекта в эпителии верхних дыхательных путей. Кроме того, добавление антигистаминного препарата в схему лечения больных ОРВИ способствует снижению вероятности возникновения аллергических реакций от приема других лекарственных средств. Селективный α_1 -адреномиметик фенилэфрин устраняет отечность и чувство заложенности носа за счет сужения периферических сосудов слизистой оболочки полости носа. Важно отметить, что в небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта даже в сочетании с парацетамолем. Системное применение фенилэфрина в фиксированных дозах и фиксированным курсом не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита. Аскорбиновая кислота является наиболее известным и широко используемым для профилактики и лечения ОРВИ антиоксидантом. Результаты последних исследований свидетельствуют об отсутствии профилактической эффективности витамина С в отношении развития ОРВИ у детей и взрослых. Между тем добавление аскорбиновой кислоты в схему лечения больных ОРВИ способствует более быстрому купированию симптомов и уменьше-

нию продолжительности заболевания. Кроме того, аскорбиновая кислота является известным ангиопротектором, способствует улучшению состояния сосудистых стенок, предупреждает их ломкость и повышает устойчивость к вирусному и токсическому повреждению.

Применение комбинации фиксированных доз парацетамола, фенирамина малеата, фенилэфрина гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в терапии ОРВИ является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным в отношении купирования таких симптомов, как лихорадка, озноб, ринит, кашель, боль в мышцах и суставах, боль в горле и головная боль. При своевременном использовании комбинированные лекарственные средства облегчают состояние пациента и способствуют сокращению продолжительности болезни. Между тем патогенетические эффекты комбинированных лекарственных средств, направленные на ограничение очага воспаления и минимизацию риска развития осложнений, требуют дальнейшего изучения. Ранняя симптоматическая и патогенетическая терапия ОРВИ с первых часов болезни должна сопровождаться назначением препаратов с прямым противовирусным действием.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы / References

- Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D., Hewagama S.S., Stuart R.L., Aboltins C. Hospitalised Adult Patients with Pandemic (H1N1) 2009 Influenza in Melbourne, Australia. *Med J Aust.* 2010;192(2):84–86. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03424.x.
- Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *PMJ.* 2007;(22):1636–1638. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zh_kombinirovannymi_preparatami/. Zharkova N.E. Symptomatic Treatment of ARVI: the Future Belongs to Combined Drugs. *RMZh = RMJ.* 2007;(22):1636–1638. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Simptomaticheskoe_lechenie_ORVI_budushee_zh_kombinirovannymi_preparatami/.
- Bertin L., Pons G., d'Athis P., Lasfargues G., Maudelonde C., Duhamel J.F., Olive G. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Controlled Trial of Ibuprofen versus Acetaminophen (Paracetamol) and Placebo for Treatment of Symptoms of Tonsillitis and Pharyngitis in Children. *J Pediatr.* 1991;119(5):811–814. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80308-7.
- Bertin L., Pons G., d'Athis P., Duhamel J.F., Maudelonde C., Lasfargues G. et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Controlled Trial of Ibuprofen versus Acetaminophen and Placebo for Symptoms of Acute Otitis Media in Children. *Fundam Clin Pharmacol.* 1996;10(4):387–392. doi: 10.1111/j.1472-8206.1996.tb00590.x.
- Bachert C., Chuchalin A.G., Eisebitt R., Netayzhenko V.Z., Voelker M. Aspirin Compared with Acetaminophen in the Treatment of Fever and Other Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection in Adults: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Single-Dose, 6-Hour Dose-Ranging Study. *Clin Ther.* 2005;27(7):993–1003. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.002.
- Li S., Yue J., Dong B.R., Yang M., Lin X., Wu T. Acetaminophen (Paracetamol) for the Common Cold in Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD008800. doi: 10.1002/14651858.CD008800.pub2.
- Jefferies S., Braithwaite I., Walker S., Weatherall M., Jennings L., Luck M. et al. Randomized Controlled Trial of the Effect of Regular Paracetamol on Influenza Infection. *Respirology.* 2016;21(2):370–377. doi: 10.1111/resp.12685.
- Eccles R. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Analgesics in the Treatment of Common Cold and Flu. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):309–319. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00754.x.
- Sugawara T., Ohkusa Y., Taniguchi K., Miyazaki C., Momoi M., Okabe N. Association of Severe Abnormal Behavior and Acetaminophen with/without Neuraminidase Inhibitors. *J Infect Chemother.* 2019;25(6):423–426. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.008.
- Lauder S.N., Taylor P.R., Clark S.R., Evans R.L., Hindley J.P., Smart K. et al. Paracetamol Reduces Influenza-Induced Immunopathology in a Mouse Model of Infection without Compromising Virus Clearance or the Generation of Protective Immunity. *Thorax.* 2011;66(5):368–374. doi: 10.1136/thx.2010.150318.
- Zhang A.J.X., Zhu H., Chen Y., Li C., Li C., Chu H. et al. Prostaglandin E2-Mediated Impairment of Innate Immune Response to A(H1N1) pdm09 Infection in Diet-Induced Obese Mice Could Be Restored by Paracetamol. *J Infect Dis.* 2019;219(5):795–807. doi: 10.1093/infdis/jiy527.
- Åberg N. The Use of Antiallergic and Antiasthmatic Drugs in Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Clin Immunother.* 1996;6(3):171–179. doi: 10.1007/BF03259516.
- Gwaltney J.M. Jr., Druce H.M. Efficacy of Brompheniramine Maleate for the Treatment of Rhinovirus Colds. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1188–1194. doi: 10.1086/516105.
- Arslan Z., Çalik E.S., Kaplan B., Ahiskalioglu E.O. Efeito de feniramina sobre a tosse induzida por fentanil: estudo clínico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo = The Effect of Pheniramine on Fentanyl-Induced Cough: A Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled Clinical Study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(4):383–387. doi: 10.1016/j.bjan.2015.10.005.
- Yürekli I., Gökalep O., Kiray M., Gökalep G., Ergüneş K., Salman E. et al. Effect of Pheniramine Maleate on Reperfusion Injury in Brain Tissue. *Med Sci Monit Basic Res.* 2013;19:285–290. doi: 10.12659/MSMBR.889570.
- Gökalep O., Yürekli I., Kiray M., Bağrıyanik A., Yetkin U., Yürekli B.S. et al. Assessment of Protective Effects of Pheniramine Maleate on Reperfusion Injury in Lung after Distant Organ Ischemia: A Rat Model. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(3):219–224. doi: 10.1177/1538574413475885.
- Yuvanc E., Tuglu D., Ozan T., Kisa U., Balci M., Batislam E., Yilmaz E. Investigation of the Antioxidant Effects of Pheniramine Maleate and Nebivolol on Testicular Damage in Rats with Experimentally Induced Testis Torsion. *Acta Cir Bras.* 2018;33(2):125–133. doi: 10.1590/s0102-865020180020000004.
- Isbister G.K., Prior F., Kilham H.A. Restricting Cough and Cold Medicines in Children. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):91–98. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01780.x.

19. Crutcher J.E., Kantner T.R. The Effectiveness of Antihistamines in the Common Cold. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(1):9–15. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb01725.x.
20. Atkinson H.C., Potts A.L., Anderson B.J. Potential Cardiovascular Adverse Events when Phenylephrine Is Combined with Paracetamol: Simulation and Narrative Review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):931–938. doi: 10.1007/s00228-015-1876-1.
21. Atkinson H.C., Stanescu I., Salem I.I., Potts A.L., Anderson B.J. Increased Bioavailability of Phenylephrine by Co-Administration of Acetaminophen: Results of Four Open-Label, Crossover Pharmacokinetic Trials in Healthy Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):151–158. doi: 10.1007/s00228-014-1788-5.
22. Vorilhon P., Arpajou B., Vaillant Roussel H., Merlin É., Pereira B., Cabaillet A. Efficacy of Vitamin C for the Prevention and Treatment of Upper Respiratory Tract Infection. A Meta-Analysis in Children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(3):303–311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7.
23. Ran L., Zhao W., Wang J., Wang H., Zhao Y., Tseng Y., Bu H. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1837634. doi: 10.1155/2018/1837634.
24. Ellulu M.S., Rahmat A., Patimah I., Khaza'ai H., Abed Y. Effect of Vitamin C on Inflammation and Metabolic Markers in Hypertensive and/or Diabetic Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3405–3412. doi: 10.2147/DDDT.S83144.
25. Carr A.C., Lykkesfeldt J. Discrepancies in Global Vitamin C Recommendations: A Review of RDA Criteria and Underlying Health Perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(5):742–755. doi: 10.1080/10408398.2020.1744513.
26. Yanase F., Fujii T., Naorungroj T., Belletti A., Luethi N., Carr A.C. et al. Harm of IV High-Dose Vitamin C Therapy in Adult Patients: A Scoping Review. *Crit Care Med*. 2020;48(7):e620–e628. doi: 10.1097/CCM.0000000000004396.
27. Ferraro P.M., Curhan G.C., Gambaro G., Taylor E.N. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):400–407. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.005.
28. De Sutter A.I., van Driel M.L., Kumar A.A., Lesslar O., Skrt A. Oral Antihistamine-Decongestant-Analgesic Combinations for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.pub3.
29. Krishnaprasad K., Manshani P., Karankumar J. Health Outcome and Safety Assessment of a Fixed Dose Combination of Amantadine, Paracetamol, Chlorpheniramine Maleate, and Phenylephrine Introduction in India: A Prescription Event Monitoring Study. *Perspect Clin Res*. 2012;3(2):62–65. doi: 10.4103/2229-3485.96447.
30. Picon P.D., Costa M.B., da Veiga Picon R., Fendt L.C., Suksteris M.L., Saccilotto I.C. et al. Symptomatic Treatment of the Common Cold with a Fixed-Dose Combination of Paracetamol, Chlorphenamine and Phenylephrine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
31. Zhang Y., Mallefet P. Time-to-Onset of Cold and Flu Symptom relief: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study for a Multi-Symptom Combination Product. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(12):604–611. doi: 10.5414/CP203259.

Информация об авторе:

Цветков Валерий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; suppcolor@gmail.com

Information about the author:

Valeriy V. Tsvetkov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; suppcolor@gmail.com