

77. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist / V. Torrente-Segarra [et al.] // *Reumatol. Clin.* – 2016. – Vol. 12. – P. 319–322.

78. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial / S. H. Manders [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 134.

79. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial / J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 843–850.

80. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis / Y. Tanaka [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31, Suppl. 78. – P. 522–527.

81. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1428–1437.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8(0212) 58-13-87,
Конюров М. Р.

Поступила 18.11.2019 г.

УДК 615.2:615.03

А. А. Кирилюк

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена клинико-фармакологическим особенностям лекарственных средств, предназначенных для симптоматического лечения простудных заболеваний. Наиболее часто посетители аптек обращаются к фармацевтическому специалисту за консультацией по вопросу выбора того или иного комбинированного противопростудного лекарственного средства. В работе приведена классификация активных компонентов в комбинированных противопростудных лекарственных средствах. В их состав могут входить анальгетик-антипиретик, деконгестант, противоаллергическое средство, антиоксиданты, ангиопротекторы, кофеин, противовирусные и противокашлевые средства. Систематизирована информация по показаниям к применению и противопоказаниям, побочным реакциям и лекарственным взаимодействиям с позиции причинно-следственных связей, опирающихся на фармакодинамические и фармакокинетические особенности лекарственных средств. Отдельная роль в статье отведена фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям. Установлено, что парацетамол, хлорфенамин, лоратадин, кофеин и декстрометорфан метаболизируются системой цитохрома P450 и имеют потенциал к конкурентным лекарственным взаимодействиям с другими лекарственными средствами. Проанализирован ассортимент комбинированных противопростудных лекарственных средств на белорусском фармацевтическом рынке. В Республике Беларусь зарегистрировано 28 комбинированных противопростудных лекарственных средств, одно из которых отпускается по рецепту врача. С целью оказания рациональной фармацевтической помощи посетителям аптек, приобретающим симптоматические противопростудные лекарственные средства, для фармацевтических работников разработан алгоритм фармацевтического консультирования.

Ключевые слова: простуда, лекарственное средство, лекарственные взаимодействия, фармацевтическая помощь.

ВВЕДЕНИЕ

В осенне-зимний период ежегодно наблюдается повышение заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Как правило, взрослые болеют ОРВИ 2–3 раза в год, дети – от 6 до 12 раз. Эпидемии гриппа и ОРВИ возникают чаще всего зимой, однако эпизодические вспышки могут регистрироваться как в осенне-зимний, так и зимне-весенний периоды [1–3]. Различные ОРВИ, в том числе и грипп, имеют схожую симптоматику. Наиболее часто в сезон ОРВИ посетители обращаются в аптеку с жалобами на головную боль, повышенную температуру, общее недомогание, чихание и насморк. Как правило, фармацевтический работник предлагает посетителю симптоматическую терапию, заключающуюся в приеме комбинированных противопростудных лекарственных средств (далее – комбинированные ППЛС). Данные лекарственные средства (далее – ЛС) снижают повышенную температуру тела, жар и заложенность носа [4]. Современный фармацевтический рынок комбинированных ППЛС разнообразен: они отличаются по составу, фармакологическим эффектам, формам выпуска. Однако их применение – это кратковременная терапия, которая ограничивается сроком не более 5 дней. Комбинированные ППЛС облегчают общее состояние и улучшают качество жизни пациента, но не устраняют причину заболевания [2, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись инструкции по медицинскому применению ЛС для медицинских и фармацевтических специалистов (ангриколд, гриппофлекс 325, антигриппин, антигриппин для детей, негринпин, неофлю 325, фасторик, ангримакс, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, грипполек, антифлу, тайлофен хот, афлумед, афлумед с сорбитолом, максиколд рино, грипполек плюс, ринзип, гро-студин, гриппомикс, гриппомикс с фруктозой, гриппостад С, ларивикс, триалгин, фармавекс), научные публикации в научно-практических журналах и интернет-ис-

точниках, информационные базы данных (rceth.by, drugbank.ca, drugs.com, bioinformatics.charite.de). В работе использовали такие методы исследования, как контент-анализ, сравнения, группировка данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В состав комбинированных ППЛС включают анальгетик-антипиретик (парацетамол, иногда допускается ибупрофен), блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения (фенирамина малеат, хлорфенамина малеат) или второго поколения (лоратадин, цетиризин), системный деконгестант (фенилэфрин), противовирусный компонент (римантадин), антиоксидантный компонент (рутин, аскорбиновая кислота), иногда может добавляться кофеин [5, 6]. Механизм действия ЛС комплексный:

- анальгетик-антипиретик снимает лихорадку и жар, головную боль;
- деконгестант стимулирует α_1 -адренорецепторы, что приводит к сужению сосудов, снижению их проницаемости, уменьшению отека слизистой оболочки носа, количества отделяемого из носа и, как следствие, облегчению носового дыхания;
- блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α_1 -адренорецепторов;
- кофеин повышает работоспособность пациентов при острых респираторных инфекциях, устраняя ощущения вялости и уменьшая головную боль;
- антиоксиданты снижают повышенную проницаемость и ломкость сосудов [6–9].

К компонентам комбинированных ППЛС, устраняющим основные симптомы простудных заболеваний, можно отнести анальгетик-антипиретик, деконгестант и блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов. В то же время антиоксиданты и ангиопротекторы, кофеин, противовирусные и противокашлевые ЛС усиливают фармакологические эффекты других компонентов и оказывают дополнительное терапевтическое действие. Комбинированные ППЛС выпускаются в форме таблеток, капсул или порошков для приго-

товления раствора. Одним из требований, предъявляемых к ним, является, помимо безопасности и эффективности, наличие ЛС нескольких фармакологических групп в своем составе. За счет комплексного воздействия они являются ЛС выбора из-за более удобного применения (в отличие от монотерапии ЛС, входящими в их состав) [5, 10, 11].

Основным показанием к применению комбинированных ППЛС является кратковременное симптоматическое лечение гриппа и простудных заболеваний, со-

провождающихся болевым синдромом и лихорадкой, сильным ознобом, ломотой в теле, насморком, заложенностью носа, чиханием [9–11].

Фармакодинамика противопростудных лекарственных средств

Фармакодинамика определяет механизм действия и фармакологические эффекты ЛС [8]. Фармакологические особенности анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов приведены в таблице 1 [11–13].

Таблица 1. – Фармакодинамика анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов

ЛС	Механизм действия
Парацетамол (Анальгетик-антипиретик)	– неизбирательный ингибитор ЦОГ; блокируя ЦОГ-2, регулируя синтез простагландинов ПГЕ ₂ и ПГF _{2α} (активные медиаторы, ответственные за развитие боли и повышение температуры), снижает температуру и боль; – обладает умеренным анальгезирующим и жаропонижающим действием; – не оказывает ulcerогенного действия на слизистую ЖКТ.
Фенилэфрин (Деконгестант, α_1 -адреномиметик)	– вызывает сужение артериол, повышение диастолического артериального давления (АД) с возможной рефлекторной брадикардией (через стимулирование барорецепторов и повышение общего периферического сопротивления сосудов); – оказывает незначительное стимулирующее влияние на головной и спинной мозг; – сужает легочные сосуды и повышает давление в легочной артерии; – оказывает антиконгестивное действие (уменьшает отек, гиперемию слизистой оболочки носа, выраженность экссудативных проявлений).
Хлорфенамин Фенирамин (H_1 -блокаторы первого поколения)	– обладает антигистаминным действием (уменьшает отек слизистой оболочки носа и выработку слизи, слезотечение и насморк); – проявляет седативный эффект; – возможна блокада ионных каналов кардиомиоцитов; – оказывает М-холиноблокирующее действие; – короткого действия.
Лоратадин Цетиризин (H_1 -блокаторы второго поколения)	– оказывает антигистаминное действие (препятствует развитию отека, крапивницы и покраснения, зуда); – в меньшей степени блокирует калиевые каналы сердечной мышцы; – цетиризин ингибирует позднюю фазу агрегации эозинофилов в коже и конъюнктиве; – длительного действия.

Таким образом, данные компоненты комбинированных ППЛС облегчают состояние пациента, устраняют или уменьшают симптоматику заболевания: жар, лихорадку или высокую температуру, чихание, насморк, слезотечение и болевой синдром.

Также в состав комбинированных противопростудных ЛС, представленных на белорусском фармацевтическом рын-

ке, входят аскорбиновая кислота, рутин, кофеин, римантадин, кальция карбонат, гвайфенезин и декстрометорфан [11].

Аскорбиновая кислота обладает следующими свойствами:

– участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводном обмене, активации дыхательных ферментов;

- обладает выраженными антиоксидантными свойствами, регулируя транспорт H^+ во многих биохимических реакциях;

- поддерживает коллоидное состояние межклеточного вещества и нормальную проницаемость капилляров (угнетает гиалуронидазу);

- регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона), способствует фагоцитозу;

- тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландина и других медиаторов воспаления и анафилаксии;

- активирует протеолитические ферменты, повышает синтез протромбина [11].

Благодаря данным функциям аскорбиновая кислота наиболее часто дополняет состав комбинированных ППЛС, при этом усиливая фармакологические свойства других веществ, входящих в их состав (антигистаминное и противовоспалительное действие).

Для **рутина** (рутозида), являющегося витаминоподобным веществом и ангиопротектором, характерны следующие свойства:

- предотвращает развитие повышенной проницаемости и снижает ломкость сосудов, отечность и воспаление;

- оказывает противовоспалительное действие (за счет кверцетин-опосредованного ингибирования активации фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) – центральная роль в воспроизводстве медиаторов воспаления);

- укрепляет сосудистую стенку (снижая активность гиалуронидазы);

- восстанавливает капиллярное кровообращение [11].

Таким образом, рутин способствует противовоспалительному эффекту и нормализации проницаемости сосудов, тем самым усиливая противовоспалительное действие комбинированных противопростудных ЛС.

Кофеин – это стимулятор ЦНС, который оказывает следующие эффекты:

- спазмолитическое (расслабляющее) и общетонизирующее действие (расширяет бронхи, тонизирует сосуды головного мозга, стимулирует работу сердца) за счет ингибирования фосфодиэстеразы цАМФ (не только в ЦНС, но и в сердце, гладко-

мышечных органах, жировой ткани и скелетных мышцах);

- психостимулирующее действие (возбуждает двигательный центр и усиливает физическую активность);

- усиливает терапевтический потенциал парацетамола [11].

Таким образом, кофеин устраняет чувство усталости при простуде и других ОРВИ, а также усиливает действие парацетамола.

Римантадин – противовирусное ЛС, которое ингибирует репликацию вируса гриппа А. Однако доля штаммов вируса гриппа А (А(Н3N2) и А(Н1N1), и др.), резистентных к римантадину, чрезвычайно возросла и достигает 90–100 %. Также ВОЗ утверждает, что циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа устойчивы к амантадину и римантадину, поэтому их не рекомендуется применять в качестве монотерапии [3, 11].

Кальция карбонат предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, способствует нормальной свертываемости крови, передаче нервных импульсов, сокращению мышц и регуляции сердечной деятельности [11].

В качестве противокашлевых средств в комбинированные ППЛС включают гвайфенезин или декстрометорфан. **Гвайфенезин**, стимулируя рецепторы слизистой оболочки желудка, инициирует рефлекторную секрецию жидкости в дыхательных путях, что приводит к увеличению объема и снижению вязкости бронхиального секрета и обуславливает отхаркивающее действие. **Декстрометорфан** действует на кашлевой центр продолговатого мозга, подавляя тем самым непродуктивный раздражительный кашель. Однако декстрометорфан может привести к ухудшению выделения мокроты и повышению сопротивления дыхательных путей [11, 12].

Фармакокинетика противопростудных лекарственных средств

Фармакокинетика определяет путь ЛС от момента введения до выведения из организма. Исходя из особенностей фармакокинетики определяется кратность и длительность применения, возможность лекарственного взаимодействия, некоторых побочных реакций и противопоказаний [8]. Основные фармакокинетические параметры анальгетика-антипи-

ретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов приведены в таблице 2 [11, 14].

Таким образом, высокой биодоступностью обладают парацетамол и цетиризин. Средней биодоступностью обладают фенилэфрин, хлорфенамин и лоратадин. Фенирамин быстро всасывается, но обладает незначительной абсорбцией. Исходя из данных таблицы 2, среднее время наступления терапевтического эффекта компонентов составляет от 30 до 60 минут. Фенилэфрин обладает большим объемом распределения (184–543 л), в связи с чем может накапливаться в некоторых органах. У детей наблюдается более быстрая абсорбция хлорфенамина, более высокий клиренс и более короткий $T_{1/2}$, поэтому имеются возрастные ограничения по применению комбинированных ППЛС у детей [11]. Парацетамол, фенирамин и хлорфенамин проникают через ГЭБ, оказывая тем самым седативное действие.

Все компоненты комбинированных ППЛС активно метаболизируются в печени до неактивных метаболитов, за исключением лоратадина. При метаболизме парацетамола образуются пара-аминофенолы, которые обладают нефротоксическим действием (приводят к терминальной нефропатии, почечной колике, асептической пиурии, интерстициальному гломеруло-нефриту). Также под влиянием цитохро-

ма P450 образуется наиболее токсичный метаболит – N-ацетилбензохинонимин. При передозировке или приеме более высоких терапевтических доз парацетамола концентрация данного метаболита может превысить максимальный уровень, который не может быть связан с печенью. Не связанные конъюгаты с глутатионом (истощается их запас) вызывают повышение уровня метаболитов в крови. Повышенная аккумуляция метаболитов может привести к связыванию белков печени с ними с последующим некрозом печени и острой печеночной недостаточностью [11, 14–16]. Поэтому парацетамол противопоказан при заболеваниях печени.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и билиарный циррозы) при приеме цетиризина увеличивается $T_{1/2}$ примерно на 50 %, а клиренс снижается на 40 % (коррекция дозы не требуется) [11].

Фенилэфрин метаболизируется с помощью фермента моноаминоксидазы (MAO), поэтому его назначение с ингибиторами MAO противопоказано [14]. Парацетамол и лоратадин являются субстратами изофермента CYP3A4 (кроме того, парацетамол метаболизируется CYP2E1, а лоратадин – CYP2D6). Поэтому при их одновременном применении возможно субстрат-субстратное взаимодействие, то есть взаимодействие, связанное с конкуренцией одного из ЛС за активный центр

Таблица 2. – Фармакокинетика анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов

ЛС	Парацетамол	Фенилэфрин	Хлорфенамин	Лоратадин	Фенирамин	Цетиризин
F*	60–70 %	38 %	25–50 %	40 %	Быстро всасывается	70 %
T_{max}	10–60 мин	0,75–2 ч	2–6 ч	1,3–2,4 ч	1,5–2 ч	1 ч
Связь с белками плазмы	15–25 %	95 %	72 %	97 %	–	93 %
Метаболизм	В печени, CYP2E1, CYP3A4	В печени, MAO	В печени, CYP2D6	В печени, CYP3A4, CYP2D6 (меньше)	В печени	В печени
$T_{1/2}$	2–2,5 ч	2,1–3,4 ч	14–25 ч	8,4 ч (3–20 ч)	16–19 ч	7–11 ч
Выведение	Почки (90 %)	Почки	Почки	Почки и ЖКТ (по 40 %)	Почки (75 %)	Почки
ГЭБ	+	–	+	–	+	–

Примечание: F – биодоступность, T_{max} – время, необходимое до достижения максимальной концентрации ЛС в крови, $T_{1/2}$ – период полувыведения, ГЭБ – прохождение через гематоэнцефалический барьер.

фермента, в результате чего происходит повышение концентрации второго ЛС в крови (а с ним возрастает риск побочных реакций и токсичности). Однако с учетом того, что данный фермент является главным для лоратадина и вторичным для парацетамола, можно предположить, что такое взаимодействие будет минимально. Аналогичная ситуация может возникать при совместном применении лоратадина с хлорфенамином, метаболизируемых изоферментом CYP2D6. Следует отметить возможные риски фармакокинетического лекарственного взаимодействия с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP2E1, CYP3A4, CYP2D6), в связи с чем следует соблюдать особую осторожность при совместном их применении с другими ЛС [11, 14, 16].

Выделение анальгетика-антипиретика, деконгестанта и блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов осуществляется преимущественно почками, что следует учитывать при назначении данных ЛС пациентам с проблемами почек (снижение клиренса менее 10). Кроме того, нарушение функций почек приводит к повышению периода полувыведения. Это означает повышение концентрации ЛС в крови и, как следствие, – возможный риск развития побочных реакций и токсичности. Требуется соответствующее изменение режима дозирования. Поэтому тяжелая почечная недостаточность и другие заболевания почек яв-

ляются противопоказаниями к назначению парацетамола, лоратадина, цетиризина. Парацетамол и фенилэфрин имеют короткий T_{1/2}, что приводит к более быстрому наступлению равновесной концентрации. Несмотря на более высокий T_{1/2} у остальных ЛС, они включены в состав комбинированных ППЛС со сниженной в несколько раз дозировкой (от средней терапевтической). Данный показатель вместе со степенью связывания с белками плазмы, с целью поддержания терапевтического эффекта показывает необходимость применения данных ЛС не более 3–4 раз в сутки.

Таким образом, в комбинированных ППЛС вышеуказанные компоненты находятся в тесной фармакодинамической и фармакокинетической связи.

Фармакокинетические параметры компонентов, оказывающих противокашлевое, противовирусное, стимулирующее и витаминное действие, приведены в таблице 3 [8, 11, 14].

Все указанные компоненты обладают высокой абсорбцией: быстрой (кофеин и гвайфенезин) и медленной (римантадин и декстрометорфан). Однако, как видно из таблицы 3, они обладают низкой биодоступностью. Так, биодоступность аскорбиновой кислоты зависит от дозы: до 200 мг она составляет около 70 %, с повышением дозировки снижается до 20 %. В среднем терапевтический эффект наступает в течение 30–60 минут [11].

Таблица 3. – Фармакокинетика компонентов, оказывающих противокашлевое, противовирусное, стимулирующее и витаминное действие

ЛС	Рутин	Аскорбиновая кислота	Кофеин	Римантадин	Гвайфенезин	Декстрометорфан
F	10–15 %	20–70 %	Высокая абсорбция	Медленная абсорбция	10 %	Высокая абсорбция
T _{max}	1–9 ч	4 ч	30 мин – 2 ч	1–4 ч	15 мин	1,6–2,5 ч
Связь с белками плазмы	–	25 %	25–36 %	40 %	–	–
Метаболизм	В печени	В печени	В печени, CYP1A2, CYP2A6 (меньше)	В печени	В печени	В печени, CYP2D6, CYP3A4 (меньше)
T _{1/2}	10–25 ч	12,8 до 29,5 дней	3–7 ч (65–130 ч дети)	25–30 ч	1–5 ч	3–6 ч
Выведение	ЖКТ и почки	Почки и кишечник	Почки	Почки	Легкие и почки	Почки
ГЭБ	–	–	+	–	–	–

Все ЛС метаболизируются в печени до неактивных метаболитов с последующей глюкуронизацией (кофеин и декстрометорфан – с помощью ферментной системы P450). Аскорбиновая кислота метаболизируется преимущественно в печени в дезоксиаскорбиновую, а далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат, что способствует гипероксалурии (одна из побочных реакций) и образованию мочевых камней (из кальция оксалата). Поэтому аскорбиновая кислота применяется с осторожностью при мочекаменной болезни и оксалозе. Декстрометорфан метаболизируется CYP2D6 (в меньшей степени CYP3A4), поэтому способен вступать в фармакокинетические взаимодействия (субстрат-субстрат, ингибиторы и индукторы ферментов) с парацетамолом (CYP3A4, низкая вероятность) и возможным высоким риском с хлорфенамином (CYP2D6) и с лоратадином (CYP3A4, CYP2D6) [11, 14, 16].

Данные ЛС быстро (в течение нескольких часов) выводятся почками из организма (витамины – через ЖКТ), что следует учитывать при назначении пациентам с проблемами почек (снижение клиренса менее 10).

Одним из вспомогательных компонентов комбинированных ППЛС является кальция карбонат. Для его усвоения необходима хлористоводородная кислота и витамин D. Биодоступность составляет около 27 %, связь с белками – около 40 %, выводится почками и ЖКТ. Для всасывания кальция и попадания его в кровь необходимо 1–2 часа. Концентрация кальция

в крови поддерживается на постоянном уровне (посредством гуморальной регуляции) [11]. Кальция карбонат входит в состав некоторых комбинированных ППЛС в достаточно малой дозировке. Таким образом, с учетом его низкой биодоступности, особенностей всасывания, системой поддержания на постоянном уровне концентрации кальция в крови лишь незначительная часть вещества будет поступать в кровотоки. В связи с этим возникают обоснованные сомнения в целесообразности наличия кальция карбоната в составе комбинированных ППЛС и оказание им заявленных фармакологических свойств.

Противопоказания к применению противопростудных лекарственных средств

Общими противопоказаниями к применению комбинированных ППЛС являются:

- повышенная гиперчувствительность к действующим и вспомогательным веществам (нарушения переносимости галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы);
- тяжелые заболевания печени и почек (в связи с метаболизмом в печени и выведением с помощью почек);
- беременность и период лактации;
- детский возраст (зависит от лекарственной формы) [11].

Специальные противопоказания для каждого компонента комбинированных ЛС представлены в таблице 4 [5, 6, 8, 12, 13].

Таблица 4. – Противопоказания и ограничения к применению противопростудных ЛС

Противопоказания	Применять с осторожностью
<i>Парацетамол</i>	
1) алкоголизм (ускорение метаболизма парацетамола и образования гепатотоксичных метаболитов).	1) доброкачественная гипербилирубинемия (в метаболизме парацетамола принимает участие фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза, который в дефиците – при синдроме Жильбера, проявляющемся желтухой); 2) пожилой возраст (снижение метаболической функции печени, что изменяет основные фармакокинетические параметры парацетамола); 3) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (фермент поддерживает глутатион, который защищает эритроциты, лейкоциты и гепатоциты от окисления. Его дефицит приводит к развитию гемолитической анемии, нарушению обмена железа и синтезу гема).

Продолжение таблицы 4.

Фенилэфрин	
1) ингибиторы MAO (совместное применение приведет к развитию гипертонического криза).	1) закрытоугольная глаукома (фенилэфрин может расширить зрачок. Мидриаз может сместить радужку глаза в угол и ускорить возникновение острого приступа закрытоугольной глаукомы при наличии исходного сужения угла); 2) повышенное давление (фенилэфрин вызывает сужение артериол и повышение АД); 3) заболевания сердечно-сосудистой системы (фенилэфрин может вызывать брадикардию и повышение АД); 4) тиреотоксикоз (при заболевании повышается чувствительность тканей к катехоламинам и симпатической стимуляции, что способствует усилению эффектов фенилэфрина и усугублению тяжести заболевания).
Хлорфенамин, Фенирамин	
1) работа, требующая высокой психической и двигательной активности, концентрации внимания (ЛС проникает через ГЭБ, что приводит к развитию снотворного эффекта); 2) глаукома; 3) задержка мочи; 4) гипертрофия предстательной железы (ЛС блокируют М-холинорецепторы, что приводит к нарушению аккомодации и повышению внутриглазного давления, снижению частоты мочеиспускания); 5) нарушение сердечного ритма, сердечно-сосудистые заболевания (ЛС блокируют М-холинорецепторы и калиевые каналы кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала Q-T и развитию желудочковых аритмий).	1) бронхиальная астма (ЛС увеличивают вязкость мокроты, что способствует прогрессированию бронхиальной обструкции).
Лоратадин	
1) масса тела менее 30 кг.	1) тяжелые нарушения функции печени (ЛС интенсивно метаболизируется в печени).
Цетиризин	
1) терминальная стадия почечной недостаточности при клиренсе креатинина < 10 мл/мин ($T_{1/2}$ удлиняется в 3 раза, а общий клиренс снижается на 70%, необходима коррекция дозы).	1) хроническая почечная недостаточность (при клиренсе креатинина > 10 мл/мин требуется коррекция режима дозирования); 2) пожилой возраст (наблюдается снижение клубочковой фильтрации; $T_{1/2}$ повышается на 50%, а клиренс снижается на 40%); 3) эпилепсия (повышение судорожной готовности); 4) пациенты с предрасполагающими к задержке мочи факторами (ЛС повышает риск задержки мочи).
Аскорбиновая кислота	
1) тромбозы, склонность к тромбозам (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для образования тромба); 2) сахарный диабет (при длительном применении больших доз аскорбиновой кислоты возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы); 3) гипероксалурия;	1) повышенная свертываемость (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для свертывания крови и образования тромба); 2) лейкопения (назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение данного процесса. Наблюдается повышение концентрации аскорбиновой кислоты в эритроцитах более чем в 2 раза);

Продолжение таблицы 4.

<p>4) нефролитиаз (аскорбиновая кислота метаболизируется в печени в дезоксиаскорбиновую и далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат, что способствует гипероксалурии и образованию мочевых камней из кальция оксалата);</p> <p>5) гемохроматоз;</p> <p>6) талассемия*;</p> <p>7) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.</p>	<p>3) заболевания почек (в связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов необходимо следить за функцией почек и АД);</p> <p>4) полицитемия (при заболевании наблюдается повышенная продукция эритроцитов, что способствует всасыванию железа, которое необходимо для синтеза гема в эритроцитах, таким образом, уровень гемоглобина будет значительно повышен, что будет усугублять состояние пациента).</p>
Кофеин	
<p>1) повышенная возбудимость;</p> <p>2) нарушение сна;</p> <p>3) пожилой возраст (кофеин обладает психостимулирующим эффектом, что усугубляет состояние пациента, вызывает замедление сна, особенно у пожилых людей);</p> <p>4) артериальная гипертензия (кофеин способен повышать АД за счет расширения сосудов);</p> <p>5) острый инфаркт миокарда, пароксизмальная тахикардия, атеросклероз (кофеин усиливает сердечную деятельность, интенсивность сокращения миокарда, повышает АД);</p> <p>6) глаукома (кофеин способен повышать внутриглазное давление).</p>	<p>1) язвенная болезнь;</p> <p>2) аритмия (риск усиления аритмии);</p> <p>3) цирроз печени (риск передозировки вследствие нарушения метаболизма);</p> <p>4) гипотиреоз (риск усиления побочных реакций);</p> <p>5) тревожные расстройства (риск аггравации).</p>
Римантадин	
<p>1) тиреотоксикоз (возможно, римантадин способствует усилению симптоматики тиреотоксикоза за счет нарушения сердечного ритма, развития сердечной недостаточности и диспепсических проявлений со стороны ЖКТ).</p>	<p>1) заболевания сердца и нарушения ритма;</p> <p>2) пожилой возраст (на фоне артериальной гипертензии повышается риск развития геморрагического инсульта; римантадин может нарушать сердечный ритм);</p> <p>3) эпилепсия (при применении противосудорожной терапии возможно развитие судорожного припадка).</p>
Гвайфенезин	
<p>1) язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, желудочное кровотечение (за счет стимулирования слизистой оболочки ЖКТ усиливается секреция желез ЖКТ, что способствует ухудшению симптоматики заболевания);</p> <p>2) продуктивный кашель с обильным отхождением мокроты (гвайфенезин увеличивает объем мокроты и снижает ее вязкость при кашле с затрудненным отхождением мокроты).</p>	
Декстрометорфан	
<p>1) бронхиальная астма;</p> <p>2) бронхит (декстрометорфан может привести к ухудшению выделения мокроты и повышению сопротивления дыхательных путей);</p> <p>3) одновременный прием муколитических средств (декстрометорфан может вызывать задержку секрета, что приводит к снижению муколитического и отхаркивающего эффекта, с возможным развитием спадания бронхов).</p>	<p>1) влажный кашель (подавление кашлевого рефлекса может вызвать задержку секрета);</p> <p>2) нарушение функции печени (возможно снижение метаболизма декстрометорфана).</p>

Примечание: Объяснение приводится после таблицы в тексте.

Таким образом, согласно таблице 4, с осторожностью пожилым людям необходимо применять парацетамол, цетиризин, римантадин и кофеин. Глаукома и заболевания сердечно-сосудистой системы являются противопоказаниями для хлорфенамина, фенирамина, кофеина, фенилэфрина (с осторожностью). Для фенилэфрина и римантадина противопоказание – тиреотоксикоз. Пациентам с продуктивным кашлем противопоказано применение гвайфенезина и декстрометорфана. Бронхиальная астма является противопоказанием для декстрометорфана, хлорфенамина и фенирамина.

Отдельно следует отметить роль различных видов анемий и применение аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота противопоказана при гемохроматозе (чрезмерное накопление железа в органах и тканях) и сидеробластной анемии (анемия вследствие нарушения образования гема и повышения концентрации железа в плазме крови, органах и тканях), поскольку она способствует всасыванию железа, тем самым повышает его содержание в организме, что может усугубить течение заболевания. Аналогичная ситу-

ация наблюдается при таласемии (нарушение синтеза одной из цепей гемоглобина), когда возникает гипохромная анемия и разрушение эритроцитов, в результате чего повышается сывороточное содержание железа. При серповидноклеточной анемии (нарушение образования нормальных цепей гемоглобина) серповидные эритроциты быстро разрушаются, что ведет к высвобождению железа (особенно при повторяющихся гемолитических кризах) [8, 11–13].

Лекарственные взаимодействия противопростудных лекарственных средств

Для всех рассматриваемых ЛС характерны лекарственные взаимодействия с другими ЛС (в большей степени – фармакокинетические). В инструкциях по применению для комбинированных ППЛС указан низкий потенциал лекарственного взаимодействия между компонентами [11]. Однако для каждого компонента комбинированных ППЛС характерны лекарственные взаимодействия с другими ЛС, не входящими в состав комбинированных ППЛС (таблица 5) [11, 14, 17].

Таблица 5. – Лекарственные взаимодействия компонентов противопростудных ЛС

ЛС	Эффект взаимодействия
<i>Парацетамол</i>	
Индукторы микросомального окисления (<i>фенитоин, барбитураты, рифампицин, карбамазепин, этанол, изониазид, зверобоя трава</i> ; в меньшей степени – <i>глюкокортикостероиды, витамин E, таурин, невирапин, эфавиренц, эхинацея</i>)	Ускорение расщепления парацетамола до гидроксिलированных гепатотоксичных метаболитов и повышение риска поражения печени
Ингибиторы ферментов микросомального окисления (ингибиторы CYP3A4, в частности миелотоксичные ЛС – кетоконазол, флуконазол, верапамил, дилтиазем, амиодарон, флувоксамин)	Повышение гепатотоксичности парацетамола и риск поражения печени
Барбитураты	Снижение жаропонижающей активности парацетамола
Метоклопрамид, домперидон	Повышение скорости всасывания парацетамола
Антидепрессанты с антихолинергическими свойствами (амитриптилин, имипрамин, тримипрамин)	Снижение скорости всасывания парацетамола
Хлорамфеникол	Повышение $T_{1/2}$ хлорамфеникола в 5 раз
Ламотриджин	Снижение эффективности ламотриджина
Салициламид	Продление $T_{1/2}$ парацетамола и повышение его гепатотоксичности
Зидовудин	Повышение риска возникновения нейтропении

Продолжение таблицы 5.

Пробенецид	Блокада конъюгации парацетамола, что снижает его клиренс
Пероральные антикоагулянты	Потенцирование действия антикоагулянтов, что повышает риск кровотечений (если парацетамол принимается более 4 дней, по 4 г/сут). Необходим контроль международного нормализованного отношения (МНО)
Фенилэфрин	
Ингибиторы МАО	Усиление действия ингибиторов МАО и развитие гипертонического криза. Необходима отмена ингибиторов МАО за 2 недели до применения фенилэфрина
Трициклические антидепрессанты, симпатомиметики	Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений
Бета-блокаторы, антигипертензивные ЛС	Риск развития артериальной гипертонии, снижение эффективности ЛС
Сердечные гликозиды	Увеличение риска развития аритмий или сердечного приступа
Диуретики	Препятствие вазоконстрикции
Тиреоидные гормоны	Взаимное повышение риска возникновения коронарной недостаточности
Алкалоиды спорыньи	Повышение риска эрготизма
Хлорфенирамин	
Этанол	Усиление седативного действия
Производные морфина, нейролептики, барбитураты, анксиолитики, бензодиазепины, снотворные, седативные, антидепрессанты, Н1-блокаторы, гипотензивные средства центрального действия, баклофен	Усиление угнетающего эффекта на ЦНС
Сильные ингибиторы CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин, дулоксетин, хинидин, тербинафин) и умеренные (сертралин, амиодарон, ранитидин, ритонавир, верапамил, дилтиазем, дифенгидрамин, оральные контрацептивы, пропafenон, целекоксиб, эсциталопрам)	Возможно снижение метаболизма хлорфенамина, что может привести к повышению риска развития побочных реакций и токсичности ЛС
Бетагистин	Снижение эффекта бетагистина (аналог гистамина)
Нитроглицерин	Снижение всасывания нитроглицерина
Тиазидные диуретики	Повышение концентрации диуретиков в крови
Кофеин	Возможно взаимодействие, следует соблюдать осторожность
Фенилэфрин	
Аскорбиновая кислота	
Бензилпенициллин, тетрациклин	Повышение концентрации антибиотиков в крови
ЛС железа*	Улучшение всасывания (переводит трехвалентное железо в двухвалентное)
Алюминиевые антациды	Увеличение выведения алюминия с мочой
Пероральные контрацептивы, непрямые антикоагулянты	Снижение концентрации в крови данных ЛС
Этанол	Повышение клиренса этанола
Изопреналин, витамин В12, нейролептики	Снижение терапевтического действия данных ЛС
Трициклические антидепрессанты	Снижение канальцевой реабсорбции
Барбитураты	Выведение аскорбиновой кислоты с мочой
Индометацин	Снижение эффективности витамина С

Продолжение таблицы 5.

Производные кумарина, гепарина	Снижение антикоагулянтного эффекта
Кальция хлорид, салицилаты, кортикостероиды (длительное применение)	Истощение запасов витамина С
Фенирамин	
Ингибиторы МАО, антидепрессанты, барбитураты, транквилизаторы, наркотические ЛС, снотворные и седативные, этанол	Усиление угнетения ЦНС, усиление сонливости
Ингибиторы МАО	Увеличение антихолинергических эффектов фенирамина
Антихолинергические средства	Развитие паралитической непроходимости кишечника
Фотосенсибилизирующие средства	Усиление фотосенсибилизации
Эритромицин	Усиление действия и повышение токсичности антигистаминных средств
Фенитоин	Торможение метаболизма, что может привести к токсичности фенитоина
Оральные контрацептивы	Снижение эффективности фенирамина
Кофеин	
Снотворные средства	Снижение эффективности снотворных ЛС
Ацетилсалициловая кислота, парацетамол	Улучшение биодоступности данных ЛС
Эрготамин	Улучшение всасывание эрготамина в ЖКТ
Фенилэфрин	Снижение седативного действия
Римантадин	
Кофеин	Усиление возбуждающего эффекта кофеина
Противоэпилептические средства	Снижение эффективности противоэпилептических ЛС
Адсорбенты	Снижение всасывания римантадина
Вяжущие средства	
Обволакивающие средства	
Аскорбиновая кислота	Снижение эффективности римантадина вследствие усиления его выведения
Ацетозаламид	Усиление эффективности вследствие снижения экскреции римантадина
Натрия гидрокарбонат	
Парацетамол	Снижение концентрации римантадина на 11 %
Ацетилсалициловая кислота	
Циметидин	Снижение клиренса римантадина на 18 %
Интраназальная живая ослабленная вакцина	Возможно применение только по истечению 48 часов после отмены римантадина; римантадин не следует принимать в течение 2-ух недель после введения вакцины из-за препятствия репликации штаммов вируса
Лоратадин	
Ингибиторы СYP2D6 (<i>пароксетин, флуоксетин, дулоксетин, хинидин, тербинафин, ранитидин, ритонавир, верапамил, дилтиазем, эсциталопрам</i>) СYP3A4 (<i>ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, эритромицин, ципрофлоксацин, противогрибковые ЛС, верапамил, дилтиазем, амиодарон, грейпфрутовый сок, оральные контрацептивы</i>)	Увеличение уровня лоратадина, повышение частоты побочных реакций
Эритромицин	Снижение уровня эритромицина в крови на 15 %
Рутин	
Аскорбиновая кислота	Усиление действия витамина С

Продолжение таблицы 5.

Цетиризин	
Теофиллин	Стабильное увеличение AUC цетиризина на 19 % и теофиллина на 11 %
Диазепам	Заметное взаимодействие, возможно усиление гематотоксичности цетиризина
Ритонавир	Возрастание длительности действия цетиризина на 40 %, уменьшение действия ритонавира на 11 %
Миелотоксичные препараты	Усиление проявления гематотоксичности цетиризина
Гвайфенезин	
Седативные средства, миорелаксанты	Усиление действия данных ЛС
Противокашлевые средства	Затруднение отхождения мокроты при совместном применении
Бронхолитики, противомикробные средства, сердечные гликозиды	Совместимы при одновременном применении
Парацетамол	Увеличение скорости абсорбции парацетамола
Декстрометорфан	
ЛС угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС
Ингибиторы MAO	Адренергический криз, шок, головокружение, коллапс, кома, летаргия, возбуждение, гипертензия, гиперпирексия, кровоизлияние в мозг, вялость, тошнота, психоз, судороги мышц и дрожание
Ингибиторы CYP2D6 (<i>хинидин, амиодарон, флуоксетин, и др.</i>)	Возможно снижение метаболизма декстрометорфана в печени и повышение его содержания в сыворотке крови

Примечание: * – выделенные полужирным шрифтом ЛС – возможно совместное применение, рациональное сочетание.

Как видно из таблицы 5, практически все ЛС, входящие в состав комбинированных ППЛС, необходимо применять с осторожностью с другими ЛС, разграничивая время их приема (минимум на 2–4 часа).

Парацетамол, декстрометорфан, фенилэфрин, хлорфенирамин и фенирамин нельзя принимать одновременно с ЛС, угнетающими функции ЦНС (седативные и снотворные средства, трициклические антидепрессанты, транквилизаторы, ингибиторы MAO, этанол), т.к. возможно усиление угнетения ЦНС. Следует контролировать МНО при совместном применении непрямых антикоагулянтов с парацетамолом (потенцирование действия) и аскорбиновой кислотой (снижение концентрации антикоагулянта). Также не следует принимать хлорфенирамин, фенирамин и аскорбиновую кислоту с пероральными контрацептивами ввиду снижения их эффективности. Парацетамол, фенилэфрин, декстрометорфан могут вступать во взаимодействия с антиаритмическими ЛС (в результате чего могут наблюдаться усиление токсического действия данных ЛС

на организм или повышение риска развития аритмий) и антигипертензивными средствами (повышение токсичности ЛС, риска развития побочных реакций и снижение антигипертензивного эффекта).

Возможно взаимодействие хлорфенирамина с кофеином и фенилэфрином, фенирамин может повышать гепатотоксичность парацетамола, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данных комбинаций. Римантадин усиливает возбуждающий эффект кофеина (следует соблюдать осторожность). Под действием аскорбиновой кислоты и парацетамола происходит снижение эффективности римантадина. Поэтому наличие римантадина в парацетамолсодержащих комбинированных ППЛС является нерациональным.

Гвайфенезин увеличивает скорость абсорбции парацетамола, и таким образом эффект достигается быстрее. Рутин усиливает действие аскорбиновой кислоты. Кофеин снижает седативное действие фенилэфрина. Данные сочетания ЛС являются рациональными.

Однако ЛС, метаболизирующиеся с помощью изоферментов цитохрома P450 (парацетамол, хлорфенамин, лоратадин, кофеин, декстрометорфан), обладают потенциалом взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются такими же изоферментами или с лекарственными средствами, индуцирующими или ингибирующими этот изофермент. При субстрат-субстратном взаимодействии будет наблюдаться конкуренция за субстрат (определяется скоростью метаболизма, степенью связывания с белками плазмы, временем достижения максимальной концентрации ЛС в крови, биодоступностью и т.д.). Индукторы фермента цитохрома P450 усиливают его активность, ускоряя биотрансформацию и снижая $T_{1/2}$, приводя к снижению концентрации ЛС в крови и как следствие – снижению фармакологического эффекта ЛС. Ингибиторы фермента, наоборот, замедляют биотрансформацию ЛС, что ведет к повышению концентрации ЛС в крови, повышению $T_{1/2}$, кумуляции ЛС и увеличению риска развития побочных реакций [8, 16].

Побочные реакции противопростудных лекарственных средств

Поскольку в комбинированные ППЛС входит минимум три действующих вещества, то рациональной будет считаться комбинация, компоненты которой не вызывают аналогичных побочных реакций (чтобы избежать синергизма побочных реакций) или устраняют побочные реакции друг друга (таблица 6) [11–13].

В случае применения парацетамола может развиваться агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения и анемия. Поэтому он противопоказан при заболеваниях крови. Побочный эффект хлорфенамина и фенирамина – сонливость, однако для детей характерна парадоксальная реакция – возбуждение и бессонница. Нарушение зрения, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры, сердцебиение, повышение внутриглазного давления, нарушение концентрации внимания, координации движения, галлюцинации наблюдаются из-за М-холиноблокирующего действия [13].

При длительном применении кофеина возможно слабое привыкание (снижение действия кофеина связано с образованием в клетках мозга новых аденозиновых ре-

цепторов). Внезапное прекращение введения кофеина может приводить к усилению торможения ЦНС с явлениями утомления, сонливости и депрессии [11].

Рутин, аскорбиновая кислота, кофеин, гвайфенезин и декстрометорфан имеют наименьшее количество побочных реакций, в том числе по частоте. Фенилэфрин и цетиририн обладают наибольшим количеством побочных реакций.

Наиболее распространенными побочными реакциями для всех компонентов являются головная боль и головокружение, чувство возбуждения и беспокойства, диспепсические явления и аллергия. Данные эффекты будут выражены сильнее при комбинации компонентов, чем при их раздельном приеме (связано с синергизмом побочных реакций).

Ассортимент комбинированных противопростудных лекарственных средств

На белорусском фармацевтическом рынке по состоянию на 01.04.2019 г. зарегистрировано 28 комбинированных ППЛС (таблица 7) [11].

Как видно из таблицы 7, все комбинированные ЛС состоят из 13 различных сочетаний действующих веществ.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в США (FDA) в 2011 г. настоятельно рекомендовало фармацевтическим компаниям ограничивать дозирование парацетамола (не более 325 мг) в разовой дозе любой из лекарственных форм. Превышение дозы (суточная доза 3–4 г) парацетамола ведет к передозировке, сопровождающейся тяжелым поражением печени [18].

Большинство ЛС содержат 325 мг парацетамола, за исключением антигриппина для детей (250 мг), ангримакса (180 мг), антифлу кидс (160 мг), гриппостада С (200 мг) и фармавекса (300 мг).

Негринпин применяется с 18 лет; антигриппин, грипофлекс 325, неофлю 325, фасторик, грипполек плюс, ринзип, гростудин, гриппостад С, триалгин применяются с 15 лет; ангриколд, ангримакс, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, грипполек, антифлу, афлумед, максиколдрин, гриппомикс, ларивикс, тайлофен, фармавекс применяются с 12 лет. Только антигриппин для детей и антифлу кидс применяются с 6 до 12 лет [11].

Таблица 6. – Побочные реакции компонентов противопростудных ЛС

Побочные реакции	Парацетамол	Фенилэфрин	Хлорфенамин	Лоратадин	Фенирамин	Цетиризин	Рутин	Аскорбиновая кислота	Кофеин	Римантадин	Гвайфенезин	Декстро-меторфан
Повышение АД		Ч						Р				
Артериальная гипертензия		ОР				?				Н		Р
Стенокардия		ОР										
Тахикардия		ОР	ОР	ОР	?	Р			Р	Н		
Аритмия		ОР		ОР	?							
Рефлекторная брадикардия		ОР										
Головная боль		Ч	Р	ОЧ	ОЧ	Ч	Н	Н	Р	Н	ОР	
Головокружение		Ч		Р	ОЧ	Н			Н	Н	ОР	Р
Сонливость			Р	Ч	ОЧ	Ч				Н	ОР	Р
Нарушение координации, торможение					ОЧ							
Возбуждение, беспокойство, раздражительность		Ч	?	Н	?	Н		Р	Н	Н		Р
Нарушение сна		Ч		Н		Р		Р	Р	Ч		?
Слабость, усталость		?	?	Ч	Ч	Н		Н		Н		
Тремор		?	Р			ОР			?	Н		Р
Парестезии		?		Н		Н			?			
Агранулоцитоз	ОР											
Тромбоцитопения	Р		?			ОР						
Анемия, нейтропения, лейкопения	ОР		?									
Нарушения мочевыделительной системы	Р											
Диспепсические явления	Р	Ч	?	ОР	Ч	Н	Н	Н	Р	Ч	ОР	Р
Угнетение дыхания		?										?
Бронхоспазм	Р									Н		
Отдышка										Н		
Потливость	Р	?										Р
Нарушение зрения		ОР	?	ОР	Ч	ОР						
Сухость во рту			?	ОР	Ч	?				Н		
Задержка мочеиспускания		ОР	ОР		?	ОР				ОР		
Нарушение концентрации внимания			?	Ч	ОЧ					Н		
Галюцинации			?		?	Р				Н		
Нарушение функций печени	Р			ОР		Р				?		
Алопеция				ОР								
Повышение внутриглазного давления			ОР		Ч							
Звон в ушах				ОР	?					Н		
Мигрень						?						
Фарингит						Н						
Артралгия, миалгия						?						
Приливы							Н	Р				
Гипероксалурия, нефрокальциноз, глюкозурия								Н				
Гипергликемия	Р							Н	?			
Гипогликемия									?			
Анорексия					?					?		
Гастралгия										Н	Р	?
Блокада сердца										Н		
Отеки						Р						
Аллергия (анафилаксия, отек Квинке, сыпь)	Р	ОР		ОР	?	ОР	Р	Р		Н	ОР	Р

Примечание: Частота развития побочных реакций: ОЧ – очень часто, более 10 %; Ч – часто, от 1 до 10 %; Н – нечасто, от 0,1 до 1 %; Р – редко, от 0,01 до 0,1 %; ОР – очень редко, менее 0,01 %; ? – частота неизвестна.

Таблица 7. – Ассортимент комбинированных противопростудных ЛС в Беларуси

ЛС	ЛФ	Производитель
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + аскорбиновая кислота</i>		
Ангриколд	порошок для приготовления раствора	ОАО «Экзон», Республика Беларусь
Грипофлекс 325	порошок для приготовления раствора	АО «Олайнфарм», Латвия
<i>Парацетамол + хлорфенамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Антигриппин	порошок для приготовления раствора	Natur Produkt Pharma Sp.z.o.o, Польша, упаковано Иностранным производственно-торговым унитарным предприятием «Реб- Фарма», Республика Беларусь
Антигриппин для детей	таблетки шипучие	
Антифлу Кидс	порошок для приготовления раствора	Bayer Consumer Care AG, Швейцария
<i>Парацетамол + фенирамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Негринпин	порошок для приготовления раствора	ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь
Неофлю 325	порошок для приготовления раствора	АО «Олайнфарм», Латвия
Фасторик	гранулы в пакетах	Plethico Pharmaceuticals Ltd., Индия, расфасовано и упаковано РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + римантадина гидрохлорид + аскорбиновая кислота + лоратадин + рутин + кальция карбонат</i>		
Ангримакс	капсулы	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат</i>		
Ангримакс нео	капсулы	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь
Орвиколд	порошок для приготовления раствора	СООО «Лекфарм», Республика Беларусь
Терафлю (лесные ягоды)	порошок для приготовления раствора	Novartis Consumer Health SA, Швейцария
Грипполек	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + хлорфенирамина малеат</i>		
Антифлу	таблетки, покрытые оболочкой	Bayer Consumer Care AG, Швейцария
Тайлофен Хот	порошок для приготовления раствора	Nobel Пас, Турция
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат + аскорбиновая кислота</i>		
Афлумед	порошок для приготовления раствора	Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед- интерпласт», Республика Беларусь
Афлумед с сорбитолом	порошок для приготовления раствора	Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед- интерпласт», Республика Беларусь
Максиколд Рино	порошок для приготовления раствора	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Российская Федерация
Терафлю (лимон)	порошок для приготовления раствора	Novartis Consumer Health SA, Швейцария
<i>Парацетамол + фенилэфрина гидрохлорид + фенирамина малеат + кофеин</i>		
Грипполек плюс	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
Ринзип	таблетки	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь
Гростудин	порошок для приготовления раствора	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + римантадина гидрохлорид + аскорбиновая кислота + цетиризин + кальция карбонат</i>		

Продолжение таблицы 7.

Гриппомикс	порошок для приготовления раствора	ООО «Лекфарм», Республика Беларусь
Гриппомикс с фруктозой		
<i>Парацетамол + хлорфенирамина малеат + кофеин + аскорбиновая кислота</i>		
Гриппостад С	капсулы	Stada Arzneimittel AG, Германия
<i>Парацетамол + фенирамина малеат + гвайфенезин</i>		
Ларивикс	порошок для приготовления раствора	ООО «АмантисМед», Республика Беларусь
<i>Парацетамол + хлорфенирамина малеат + кофеин</i>		
Триалгин	порошок для приготовления раствора	Белорусско-голландское совместное предприятие ООО «Фармлэнд» (СП ООО «Фармлэнд»), Республика Беларусь
	таблетки	
<i>Парацетамол + аскорбиновая кислота + декстрометорфана гидробромид</i>		
Фармавекс (отпускается по рецепту врача)	порошок для приготовления раствора	ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь

Согласно инструкциям по применению комбинированные ППЛС применяются несколько раз в день по 1 капсуле (таблетке, порошку для приготовления раствора). Максимальная допустимая кратность применения составляет:

2 раза в сутки – антигриппин;

3 раза в сутки – грипофлекс 325, негринпин, неофлю 325, фасторик, ангримакс нео, орвиколд, терафлю, афлумед, максиколдрино, гриппомикс;

4 раза в сутки – ангриколд, грипполек, тайлофен хот, грипполек плюс, ринзип, гростудин, ларивикс, фармавекс;

6 раз в сутки – ангримакс;

8 раз в сутки – антифлу, триалгин;

12 раз в сутки – гриппостад С [11].

Таким образом, фармацевтическое консультирование посетителей аптек, приобретающих комбинированные ППЛС, должно включать:

1) рекомендацию обратиться к своему лечащему врачу для установки точного диагноза и назначения рациональной терапии;

2) определение цели приобретения комбинированных противопростудных ЛС (для устранения симптоматического комплекса – температура, жар, насморк и чихание, слабость; или же предполагаемая профилактика простудного заболевания в период эпидемиологического роста – объяснение отсутствия профилактического эффекта данных ЛС, информирование о ЛС, которые могут применяться в качестве лекарственной профилактики);

3) подбор комбинированных противо-

простудных ЛС в зависимости от цели приобретения: ЛС с деконгестантом – при легком течении заложенности носа; ЛС с антигистаминным средством (короткого или длительного действия) – при преобладании не только заложенности носа и ринореи, но и зуда и чихания; ЛС с деконгестантом и антигистаминным компонентами – при более тяжелом течении заболевания; ЛС с кофеином – при жалобе на усталость, вялость и сонливость;

4) уточнение у посетителя возраста и наличия заболеваний, при которых применение ряда ЛС может быть противопоказано (сахарный диабет – для аскорбиновой кислоты и ЛС, содержащих глюкозу, сахарозу и т.п.; глаукома, заболевания сердечно-сосудистой системы – для фенилэфрина, хлорфенамина, фенирамина, кофеина; алкоголизм – для парацетамола; артериальная гипертензия – для фенилэфрина и кофеина; тромбозы, анемия – для аскорбиновой кислоты; тиреотоксикоз – для римантадина и фенилэфрина; продуктивный кашель – для гвайфенезина и декстрометорфана; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – для гвайфенезина; бронхиальная астма – для декстрометорфана, хлорфенамина, фенирамина). Определенной подсказкой о наличии у пациента данных заболеваний может служить приобретение им дополнительных ЛС, в связи с чем необходимо предупредить посетителя о невозможности применения комбинированных ЛС (в т.ч. о возможных взаимодействиях). Необходимо отметить, что комбинированные противопростудные

ЛС противопоказаны при беременности и лактации, заболеваниях печени и почек. Пожилым людям также не рекомендуется применять данные ЛС.

5) предоставление информации о кратности и продолжительности приема комбинированных противогриппозных ЛС, рекомендация в случае ухудшения симптомов или отсутствия эффективности незамедлительно обратиться к врачу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные противогриппозные лекарственные средства – это ЛС, предназначенные для кратковременного симптоматического лечения гриппа и других ОРВИ. Они устраняют или уменьшают проявление лихорадки, чихания, насморка, слезотечения и болевого синдрома. Фармакотерапия данными ЛС не должна превышать 3–5 дней. Как правило, они выпускаются в форме порошков для приготовления раствора для приема внутрь. Состав комбинированных противогриппозных средств включает минимум 3 компонента, которые дополняют друг друга и не влияют на фармакокинетику и способность вступать между собой в лекарственные взаимодействия. Однако из-за многокомпонентности данная группа ЛС имеет значительное количество противопоказаний и побочных реакций. Кроме того, несмотря на отсутствие значимых отрицательных межкомпонентных лекарственных взаимодействий, существует много разнообразных лекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами различных фармакологических групп. Широкий ассортимент комбинированных противогриппозных ЛС (28 ЛС) предписывает необходимость более рационального применения данных ЛС, в том числе более грамотной фармацевтической консультации посетителей аптек.

SUMMARY

A. A. Kirilyuk
FEATURES OF CLINICAL
PHARMACOLOGY OF COMBINED
COLD MEDICINES

The article is devoted to the clinical and pharmacological characteristics of medicines for symptomatic cold treatment. Most often customers ask pharmacists for advice to

choose a combined cold medicine. The article gives classification of the active components in combined cold medicines. Antipyretic-analgesic, decongestant, anti-allergic agent, antioxidants, angioprotectors, caffeine, antiviral and antitussive drugs are included in combined cold medicines. Information about indications and contraindications, adverse reactions and drug interactions according to pharmacodynamic and pharmacokinetic features of medicines is systematized. A particular role is given to pharmacokinetic drug interactions in the article. Paracetamol, chlorphenamine, loratadine, caffeine and dextromethorphan are stated to be metabolized by cytochrome P450 system and these have a potential risk for competitive drug interactions with other medicines. The assortment of combined cold medicines on the Belarusian pharmaceutical market is analyzed. 28 combined cold medicines are registered in the Republic of Belarus; only one medicine is sold by prescription. An algorithm of pharmaceutical consulting has been developed for pharmacists aimed at providing rational pharmaceutical care to customers buying symptomatic cold medicines.

Keywords: cold, a medicine, drug interactions, pharmaceutical care.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев, А. А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А. А. Зайцев // Терапевтический архив. – 2013. – № 3. – С. 102–106.
2. Актуальные вопросы о гриппе и других острых респираторных инфекциях и их профилактике [Электронный ресурс] // ГУ «Минский зональный центр гигиены и эпидемиологии». – Режим доступа: <http://www.minzchie.by/menucatnews/1664-2017-01-03-11-57-09.html>. – Дата доступа: 15.11.2017.
3. Грипп [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2018. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). – Дата доступа: 13.01.2019.
4. Мустафаев, Д. М. Актуальные вопросы лечения острых респираторных вирусных инфекций / Д. М. Мустафаев // Клиницист. – 2013. – № 3–4. – С. 109–117.
5. Панфилова, А. Л. Рынок комбинированных противогриппозных препаратов [Электронный ресурс] / А. Л. Панфилова. – Режим доступа: <http://provisor.com.ua/>

archive/2003/N21/art_34.php. – Дата доступа: 27.05.2019.

6. Илькевич, Т. Г. Анализ состава современных комбинированных препаратов, применяемых для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций / Т. Г. Илькевич, С. В. Тейге // Научный альманах. – 2015. – № 11–4 (13). – С. 73–78.

7. Сологуб, Т. В. Возможность комплексной терапии гриппа и ОРВИ с включением комбинированных препаратов / Т. В. Сологуб, В. В. Цветков, Г. С. Голобоков // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 102–105.

8. Аляутдин, Р. Н. Фармакология: учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р. Н. Аляутдина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с.

9. Орлова, Н. В. Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей / Н. В. Орлова, И. И. Чукаева // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 58–64.

10. Зайцев, А. А. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: оценка клинико-экономической эффективности / А. А. Зайцев, О. И. Клочков // Архивь внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 48–52.

11. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 26.05.2019.

12. Крыжановский, С. А. Фармакология. В 2 т.: учеб. для студ. сред. проф. учебн. Заведений / С. А. Крыжановский. –

Т. 2. – Москва: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.

12. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия: Пособие для врачей / В. П. Вдовиченко. – Минск: Донарит, 2014. – 880 с.

13. The DrugBank database [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.drugbank.ca> – Data of access: 27.05.2019.

14. Косенко, И. М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций: Место комбинированных препаратов / И. М. Косенко // Медицинский совет. – 2014. – № 15. – С. 72–77.

15. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – Москва: Издательство «Реафарм», 2004. – 144 с.

16. Medscape [Electronic resource]. – Mode of access: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> – Data of access: 27.05.2019.

17. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study [Electronic resource] / R. Clark [et al.] // BMC Pharmacology and Toxicology 2012 12:11. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/1472-6904-12-11>. – Data of access: 27.05.2019.

Адрес для корреспонденции:

220005, г. Минск,
ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
инспектор-провизор
организационно-фармацевтического отдела,
e-mail: ya.ceny2012@yandex.by,
Кирилюк А. А.

Поступила 08.07.2019 г.