

# ПРИОРИТЕТЫ РАННЕЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ

Широкая распространенность гриппа и ОРВИ, высокая частота развития осложнений с высокой летальностью в определенных группах населения, а также кратковременность специфического иммунитета и недостаточная эффективность применения только противовирусных препаратов для лечения пациентов данной категории делают проблему рациональной патогенетической терапии респираторных инфекций крайне актуальной. Чрезмерная локальная воспалительная реакция в ответ на проникновение возбудителя ОРВИ в организм может привести к массивной гибели тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. Лечение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Согласно принципу поэтапного лечения, любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями. Даже при наличии обычных симптомов гриппа с первых часов от начала заболевания целесообразным представляется одновременное назначение как противовирусной, так и патогенетической терапии. Сочетание противовирусной, жаропонижающей, противовоспалительной и антиоксидантной терапии на начальном этапе в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания и предупредить летальные исходы.

**Ключевые слова:** грипп, острая респираторная вирусная инфекция, патогенетическая терапия, противовоспалительная терапия, жаропонижающая терапия, антиоксидантная терапия, ацетоминофен, ТераФлю.

V.V. TSVETKOV, G.S. GOLOBOKOV

Scientific and Research Institute of Flu of the Ministry of Health of Russia

PRIORITIES OF EARLY PATHOGENETIC THERAPY OF FLUE AND SARS OF OTHER ETIOLOGY

The prevalence of influenza and acute respiratory viral infections, high frequency of complications with a high mortality rate in certain groups of the population, short duration of specific immunity and the lack of efficiency of use of antiviral drugs for the treatment of patients make the problem of rational pathogenetic therapy of respiratory infections extremely urgent. The excessive local inflammatory reaction in response to the penetration of the pathogen of SARS in the body can lead to massive death of the tissue and rapid systemic spread of the infectious agent. Treatment of patients with influenza should be based on the likely dynamics of the onset of symptoms, development of complications and severe disturbances of the vital organs. According to the principle of step by step treatment, any «influenza infection» must be regarded as a potentially serious illness that threatens the patient serious complications. Even with normal flu symptoms from the first hours from the onset of the disease, it is advisable to prescribe combination of the antiviral and pathogenetic therapy. A combination of antiviral, antipyretic, anti-inflammatory and antioxidant therapy at an early stage in most cases allows limitation of the development of severe forms of the disease and death prevention.

**Keywords:** influenza, acute respiratory viral infection, pathogenetic therapy, anti-inflammatory therapy, antipyretic therapy, antioxidant therapy, acetaminophen, Theraflu.

## ВВЕДЕНИЕ

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) другой этиологии по-прежнему занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ОРВИ, включая грипп, приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний. При этом в Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек и более, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1]. Основными возбудителями ОРВИ являются вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы человека, в том числе

коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В предыдущий эпидемический сезон в этиологической структуре ОРВИ в Санкт-Петербурге преобладали возбудители гриппа – 30,2%, респираторно-синцитиальный вирус – 23,6%, риновирус – 23,6% и аденовирусы – 12,5%. Подавляющее большинство среди всех верифицированных ОРВИ составили заболевания, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусами гриппа А(Н3N2) и аденовирусами. Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm2009, гриппа В, парагриппа, коронавирусы, метапневмовирусы и энтеровирусы, с учетом их участия в ОРВИ смешанной этиологии, являлись этиологическим агентом заболевания лишь в 17% случаев [2]. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в Российской Федерации характеризовался широким географическим распространением с вклю-

чением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, умеренной интенсивностью и длительностью, а также доминированием в циркуляции вируса гриппа A(H1N1)pdm09 [3]. По данным Национального центра по гриппу ВОЗ, заболеваемость гриппом и ОРВИ в Российской Федерации в разгар эпидемии 2015–2016 гг. составила 134,4 случаев гриппа и ОРВИ на 10 тыс. чел., что выше базовой линии для России (69,5 случаев) на 93,4% и недельного эпидемического порога (63,5) на 111,7%. В настоящее время в мире циркулируют в основном два подтипа вируса гриппа типа А: H3N2 – сезонный грипп и пандемический вирус 2009 г. H1N1, который по-прежнему уверенно сохраняет свой эпидемический потенциал.

Клиническая картина ОРВИ может существенно варьировать в зависимости от этиологии, возраста больного, состояния иммунной системы и наличия сопутствующих заболеваний. В период разгара заболевания преобладают симптомы интоксикации: озноб, резкая головная боль с подавляющей локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, иногда в суставах, боль при движении глазными яблоками или при надавливании на них, слезотечение, резкая слабость и утомляемость. При гриппе эти симптомы часто опережают развитие катаральных явлений и сопровождаются лихорадкой. Большинство клинических симптомов гриппа и ОРВИ другой этиологии являются проявлениями трех основных синдромов: интоксикационного, катарального и геморрагического [4]. В развитии интоксикационного синдрома при гриппе ключевую роль играет развитие эндогенной интоксикации. Так, известно, что далеко не всегда тяжесть течения гриппа коррелирует с наличием вирусемии или количеством вируса или его белков в крови больного. Часто при тяжелом течении гриппозной инфекции, прежде всего вызванной вирусами гриппа птиц, наоборот, возникают сложности с выявлением вируса не только в крови, но и в аспиратах из трахеи.

***Группами риска тяжелого и осложненного течения гриппа и ОРВИ являются дети младших возрастных групп, лица пожилого возраста, пациенты, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, а также лица с иммунодефицитом***

Назначение только противовирусных средств, особенно в поздние сроки заболевания, в таких случаях, как правило, не способно изменить исход заболевания. В развитии катаральных проявлений, напротив, большое значение имеют экзогенные факторы как результат прямого поражения эпителиальных клеток дыхательных путей вирусом. В развитии геморрагического синдрома значение экзогенных и эндогенных факторов одинаково значимо. Поражение эндотелия сосудов вызвано как непосредственным токсическим действием белков вируса гриппа, так и действием эндогенных факторов, например медиаторами воспаления, повышающими проницаемость сосудистой стенки. В большинстве случаев ОРВИ

протекают доброкачественно в течение 2–5 дней, исход благоприятный. Однако, по данным ВОЗ, у 10–30% госпитализированных больных возможно развитие осложненных форм, что значительно уменьшает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Группами риска тяжелого и осложненного течения гриппа и ОРВИ являются дети младших возрастных групп, лица пожилого возраста, пациенты, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, а также лица с иммунодефицитом [5].

***В патогенезе ОРВИ ключевую роль играют ранние защитные реакции, направленные на определение характера возбудителя, локализацию повреждения и запуск высокоспецифического иммунного ответа***

Осложненные формы течения заболевания характеризуются развитием неотложных состояний, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертонического течения инфекции, а также развитием вторичных бактериальных осложнений. К наиболее опасным осложнениям, угрожающим жизни больного, стоит отнести респираторные нарушения и неконтролируемую системную воспалительную реакцию организма. Так, известно, что основными причинами смерти больных с тяжелым/осложненным течением гриппа являются острая дыхательная недостаточность (ОДН), а также септические состояния, которые сопровождаются развитием полиорганной недостаточности.

Таким образом, широкая распространенность гриппа и ОРВИ, высокая частота развития осложнений с высокой летальностью в определенных группах населения, а также кратковременность специфического иммунитета и недостаточная эффективность применения только противовирусных препаратов для лечения пациентов данной категории делают проблему рациональной патогенетической терапии респираторных инфекций крайне актуальной.

## **ПРИОРИТЕТЫ СТАРТОВОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ**

В патогенезе ОРВИ ключевую роль играют ранние защитные реакции, направленные на определение характера возбудителя, локализацию повреждения и запуск высокоспецифического иммунного ответа. В первую очередь при вирусной интервенции реагируют факторы врожденного неспецифического иммунного ответа. Иммунокомпетентные клетки способны детектировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности, так и внутри клетки. Распознавание PAMPs вирусного происхождения происходит с помощью Toll-like-рецепторов (TLRs) 3, 7, 9, детектирующих одно- и двухцепочечные молекулы вирусной РНК, RIG-like-рецепторы (RLRs) и Nod-like-рецепторы (NLRs). Их акти-

вазия запускает каскад биохимических реакций, который в конечном счете реализуется в активации NF-κB и различных интерферон-регулирующих факторов (IRF), включающих транскрипцию генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN, CCR2. Именно эти события предшествуют развитию местной воспалительной реакции и привлечению в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов. Проникновение вируса в клетку отражается на ключевых биохимических процессах: усиливается перекисное окисление липидов, изменяется протеинкиназная активность и митохондриальное дыхание, активируется апоптоз. Известно, что в структуре гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA) наиболее патогенных вирусов гриппа присутствуют домены, обладающие протеолитической активностью [6]. С одной стороны, это способствует активации мембранных металлопротеаз и плазминогена, которые ускоряют отщепление секретируемых клеткой цитокинов, а с другой – снижает активность ферментов антиоксидантной защиты клетки, что приводит к дополнительной активации перекисного окисления липидов. Продуктами перекисного окисления липидов являются высокорекреационноспособные органические пероксиды и гидропероксиды, а также простагландины, лейкотриены и тромбоксан, которые также являются медиаторами воспаления. Ключевую роль в развитии и поддержании воспаления играют альвеолярные макрофаги. Под действием IFN-γ и TNF-α, а также PAMPs тканевые макрофаги легких дифференцируются в классически активированные провоспалительные макрофаги, интенсивно продуцирующие провоспалительные цитокины (IL-1, TNF-α, IL-6), оксид азота (NO) и активные формы кислорода (ROS). Все эти механизмы способствуют развитию выраженной провоспалительной реакции, опосредованной медиаторами воспаления. 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.

***Имунокомпетентные клетки способны детектировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности, так и внутри клетки***

Клинические симптомы, возникающие в первые часы – дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции. Стоит отметить, что при гриппе достаточно быстро развиваются системные реакции как проявления эндогенной интоксикации: лихорадка, головная боль, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок. В большинстве случаев координированная работа факторов врожденного иммунитета приводит к быстрой локализации инфекци-

онного процесса с последующим запуском высокоспецифических иммунных реакций, направленных уже на полную элиминацию чужеродного агента. Гораздо реже чрезмерная локальная воспалительная реакция, напротив, может привести к массивной гибели окружающих тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. В таких случаях при банальной ОРВИ у пациента развиваются грозные и часто несовместимые с жизнью осложнения, такие как ОРДС, отек легких, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность. В этой связи лечение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Согласно принципу поэтапного лечения любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями. Даже при наличии обычных симптомов гриппа с первых часов от начала заболевания целесообразным представляется одновременное назначение как противовирусной, так и патогенетической терапии. Сочетание противовирусной, противовоспалительной и антиоксидантной терапии на начальном этапе в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания и тем более предупредить летальные исходы.

Приоритетами стартовой патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии являются:

1. Нормализация ферментативной активности белков, которая снижена вследствие чрезмерного повышения температуры тела больного;
2. Ограничение местной воспалительной реакции за счет своевременного применения противовоспалительных препаратов;
3. Антиоксидантная защита от активных форм кислорода, продуцируемых в большом количестве в очаге воспаления.

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств могут являться абсолютные цифры термометрии выше 38–38,5 °C, а также выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Лихорадка – один из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации специфических и неспецифических иммунных реакций. Повышение температуры тела в пределах 37–38 °C, как правило, не требует проведения жаропонижающей терапии. Известно, что в организме человека большинство ферментов обладают наибольшей каталитической эффективностью при температуре в интервале от 37 до 38 °C. Между тем температура выше 38 °C является наиболее оптимальной для некоторых наиболее опасных «диких» вирусов гриппа. Это можно объяснить тем, что эти вирусы изначально приспособлены для существования в организме животных, нормальная температура тела которых выше температуры тела человека (свиньи, птицы). Рекомендуется

снижать температуру постепенно, назначая жаропонижающие средства в дозе, которая снизит ее на 1–1,5 °С. Быстрое снижение температуры тела может привести к острой сосудистой недостаточности. С целью достижения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффекта традиционно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины способствуют усилению активности центров теплопродукции и теплоотдачи, повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину и другим веществам, вызывающим боль. Из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Для борьбы с лихорадкой и болевым синдромом при гриппе и ОРВИ другой этиологии часто используют ацетоминофен (парацетамол) [7]. Впервые ацетоминофен появился на фармакологическом рынке США в 1950-х гг. в составе комбинированного обезболивающего средства, а затем стал использоваться в широкой клинической практике как самостоятельное средство [8]. Опыт многолетнего практического использования убедительно доказал, что ацетоминофен значительно безопаснее своих аналогов из группы ненаркотических анальгетиков-антипиретиков. Так, было отмечено, что его применение вызывает меньше побочных эффектов со стороны центральной нервной и кровеносной систем, желудочно-кишечного тракта. К тому же в крупном плацебо-контролируемом рандомизируемом исследовании было доказано, что ацетоминофен снижает температуру тела более плавно и на более длительное время, чем НПВП ибупрофен [9]. Эффективность сочетания ацетоминофена, хлорфенамина и фенилэфрина в отношении гриппоподобных симптомов была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [10]. Таким образом, сочетание эффективности и безопасности сделали ацетоминофен наиболее востребованным средством, которое было рекомендовано специалистами ВОЗ для включения в различные комбинированные противогриппозные препараты.

Отдельного внимания заслуживают результаты исследования, направленного на изучение влияния ацетоминофена (парацетамол) 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 ацетоминофен (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 генерацию защитного иммунитета [11]. Авторы данного исследования предполагают, что включение ацетоминофена (парацетамол) в терапию больных гриппом и ОРВИ другой этиологии может защитить ткани от повреждений и поможет сохранить функцию легких. Известно, что для больных, инфицированных

сезонным вирусом гриппа типа А, с развившейся тяжелой дыхательной недостаточностью характерно быстрое развитие обширного отека и высвобождение огромного количества цитокинов. То же самое относится и к пациентам, инфицированным вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, имеющих обширные повреждения легочной ткани. Кроме того, важность ингибирования циклооксигеназы-2 дополнительно подтверждается экспериментами на животных с использованием вируса птичьего гриппа H5N1.

***Согласно принципу поэтапного лечения любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями***

Спорадические заболевания человека, вызванные диким вирусом птичьего гриппа H5N1, характеризуются высоким показателем летальности (до 30%) и формированием тяжелой дыхательной недостаточности при высоком уровне продукции в ткани легких воспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IFN-γ.

В состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа часто входят также блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин и др.). Эти препараты потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α1-адренорецепторов и противовоспалительное действие НПВП. В качестве противоаллергического компонента в состав большинства комбинированных средств включен препарат фенирамин. Однако хлорфенирамин, в силу более благоприятного спектра безопасности, можно считать более предпочтительным кандидатом для включения в состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа [12].

Кроме того, в состав комбинированных средств от простуды и гриппа входит фенилэфрин. На данный момент он является единственным разрешенным для безрецептурного отпуска системным деконгестантом в Российской Федерации. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет заметного сокращения слизистой оболочки носа. Он быстро сужает периферические сосуды слизистой оболочки полости носа, благодаря чему устраняются отечность носоглотки и чувство заложенности. Стоит отметить, что биодоступность фенилэфрина существенно повышается при совместном введении с ацетоминофеном, что позволяет использовать его в комбинированных препаратах в небольших, но эффективных дозировках. Это 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 [13].

Витамин С является антиоксидантом и принимает непосредственное участие в подавлении воспалительного процесса и восстановлении поврежденных клеточных мембран в различных тканях, улучшает состояние сосудистых стенок – повышает их устойчивость к повреждению вирусными токсинами и предупреждает ломкость, препятствуя развитию точечных кровоизлияний. Он так же нормализует процессы перекисного окисления липидов и восполняет повышенную во время простуды и гриппа потребность организма в аскорбиновой кислоте.

**Дозировка трех активных компонентов в составе ТераФлю является терапевтически эффективной и имеет хорошо изученный профиль безопасности**

Одним из современных комбинированных лекарственных средств, которые с успехом могут быть использованы для проведения ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии, является препарат ТераФлю. В состав ТераФлю входят три активных компонента: парацетамол, фенираминмалеат, фенилэфрина гидрохлорид. Рациональное сочетание компонентов с доказанной эффективностью в отношении купирования симптомов гриппа и предупреждения развития тяжелых/осложненных форм болезни, на наш взгляд, выгодно отличают препарат ТераФлю от подобных комбинированных средств, присутствующих на рынке. Дозировка трех активных компонентов в составе ТераФлю является терапевтически эффективной и имеет хорошо изученный профиль безопасности. Еще одним преимуществом данного препарата является возможность выбора удобной лекарственной формы: в виде порошка для приготовления горячего напитка или в виде таблетки, а также воз-

можность выбора препарата по выраженности терапевтического эффекта (ТераФлю Экстра с удвоенной дозировкой препарата парацетамол). ТераФлю Экстра с удвоенным количеством парацетамола может быть выбором при лечении больных гриппом, в то время как ТераФлю можно рекомендовать для лечения пациентов с легким течением ОРВИ и в самом начале заболевания.

В целом следует заключить, что ранняя патогенетическая терапия должна сопровождаться своевременным (с первых часов от начала болезни) назначением препаратов с прямым противовирусным действием. Применение современных комбинированных лекарственных средств, обладающих жаропонижающей, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, в терапии гриппа и ОРВИ является патогенетически обоснованным, обладает доказанной эффективностью и при своевременном использовании облегчает состояние пациента и минимизирует риск развития осложнений. Крайне важно начать прием препарата как можно раньше – при первых признаках заболевания.



CHRU/CHTHRFL/0062/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50  
 РУ № ЛСР-007823/10 от 10.08.2010; П N012063/01 от 31.05.2011;  
 П N012063/01 от 31.05.2011; П N 14315/01 от 23.03.2009;  
 П N011557/01 от 20.06.2011; ЛС-001853 от 05.08.2011; ЛС-002042 от 17.06.2011;  
 ЛС-000981 от 18.10.2011; П N015589/01 от 29.05.2009

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксосмитКляйн». Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. 2014.
2. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии*, 2014, 6(3): 62–70.
3. Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016: [http://rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=5995](http://rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5995).
4. Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *MJA*, 2010, 192(2): 84–86.
5. Haaheim EdL, Pattison J, Whitley R. A practical guide to clinical virology. John Wiley and Sons, 2001.
6. Fernandez-Sesma A, Marukian S, Ebersole BJ et al. Influenza Virus Evades Innate and Adaptive Immunity via the NS1 Protein. *J. Virol*, 2006, 80: 6295–6304.
7. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *РМЖ*, 2007, 22: 1636.
8. Bertin L et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *Journal of Pediatrics*, 1991, 119(5): 811–4.
9. Bertin L et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996, 10: 387–92.
10. DornellesPicon P, Boff Costa M, da VeigaPicon R, Costa Cabral Fendt L, Carissimi Schmidt LF. 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.
11. Lauder SN, Taylor PR, Clark SR, Evans RL, Hindley JP, 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: 368–374.
12. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2012, 48: 91–98.
13. Atkinson HC, Stanescu I, Salem II, Potts AL, Anderson BJ. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results off our open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J ClinPharmacol*, 2015, 71(2): 151–8.



БОЛЬ  
В ГОРЛЕ

ЗАЛОЖЕННОСТЬ  
НОСА

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

**ТЕРАФЛЮ®**  
**ЭКСТРА**

ОТ ГРИППА  
И ПРОСТУДЫ



Вкус лимона

10 пакетиков

НАСМОРК

ВЫСОКАЯ  
ТЕМПЕРАТУРА

БОЛЬ В МЫШЦАХ

РУ ЛСР-007823/10 от 10.08.2010

# ДВОЙНАЯ СИЛА ТЕРАФЛЮ®\*

\* в 2 раза больше парацетамола, чем в базовом ТераФлю®

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер» РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. +7 (495) 777-98-50. CHRUS/CHTHRFL/0010/16b

Материал для сотрудников системы здравоохранения.