

Prehlada i gripa – simptomi, prevencija i liječenje

MIRANDA SERTIĆ^{1,4}, TAJANA BUHAČ^{2,4}, KRISTINA GAŠPAR^{3,4}

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

²Centar Ars Pharmae, Zagreb

³Atlantic Farmacia, Zagreb

⁴Sekcija farmaceuta juniora Hrvatskoga farmaceutskog društva

PREHLADA

Prehlada je najučestalija bolest u ljudi, javlja se u cijelom svijetu, u svim dobnim skupinama (1). Odrasla osoba prehladu dobije dva do tri puta godišnje, a dijete će u prosjeku oboljeti šest do čak dvanaest puta u jednoj godini, pa je to najčešći povod posjetu liječničkoj ordinaciji i izostanku iz škole, odnosno s posla. Prehlada je akutna virusna upala sluznice nosa koja katkada može zahvatiti i ždrijelo. Njezini su uzročnici respiratorni virusi, najčešće rinovirus i koronavirus. Prehlada uglavnom počinje osjećajem umora i hladnoće, zatim počinje kihanje i glavobolja, a na kraju slijedi nekoliko dana curenja nosa i kašlja – što su ujedno i najčešći klinički simptomi. Karakteristično za prehladu, za razliku od gripe, je da tjelesna temperatura uglavnom nije povišena. Simptomi su najviše izraženi obično dva do tri dana nakon infekcije, a prehlada prolazi nakon sedam do deset dana. U djece se neki simptomi, poput kašlja, mogu zadržati i dulje, čak do tri tjedna. Za prehladu, nažalost, ne postoji lijek ili cjepivo, već je moguće jedino simptomatsko liječenje.

Najčešći uzročnik prehlade je rinovirus (30–50 posto slučajeva), zatim slijedi koronavirus (10–15 posto slučajeva), a mogući uzročnici su još influenza, humani parainfluenza virus, adenovirus, enterovirus i drugi, ukupno njih više od 200. Virus se obično prenosi zrakom – kapljicama u njemu, ili dodirom s infektivnim nazalnim sekretom, odnosno kontaminiranim površinama. Naime, virus može neko vrijeme preživjeti u okolišu, pa ga osoba lako s površina rukama prenese u oči i/ili nos i tako dođe do infekcije.

Iako se vrlo često kaže da se osoba prehladila zbog izlaganja niskoj temperaturi, odnosno zimskim uvjetima, za to zapravo nema dokaza. Drži se da je to vjerovanje nastalo zbog češće pojave prehlade u zimskim razdobljima – zbog duljega boravka ljudi u zatvorenim prostorima u kojima je prijenos virusa puno lakši. S druge strane, virusi se češće i lakše prenose u uvjetima niske vlažnosti zraka, jer suhi zrak omogućuje kapljicama s virusom da se prenose na veće udaljenosti i ostanu duže u zraku.

Da bi se izazvala infekcija, dovoljno je da 1–30 virusnih čestica dođe do prednjega dijela nosa. Nakon toga se virus prenosi u stražnji dio nosa, do adenoidnog područja. Poznato je da se virus veže za ICAM-1 receptore koji se nalaze na površini nazalnih stanica. Nakon vezanja za receptor, unosi se u stanicu i infekcija započinje. Dolazi do povećane proizvodnje ICAM-1 receptora što omogućuje vezanje još većega broja virusa. Uz pomoć makrofaga, kao dijela odgovora imunosnoga sustava, započinje proizvodnja citokina koji uzrokuju sustavne učinke. S druge strane, medijatori upale su odgovorni za lokalne simptome, primjerice bradikinin uzrokuje bolno grlo i iritaciju nosa. Nakon što je virus ušao u stanicu domaćina, dolazi do proizvodnje novih virusa. Na kraju zaražena stanica odumire i ispušta novonastale viruse prehlade. Taj proces traje osam do dvanaest sati, a tada počinju i prvi simptomi (2). Nakon sedam do deset dana imunosni sustav domaćina uspijeva se izboriti u borbi protiv virusa prehlade. Tijelo stvara specifična antitijela koja sprječavaju virus da zarazi stanicu domaćina. Postojeće viruse leukociti fagocitiraju te uništavaju već zaražene stanice da bi se spriječila daljnja replikacija virusa.

GRIPA

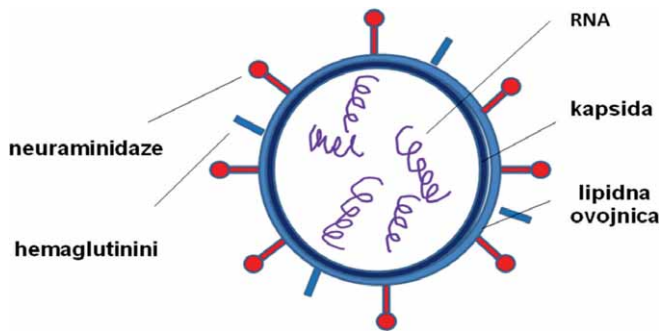
Prema mišljenju Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, WHO), gripa (influenca) je akutna virusna infekcija koja se lako širi s osobe na osobu, javlja se u cijelom svijetu te može zahvatiti bilo koju dobnu skupinu (3). Svake godine uzrokuje epidemiju, i to tijekom zimskoga razdoblja, zasebno na sjevernoj i južnoj hemisferi. Predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem, uzrokujući gubitak radne sposobnosti te troškove zdravstvenoga sustava, a može pogodovati razvoju ozbiljnih bolesti, pa čak i uzrokovati smrt osoba visokog rizika (4,5).

Gripa počinje naglo, već jedan do dva dana nakon infekcije. Prvi su simptomi hladnoća i povišena tjelesna temperatura (viša od 38°C), bolovi u cijelom tijelu i osjećaj nemoći. Ostali mogući simptomi su kašalj, začepljen nos, glavobolja, iritirane crvene oči, a u djece i gastrointestinalni simptomi poput proljeva i bolova u trbuhu.

Uzročnici gripe su RNA virusi iz porodice *Orthomyxoviridae* kojih ima pet rodova (6). Infekciju ljudi najčešće izazivaju influenza virus A, B i C koji se razlikuju prema svojem genetskom materijalu. Najveću pozornost valja obratiti upravo na influenza virus A jer je on najvirulentniji humani patogen i uzrokuje najteže bolesti, između ostalih i sve pandemije gripe. Tip A virusa influence je podijeljen u podtipove, ovisno o vrstama i kombinaciji površinskih virusnih proteina. Pri klasifikaciji je moguće navesti i geografski položaj na kojemu je virus prvi put izoliran, sekvencijski broj izolacije i godinu izolacije, primjerice A/Brisbane/59/2007 (H1N1). Influenca B virus javlja se gotovo jedino u ljudi, no rjeđe nego tip A. Virus influence B mutira puno sporije nego tip A i javlja se u samo jednom serotipu. Zato se određeni imunitet na influenza B virus stječe već u dječjoj dobi, no zbog mutacija virusa trajni imunitet ipak nije moguć, pa je cijepljene potrebno. Tip C se javlja puno rjeđe, tako da su u sezonska cjepiva

uključeni samo učestali virusi influence tipa A i B (7). Danas su najpoznatiji serotipovi H5N1 – kao uzročnik ptičje gripe te H1N1 – kao uzročnik svinjske gripe.

Virus influence je pleomorfan, javlja se u različitim oblicima i veličini. Najčešće je riječ o sferičnom obliku, promjera 50–120 nm, ali filamentni virusi mogu biti duljine i do 300 nm. Na površini virusa nalaze se glikoproteini hemaglutinini, odgovorni za vezanje virusa uz stanicu, a drugi tip površinskih proteina, neuraminidaze, odgovoran je za penetraciju virusa u stanicu domaćina. Shematski prikaz strukture virusa influence prikazan je na slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz strukture virusa influence

Hemaglutinin i neuraminidaze povremeno se mijenjaju zbog mutacija. Od svih mutacija antigena u predominantni virus se razvija najrazličitiji od prethodnog virusa na koji su se u općoj populaciji stvorila specifična antitijela. Između pandemijskih razdoblja javljaju se mutanti s mutacijama u dijelovima RNA molekule koje kodiraju za hemaglutinin. Svakih 10 do 40 godina virus pokazuje znatnu razliku u antigenu, pa se, kako populacija nema zaštitna antitijela na nove antigene, javlja pandemija (8).

Virus influence među ljudima se prenosi uglavnom zrakom – kašljem ili kihanjem zaražene osobe, odnosno stvaranjem aerosola koji sadrži virus. Prijenos je moguć i slinom, nosnim sekretom, fecesom i krvi. Infekcija je moguća preko izravnog dodira tjelesnih tekućina i izlučevina, ili pak dodirivanjem kontaminiranih površina.

Nakon ulaska u organizam, virus se veže na receptore, dugačke glikane koji završavaju sijalinskom kiselinom vezanom s galaktozom. Takvi receptori nalaze se na epitelnim stanicama respiratornoga trakta (9). Hemaglutininima se virus veže za sija-linsku kiselinu te endocitozom ulazi u stanicu (10). Preko hemaglutinina se, osim toga, virusna ovojnica veže uz membranu endosoma te otpušta RNA molekulu i druge potrebne proteine u citoplazmu stanice domaćina. Dolazi zatim do prijenosa u jezgru stanice u kojoj počinje sinteza virusne RNA. Novosintetizirani virusni proteini, posebice hemaglutinini i neuraminidaze, izlučuju se u Golgijev aparat na površini stanice, a neki se proteini vraćaju u jezgru da bi stvarali nove virusne genske čestice (11). Na

kraju zreli virus izlazi iz stanice, ponovno posredovanjem hemaglutinina i neuramini-daze, a nakon izlaska novonostalog virusa stanica domaćina umire.

Iako su simptomi gripe na prvi pogled slični simptomima prehlade i imunosni sustav uglavnom sam pobijedi virus influence, problem su komplikacije. Ugrožena populacija su ponajprije bebe i mala djeca, osobe starije od 65 godina te trudnice. Osim njih, komplikacije su moguće u osoba koje već imaju dijagnosticirana neka od ovih medicinskih stanja i bolesti: astmu, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, cističnu fibrozu, neurološke poremećaje (epilepsiju, cerebralnu paralizu), bolesti srca, poremećaj krvi, pretilost, dijabetes, metabolički sindrom, poremećaj bubrega, poremećaj jetre te oslabljeni imunosni sustav (primjerice zbog AIDS-a, raka ili kronične uporabe steroida). Najčešće komplikacije su bakterijske pneumonije, upala uha, infekcija sinusa, dehidracija te pogoršanje postojećih kroničnih medicinskih stanja poput kongestivne bolesti srca, astme i dijabetesa. Nažalost, ponekad je moguć i smrtni ishod.

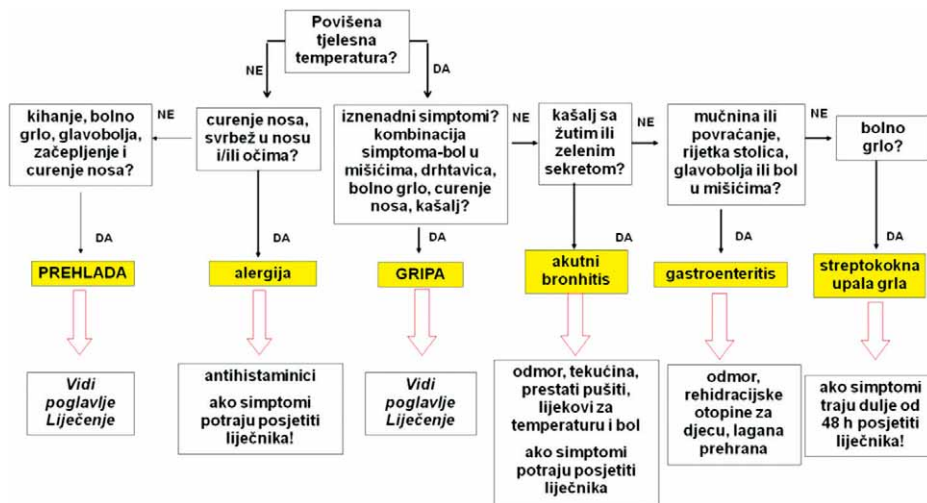
SIMPTOMI I RAZLIKOVANJE PREHLADE I GRIPE

U tablici 1. prikazani su prije navedeni simptomi gripe i prehlade. Prva i najuočljivija razlika je izostanak povišene tjelesne temperature kada je riječ o prehladi, jer on u pravilu prati gripu. Kod gripe su također prisutni jaka bol u mišićima cijeloga tijela i glavobolja, a za prehladu su karakteristični kihanje, začepljen nos i produktivan kašalj.

Tablica 1. Simptomi gripe i prehlade

Simptomi	Gripa	Prehlada
početak	nagao (3–6 h)	postupan razvoj
trajanje	10 dana ili duže	3–5 dana
vrućica	visoka	rijetko
glavobolja	nagla, intenzivna	blaga
bol u mišićima	jaka	blaga
drhtavica	uobičajena	nije uobičajena
umor, slabost	izražen umor (2–3 tjedna)	blagi umor
kašalj	suhi kašalj	produktivni kašalj
kihanje	ponekad	uobičajeno
začepljen nos	ponekad	često, spontano prolazi tijekom 7 dana
bolno grlo	ponekad	uobičajeno
komplikacije	bronhitis, upala pluća, pogoršanje postojeće kronične bolesti, smrt	upala srednjega uha, upala sinusa

Oboljele osobe najčešće se za pomoć obraćaju ljekarnicima. Stoga je vrlo važno prepoznati simptome i, u skladu s tim, pacijentu preporučiti liječenje. Imajući na umu sličnosti i razlike u simptomima gripe i prehlade, pri postavljanju dijagnoze jedna je od mogućnosti voditi se smjernicama prikazanim na slici 2. (12).



Slika 2. Smjernice za prepoznavanje simptoma

PREVENCIJA

Zdravlje ljudskog organizma ovisi o imunološkom sustavu. U svakom smo trenutku izloženi štetnim utjecajima – ne samo mikroorganizmima već i zračenju, toksičnim supstancijama iz zraka, vode i hrane. Sve što dotaknemo ili unesemo u organizam može biti opasno, pa se i sâm organizam može okrenuti protiv sebe. Preduvjet za učinkovit imunostustav je zdrava prehrana, dovoljno odmora i psihička stabilnost. Prevencija može biti nefarmakološka i farmakološka. Nefarmakološka prevencija uključuje redovito pranje ruku, izbjegavanje dodira očiju, nosa, usta, izbjegavanje veze s bolesnim ljudima, prekrivanje rupčićem nosa i usta pri kašljanju ili kihanju. Farmakološka prevencija obuhvaća cijepljenje, lijekove te fitoterapiju, aromaterapiju, apiterapiju i homeopatiju.

Echinacea

Echinacea je najpoznatiji fitoterapeutik u prevenciji gripe i prehlade. Aktivne sastavnice su: polisaharidi (glukuronoarabinosilan, ksiloglukan, arabinoramnogalaktan), flavonoidi (kvercetin, kemferol, izoramnetin), ehinakozid, cinarin, klorogenska kiselina. Klinička su istraživanja pokazala da su najjači proizvodi oni koji su dobiveni iz nadzemnoga dijela (herba) vrste *Purpurea*, ili dobiveni iz korijena vrste *Pallida* (13). Najdjelotvorniji pripravci su alkoholna tinktura ili pripravak dobiven SIPF metodom. Pripravak proizveden SIPF metodom u konačnici ima gotovo jednak sastav ishodišnoj biljnoj vrsti. Klinička fitofarmacija danas preporučuje uporabu Echinacee u akutnim infekcijskim stanjima – u razdoblju do dva tjedna i u visokim dozama (14). Echinacea djeluje na imunostustav tako što potiče aktivnost bijelih krvnih stanica. Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od šest godina te u osoba koje boluju od autoimunih bolesti ili koje su na terapiji imunosupresivima.

Crni kim

Crni kim (*Nigella sativa*) bio je panaceja starih Egipćana. Prorok Muhamed je za crni kim rekao da »liječi sve bolesti osim smrti«. Iz kima je izolirano više od sto aktivnih tvari. Za imunosustav su najvažnije nezasićene masne kiseline i kinoni od kojih je najjači timokinon. Crni kim ima antivirusno i citotoksično djelovanje te djeluje poput prirodnog antihistaminika.

Dumbir

Dumbir (*Zingiber officinale*) je ljekovita biljka koja je u uporabi više od 8000 godina. Jedna je od najuporabljivijih biljaka u ayurvedskoj medicini. Iako se danas češće rabi kao začinska biljka koja regulira probavu, kliničkim je istraživanjima dokazano njegovo antibakterijsko, antigljivično i antitoksično djelovanje. Također djeluje i kao prirodni antihistaminik.

Češnjak

Češnjak (*Allium sativum*) je ljekovita biljka našega podneblja iz koje je izoliran velik broj aktivnih tvari. Za alicin je dokazano da posjeduje antimikrobno djelovanje. Iako se provode mnoga klinička istraživanja (15), češnjak se još uvijek najčešće rabi u narodnoj medicini. Primjenjuje se u kroničnih bronhijalnih bolesti te ponavljajućih gripa i prehlada. U našem narodu postoji vjerovanje da se redovitim uzimanjem češnjaka ne može dobiti gripa.

Beta glukan

Beta glukan je polisaharid sastavljen od molekula glukoze. Najaktivniji oblik je 1,3-D koji se dobiva iz stijenka kvasca. Na imunosustav djeluje dvojako: potiče sintezu trombocita i leukocita u koštanoj srži te aktivira makrofage (16).

Kolostrum

Kolostrum je mlijeko koje sisavci proizvode u prva 72 sata nakon poroda. Tele preko placente ne dobiva antitijela, pa bi uginulo nakon rođenja da ne primi kolostrum. Kolostrum sadrži koncentrat nutritivnih tvari i antitijela. Sadrži vitamine (A, B kompleks, C, D, E), minerale (Na, Ca, Mg, Fe, Zn), aminokiseline (alanin, arginin, citrulin, cistin, glutamin, glicin, histidin...), imunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), prirodne čimbenike rasta (IGF-1, IGF-2), PRP-poliipeptid bogat prolinom (17). Ljudski organizam može iskoristiti kravljji kolostrum, pa se on rabi i u preventivne svrhe, ali i u akutnim infekcijskim stanjima.

Prebiotici i probiotici

Dijete se rađa sa sterilnim crijevima. U prvim danima života crijeva se počinju nastanjivati bakterijama. Kako je u novorođenčeta imunosustav nedovoljno razvijen, vrlo je važno održavanje ravnoteže između »dobrih« i »loših« bakterija. Iz toga se razloga stalno naglašava važnost dojenja (18). Naime, majčino je mlijeko iznimno bogato bifidobakterijama. Ravnoteža crijevne flore preduvjet je za ravnotežu cijeloga orga-

nizma. Organizam tu ravnotežu nastoji održati uz pomoć poticanja imunostava ili stvaranja uvjeta za nastanjivanje »dobrih« bakterija (19). To je razlog primjene prebiotika koji su supstrat za razvoj dobrih bakterija. Proizvodi najčešće sadrže *Lactobacillus (rhamnosus, fermentum, acidophilus)*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*.

Vitamini

Bez vitamina nema života, bez njih se ne mogu zbivati kemijske reakcije u našem organizmu. Teško je izdvojiti bilo koji od njih kao važniji od drugih. Za održanje ravnoteže imunološkog sustava svakako je bitan vitamin A koji održava sluznice, a one su prva »linija obrane« organizma protiv uzročnika infekcija. Vitamin C i E najjači su antioksidansi našega organizma i najdjelotvorniji »zaštitnici« (20, 21). Važnost vitamina D za funkciju imunostava nije potpuno poznata. On povećava stvaranje antimikrobnih polipeptida koji uništavaju stijenku bakterija, virusa i gljivica. Vitamin D ujedno sprječava pretjerano stvaranje citokina i kemokina te njihovo nakupljanje u zaraženim plućima što je često razlog smrtnosti u komplikacija vezanih uz prehlade (22, 23).

Minerali

Minerali su bitni za djelovanje organizma kao i vitamini. Cijeloga ih života moramo unositi hranom, pićem ili pripravcima. Za preveniranje gripe i prehlade važni su oni minerali koji su dio naših endogenih antioksidativnih enzima – selen, bakar, mangan i cink. Uporaba cinka kada čovjek ima gripu ili prehladu više je nego opravdana (24). Sudjeluje u normalnom razvoju stanica koje posjeduju nespecifičnu imunitet poput neutrofila i NK stanica, a cink inhibira replikaciju rinovirusa te utječe na timus kod produkcije citokina (25).

Nezasićene masne kiseline

Iz omega-3 masnih kiselina nastaju protuupalni i antiagregacijski eikozanoidi, a iz omega-6 upalni i protrombinski eikozanoidi. Radi održavanja ravnoteže u organizmu mora postojati i ravnoteža između te dvije vrste kiselina. Svakidašnjom prehranom u organizam unosimo višestruku količinu omega-6 kiselina, tako da valja preporučiti primjenu pripravaka na bazi omega-3 kiselina.

Propolis

Propolis se naziva lijekom 21. stoljeća ili prirodnim antibiotikom. Postoje različite vrste propolisa, a naš se hrvatski ubraja u poplar tip, iznimno bogat fenolnim spojevima (pinocembrin, pinostrobin, galangin, krizin). Kliničkim je ispitivanjima dokazano njegovo antibakterijsko, antivirusno i antifungalno djelovanje.

Matična mliječ

Matična je mliječ proizvod pčelinjih žlijezda, a služi kao hrana pčelama, posebice matici koja, zahvaljujući njoj, živi oko pet godina, za razliku od pčela radilica čiji je životni vijek oko četiri mjeseca. Iznimno je bogata vitaminima, mineralima, amino-

kiselinama, ugljikohidratima te mastima. Upravo je stoga često nazivaju »super hranom«. Matična mliječ sprječava razvoj i razmnožavanje bakterija i virusa, ima baktericidno i antivirusno djelovanje. Antibakterijsko je djelovanje posebno izraženo na Gram (+) bakterijama.

Homeopatija

Homeopatija je metoda liječenja stara više od 200 godina koja pomoću prirodnih tvari potiče obrambene snage vlastita organizma. Kompleksni lijekovi, koji sadrže više sastavnica, mogu se rabiti u prevenciji gripe i prehlade, ali i kao liječenje. Velika je prednost takvih lijekova mogućnost primjene u male djece, trudnica dojilja i starije populacije.

Aromaterapija

Aromaterapija je jedan od najstarijih načina liječenja. U aromaterapiji se rabe eterična ulja, pa je vrlo važna njihova kakvoća i poznavanje sastavnica, odnosno kemotipova. Aromaterapija se može primjenjivati i u prevenciji gripe i prehlade, i u njihovu liječenju.

LIJEČENJE

Najpovoljnije liječenje simptoma prehlade i gripe zahtijeva od ljekarnika jasan uvid u bolesnikovo stanje, posebno u vrste simptoma koje osjeća – kako bi izbor i uporaba lijekova bili što je moguće više ciljani. To se može postići detaljnim opisom simptoma koji pacijent daje odgovarajući na ispravno postavljena ljekarnikova pitanja.

Za liječenje umjerenih bolova, poput bolova u mišićima, glavobolje i grlobolje, rabe se analgoantipiretici: paracetamol, acetilsalicilna kiselina i ibuprofen. Pregled značajka najčešće rabljenih analgoantipiretika prikazan je u tablici 2. Oni se ujedno rabe i za snižavanje povišene tjelesne temperature. Analgetski učinak temelji se na inhibiciji enzima ciklooksigenaze i smanjenju sinteze prostaglandina. Antipiretsko djelovanje rezultat je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu što dovodi do periferne vazodilatacije i znojenja te, posljedično, do sniženja povišene tjelesne temperature. Paracetamol ima izraženo analgetsko i antipiretsko djelovanje koje je podjednako onom acetilsalicilne kiseline (26) te vrlo blago protuupalno djelovanje. On ne inhibira sintezu prostaglandina na periferiji jer je središnja ciklooksigenaza osjetljivija na paracetamol od periferne zbog veće koncentracije peroksida na periferiji u upalnim lezijama. Drugi mehanizam djelovanja paracetamola rezultat je podizanja praga osjeta boli zbog blokiranja bradikininskih receptora na mjestu upale, a za bradikinin je poznato da je jedan od najsnažnijih stimulatora osjeta boli. Acetilsalicilna kiselina djeluje analgetski centralno i periferno, antipiretski i protuupalno. U širokoj je uporabi od 1899. (27). Ibuprofen pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova. Djeluje analgetski, antipiretski i protuupalno. Kao inhibitor ciklooksigenaze podjednako je učinkovit kao i acetilsalicilna kiselina (28). Kao analgetik i antipiretik jednako je učinkovit ili učinkovitiji od paracetamola te podjednako siguran i u djece

Tablica 2. Pregled karakteristika najčešće upotrebljivanih analgoantipiretika u liječenju simptoma prehlade i gripe

	Paracetamol	ASK (acetilsalicilna kiselina)	Ibuprofen
Indikacija		A) liječenje umjerenih bolova B) snižavanje povišene tjelesne temperature	
Mehanizam djelovanja	A) inhibicija enzima ciklooksigenaze i smanjenje sinteze prostaglandina B) djelovanje na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu		
Doziranje	stariji od 12 godina 500–1000mg 4x/dan max=4g, Cmax=30–60min novorođenčad i djeca do 12 god. 10–15mg/kg do 4x/dan	stariji od 16 godina 300–1000mg 4x/dan max=4g, Cmax=1–2h —————	stariji od 12 godina 200–400mg max=3,2g, Cmax=1–2h djeca od 6 mjeseci (>7kg) do 12 god. 5mg/kg – kod temperature do 39 °C 10mg/kg – kod temperature iznad 39 °C max=40mg/kg/dan
Nuspojave	<i>vrlo rijetko:</i> angioedem, urtikarija, bronhospazam, hipotenzija	<i>često:</i> bolovi u probavnom sustavu, dispepsija, mučnina <i>rijetko:</i> ulkusi s krvarenjima	<i>najčešće:</i> peptički vried, krvarenje, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu
Interakcije	+ alkohol – hepatotoksičnost + varfarin (ostali kumarini) – povećan antikoagul. učinak + metoklopramid – povećana apsorpcija paracetamola + kolestiramin – smanjena apsorpcija paracetamola + antiepileptici (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i rifampicin i hipericin – smanjena koncentracija paracetamola	+ heparin, oralni antikoagulansi i trombolitici – povećan rizik od krvarenja + antacidi – smanjena apsorpcija ASK * velike doze ASK povećavaju učinak antidijabetika i smanjuju učinak diuretika + kortikosteroidi – povećana opasnost od GI krvarenja + metoklopramid – povećana apsorpcija i učinak ASK	+ antihipertenzivi (inhibitori konvertaze angiotenzina, beta blokatori, diuretici) – smanjen antihipertenzivni učinak + litij – povećana konc. litija + sulfonilureja, oralni antikoagulansi, Ginko biloba – povećan učinak + ASK – smanjen antiagregacijski učinak

i u odraslih (29). Za snižavanje temperature uzimaju se do tri dana, a za liječenje bolova do deset dana. Pregled literaturnih podataka govori da su sigurni za uporabu u preporučanim dozama i nema razlika kada je riječ o učinkovitosti i sigurnosti u liječenju prehlade i gripe (30). Na bilo koji od tih lijekova reagira oko 60 posto bolesnika (31).

Odrasli i djeca starija od 12 godina trebaju uzeti 500 do 1000 mg paracetamola, a djeca od 6 do 12 godina 250 do 500 mg u jednokratnoj dozi. Razmak između doza mora biti najmanje četiri sata i ukupna dnevna doza do 4 g. Paracetamol se iz probavnoga sustava brzo apsorbira, pa najveću koncentraciju u plazmi postiže za 30 do 60 minuta. Posebice se preporučuje pacijentima osjetljivim na salicilate. Mogu ga uzimati trudnice i dojilje. Nuspojave koje se mogu javiti vrlo su rijetke – poput angioedema, urtikarije, bronhospazma, hipotenzije. Istodobna primjena paracetamola s alkoholom može uzrokovati hepatotoksičnost. Antikoagulacijski učinak varfarina i ostalih kumarina može se povećati pri istodobnoj svakidašnjoj uporabi. Preporučena bi doza tada bila do 2 g tijekom najviše sedam dana. Istodobna primjena s metoklopramidom dovodi do povećane apsorpcije paracetamola, a do njegove smanjene apsorpcije dovodi istodobna primjena s kolestiraminom. Antiepileptici (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin i hipericin smanjuju koncentraciju paracetamola u plazmi.

Acetilsalicilnu kiselinu se odraslima (starijima od 16 godina) preporučuje uzeti od 300 do 1000 mg u jednokratnoj dozi. Razmak između doziranja mora biti najmanje četiri sata, a ukupna dnevna doza može iznositi do 4 g. Nakon peroralne primjene apsorbira se brzo i potpuno iz želuca i gornjega dijela tankog crijeva. Veće koncentracije u plazmi postižu se pola sata nakon primjene, a vršna koncentracija jedan do dva sata nakon primjene. Kontraindicirana je u bolesnika koji su osjetljivi na druge nesteroidne protuupalne lijekove, bolesnika s astmom, gastritisom ili ulkusom, u bolesnika s gihtom, s poremećajima krvarenja te u posljednjem tromjesečju trudnoće. Česte nuspojave su bolovi u probavnom sustavu, dispepsija, mučnina, a rjeđe se javljaju ulkusi s krvarenjima. Postoje izvješća o krvarenjima (nos, zubno meso, koža) s produljenim trajanjem. Moguć je bronhospazam, kožni osip, svrbež, edem te poremećaj funkcije bubrega. Povećana opasnost od krvarenja moguća je pri istodobnoj primjeni s heparinom, oralnim antikoagulantima, tromboliticima i drugim antiagregacijskim lijekovima. Antacidi smanjuju apsorpciju acetilsalicilne kiseline. Velike doze acetilsalicilne kiseline povećavaju učinak antidijabetika, a diureticima se smanjuje djelovanje zbog smanjenoga stvaranja prostaglandina u bubrezima. S alkoholom se povećava negativan učinak na sluznicu probavnoga sustava i produljuje se vrijeme krvarenja. Povećana je opasnost od gastrointestinalnog krvarenja pri istodobnoj uporabi s kortikosteroidima, a metoklopramid acetilsalicilnoj kiselinu povećava apsorpciju i učinak (32).

Preporučena doza ibuprofena je 200 do 400 mg u jednoj dozi pri čemu ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 3200 mg. Vrlo se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Najviše koncentracije u plazmi postiže nakon jedan do dva sata. Uzet s hranom postiže nešto nižu vršnu koncentraciju za manje vremena (do 30 minuta) pri istoj apsorpciji. Ibuprofen je kontraindiciran u osoba s prijašnjim krvarenjem, peptičkim vrijedom ili perforacijama u probavnom sustavu, u osoba preosjetljivih na salicilate ili druge

nesteroidne protuupalne lijekove te osoba koje su imale astmu, angioedem ili urtikariju. Najčešće zabilježene nuspojave su peptički vrijed, krvarenje, mučnina, povraćanje te bolovi u trbuhu. Zabilježeni su edemi, hipertenzija i srčano zatajenje. Pri istodobnoj primjeni ibuprofena i antihipertenziva (inhibitori konvertaze angiotenzina, beta blokatori i diuretici) može se smanjiti učinak antihipertenziva. Ibuprofen može povećati koncentraciju litija u plazmi, povećati učinak sulfonilureje, oralnih antikoagulanasa te Ginko bilobe. Acetilsalicilnoj kiselini u antiagregacijskim dozama može biti smanjen učinak pri istodobnom uzimanju s ibuprofenom. Tijekom kratkoga vremena uporabe ibuprofena za liječenja prehlade ili gripe u preporučenim dozama mala je vjerojatnost razvoja ozbiljnih gastrointestinalnih tegoba, pa su i mali izgledi za razvoj renalnih ili kardiovaskularnih tegoba (33).

Navedeni analgoantipiretici se rabe u monoterapiji te u fiksnim kombinacijama s drugim blagim analgetikom, slabim opioidom, kofeinom, antihistaminicima, dekonjestivima i sl. Neki od dodataka analgeticima izbačeni su iz uporabe kao pojedinačni pripravci zbog visoke potencijalne toksičnosti, poput propifenazona (34). Propifenazon produljuje vrijeme izlučivanja paracetamola, a nuspojave koje može uzrokovati su bolovi u abdomenu, mučnine, urtikarije, glavobolje i agranulocitoza. Kodein djeluje kao antitusik i blagi opioidni analgetik, a po strukturi je sličan morfinu. Oko 10 posto kodeina demetilira se u morfin čime se djelomično može objasniti njegovo analgetsko djelovanje. Analgetsko djelovanje traje oko tri sata (31). Dulja uporaba dovodi do ovisnosti. Nuspojave koje izaziva su suhoća usta, konstipacija te mučnina. Kofein analgeticima povećava apsorpciju i učinak, pa ujedno djeluje kao stimulator središnjega živčanog sustava. Primijenjen zajedno s tiroksinom može izazvati tahikardiju, a primijenjen s teofilinom može smanjiti izlučivanje teofilina.

Simptom curenja nosa može se ublažiti sustavnim ili lokalnim dekonjestivima. Sustavni nazalni dekonjestivi nalaze se u fiksnim kombiniranim preparatima. Prema mehanizmu djelovanja dijele se na simpatomimetičke i antihistaminske dekonjestive. Simpatomimetički dekonjestivi – poput pseudoefedrina i fenilefrina – djeluju na α receptore i time posljedično mogu uzrokovati porast krvnoga tlaka. Lokalni nazalni dekonjestivi pripadaju skupini simpatomimetika. U nas su registrirani nafazolin, oksimetazolin i ksilometazolin. Djeluju kao agonisti na α adrenergične receptore i izazivaju konstrikciju krvnih žila. Prestanak njihova djelovanja karakterizira »rebound fenomen« zbog čega dolazi do ponovnoga pojačanog curenja nosa. To uzrokuje njihovu ponavljaju uporabu pri čemu može doći do atrofičnoga rinitisa i ovisnosti. Pacijentima stoga treba naglasiti da primjenu valja ograničiti na pet do sedam dana. Nuspojave koje mogu uzrokovati su peckanje, kihanje, osjećaj suhoće u nosu, glavobolja, palpitacija, hipertenzija, tahikardija i bradikardija. Antihistaminski dekonjestiv klorfenamin djeluje na H1 receptore i smanjuje kontrakciju glatkih mišića i oticanje sluznice nosa.

Za ublažavanje kašlja rabe se mukolitici i ekspektoransi te antitusici. U fiksnim kombiniranim preparatima nalaze se ekspektorans terpin koji djeluje u donjim dišnim putovima na sekretorne stanice i antiseptički u plućnom parenhimu te antitusik

dekstrometorfan koji u centru za kašalj povisuje prag podražljivosti. Dekstrometorfan ne djeluje analgetski i ne dovodi do stvaranja ovisnosti (35). Kao monoterapija upotrebljavaju se mukolitici acetilcistein koji razgrađuje disulfidne veze mukopolisaharidnih stanica te bromheksin i njegov metabolit ambroksol koji povećavaju prijenos sluzi smanjenjem viskoznosti i aktiviranjem trepetljikastoga epitela. Ako se istodobno uzimaju antibiotici, važno je da je razmak između uzimanja antibiotika i acetilcisteina dva sata, odnosno da se antibiotik i bromheksin (ambroksol) uzmu zajedno jer bromheksin (ambroksol) povećava koncentraciju antibiotika u plućnom tkivu. Kao antitusik se rabi butamirat koji inhibira refleks kašlja u centru za kašalj u središnjem živčanom sustavu, pa na dišne putove djeluje spazmolitički.

Za ublažavanje grlobolje sustavnim analgetikom paracetamol je prvi lijek izbora, a rutinska se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ne preporučuje (36). Osim spomenutih lijekova postoje preparati za lokalnu uporabu u obliku pastila i spreja. Djelatne supstancije su različite kombinacije antiseptika, anestetika i sekretolitika. Nuspojave koje se mogu javiti su lokalni nadražaj te probavne smetnje poput mučnine i povraćanja.

Common cold and influenza – symptoms, prevention and treatment

by M. Sertić, T. Buhač, K. Gašpar

Abstract

Common cold is the most frequent illness among people. It affects all age groups everywhere in the world. It is medically referred to as a viral upper respiratory tract infection. Symptoms may include nasal congestion, runny nose, sneezing, sore throat and cough. More than 200 different types of viruses are known to cause common cold, but most often it is induced by rhinovirus. Influenza (flu) is a contagious respiratory disease caused by influenza viruses. It can cause mild to severe illness, and can even lead to death. Main symptoms are fever, chills, cough, sore throat, runny or stuffy nose, muscle and body aches, headaches and fatigue.

To prevent catching the flu or common cold, it is important to limit contact with already ill people, wash hands as often as possible, keep fingers out of the eyes and nose, avoid crowded spaces and ensure plenty of rest and sleep. Healthy diet, phytotherapy, aromatherapy, apitherapy and homeopathy are also good ways of prevention. Of course, the best way of preventing the flu is vaccination.

Once the illness has begun, the therapy employed is symptomatic. First, it is important to drink plenty of liquids to prevent dehydration. If body temperature is high, antipyretics are used, which also act as analgesics in cases of headache, muscle ache and body ache. For sore throat, lozenges with antiseptic, antiphlogistic and pain relieving properties are used. Decongestants are applied for runny and stuffy nose. Depending on the type of cough, antitussives, expectorants or mucolytics are used.

Since common cold and flu are the most frequent diseases for which the patients do not consult their doctors but their pharmacist, it is important to recognize the symptoms and to differentiate common cold from influenza. To recommend the most appropriate medicine in terms of duration and intensity of the symptoms, patient age and existing medical conditions, professional advice regarding interactions and side effects is required from the pharmacist.

Literatura – References

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Common_cold, datum pristupa 20.12.2011.
2. <http://www.commoncold.org/undrstn3.htm>, datum pristupa 21.12.2011.
3. World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>, datum pristupa: 21.12.2011.
4. Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and death in winter. *Commun Dis Public Health* 2000;3:32–38.
5. Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med* 2002;52:241–247.
6. International Committee on Taxonomy of Viruses, <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009&bhcp=1>, datum pristupa 27.12.2011.
7. <http://en.wikipedia.org/wiki/Orthomyxoviridae>, datum pristupa: 21.12.2011.
8. Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pink-book/flu.html>, datum pristupa 26.12.2011.
9. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine*. 2008; 26S, D59-D66
10. Wagner R, Matrosovich M, Klenk HD. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev Med Virol*. 2002; 12(3):159–166.
11. Kash J, Goodman A, Korth M, Katze M. Hijacking of the host-cell response and translational control during influenza virus infection. *Virus Res*. 2006; 119(1):111–120.
12. <http://familydoctor.org/familydoctor/en/health-tools/search-by-symptom/cold-flu.html>, datum pristupa 22.12.2011.
13. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:473–480.
14. Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res*. 2009; 83:165–170.
15. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006206.
16. Tsiapali E, Whaley S, Kalbfleisch J, et al. Glucans exhibit weak antioxidant activity, but stimulate macrophage free radical activity. *Free Radic Biol Med* 2001; 30:393–402.
17. Biswas IP, Vecchi A, Mantegani P, Mantelli B, Fortis C, Lazzarin A. Immunomodulatory effects of bovine colostrum in human peripheral blood mononuclear cells, *New Microbiol*. 2007; 30(4):447–454.
18. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:197e1–e10.

19. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42 Suppl 3 Pt 2:S224–S233.
20. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD000980.
21. Furuya A, Uozaki M, Yamasaki H, Arakawa T, Arita M, Koyama AH. Antiviral effects of ascorbic acid and dehydroascorbic acids in vitro. *Int J Mol Med.* 2008; 22:541–545.
22. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxy-vitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169:384–390.
23. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009; 15:438–449.
24. Garland ML, Hagemeyer KO. The role of zinc lozenges in treatment of the common cold. *Ann Pharmacother.* 1998; 32:63–69.
25. Haase H, Rink R. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu Rev Nutr.* 2009; 29:133–152.
26. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther.* 2005; 27(7):993–1003.
27. Laurence DR., Bennett PN. *Klinička farmakologija.* Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1990.
28. Medić-Šarić M. *Bol i suzbijanje boli,* Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2002.
29. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(3):489–506.
30. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(4):309–319.
31. Walker R, Edwards C. *Klinička farmacija i terapija.* Zagreb: Školska knjiga, 2004.
32. <http://www.icm.tn.gov.in/drug%20formulary/ANALGESICS,%20ANTIPYRETICS%20&%20ANTI%20INFLAMMATORY%20DRUGS.htm>, datum pristupa 21.12.2011.
33. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009; 17(6):275–342.
34. Vrhovac B. *Farmakoterapijski priručnik.* Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
35. http://www.medicinenet.com/cold_flu_allergy/page5.htm#cough, datum pristupa 21.12.2011.
36. Šimunjak B. Grlobolja, angina, tonzilitis – smjernice konzervativnog liječenja. *Medix.* 2003; 51:103–106.

Primljeno 9. siječnja 2012.