

## ЛИДЕРЫ ПРОДАЖ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОБЛЕМЫ ИХ БЕЗОПАСНОСТИ

Е. Ушкалова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

Н. Чухарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РУДН, Москва

<sup>2</sup>НЦАГП им. В.И. Кулакова, Москва

E-mail: eushk@yandex.ru

*Рассматриваются вопросы безопасности безрецептурных препаратов, применяемых для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, входивших в ТОП-10 препаратов по объемам продаж в феврале–марте 2014 г.*

**Ключевые слова:** безопасность, Кагоцел, Арбидол (умифеновир), Ингавирин, Терафлю.

Восенне-зимний период, когда повышается заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), лидерами продаж традиционно становятся противогриппозные лекарственные средства (ЛС) и анальгетики-антипиретики. Так, в феврале–марте 2014 г. из 10 препаратов, лидирующих по стоимостному объему продаж, 40–50% являлись ЛС этих фармакологических групп. В первую десятку топ-препаратов входили Кагоцел, Арбидол, Ингавирин и Терафлю (табл. 1). Следует отметить, что все эти препараты относятся к безрецептурным, в связи с чем легкодоступны для населения и могут применяться для самолечения. Кроме того, безрецептурные препараты рассматриваются как безопасные не только пациентами, но и медицинскими работниками. Между тем все ЛС, включая безрецептурные, не лишены побочных эффектов, поэтому при решении вопроса об их назначении следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск, а при выборе конкретного препарата и его дозы учитывать возраст и массу тела пациента, функцию почек, наличие сопутствующих заболеваний, показания к применению (химиопрофилактика или терапия) и потенциальный риск взаимодействий с другими ЛС [1].

Риск развития тяжелого гриппа, в том числе с летальным исходом, наиболее высок у: детей моложе 5 лет, особенно до 2 лет; пожилых лиц ( $\geq 65$  лет); беременных женщин и женщин в раннем послеродовом периоде (первые 2 нед); пациентов, страдающих хроническими заболеваниями; лиц с иммунодефицитом и высокой степенью ожирения (индекс массы тела  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>); резидентов домов престарелых и других учреждений длительного ухода [1]. Большинство пациентов этих групп относятся также к категориям риска по развитию побочных эффектов ЛС. Ниже рассмотрены вопросы безопасности у разных категорий пациентов безрецептурных противовирусных и жаропонижающих средств, лидирующих по объемам продаж.

### КАГОЦЕЛ

Кагоцел (международное непатентованное наименование – МНН – отсутствует; химическое название: на-

триевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил-β-D-глюкозы, (1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2, 3, 14, 15, 21, 24, 29, 32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7, 10-диметил-4, 13-ди(2-пропил)-19, 22, 26, 30, 31-пентаоксагептацикло [23.3.2.216.20.05.28.08.27.09.18.012.17]-дотриаконта-1, 3, 5(28), 6, 8(27), 9(18), 10, 12(17), 13, 15-декаена) – оригинальный отечественный препарат, оказывающий опосредованное противовирусное действие за счет индукции интерферона. Действующим веществом препарата, по информации производителя, является новое химическое вещество, представляющее собой госсипол (природное соединение, содержащееся в хлопчатнике), ковалентно-связанный с полимерной матрицей (окисленной карбоксиметилцеллюлозой).

Кагоцел рекомендован для применения у взрослых с целью профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, а также лечения герпеса и у детей с 3 лет – для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Таким образом, он имеет широкую целевую аудиторию пациентов, включая педиатрическую, в которой заболеваемость ОРВИ составляет 75–85 тыс. на 100 тыс. человек [3].

Эффективность и безопасность препарата у взрослых и детей изучалась в рандомизированных плацебоконтролируемых и эпидемиологических исследованиях. Во всех исследованиях отмечена его хорошая переносимость. Нежелательных явлений (НЯ) в большинстве исследований не было зарегистрировано вообще, что на самом деле вызывает некоторое удивление и сомнение в критериях их оценки и тщательности мониторинга, поскольку в хорошо спланированных исследованиях НЯ всегда выявляются не только в основной группе, но и в группе, получающей плацебо. Тем не менее краткосрочные последствия применения Кагоцела представляются благоприятными.

Отдаленные последствия применения препарата не изучались, хотя именно они вызывают серьезную обеспокоенность с точки зрения безопасности [4]. Дело в том, что госсипол, входящий в состав действующего вещества Кагоцела, способен угнетать сперматогенез и даже изучался в клинических исследованиях в качестве мужского контрацептива [5–7]. При этом примерно в 20% случаев влияние препарата на сперматогенез носило необратимый характер, что предполагало его применение только у мужчин, «завершивших образование семей, или тех, кто допускает необратимое бесплодие» [6]. Кроме того, возможно, госсипол обладает генетической токсичностью, так как в экспериментальных исследованиях было выявлено небольшое, но достоверное повышение под его влиянием частоты сестринского обмена хроматидами [8]. В 1998 г. исследовательская группа ВОЗ по методам регулирования мужской фертильности, рассмотрев результаты исследований госсипола, пришла к заключению, что риск от его применения превышает пользу, в связи с чем его использование в качестве контрацептива было запрещено [9].

Производитель Кагоцела утверждает, что госсипол не высвобождается из препарата вследствие наличия прочной ковалентной связи с карбоксиметилцеллюлозой, однако допускает разрыв этой связи в «особых условиях (специальные химические реагенты, высокая температура реакции и т. п.)», которые не встречаются в организме человека [10].

Между тем данные о фармакокинетике Кагоцела позволяют предположить, что высвобождение госсипола может происходить и в организме. В описании изобретения к патенту на препарат указывается, что Кагоцел является

растворимым соединением, действующим на уровне тонкого кишечника [11]. Из инструкции по медицинскому применению препарата следует, что он относительно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); биодоступность составляет 20% и достаточно широко распределяется по организму — через 24 ч после введения препарат накапливается в основном в печени, в меньшей степени — в легких, тимусе, селезенке, почках и лимфатических узлах. При этом высокомолекулярные соединения, к которым относится Кагоцел, для всасывания в ЖКТ, как правило, нуждаются в предварительном расщеплении до более мелких молекул. Кроме того, в инструкции по применению препарата полностью отсутствуют данные о его метаболизме. Отмечается, что 90% Кагоцела выводится через кишечник и 10% — почками, однако указания на то, что препарат полностью выводится в неизменном виде, отсутствуют. Следует отметить, что возможности фильтрации высокомолекулярных соединений в почках ограничены.

Содержащееся в инструкции по применению утверждение, что Кагоцел «не накапливается в организме», также вступает в противоречие с достаточно длительным периодом полувыведения — около 88% препарата выводится лишь спустя 1 нед после окончания его приема.

Производитель Кагоцела в поддержку утверждения о безопасности препарата приводит данные экспериментальных исследований на крысах, свидетельствующие об отсутствии у него негативного влияния на фертильность [10]. В экспериментальном исследовании не было выявлено отрицательного влияния Кагоцела на морфологию семенников (яичек) и функциональное состояние сперматозоидов у половозрелых самцов крыс [12]. Аналогичные данные при гистологическом исследовании семенников крыс, получавших госсипол в половозрелом возрасте, установлены G. Romualdo и соавт. [13]. Однако введение госсипола самцам крыс именно в препубертатном и раннем пубертатном периоде в исследовании G. Romualdo и соавт. приводило к развитию кист в хвосте придатков яичек, что могло стать причиной бесплодия. Кроме того, госсипол вызывал существенное снижение концентрации спермы в хвосте придатков яичек у крыс в пубертатном и половозрелом возрасте и достоверное повышение аномальной спермы в семявыносящем протоке. Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить, что прием госсипола в препубертатном и пубертатном периоде даже более опасен с точки зрения влияния на репродуктивные функции, чем в половозрелом возрасте.

Хотя соответствующие исследования не проводились в человеческой популяции ни среди взрослых, ни среди детей препубертатного и пубертатного периода, по информации производителя доза госсипола в Кагоцеле не опасна для репродуктивного здоровья человека.

Кроме того, процентное содержание госсипола в Кагоцеле, представленное на сайте производителя (3%), вызывает вопросы, так как не подтверж-

дено ссылкой, тогда как из текста патента №2238122 на препарат Кагоцел следует, что доля госсипола в молекуле Кагоцела гораздо больше — от 10 до 20% [55].

Информация, представленная на сайте производителя Кагоцела, о дозах госсипола, необходимых для подавления сперматогенеза, также представляется не вполне точной: «Согласно результатам специального обзорного анализа экспертов Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов (EFSA), количества свободного госсипола, которые необходимо использовать для достижения противозачаточного эффекта, составляют 10–20 мг в сутки, при этом достижение эффекта возможно только при большой длительности приема — от 2–3 до 16–18 месяцев» [10]. В то же время в публикации EFSA, находящейся в открытом доступе в Интернете, указывается, что минимальная доза, подавляющая сперматогенез у людей, — 0,1 мг/кг [15]. Содержание госсипола в максимальной суточной дозе Кагоцела, рекомендуемой лицам разных возрастных групп, и риск достижения дозы, угнетающей сперматогенез, представлены в табл. 2.

Учитывая, что многие дети 3–6 лет весят <24 кг, 7–11 лет — <36 кг, а масса тела <74 кг достаточно часто встречается у молодых мужчин репродуктивного возраста, даже при минимальном содержании госсипола в молекуле действующего вещества Кагоцела (10%) многие пациенты могут получать антифертильную дозу госсипола. Если же госсипола в молекуле Кагоцела содержится максимальное количество, описанное в патенте на препарат (20%), пациенты с любой массой тела, принимающие препарат в лечебной дозировке, могут получить антифертильную дозу.

Авторы недавно опубликованного обширного обзора, посвященного влиянию факторов окружающей среды, включая ЛС, на качественный и количественный состав спермы, пришли к заключению, что существующие в настоящее время регуляторные требования недостаточны для доказательства безопасности ЛС в отношении репродуктивной функции. Они считают необходимыми разработку более адекватных методов тестирования безопасности влияния ЛС на качественный и количественный состав спермы, изучение этих аспектов безопасности на млекопитающих разных видов, включая не грызунов, а также продолжение их изучения в пострегистрационном периоде путем проведения эпидемио-

Таблица 1

**ТОП-10 лекарственных брендов готовых ЛС по стоимостному объему продаж в России в феврале-марте 2014 г. [2]**

Рейтинг		Бренд	Доля от стоимостного объема продаж, %	
февраль	март		февраль	март
1	1	Эссенциале	1,05	1,03
2	2	Кагоцел	1,02	0,98
3	3	Арбидол	0,90	0,87
5	4	Ингавирин	0,77	0,84
4	5	Актовегин	0,79	0,79
7	7	Терафлю	0,67	0,68
8	8	Алфлутоп	0,62	0,68
11	9	Линекс	0,57	0,65
12	10	Экзодерил	0,55	0,64

логических исследований и создания специальных регистров этих НЯ, особенно для препаратов, потенциально опасных в данном отношении [14].

Поскольку отдаленные последствия применения Кагоцела производителем не отслеживались и данные о его долгосрочном воздействии на функцию семенников у людей отсутствуют, его рекомендуют с осторожностью применять у лиц мужского пола, особенно детей и подростков [4].

Таким образом, до получения результатов целенаправленных исследований по изучению отдаленных последствий применения Кагоцела лицами мужского пола, включая детей и подростков, более безопасным представляется использование альтернативных противовирусных препаратов.

Осторожность следует соблюдать и при назначении Кагоцела женщинам и девочкам, так как есть данные, что госсипол может оказывать неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, а в период беременности – и на развитие плода [15]. Важный аспект изучения безопасности любого препарата – оценка риска неблагоприятного исхода при наступлении беременности на фоне его приема. По статистике крупнейшей российской поисковой системы yandex.ru, потребители часто делают запросы, связанные с Кагоцелом и беременностью [16].

Беременность является противопоказанием для применения Кагоцела, хотя в инструкции по применению указано, что он «не обладает эмбриотоксическим действием». Это положение, по-видимому, основывается на результатах экспериментов на крысах, в которых не было выявлено какого-либо неблагоприятного влияния препарата на исходы гестации [10]. Однако негативные результаты экспериментальных исследований не гарантируют безопасность ЛС во время беременности у человека, что еще в 60-е годы прошлого века продемонстрировала талидомидовая трагедия, приведшая только в Европе к рождению более 10 тыс. детей с врожденными уродствами. При этом у грызунов и многих других видов млекопитающих тератогенного действия не наблюдалось как в регистрационных исследованиях, так и в пострегистрационных, к которым вернулись после выявления этого эффекта у человека [17, 18]. Впоследствии оказалось, что тератогенный эффект был обусловлен видовыми особенностями биотрансформации препарата и образованием токсичного метаболита у людей [19]. Информации о применении Кагоцела беременными женщинами с последующим наблюдением за течением беременности и развитием ребенка в доступной литературе нет. Поэтому женщинам детородного возраста следует рекомендовать прием препарата только на фоне эффективной контрацепции.

Кагоцел противопоказан также в период лактации. Кроме того, противопоказаниями для применения препарата являются повышенная индивидуальная чувствительность к его компонентам, дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Коррекция дозы Кагоцела у пожилых пациентов не предусмотрена. На некоторых сайтах применение Кагоцела у лиц пожилого возраста рекомендуется и в связи с отсутствием у препарата клинически значимых взаимодействий с другими ЛС [20]. Действительно, в инструкции по медицинскому применению препарата отсутствуют указания на какие-либо лекарственные взаимодействия. В соответствующем разделе инструкции говорится: «Кагоцел® хорошо сочетается с другими противовирусными средствами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект)». Однако данная информация, с нашей точки зрения, некорректна, поскольку не позволяет определить, с какими конкретно ЛС изучалось взаимодействие препарата и изучалось ли в принципе. Например, трудно себе представить, чтобы Кагоцел изучался при одновременном применении с каждым из имеющихся на рынке антибиотиков (под МНН)! А объединение всех антибиотиков в одну группу для изучения лекарственных взаимодействий с фармакологической точки зрения просто абсурдно. Более того, указание на аддитивный эффект с антибиотиками (при этом не подтвержденное результатами каких-либо целенаправленных исследований) является косвенной рекомендацией к совместному применению антибиотиков с Кагоцелом при гриппе и ОРВИ, что противоречит всем рекомендациям по лечению этих инфекций и только способствует возникновению и распространению антибиотикорезистентности, состояние которой достигло масштаба, угрожающего возвращением в доантибиотическую эру [21].

Безопасность применения Кагоцела у детей также вызывает вопросы, так как у препарата, рекомендованного для применения в детской практике, отсутствует детская лекарственная форма, и ребенку 3 лет рекомендована та же разовая доза, что и взрослому человеку.

Среди побочных эффектов Кагоцела в инструкции по медицинскому применению отмечены только аллергические реакции, частота которых не указана. При этом на сайте производителя приводится некорректная информация: частота серьезных аллергических реакций, по данным Фармаконадзора, – 0,000025% [10], хотя известно, что спонтанные сообщения о побочных эффектах, поступающие в органы Фармаконадзора, не позволяют оценивать их частоту, так как зависят от уровня сообщаемости, который даже в странах с развитой системой мониторинга безопасности составляет 1–6% [22, 23], а в России существенно ниже. Кроме того, препарат недостаточно долго находится на фармацевтическом рынке (зарегистрирован в 2007 г.), чтобы оценить его безопасность в реальной медицинской практике, а тем более – отдаленные последствия применения.

По мнению одного из ведущих экспертов в области безопасности ЛС – редактора ежегодника Side Effects of Drugs Annual Г. Дьюкса, для выявления редких, в том числе серьезных побочных реакций любого

Таблица 2

**Содержание госсипола в максимальных дозах Кагоцела, рекомендуемых разным возрастным группам пациентов, и масса тела, при которой возможно угнетение сперматогенеза**

Возраст, годы	Период созревания половой системы	Максимальная суточная доза Кагоцела, мг	Количество госсипола в суточной дозе Кагоцела (10–20%), мг	Масса тела (кг), при которой возможно угнетение сперматогенеза при содержании госсипола 10%
3–6	Препубертатный	24	2,4–4,8	<24
7–10	–	36	3,6–7,2	<36
13–18	Пубертатный	36	3,6–7,2	<36
≥19	Половой зрелости	72	7,2–14,4	<74

ЛС необходимо не менее 10 лет его пребывания на рынке. И это правило подтвердилось даже в отношении наиболее широко применяемого в мире препарата – Виagri (силденафила). В год 10-летия Виagri у нее и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5 был выявлен ранее не известный побочный эффект – поражения слуха, в том числе необратимые [24].

Таким образом, данные, представленные в инструкции по применению Кагоцела и на сайте производителя, недостаточны, а иногда и некорректны для оценки его безопасности у пациентов категорий риска и особенно – для оценки отдаленных последствий его применения.

### АРБИДОЛ

Арбидол – отечественный препарат с широким спектром противовирусной активности, зарегистрированный по большому числу показаний, в том числе для профилактики и лечения гриппа А и В, ОРВИ и тяжелого острого респираторного синдрома у взрослых и детей, начиная с 3-летнего возраста [25]. Доклинические исследования на 4 видах млекопитающих, включая не грызунов, позволили отнести Арбидол к малотоксичным препаратам. Противовирусная активность препарата была тщательно изучена, причем не только в России, но и в США, Великобритании, Франции, Китае и Австралии [26, 27]. Он также активно изучался в клинических исследованиях – к 2011 г. было проведено 18 отечественных исследований, изучавших профилактическую эффективность Арбидола во время эпидемии гриппа, а также 17 отечественных и 3 зарубежных исследования, в которых изучалась его терапевтическая эффективность при гриппе и ОРВИ [28]. Однако не все клинические исследования Арбидола отвечали критериям качества, особенно с точки зрения регистрации побочных эффектов, которые чаще всего не выявлялись ни в основной, ни в контрольной группах, и при этом делалось заключение о хорошей переносимости и безопасности препарата. Сведения о профиле и частоте побочных эффектов содержатся лишь в отчетах об исследованиях, проведенных в Китае. В одном из них указывается, что профиль и частота побочных эффектов были одинаковыми в группе Арбидола и плацебо, а наиболее частыми побочными эффектами явились желудочно-кишечные симптомы и повышение уровня трансаминаз [31]. В другом сравнительном исследовании с рибавирином профиль и частота нежелательных реакций в группах также достоверно не различались (7,62 против 5,71%;  $p > 0,05$ ) и не было выявлено серьезных нежелательных реакций [30].

Согласно инструкции по применению, основным побочным эффектом Арбидола являются аллергические реакции, которые встречаются «редко», что, по классификации ВОЗ, означает частоту в пределах от 1/1000 до 1/10 000. Противопоказания для применения Арбидола включают в себя гиперчувствительность к препарату и возраст <3 лет. По данным производителя, его использование у детей до 3 лет ограничивает только форма выпуска, так как препарат выпускается в таблетках и капсулах, а твердые лекарственные формы не разрешены в РФ к применению у детей до 3 лет в связи с потенциальными проблемами с их проглатыванием [33]. Побочные эффекты в клинических исследованиях в педиатрии, как следует из их публикаций, или вообще не выявлялись, или о них ничего не сообщается, хотя в выводах содержится утверждение о хорошей переносимости и безопасности препарата.

В инструкции по применению Арбидола полностью отсутствует какая-либо информация о возможности его использования во время беременности и лактации, однако в разде-

ле «Безопасность» на сайте производителя говорится, что «в связи с отсутствием необходимого клинического опыта не рекомендуется прием препарата Арбидол® во время беременности и кормления грудью, за исключением тех случаев, когда по оценке врача возможная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода» [32]. В экспериментальных исследованиях негативного влияния Арбидола на исходы беременности не выявлено [31]. Кроме того, есть достаточно большой позитивный опыт его применения у беременных женщин (n=138) в Забайкальском крае в период пандемии гриппа 2009 г., подтвержденный результатами проспективного исследования [35, 36]. Отрицательного влияния на исходы беременности не было зарегистрировано ни в одном случае.

В инструкции по применению препарата также нет никаких указаний на ограничения его использования у лиц пожилого возраста. Однако известно, что эти пациенты часто страдают сопутствующими заболеваниями и принимают другие ЛС для их лечения. По данным производителя, «при назначении с другими лекарственными средствами отрицательных эффектов не отмечено», однако сведения об изучении лекарственных взаимодействий с конкретными ЛС отсутствуют, что, по-видимому, свидетельствует о том, что лекарственные взаимодействия вообще не изучались. Кроме того, в разделе «Фармакокинетика» не описан метаболизм препарата. Известно лишь, что «около 40% выводится в неизменном виде», т.е. остальные 60% препарата подвергаются метаболизму. Последнее было подтверждено в исследовании, недавно проведенном в Китае [36]. Согласно его результатам, основным изоферментом цитохрома P<sub>450</sub>, участвующим в метаболизме Арбидола, является CYP3A4, что ставит вопрос о риске лекарственных взаимодействий при его одновременном применении с индукторами и ингибиторами этого изофермента, например кетоканазолом, эритромицином, рифампицином и др. [43]. Потоколку метаболизм у азиатской популяции пациентов может существенно отличаться от такового у европейцев, фармакокинетика препарата подлежит дальнейшему изучению. Тем не менее до получения новых данных следует соблюдать осторожность при одновременном применении Арбидола с индукторами и ингибиторами CYP3A4.

Имеющиеся данные позволяют считать Арбидол достаточно безопасным препаратом. Косвенными признаками его безопасности являются большое число участников клинических исследований (n=14 000), длительный опыт применения в медицинской практике (разрешен для применения у взрослых в 1988 г., у детей – в 1995 г.), а также признание препарата ВОЗ. В 2013 г. результаты исследований Арбидола были представлены на рассмотрение рабочей группы по методологии статистики ЛС сотрудничающего центра ВОЗ в Осло (Норвегия), на основании чего ему было присвоено МНН умифеновир и принято решение о его включении в группу противовирусных препаратов прямого действия Анатомо-терапевтическо-химической классификации под кодом J05AX13 [38]. Без предоставления подробных данных о безопасности препарата принятие такого решения вряд ли было возможно. И все же безопасность препарата с точки зрения лекарственных взаимодействий подлежит дальнейшему изучению.

### ИНГАВИРИН

Отечественный препарат Ингавирин был зарегистрирован для лечения гриппа в 2008 г. Следует отметить, что его действующее вещество – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (витаглутам) – в течение нескольких лет в наруше-

ние Федерального закона от 12.04.10 №61-ФЗ «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 имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в дозе 100 мг был зарегистрирован как Дикарбамин – препарат для стимуляции лейкопоеза у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами по поводу злокачественных новообразований. Ингавирин (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в дозе 90 мг) как препарат для лечения гриппа и других ОРВИ был зарегистрирован позже. Несмотря на одно и то же действующее вещество этих препаратов, в инструкциях по применению были представлены разные фармакодинамические данные, что вызывает сомнения в отношении его изученности не только в клинических, но и в доклинических исследованиях.

Механизм действия препарата не вполне ясен. В культуре клеток Ингавирина в нетоксичных для них концентрациях (до 200 мкг/мл) противовирусной активности в отношении всех изученных штаммов вирусов гриппа А и В, включая штаммы пандемического вируса гриппа А(Н1N1), выявлено не было [44]. В опытах на мышах в этом же исследовании Ингавирин оказывал противовирусное действие, однако уступал по эффективности при гриппозной пневмонии Арбидолу и римантадину. Это позволило авторам сделать заключение об отсутствии у препарата прямого вирусспецифического действия и предположить, что его эффективность обусловлена «иными фармакологическими свойствами». Согласно инструкции по применению Ингавирина, «противовирусный механизм его действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного NP-вируса из цитоплазмы в ядро», однако публикаций, подтверждающих это, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Фармакокинетика препарата у человека не изучалась, так как, по данным производителя, в рекомендуемых дозах его определение в плазме крови доступными методиками 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 [40–42].

В клинических исследованиях препарата, проведенных одним и тем же авторским коллективом, побочные эффекты, как правило, вообще не наблюдались, что в очередной раз ставит вопрос об их регистрации в отечественных исследованиях. Однако в англоязычном реферате одного из исследований, несмотря на отсутствие побочных эффектов в группах как Ингавирина, так и сравнения (плацебо, Арбидол), делается вывод «о меньшей токсичности» Ингавирина (по сравнению с плацебо?) [43, 44]. В зарубежных исследованиях препарат и его действующее вещество не изучались.

Согласно инструкции по применению, единственным побочным эффектом препарата являются аллергические реакции, которые развиваются «редко», что, как указывалось выше, предполагает частоту их развития от 1/1000 до 1/10 000. Ингавирин противопоказан лицам с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата (в состав вспомогательных веществ входит лактоза), детям и подросткам до 13 лет и беременным женщинам. В связи с недостаточностью сведений о безопасности препарата его следует с осторожностью назначать и другим пациентам, входящим в категорию риска.

## ТЕРАФЛЮ

Терафлю – комбинированный жаропонижающий препарат, в состав которого входят анальгетик – антипиретик парацетамол,  $\alpha$ -адреномиметик фенилэфрин, блокатор  $H_1$ -рецепторов фенирамин и аскорбиновая кислота. В соответствии с комплексным составом препарата его действие на организм многообразно, и потенциально он способен вызывать разнообразные побочные эффекты. Согласно инструкции по применению, он может вызывать аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек), повышенную возбудимость, снижение скорости психомоторных реакций, чувство усталости, сухость во рту, задержку мочи, тошноту, рвоту, боли в желудке, сердцебиение, повышение АД, головокружение, нарушение сна, мидриаз, парез accommodation, повышение внутриглазного давления, в редких случаях – нарушения в системе крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз). При длительном приеме высоких доз препарата возможно гепатотоксическое и нефротоксическое действие.

Терафлю имеет много противопоказаний. Так, он противопоказан детям до 12 лет, беременным и кормящим грудью женщинам. Его следует с осторожностью назначать больным с сопутствующими заболеваниями, в том числе с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, закрытоугольной глаукомой, тяжелыми заболеваниями печени, почек и легких (включая бронхиальную астму – БА), затруднением мочеиспускания при аденоме предстательной железы, заболеваниями крови, врожденными гипербилирубинемиями, гипертиреозом и феохромоцитомой.

Он может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия с психотропными препаратами разных фармакологических групп, в том числе с ингибиторами моноаминоксидазы (риск усиления гипертензивного действия фенилэфрина и развития гипертонического криза), антидепрессантами, противопаркинсоническими и антипсихотическими средствами фенотиазинового ряда, дающими антихолинергический эффект (повышение риска задержки мочи, сухости во рту, запора). Поэтому его не следует принимать лицам с психоневрологическими расстройствами, получающими препараты этих групп.

Жаропонижающим компонентом Терафлю является парацетамол, способный при острой или хронической передозировке вызывать тяжелые поражения печени, в том числе с летальным исходом [45–47]. В США поражения печени, вызванные парацетамолом, ежегодно приводят к 30 тыс. госпитализаций; препарат является основной причиной развития острой недостаточности печени, в том числе у детей, опережая по этому показателю вирусные гепатиты [48, 49]. Парацетамол входит в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с летальными исходами в США [50]. Его гепатотоксические эффекты усиливаются под влиянием этанола и многих ЛС, индуцирующих микросомальные ферменты печени [37]. Кроме того, этанол усиливает седативное действие другого компонента препарата – фенирамина. В связи с этим Терафлю не следует принимать лицам, злоупотребляющим алкоголем, и сочетать его прием со спиртными напитками.

В последние годы все большую обеспокоенность вызывает ассоциация между применением парацетамола и повышением риска развития БА и других аллергических заболеваний у взрослых и детей, в том числе подвергшихся его воздействию внутриутробно [51–53]. Предполагают, что механизм развития БА под влиянием парацетамола свя-

зан с истощением запасов глутатиона в слизистой оболочке дыхательных путей [53]. Несмотря на то, что причинно-следственная связь между приемом парацетамола и развитием БА нуждается в подтверждении в целенаправленных рандомизированных исследованиях, его применения у лиц с БА или факторами риска ее развития рекомендуется избегать [53].

В связи с наличием в составе Терафлю  $\alpha$ -адреномиметика фенилэфрина его с осторожностью следует назначать лицам с артериальной гипертензией.

Терафлю противопоказан в период беременности и кормления грудью, так как его безопасность не изучалась у этих категорий пациентов. Кроме того, риск развития неблагоприятных исходов при применении комбинации 2 и большего числа ЛС даже в низких дозах во время беременности значительно выше, чем при терапии 1 ЛС даже в высоких дозах; использование же  $\alpha$ -адреномиметиков сопряжено с риском сужения маточных артерий, ухудшения кровоснабжения плода и повышения АД у матери, а при применении в I триместре беременности – возможно, и с тератогенными эффектами [53, 54].

Таким образом, безрецептурные препараты, применяемые в целях этиологической и симптоматической терапии гриппа и ОРВИ, могут вызывать разнообразие побочных эффекты, в том числе серьезные. Некоторые аспекты безопасности безрецептурных препаратов нуждаются в дальнейшем изучении. Все это следует учитывать при выборе конкретного ЛС, особенно у пациентов, входящих в группы риска.

## Литература

- Fiore A., Fry A., Shay D. et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR // *Recomm. Rep.* – 2011; 60 (1): 1–24.
- Фармацевтический рынок России. Вып.: март 2014. М., 2014.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2011 в РФ // *Дет. инфекции.* – 2012; 11 (2): 3.
- Максимов М.Л. Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // *Справ. поликлин. врача.* – 2012; 7: 9–12.
- Coutinho E., Athayde C., Atta G. et al. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study // *Contraception.* – 2000; 61 (1): 61–7
- Coutinho E. Gossypol: a contraceptive for men // *Contraception.* – 2002; 65 (4): 259–63.
- Yang Z., Ye W., Cui G. et al. Combined administration of low-dose gossypol acetic acid with desogestrel/mini-dose ethinylestradiol/testosterone undecanoate as an oral contraceptive for men // *Contraception.* – 2004; 70 (3): 203–11.
- de Peyster A., Wang Y. Genetic toxicity studies of gossypol // *Mutat. Res.* – 1993; 297 (3): 293–312.
- Waites G., Wang C., Griffin P. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug // *Int. J. Androl.* – 1998; 21: 8–12.
- Инструкция по медицинскому применению препарата: [http://www.kagocel.ru/about\\_drug/safe](http://www.kagocel.ru/about_drug/safe).
- Ершов Ф.И. и др. Противовирусный фармацевтический препарат. Патент на изобретение №2238122 Российской Федерации, патентообладатель: ООО «Ниармедик плюс» 5. Москва, 20.10.2004.
- Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А. и др. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных // *Токсикол. вестн.* – 2013; 2: 33–8.
- Romualdo G., Klinefelter G. Postweaning exposure to gossypol results in epididymis-specific effects throughout puberty and adulthood in rats // *J. Androl.* – 2002; 23 (2): 220–8.
- Mortimer D., Barratt C., Björndahl L. et al. What should it take to describe a substance or product as «sperm-safe» // *Hum. Reprod. Update.* – 2013; 19 (Suppl. 1): 1–45.
- Alexander J., Benford D., Cockburn A. et al. Gossypol as undesirable substance in animal feed. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2005-222) // *EFSA J.* – 2008; 908: 1–55.
- <http://wordstat.yandex.ru>. Период 01.02.–31.03.2014
- Cuello-Garcia C. 50 years ago in the journal of pediatrics: drug testing in animals for teratogenic effects. Thalidomide in the pregnant rat // *J. Pediatr.* – 2014; 164 (6): 1295.
- Brent R. Utilization of animal studies to determine the effects and human risks of environmental toxicants (drugs, chemicals, and physical agents) // *Pediatrics.* – 2004; 113 (Suppl. 4): 984–95.
- Gordon G., Spielberg S., Blake D. et al. Thalidomide teratogenesis: evidence for a toxic arene oxide metabolite // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1981; 78 (4): 2545–8.
- Грипп у пожилых людей. [http://безгриппа.рф/prevention/influenza\\_in\\_older\\_luda.php](http://безгриппа.рф/prevention/influenza_in_older_luda.php)
- WHO. World Health Day 2011. Combat Antimicrobial Resistance. No action today, no cure tomorrow. <http://www.who.int/world-health-day/2011>
- Smith C., Bennett P., Pearce H. et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1996; 42: 423–9.
- Information for Healthcare Professionals: Sildenafil (marketed as Viagra and Revatio), Vardenafil (marketed as Levitra), Tadalafil (marketed as Cialis). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124841.htm>
- Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M., Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review // *Drug Saf.* – 2009; 32 (1): 19–31.
- Blaising J., Polyak S., Pécheur E. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update // *Antiviral. Res.* – 2014; 107C: 84–94.
- Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой / СПб, 2003; 245 с.
- Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач.* – 2011; 1: 71–9.
- Wang M., Cai B., Li L. et al. Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2004; 26 (3): 289–93.
- Hong-Bo L., Wen-Xiu Q., Sheng-Qi L. Multicenter randomized double blind parallel clinical trial of arbidol hydrochloride tablet // *Chinese J. Clin. Pharmacol.* – 2006; 6.
- Часто задаваемые вопросы <http://www.arbidol.ru/chasto-zadavaemye-voprosy>.
- Безопасность Арбидола®. <http://www.arbidol.ru/specialists/bezopasnost-arbidola>.
- Белокрицик Т.Е., Лига В.Ф., Трубицына А.Ю. и др. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных. Медикаментозная профилактика гриппа А(Н1N1)09 и сезонного гриппа у беременных // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2012; 11 (4): 31–6.
- Белокрицик Т.Е., Чарторицкая Н.Н., Лига В.Ф. и др. Оценка эффективности профилактики лечения гриппа у беременных в период пандемии 2009 года // *Эффект. фармакотер. в акуш. и гин.* – 2010; 3: 52–5.
- Белокрицик Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. и др. Профилактика высокопатогенного гриппа А(Н1N1) у беременных: материнские и перинатальные исходы // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2011; 1: 175–7.
- Deng P., Zhong D., Yu K. et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013; 57 (4): 1743–55.
- P450 Drug Interaction Table: Abbreviated «Clinically Relevant» Table. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table>
- New ATC. [http://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc](http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc)
- 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: 19–27
- Lombardo F., Waters N., Argikar U. et al. Comprehensive assessment of human pharmacokinetic prediction based on in vivo animal pharmacokinetic data, part 1: volume of distribution at steady state // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013; 53 (2): 167–77.

40. 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.
41. 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.
42. Kolobukhina L., Merkulova L., Shchelkanov M. et al. Efficacy of ingavirin in adults with influenza // *Ter. Arkh.* – 2009; 81 (3): 51–4.
43. Колобухина Л.В., Меркулова Л., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Тер. арх.* – 2009; 81 (3): 51–4.
44. Heubi J., Barbacci M., Zimmerman H. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children // *J. Pediatr.* – 1998; 132 (1): 22–7.
45. Savino F., Lupica M., Tarasco V. et al. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant // *Pediatrics.* – 2011; 127 (2): 494–7.
46. Arundel C., Lewis J. Drug-induced liver disease in 2006 // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007; 23 (3): 244–54.
47. King J., Davis T., Bailey S. et al. Developing consumer-centered, nonprescription drug labeling a study in acetaminophen // *Am. J. Prev. Med.* – 2011; 40 (6): 593–8.
48. Squires R.-Jr., Shneider B., Bucuvalas J. et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group // *J. Pediatr.* – 2006; 148 (5): 652–8.
49. Moore T., Cohen M., Furberg C. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005 // *Arch. Intern. Med.* – 2007; 167 (16): 1752–9.
50. Etmnan M., Sadatsafavi M., Jafari S. et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis // *Chest.* – 2009; 136 (5): 1316–23.
51. Perzanowski M., Miller R., Tang D. et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort // *Thorax.* – 2010; 65 (2): 118–23.
52. McBride J. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity // *Pediatrics.* – 2011; 128 (6): 1181–5.
53. Werler M., Sheehan J., Mitchell A. et al. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia // *Am. J. Epidemiol.* – 2002; 155 (1): 26–31.
54. Yau W., Mitchell A., Lin K. et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects // *Am. J. Epidemiol.* – 2013; 178 (2): 198–208.
55. <http://www.freepatent.ru/patents/2238122>.

## **BEST SELLERS OF OVER-THE-COUNTER DRUGS AND PROBLEMS OF THEIR SAFETY**

*Professor E. Ushkalova<sup>1</sup>, MD; N. Chukhareva<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

*<sup>2</sup>Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology*

*The paper considers the safety of over-the-counter drugs used to treat influenza and other acute respiratory viral infections, which were the top 10 selling drugs in February-March 2014.*

**Key words:** safety, Kagocel, Arbidol (umifenovir), Ingavirin, Theraflu.