

М.А. ЭДЖЕ, к.м.н., А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., профессор  
 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# СОВРЕМЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РИНИТОМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В работе обобщены данные о месте деконгестантов в современных алгоритмах терапии ринита различного генеза, показаны их преимущества и недостатки, а также целесообразность комбинации с препаратами других фармакологических групп, в частности с антихолинергическим средством ипратропия бромидом. Обоснованы показания к применению ксилометазолина в сочетании с ипратропия бромидом. Представлены данные литературы, в которых доказано, что при клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности устранения заложенности носа достоверно уменьшается ринорея.

**Ключевые слова:** ринит, заложенность, ринорея, терапия, ксилометазолин, ипратропий.

M.A. EDZHE, PhD in medicine, A.Y. OVCHINNIKOV, MD, Prof.  
 MSUMD named after A.I. Evdokimov

## MODERN COMBINATION DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF RHINITIS

The paper summarizes findings on the place of decongestants in current treatment approaches for various types of rhinitis, their benefits and disadvantages, as well as feasibility of combination with drugs in other pharmacological groups, in particular with the anticholinergic drug ipratropium bromide. Indications for use of xylometazoline in combination with ipratropium bromide are substantiated. The reviewed literature demonstrates that clinical use of the combination scheme with equal effectiveness in eliminating nasal congestion allows to significantly decrease rhinorrhea.

**Keywords:** rhinitis, congestion, rhinorrhea, therapy, xylometazoline, ipratropium.

**В** настоящее время не существует человека, который хотя бы раз не болел ринитом, что дает основание считать это состояние одним из самых распространенных в мире среди всех возрастных групп населения. При этом многие пациенты отождествляют понятия «ринит» и «насморк», хотя данные состояния неравнозначны, поскольку насморк или ринорея – это лишь один из возможных симптомов ринита.

Лечение ринита является одновременно сложной и простой задачей. Сложна она, если неизвестна причина заболевания, поскольку существует огромное количество вариантов ринита, которые, в свою очередь, являются либо самостоятельными заболеваниями, либо проявлениями другой болезни. Единая классификация ринита отсутствует, но наиболее распространена международная классификация ЕААСI [1], которая постоянно обновляется и служит основой создания многочисленных оригинальных «авторских» классификаций.

Если удастся классифицировать вариант ринита у конкретного пациента, то далее используются схемы терапии из официальных и постоянно обновляющихся клинических рекомендаций. Последнее положение является чрезвычайно важным, поскольку ежегодно на фармацевтическом рынке появляются новые или улучшенные лекарственные средства, с одной стороны, существенно облегчающие задачу практическому врачу, а с другой – способствующие бесконтрольному применению данных безрецептурных средств пациентами. Так, в мире назаль-

ные деконгестанты стабильно находятся в десятке самых продаваемых лекарств [2].

Действие назальных деконгестантов направлено на один из наиболее мучительных симптомов ринита – заложенность носа.

**Единая классификация ринита отсутствует, но наиболее распространена международная классификация ЕААСI, которая постоянно обновляется и служит основой создания многочисленных оригинальных «авторских» классификаций**

Это состояние возникает под воздействием различных факторов в результате увеличения проницаемости капилляров, расширения пещеристых тел и, как следствие, чрезмерного увеличения объема слизистой оболочки полости носа. Такая ситуация может происходить при остром (вирусном, бактериальном) рините, обострении аллергического ринита, остром синусите, тубоотите, посттравматическом рините и других ситуациях, когда с патогенетической и симптоматической точки зрения требуется применение наиболее быстрого способа уменьшения отека слизистой оболочки полости носа.

Преимущества топических деконгестантов можно оценить при сравнительном анализе с другими фармакологическими препаратами в случаях аллергического ринита (табл. 1) [3].

**Таблица 1. Сравнительная характеристика эффективности лекарственных средств для лечения аллергического ринита**

Симптомы	Пероральные антигистаминные средства	Интраназальные антигистаминные средства	Интраназальные кортикостероиды	Интраназальные деконгестанты	М-холиноблокаторы (ипратропия бромид)	Кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	++	+
Чиханье	++	++	+++	0	0	+
Зуд	++	++	+++	0	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	0	+
Конъюнктивит	++	+++	++	0	0	+++
Начало действия	1 ч	15 мин	12 ч	5–15 мин	15–30 мин	15–30 мин
Длительность	12–24 ч	6–12 ч	6–12 ч	4–12 ч	4–12 ч	2–6 ч

Помимо быстроты наступления эффекта и его длительности (для длительно действующих имидазолинов), обращает на себя внимание и эффективность уменьшения заложенности носа, подчеркивающая безальтернативность этой группы в ряде клинических ситуаций.

По фармакологическим свойствам назальные деконгестанты являются  $\alpha$ -адреномиметиками, воздействующими на  $\alpha$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры слизистой оболочки полости носа, которые на основании сравнительной избирательности подразделяются на  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -рецепторы.  $\alpha 1$ -адренорецепторы локализованы постсинаптически, а  $\alpha 2$ -адренорецепторы в основном пресинаптически [4].

Фундаментальные исследования прошлого столетия позволили установить наличие в слизистой оболочке полости носа обоих типов  $\alpha$ -адренорецепторов [5]. Следующим шагом на основе изучения экспрессии генов явилось установление подтипов этих рецепторов. В результате определены 6 подтипов адренорецепторов –  $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1D$ ,  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$  и  $\alpha 2C$ , при этом наибольшая активность данного процесса установлена в отношении  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 1A$  и  $\alpha 2B$ -адренорецепторов, что может являться доказательством того, что мишенью современных деконгестантов должны являться именно эти подтипы  $\alpha$ -адренорецепторов [4, 6].

Помимо уровня экспрессии, для развития клинического эффекта имеет значение и такое важное свойство рецепторов, как аффинность к  $\alpha$ -адреномиметикам, под которой понимают способность лиганда, связываясь с рецептором, образовывать устойчивые комплексы. Несмотря на различную экспрессию подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов, аффинность  $\alpha$ -адреномиметиков к ним не является одинаковой. Последовательность для оксиметазолина –  $\alpha 1A > \alpha 2A > \alpha 2C > \alpha 1B \geq \alpha 1D > \alpha 2B$ , в то время как для ксилометазолина аффинность к  $\alpha 2B$ -адренорецепторам в 3 раза выше. В свою очередь, оксиметазолин в отношении  $\alpha 1A$ -адренорецепторов в пять раз превышал возможности ксилометазолина [4].

Помимо аффинности, при изучении процессов взаимодействия вещества и рецепторов оценивают силу их

связывания или эффективность. При этом низкая сила связывания с рецепторами у эпинефрина, нафазолина, тетризолина и фенилэфрина коррелирует с их клиническими возможностями: кратковременностью и/или недостаточностью эффекта вазоконстрикции (табл. 2) [7, 8].

Что же касается наиболее востребованных имидазолинов, то в сравнении с ксилометазолином оксиметазолин демонстрирует в 7 раз большую эффективность по отношению к  $\alpha 2B$ -адренорецепторам [4]. Если же эффективность имидазолинов соотносить с их аффинностью, то и здесь оксиметазолин демонстрирует преимущества перед ксилометазолином – в 2,7 раза более низкая эффективность по сравнению с аффинностью у оксиметазолина и в 59 раз у ксилометазолина. Этот факт, по мнению В. Naenisch (2010), может свидетельствовать о более быстром связывании с рецептором у оксиметазолина в сравнении с ксилометазолином.

В то же время в отношении  $\alpha 1A$ -адренорецепторов, занимающих второе место по уровню экспрессии мРНК в слизистой оболочке полости носа, эффективность оксиметазолина была в тысячу раз меньше, чем его аффинность [4].

Следует указать, что в отношении трамазолина – современного деконгестанта со средней продолжительностью эффекта – подобные исследования не проводились. А в целом перечисленные положения являются лишь

**Таблица 2. Сравнение назальных деконгестантов по длительности действия**

Продолжительность эффекта	Международное непатентованное название
Короткое (до 4–6 ч)	Эпинефрин Нафазолин Тетризолин Фенилэфрин
Среднее (до 8–10 ч)	Трамазолин
Длительное (до 12 ч)	Ксилометазолин Оксиметазолин

поводом для дальнейшего изучения этого направления и пока не являются доказательством преимущества того или иного имидазолина среднего и длительного действия. Вместе с тем короткодействующие деконгестанты (нафазолин, тетризолин и фенилэфрин) характеризуются непродолжительным сохранением сосудосуживающего эффекта (не более 4–6 ч), что требует более частого их использования – до 4 раз в сутки, что сопряжено с повышением риска токсического действия на клетки реснитчатого эпителия слизистых носа при длительном использовании капель, нежели для препаратов среднего и длительного действия [1].

В целом побочные эффекты от бесконтрольного применения любых деконгестантов многочисленны. Помимо токсического воздействия на реснитчатый эпителий, к ним относятся [1]:

- переходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки;
- синдром «ребаунда» (rebound-syndrome);
- нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа с развитием назальной гиперреактивности, медикаментозного ринита;
- системное симпатомиметическое действие (возбуждение, головная боль, бессонница, тошнота, сердцебиение, повышение артериального давления, тремор, повышение внутриглазного давления);
- аллергические реакции.

**Помимо аффинности, при изучении процессов взаимодействия вещества и рецепторов оценивают силу их связывания или эффективность. При этом низкая сила связывания с рецепторами у эпинефрина, нафазолина, тетризолина и фенилэфрина коррелирует с их клиническими возможностями: кратковременностью и/или недостаточностью эффекта вазоконстрикции**

Однако при соблюдении режима приема и дозирования препаратов среднего и длительного действия риск перечисленных осложнений минимизируется, что было доказано в ряде плацебо-контролируемых исследований, когда применение деконгестанта приводило, наоборот, к снижению внутриглазного давления как у больных глаукомой, так и у здоровых лиц, не оказывало влияния на гемодинамические показатели ретробульбарных сосудов [9], не приводило к сколько-нибудь значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа [10] и не коррелировало с сердечно-сосудистыми нарушениями [11].

В последнее время появилось много комбинированных препаратов с включением в их состав деконгестанта. Эта тенденция имеет огромное практическое значение. С одной стороны, расширяются возможности практического врача, когда, назначая всего лишь одно средство, он избегает полипрагмазии, неофициальной комбинации препаратов, сопряженной с риском побочных эффектов.

С другой стороны, такая тактика имеет значимые экономические преимущества для пациента.

Одним из таких лекарственных препаратов является Отривин® Комплекс, который, помимо ксилометазолина, содержит в своем составе ипратропия бромид, являющийся антихолинергическим средством, производным атропина, действующим преимущественно на холинорецепторы слизистой оболочки дыхательных путей.

Препарат хорошо зарекомендовал себя как местное бронходилатирующее средство, действующее на м-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов), блокирующее и подавляющее рефлекторную бронхоконстрикцию, а также уменьшающее секрецию желез слизистой оболочки полости носа и бронхиальных желез.

Последнее свойство препарата – ингибирование холинергических рецепторов желез слизистой оболочки полости носа и связанное с этим уменьшение количества назального секрета – стало активно использоваться в оториноларингологии как в виде монопрепарата для топического применения, так и в составе комбинированных средств [12].

Поводом для создания комбинации ксилометазолина и ипратропия бромида явилась необходимость оптимизации лечения пациентов как с сезонным аллергическим ринитом, так и с острым ринитом при простуде. Идея заключалась в расширении способов воздействия на слизистую оболочку полости носа у таких пациентов, когда возможности лишь одного из препаратов в той или иной степени ограничены, поскольку, обеспечивая выраженное улучшение носового дыхания, деконгестанты практически не влияют на другие проявления ринита, например на выраженность ринореи, которая сопровождается практически все острые и ряд хронических ринитов.

Повышение уровня назальной секреции на первом этапе воспалительного процесса связано с пропотеванием жидкости из кровеносных сосудов. Дальнейшее нарастание количества слизи происходит вследствие увеличения количества бокаловидных клеток и слизистых желез и повышения их секреторной активности, связанного с воздействием нейромедиаторов воспаления и парасимпатической стимуляции. Данный механизм обусловлен потребностью компенсации нарушенного мукоцилиарного транспорта в результате угнетения функции реснитчатого эпителия. Однако для пациента, особенно в острый период, это вызывает значительный дискомфорт, требующий во многих случаях медикаментозного контроля [13].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ксилометазолина и ипратропия бромида для местного применения при рините в сравнении с отдельными формами и плацебо была продемонстрирована в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [14] с участием 786 пациентов с острым ринитом (средний возраст 30 лет). Было сформировано 5 однородных групп пациентов, получавших назальный спрей, содержащий, соответственно, ксилометазолин 1,0 мг/мл + ипратропия бро-



# ПОБЕЖДАЕТ СРАЗУ **4 СИМПТОМА**<sup>1</sup> ПРОСТУДЫ!

- ✓ ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА
- ✓ ОТЕК СЛИЗИСТОЙ
- ✓ РИНОРЕЯ
- ✓ ЧИХАНИЕ<sup>2</sup>



CHRUS/CHOTRI/0024/16c

Отривин® Комплекс (спрей назальный). Ипратропия бромид + Ксилометазолин, 0,6 мг/мл + 0,5 мг/мл

<sup>1</sup> согласно инструкции по применению действующие вещества устраняют отек носоглотки, снимают заложенность, останавливают течение из носа.

<sup>2</sup> Hayden F.G., et al. Effectiveness and safety of Intranasal Ipratropium Bromide in Common Colds, Annals of Internal Medicine №2, 1996, 89-97.

РУ: ЛП 002976 от 22.04.2015 г.

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: 8 (495) 777-98-50  
Материал для сотрудников системы здравоохранения.

мид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 0,5 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 1,0 мг/мл; ипратропия бромид 0,6 мг/мл; плацебо. Все лекарственные средства использовались по 1 впрыскиванию (около 140 мкл) в каждую половину носа 3 р/сут в течение 7 сут. Оценка результатов лечения проводилась в течение первых суток и через 7 сут.

**Свойство препарата Отривин® Комплекс – ингибирование холинэргических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости слизистой оболочки полости носа, и связанное с этим уменьшение количества назального секрета – стало активно использоваться в оториноларингологии как в виде монопрепарата для топического применения, так и в составе комбинированных средств**

Результаты исследования показали, что через 24 ч от начала лечения у всех пациентов, получавших ксилометазолин как отдельно, так и в комбинации с ипратропия бромидом, отмечено улучшение носового дыхания по сравнению с группами, где применялся только ипратропия бромид и плацебо. В то же время пациенты, получавшие ипратропия бромид как отдельно, так и в комбинации с ксилометазолином, отмечали более выраженное уменьшение ринореи по сравнению с пациентами, получавшими ксилометазолин и плацебо. Применение комбинированного препарата не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями среди всех групп. Однако в группах, где использовался ипратропия бромид, преобладали случаи носовых кровотечений, а также раздражения и сухости слизистой оболочки полости носа. Частота незначительных носовых кровотечений в группах ипратропия бромида/ксилометазолина (1,0 и 0,5 мг/мл), ипратропия бромида,

ксилометазолина и плацебо составила соответственно 26, 21, 14, 10 и 6%. Через 7 сут была оценена стабильность назальной деконгестии, которая при сравнении групп с разной концентрацией ксилометазолина + ипратропия бромид была лучшей при ее значении 1,0 мг/мл [14]. Данные исследования дают основание подчеркнуть важность целенаправленного назначения препарата Отривин® Комплекс. Его применение показано при слизистых водянистых выделениях из носа. В случае заложенности носа и сухих слизистых применение данного препарата нельзя считать обоснованным, поскольку чревато рядом нежелательных реакций (кровотечение из носа, усугубление проблемы сухости слизистой, возможное развитие синусита).

Таким образом, преимущества препарата Отривин® Комплекс можно рассматривать с точки зрения свойств компонентов, входящих в состав препарата, которые, значительно отличаясь по механизму действия, позволяют воздействовать на несколько симптомов при рините. Отривин® Комплекс – максимально эффективен при заложенности носа, сопровождаемой жидкими выделениями. В случаях густых выделений либо заложенности без выделений препарат Отривин® Комплекс не используется. Хочется еще раз подчеркнуть, что в случае правильного применения представленная комбинация отличается достаточной эффективностью и безопасностью, определенной на большой выборке пациентов.



CHRUS/CHOTRI/0053/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50  
 РУ: П N011649/03 от 28.12.2009 (дата переоформления 10.03.2016), П N011649/05 от 11.09.2008, П N011649/04 от 10.09.2008 (дата переоформления 01.03.2016)

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). *Рос. ринол.*, 2000, 3: 5-23. / Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2000. *Ros. Rinol.*, 2000; 3: 5-23.
2. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol. Clin Immunol.*, 2006, 16(3): 148-155.
3. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. *PMЖ*, 2016, 4: 221-225. / Ovchinnikov A.Y., Edzhe M.A., Khon E.M. Optimization of treatment of patients with allergic rhinitis. *RMZ*, 2016, 4: 221-225.
4. Haenisch B, Walstab J, Herberhold S, Bootz F, Tschalkin M, Ramseger R, Bönnisch H. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 24(6): 729-39.
5. Van Megen YJB, Klaassen ABM, Rodrigues de Miranda JF, van Ginneken CAM, Wentges BTR. Alterations of adrenoceptors in the nasal mucosa of allergic patients in comparison with nonallergic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87: 530-540.
6. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. 3. Москва: Высшая школа, 2000. 479 с. / Knorre D.G., Myzina S.D. Biological Chemistry. 3. Moscow: Vysshaya Shkola, 2000. 479 p.
7. Chiba Y, Matsuo K, Sakai H, Abe K, Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34: 197-201.
8. Corboz MR, Rivelli MA, Varty LM. Pharmacological characterization of postjunctional  $\alpha$ -adrenoceptor in human nasal mucosa. *Am. J. Rhinol.*, 2005, 19: 495-502.
9. Arikan OK, Akarsu C, Unal B, Ergin A, Koç C. Effect of oxymetazoline nasal spray on intraocular pressure and retrobulbar hemodynamics. *J. Otolaryngol.*, 2006, 35(iss. 1): 30-35.
10. Petruson B, Hansson H. Function and structure of nasal mucosa after 6 weeks use of nose-drops. *Acta Otolaryngol*, 1982, 94(iss. 5-6): 563-569.
11. Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology*, 2003, 41(iss. 3): 167-174.
12. Scarupa MD, Sveum RJ, Schoenwetter WF, Kaliner MA. Anticholinergic agents, guaifenesin and decongestants in the treatment of rhinitis. Second edition. In: Kaliner M.A., editor, Current reviews of rhinitis. Philadelphia, Pa: Current Medicine, Inc, 2002.
13. Свистушкин В.М. Никифорова Г.Н. Возможности комбинации ипратропия бромида и ксилометазолина в лечении больных ринитами. *PMЖ*, 2013, 11: 583. / Svistushkin V.M. Nikiforova G.N. Prospects for combining ipratropium bromide and xylometazoline in the treatment of patients with rhinitis. *RMZ*, 2013, 11: 583.
14. Eccles R, Pedersen A, Regberg D, Tulento H, Borum P, Stjärne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am Rhinol.*, 2007, 21: 40-45.