

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И НЕОПРАВДАННАЯ ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В. Шишкова, кандидат медицинских наук
 Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва
 E-mail: veronika-1306@mail.ru

У населения и клиницистов традиционно в определенные сезоны возрастает интерес к применению противогриппозных или противопростудных лекарственных препаратов (ЛП) – в основном противовирусных, иммунотропных и симптоматических. Изобилие этих ЛП, в большинстве своем – безрецептурных, затрудняет их правильный выбор.

Ключевые слова: инфекционные болезни, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, профилактика, безопасность.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – актуальная проблема современной медицины, особенно в зимне-весенний и осенне-зимний периоды, когда резко повышается заболеваемость гриппом и другими ОРВИ. По данным ВОЗ, ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 100 млн человек, из которых почти 4 млн умирают от осложнений [1]. Известно более 200 видов возбудителей ОРВИ [2]. В связи с этим у населения и клиницистов традиционно возникает интерес к применению противогриппозных или противопростудных лекарственных препаратов (ЛП), в основном – противовирусных, иммунотропных и симптоматических. Изобилие этих ЛП, в большинстве своем – безрецептурных, затрудняет их правильный выбор.

Согласно статистике, число препаратов, принимаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает ≥ 3 [3], что вызывает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений: прием 5 лекарственных препаратов увеличивает частоту нежелательных эффектов до 50%, при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100% [4].

Следует детально разобраться в том, почему это происходит.

Осельтамивир и занамивир – ингибиторы фермента нейраминидазы вирусов гриппа А и В (это надо запомнить, так как названные препараты влияют только на вирус гриппа; на другие 200 вирусов, вызывающих ОРВИ, они не действуют) нарушают способность вирусных частиц проникать внутрь клетки.

Раньше считалось, что стратегия массового применения ингибиторов нейраминидазы способствует во время пандемии уменьшению частоты госпитализаций и осложнений гриппа, особенно таких опасных, как пневмония. Но оказалось, что осельтамивир и занамивир сокращают продолжительность симптомов гриппа всего на 0,5 дня (с 7 до 6,3 дня у взрослых; их эффект у детей еще сомнительнее), и нет доказательств того, что они уменьшают число госпитализаций или осложнений гриппа (пневмония, бронхит, гайморит или отит

у взрослых и детей). Выяснилось также, что они не снижают риск передачи инфекции от одного больного другому (как это было заявлено в начале их использования). Об этом свидетельствуют данные Кокрейновского обзора, опубликованные Кокрейновским сообществом (Международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований) и Британским медицинским журналом (BMJ) в апреле 2014 г. [5].

Были сделаны важные заключения о переносимости и безопасности этих противовирусных препаратов: применение осельтамивира связано с такими частыми побочными явлениями, как тошнота, рвота, головная боль, почечные нарушения и психиатрические (суицидальное поведение) осложнения. Последние 3 из перечисленных осложнений наблюдались, когда осельтамивир применяли для профилактики гриппа. Отсутствие качественных доказательств, демонстрирующих его влияние на осложнения гриппа, согласуется с осторожными выводами по обоим ЛП, сделанными Администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA), которая описала эффективность этих препаратов в целом как «скромную» [6].

Умифеновир – противовирусный препарат; по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии); взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. Умифеновир разрешен для применения в медицинской практике у взрослых в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе А и В с 1988 г., а у детей – с 1995 г. Несмотря на длительную историю применения, только в 2013 г. рабочая группа по методологии статистики ЛП сотрудничающего центра ВОЗ присвоила арбидолу международное непатентованное название умифеновир и включила его в группу противовирусных препаратов прямого действия анатомо-терапевтическо-химической классификации (подгруппа «другие противовирусные препараты» под кодом J05AX13), что вовсе не адекватно признанию эффективности препарата, о чем и говорится в комментариях экспертов ВОЗ [7].

Имидазолетанамид пентандиовой кислоты (витаглутам). Отечественный препарат витаглутам зарегистрирован для лечения гриппа в 2008 г. Следует отметить, что само действующее вещество – имидазолетанамид пентандиовой кислоты (витаглутам) – в течение нескольких лет в нарушение Федерального закона от 12.04.10 №61ФЗ «Об обращении лекарственных средств» входило сразу в 2 препарата одного и того же производителя, выпускаемых в разных лекарственных формах под разными торговыми наименованиями и рекомендуемых по разным показаниям. Первоначально имидазолетанамид пентандиовой кислоты в дозе 100 мг был зарегистрирован как дикарбамин – препарат для стимуляции лейкопоза у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами по поводу злокачественных новообразований, а имидазолетанамид пентандиовой кислоты в дозе 90 мг – препарат для лечения гриппа и других ОРВИ – был зарегистрирован позже. Несмотря на одно и то же действующее вещество этих препаратов, в инструкциях по их применению были представлены разные фармакодинамические данные, что вызывает сомнения в его изученности не только в клинических, но и в доклинических исследованиях.

Механизм действия препарата витаглутам как противовирусного ЛП также не вполне ясен. В культуре клеток ви-

таглутам не показал противовирусной активности в отношении всех изученных штаммов вирусов гриппа А и В, включая штаммы пандемического вируса гриппа А(Н1N1) [7]. В опытах на мышах, однако, в этом же исследовании витаглутам оказывал противовирусное действие, однако уступал по эффективности при гриппозной пневмонии умифеновиру и римантадину. Это позволило авторам сделать заключение об отсутствии у препарата прямого вирусспецифического действия и предположить, что его эффективность обусловлена «иными фармакологическими свойствами» [8].

Фармакокинетика препарата витаглутам у человека не изучалась, так как, по данным производителя, в рекомендуемых дозах его определение в плазме крови доступными методами невозможно. В инструкции по применению приведены лишь данные, полученные в экспериментах на животных с использованием радиоактивной метки, по которым нельзя достоверно судить о фармакокинетике препарата в организме человека [9–11]. В зарубежных исследованиях препарат и его действующее вещество не изучались.

Как видно из представленной информации, наличие противовирусной активности у ЛП (а эту активность у многих современных ЛП, претендующих на такое название, следует еще доказать) вовсе не является синонимом его эффективности в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а безопасность многих ЛП до сих пор остается открытым вопросом.

Следующая группа препаратов, часто назначаемых для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, — иммуотропные препараты; чаще всего — это индукторы выработки интерферона (ИФН) или препараты ИФН. Следует пояснить, что индукторы ИФН представляют собой вещества разной природы, вызывающие при контакте с клетками и тканями образование ИФН. Например, самые типичные и эффективные индукторы ИФН — вирусы, но у разных вирусов способность стимулировать интерферонообразование неодинакова, т.е. вирус как индуктор ИФН может быть сильным или слабым. Вирусы гриппа или респираторной группы — самые мощные стимуляторы синтеза интерфероновой защиты в организме, а дополнительная искусственная стимуляция выработки ИФН чревата срывом компенсаторных возможностей иммунной системы организма [12]. Поэтому использование дополнительных стимуляторов не обосновано, как и препаратов ИФН в каком бы то ни было виде (капли, свечи) [13].

Итак, проблемы современной противогриппозной терапии — снижение эффективности противогриппозных препаратов, возрастные ограничения, узкая специфичность ряда ЛП, отсутствие доказательной базы по ряду препаратов и токсичность большинства из них.

В свете сказанного серьезный интерес вызывают натуропатические противогриппозные ЛП для лечения ОРВИ и гриппа, которые практически не имеют противопоказаний и возрастных ограничений, лишены побочных эффектов и могут использоваться в комплексе с другими препаратами [14].

Один из перспективных гомеопатических ЛП, используемых в лечении ОРВИ и гриппа, — Оциллококцинум® [15]. Препарат был создан специально для лечения респираторно-вирусных инфекций и представлен на рынке >30 стран. Особенно он популярен во Франции, где производится более 70 лет и является самым продаваемым в стране безрецептурным средством против гриппа. В России препарат Оциллококцинум® зарегистрирован в установленном порядке и рекомендован к применению в качестве ЛП для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа легкой и средней тяжести (регистрационный номер П№014236/01) [15].

МЕЖДУНАРОДНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОЦИЛЛОКОКЦИНУМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА

Современные данные международных исследований, в которых изучалась эффективность применения Оциллококцинума в лечении и профилактике ОРВИ и гриппа, подтверждают его пользу и полное отсутствие побочных эффектов [16]. Так, в недавно опубликованном исследовании, проводившемся в течение 10 лет в Италии (с 1 января 2002 г. по 31 декабря 2011 г.), достоверно показана его эффективность в длительной профилактике респираторных заболеваний у пациентов, имевших ранее не менее 3 эпизодов респираторных инфекций верхних и (или) нижних дыхательных путей за 1 год [17]. В новом систематическом Кокрейновском обзоре доказательной медицины, опубликованном в 2015 г., были включены 6 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований применения Оциллококцинума для профилактики и (или) лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей. Все исследователи отметили, что применение Оциллококцинума способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ и гриппа и сокращению длительности заболевания [18]. Следует также отметить, что именно Оциллококцинум® стал 5-м ЛП из всех существующих в мире противогриппозных лекарств, доказательная база которого достигла необходимого уровня для проведения подобного метаанализа [18]. Механизм действия Оциллококцинума подробно описан: препарат физиологично влияет на звенья клеточного и гуморального иммунитета, а именно повышает фагоцитарный индекс и стимулирует образование секреторного IgA [18–20]. При изучении Оциллококцинума в культуре клеток обнаружено, что препарат не обладает иммуноксическими свойствами [19]. Оциллококцинум® не оказывает алергизирующего действия и не подавляет продукцию собственного ИФН [20].

Эффективность Оциллококцинума в лечении острого риносинусита легкой и средней тяжести сравнивали с эффективностью еще одного из противогриппозных ЛП, с препаратом имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Это рандомизированное клиническое исследование проведено в 2016 г. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского [21]. Под наблюдением находились 110 пациентов (62 женщины и 48 мужчин) в возрасте от 14 до 62 лет (основная группа) с признаками острого риносинусита легкой или средней степени; контрольную группу составили 30 человек с аналогичной патологией. Половине лиц основной группы был назначен Оциллококцинум®, другой половине — имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Оциллококцинум® пациенты принимали по 1 дозе 2 раза в день (утром и вечером) в течение 3 дней, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты — по 1 капсуле 1 раз в день в течение 5 дней. Пациенты контрольной группы получали стандартную элиминационную, противовоспалительную, сосудосуживающую терапию без противогриппозных препаратов.

Улучшение самочувствия (уменьшение интенсивности головной боли, количества выделений из носа, ослабление затруднения дыхания, исчезновение общей слабости, снижение или нормализация температуры тела) к 3-му дню отмечено в основной (1-й) группе у 23 (62,2%) пациентов, во 2-й группе (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) — у 24 (63,2%), в контрольной — у 12 (48%); рис. 1. Через 5 сут жалоб в группе Оциллококцинума не было у 28 (75,7%) человек, в группе имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты —

у 29 (76,3%), в контрольной группе – у 17 (68%) пациентов. По результатам исследования был сделан вывод об эффективности лекарственного препарата Оциллококцинум® в лечении острых вирусных риносинуситов, сопоставимой с противовирусной эффективностью имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. Учитывая недостаточность сведений о безопасности препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты и данные об их сопоставимой эффективности, можно сделать заключение об очевидных преимуществах Оциллококцинума (безопасность терапии даже в долгосрочной перспективе).

Эффективность Оциллококцинума при лечении гриппа и ОРВИ продемонстрирована рядом клинических исследований во многих странах, в том числе и в России. В проведенном в 2016 г. открытом сравнительном рандомизированном исследовании под наблюдением в клинике детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова находились 80 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с легким и среднетяжелым течением ОРВИ [22]. Пациенты основной группы получали лечение препаратом Оциллококцинум®, при необходимости – жаропонижающие препараты и деконгестанты. У больных контрольной группы

применялась только симптоматическая терапия ОРВИ (жаропонижающие, муколитические, отхаркивающие средства, деконгестанты). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Дети были взяты под наблюдение в 1-е сутки от начала заболевания. Продолжительность наблюдения за пациентами в обеих группах составила 10 дней.

В течение первых 2 сут наблюдения симптомы ОРВИ полностью исчезли у 16,0% детей, получавших Оциллококцинум®, и у 6,7% больных из группы контроля ($p < 0,001$). Явное улучшение состояния в течение 48 ч родители отмечали в 1,5 раза чаще у детей, принимавших Оциллококцинум®, нежели в контрольной группе (68,7% – в основной группе, 47,4% в – контрольной; $p < 0,05$).

Важно отметить, что в 1-й группе на фоне приема Оциллококцинума отмечались более быстрые темпы нормализации температуры тела, исчезновения проявлений интоксикации и болей в горле, чем во 2-й группе (рис. 2).

У всех детей 1-й группы ОРВИ протекали без осложнений.

С более быстрым исчезновением лихорадки и улучшением состояния сочеталась меньшая частота приема жаропонижающих средств: 52% в 1-й группе и 74% – во 2-й ($p < 0,05$).

Эффективность применения Оциллококцинума в 95,0% случаев оценена родителями как хорошая или высокая. Побочных эффектов и нежелательных реакций при назначении Оциллококцинума не выявлено.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЦИЛЛОКОКЦИНУМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Эффективность и безопасность Оциллококцинума при лечении ОРВИ у детей первых лет жизни показана в открытом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, целью которого было оценить эффективность препарата для профилактики ОРВИ и гриппа у детей в возрасте 3,5 мес – 4 лет [23]. Препарат оказался высокоэффективным в профилактике и терапии ОРВИ у заболевших в ходе наблюдения детей, особенно при раннем начале лечения – на этапе появления первых симптомов заболевания. Назначение Оциллококцинума в первые часы ОРВИ уменьшало длительность заболевания, способствовало его более легкому течению, снижало необходимость в применении антибиотиков, жаропонижающих, симптоматических ЛП и приводило к более быстрому клиническому выздоровлению [23].

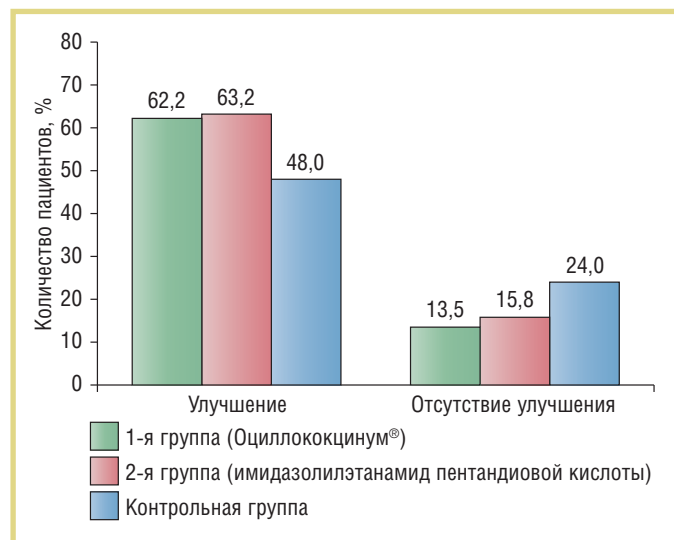


Рис. 1. Динамика самочувствия больных на 3-й день лечения

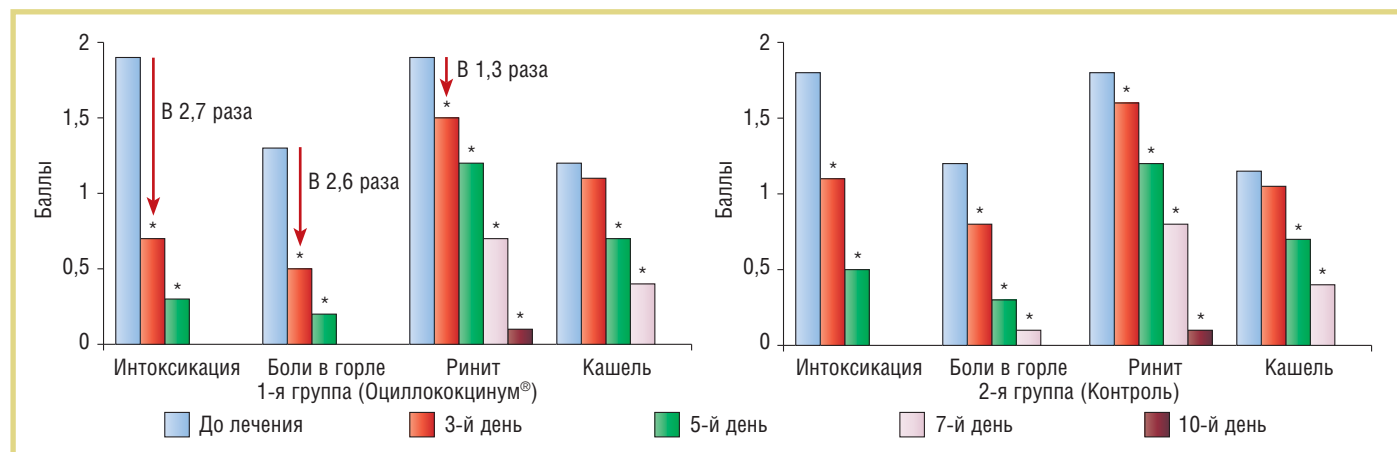


Рис. 2. Динамика показателей клинических симптомов в группах больных; баллы: * – сравнение с исходными данными ($p < 0,05$)

Таким образом, применение Оциллококцинума, согласно результатам исследований, проведенных ранее за рубежом и в нашей стране, обеспечивает быстрое ослабление симптомов, сокращает сроки острых респираторно-вирусных заболеваний, ускоряет выздоровление и хорошо переносится пациентами [14–26]. При этом Оциллококцинум® не обладает аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами [19] и разрешен к применению у детей с первых дней жизни и у взрослых с сопутствующими заболеваниями. Прием Оциллококцинума помогает сократить количество принимаемых ЛП, поскольку при лечении ОРВИ остро стоит проблема полипрагмазии и не всегда оправданного назначения целого комплекса симптоматических препаратов, противовирусных ЛП и антибиотиков.

Учитывая современное состояние здоровья населения (детей и взрослых), а именно распространенность хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хронические заболевания верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек и печени, сахарный диабет, ожирение, болезни крови, болезни нервной системы, ВИЧ, следует очень внимательно подходить к назначению противопростудной терапии, отдавая предпочтение проверенным временем эффективным и безопасным препаратам. Для каждой клинической ситуации и каждого пациента необходимо оценить соотношение риск/польза, учитывая все эффекты использования каждого ЛП, а также вероятность прогрессирования заболевания. Следует помнить, что любое фармакологическое вмешательство обосновано только в том случае, если потенциальная польза превышает риски. Решение о назначении препарата должно быть основано на правильном понимании состояния пациента, сопутствующей патологии, стадии заболевания и хода его развития, а также на правильном представлении о необходимом лечении и потенциальных побочных реакциях.

Оциллококцинум® отвечает требованиям к эффективности и безопасности противопростудной терапии и может быть рекомендован в качестве одного из препаратов при выборе терапии пациентов с ОРВИ и гриппом легкой и средней степени тяжести.

Литература

1. The world health report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life // World Health Organization. – 2002; 186: 192.
2. Rothberg M., Haessler S., Brown R. Complications of viral influenza // *Am. J. Med.* – 2008; 121 (4): 258–64.
3. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? // *Consillium Medicum.* – 2008; 10 (10): 10–4.
4. Ключников С.О. Полипрагмазия: пути решения проблемы // *Детские инфекции.* – 2014; 4: 36–41.
5. Jefferson T., Jones M., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014; 4: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
6. Jefferson T., Jones M., Doshi P. et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments // *BMJ.* – 2014; 348: g2545. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2545> (Published 09 April 2014)
7. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/code=J05AX
8. Ленева И.А., Федякина И.Т., Еропкин М.Ю. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // *Вопр. вирусол.* – 2010; 3:19–25.
9. Lombardo F., Waters N., Argikar U. et al. Comprehensive assessment of human pharmacokinetic prediction based on in vivo animal pharmacokinetic data, part 2: clearance // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013; 53 (2): 178–91.
10. Berry L., Li C., Zhao Z. Species differences in distribution and prediction of human V(ss) from preclinical data // *Drug Metab. Dispos.* – 2011; 39 (11): 2103–16.
11. Kolobukhina L., Merkulova L., Shchelkanov M. et al. Efficacy of ingavirin in adults with influenza // *Ter. Arkh.* – 2009; 81 (3): 51–4.
12. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время // *Лечащий врач.* – 2013; 1: 2–5.
13. Haria M., Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis // *Drugs.* – 1995; 50 (5): 873–96.
14. Сборник научных статей по основам гомеопатии и гомеопатическим препаратам / М., 2001.
15. Гомеопатия в XXI веке: возможности и перспективы // *Медицинский совет.* – 2016; 16: 38–42.
16. Marrari L., Terzan L., Chauferri G. Oscillococcinum for influenza treatment // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2012; 48 (1): 105–9.
17. Beghi G., Morselli-Labate A. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2016; 11: 12.
18. Mathie R., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015; 1: CD001957.
19. Коваленко Л.П., Толлерова А.В., Кузнецова О.С. и др. Экспериментальное изучение аллергизирующих свойств и иммунотоксичности препарата Оциллококцинум // *Токсикол. вестн.* – 2015; 1 (130): 37–41.
20. Селькова Е.П., Волчецкий А.Л., Лапицкая А.С. и др. Влияние Оциллококцинума на интерферон образование у часто болеющих детей // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2009; 4: 42–7.
21. Егоров В.И., Козаренко А.В. Современный подход к лечению острых вирусных риносинуситов // *Альманах клинической медицины.* – 2016; 44 (7).
22. Геппе Н.А., Крылова Н.А., Тюрина Е.Н. и др. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей // *Доктор.Ру.* – 2016; 6 (123): 47–51.
23. Самсыгина Г.А. и др. Новые технологии в профилактике острых респираторных инфекций и гриппа у детей младшего возраста // *Педиатрия.* – 2008; 5 (87).
24. Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Оганесян А.С. и др. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности гомеопатического препарата при гриппе и ОРВИ // *Инфекц. болезни.* – 2012; 10 (3): 83–9.
25. Papp P., Shubak P., Bek E. et al. // *British Homeopathik Journal.* – 1998; 87: 69–76.
26. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В. и др. Сравнительная оценка эффективности двух противовирусных препаратов в лечении гриппа и ОРВИ у детей 6–12 лет // *Педиатрия.* – 2015; 6: 105–12.

EFFICIENCY, SAFETY AND UNWARRANTED POLYPHARMACY IN THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES

*V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences
Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow*

In certain seasons, the population and clinicians traditionally show an increasing interest in the use of anti-influenza or cold remedies, mainly antiviral, immunotropic, and symptomatic agents. The abundance of these medications, most of them over-the-counter ones, hinders their right choice.

Key words: infectious diseases, acute respiratory viral infections, influenza, prevention, safety.