

Д.А. ТУЛУПОВ¹, к.м.н., Ф.А. ФЕДОТОВ¹, Е.П. КАРПОВА¹, д.м.н., профессор, В.А. ГРАБОВСКАЯ²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва² Городская детская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СОСУДОСУЖИВАЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Назальные формы сосудосуживающих препаратов (деконгестантов) являются одними из самых часто назначаемых групп препаратов в терапии воспалительной патологии полости носа. В статье представлен обзор данных механизма действия деконгестантов, безопасности и доказательной базы их эффективности в лечении различных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей. Сделан вывод о выборе деконгестантов с более высоким уровнем безопасности – современные имидазолины (в первую очередь ксилометазолин) над «первым поколением» деконгестантов (нафазолин).

Ключевые слова: дети, ринит, деконгестанты.

D.A. TULUPOV¹, PhD in medicine, F.A. FEDOTOV¹, E.P. KARPOVA¹, MD, Prof., V.A. GRABOVSKAYA²¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Filatov Children's City Clinical Hospital No.13 of the Moscow Department of Health

CURRENT ASPECTS OF USE OF NASAL VASOCONSTRICTORS AND ADJUNCTIVE AGENTS IN PEDIATRIC PRACTICE

Nasal forms of vasoconstrictor agents (decongestants) are one of the most frequently prescribed groups of drugs in the therapy of inflammatory diseases of the nasal cavity. The article provides an overview of the mechanisms of action of decongestants, safety and the evidence base for the efficacy of decongestants in various upper respiratory tract diseases. It is concluded that when choosing a nasal agent, the preference should be given to decongestants with a higher level of safety – modern imidazolines (primarily xylometazoline) over the “first generation” decongestants (naphazoline).

Keywords: children, rhinitis, decongestants.

Различные формы назальных сосудосуживающих препаратов (деконгестанты, вазоконстрикторы, α -адреномиметики) являются наиболее популярным средством лечения островоспалительной патологии полости носа у детей и взрослых. Исторически средства с α -адреномиметической активностью являются одними из самых древних лекарств, используемых в медицине. Так, эфедрин как активный ингредиент древнекитайского лекарства Ма Нуанг известен уже более 5000 лет [1].

В зависимости от типа стимулируемых α -адренорецепторов различается конечный эффект. Считается, что в полости носа α_1 -адренорецепторы расположены преимущественно в стенках артериол слизистой оболочки, в то время как возбуждение α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению кавернозных тел, расположенных под слизистой оболочкой нижних носовых раковин [2]. Также установлено, что у взрослых основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа берут на себя именно α_2 -адренорецепторы, превалирующие над α_1 -адренорецепторами [3]. Однако у детей до 1–3 лет по причине недоразвития кавернозных тел нижних носовых раковин роль стимуляции α_2 -адренорецепторов по своему эффекту сопоставима с воздействием на α_1 -адренорецепторы [4]. Бета₂-адренорецепторы, хотя и присутствуют в полости носа, не играют здесь такой важной

роли, как в слизистой бронхов. На основании аффинности адреномиметиков к тому или иному виду адренорецепторов их разделяют на несколько групп (табл. 1) [1, 2].

Аффинность адреномиметиков к тому или иному виду адренорецепторов обуславливает различие силы действия препаратов. Так, данные риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивление воздушному потоку в полости носа на 8 часов с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин – только на 0,5–2 часа с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [1, 2]. Помимо различия в силе вазоконстрикторного эффекта, деконгестанты имеют

Таблица 1. Классификация деконгестантов по аффинности к адренорецепторам

Тип адренорецепторов, к которому препарат имеет наибольшую аффинность	Препараты
α_2 -адренорецепторы	Ксилометазолин, трамазолин, нафазолин, тетризолин
α_1 -адренорецепторы	Фенилэфрина гидрохлорид
$\alpha_1 + \alpha_2$ -адренорецепторы	Оксиметазолин
$\alpha + \beta$ -адренорецепторы	Эпинефрин (адреналин)

Таблица 2. Классификация деконгестантов по длительности действия

Группа препаратов	Длительность действия	Препараты
Ультракороткого действия	От 30 мин до 2 ч	Эпинефрин (адреналин)
Короткого действия	От 4 до 6 ч	Фенилэфрин, нафазолин, тетризолин
Средней продолжительности действия	От 6 до 8 ч	Ксилометазолин
Длительного действия	8–12 ч	Оксиметазолин, трамазолин

различие в фармакокинетике. Так, все сосудосуживающие препараты начинают действовать уже через 25–30 с после нанесения на слизистую оболочку полости носа, но сохраняют свое действие от 1–2 до 12 ч (табл. 2) [1, 2].

Помимо фармакокинетики и фармакодинамики назальных сосудосуживающих препаратов, на определение показаний и выбор конкретного препарата данной группы огромное влияние оказывает вопрос о рисках развития побочных эффектов. За более чем 70-летнюю историю применения сосудосуживающих препаратов накоплено достаточно сведений о побочных эффектах, связанных с применением деконгестантов. Однако группа сосудосуживающих препаратов не является однородной, и разные формы лекарственных средств, обладающих вазоконстрикторным действием, имеют разный профиль безопасности. Чтобы оценить, какие сосудосуживающие препараты являются безопасными, а какие нет и от чего зависит профиль безопасности деконгестантов, необходимо более подробно рассмотреть данную проблему.

Все побочные эффекты, связанные с применением сосудосуживающих препаратов, можно разделить на 2 группы: местные и системные. Местные побочные эффекты характерны только для назальных форм деконгестантов. К ним относят цилиотоксическое действие и медикаментозный ринит [5]. Клиническим проявлением цилиотоксического действия является появление ощущения жжения, сухости, раздражения слизистой полости носа, возникшее вследствие нанесения на слизистую раствора сосудосуживающего препарата. При этом данные о цилиотоксичности собственно α -адреномиметиков весьма противоречивы. Так, в результате ряда экспериментальных исследований было установлено, что наибольшей цилиотоксичностью обладают препараты нафазолина и тетризолина [6, 7]. В работе, проведенной Deitmer & Scheffler, чистый оксиметазолин (без консервантов) вовсе не обладал цилиотоксичностью [8]. Большинство же современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большин-

ства деконгестантов [1, 9, 10]. Решением для преодоления данного побочного действия является использование назальных сосудосуживающих препаратов без консервантов или добавление в препарат веществ, обладающих цилиопротективным эффектом [9, 10]. Наилучшим решением для уменьшения отрицательного воздействия деконгестанта и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, является использование комбинированных лекарственных средств с декспантенолом [11, 12]. Еще одним возможным путем решения проблемы местных побочных эффектов от применения назальных сосудосуживающих препаратов является параллельное использование средств для ирригационно-элиминационной терапии, в основном изотонических растворов стерильной морской воды [13].

Проблема медикаментозного ринита более актуальна у детей школьного возраста и взрослых, т. е. в группах пациентов, где возможен бесконтрольный прием препарата. При этом есть данные клинических исследований, продемонстрировавших, что у лиц, не страдающих вазомоторным или аллергическим ринитом, применение препаратов ксилометазолина или оксиметазолина возможно до 4 недель, что не приводит к сколько-нибудь значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа. А у пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом даже кратковременный курс лечения назальными деконгестантами приводит к развитию медикаментозного ринита [1, 10, 14]. В патогенезе этого заболевания в различной степени участвуют два механизма. Альфа-адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате этого происходит как увеличение объема крови в расширенной кавернозной сосудистой сети носовых раковин, так и отек интерстициального слоя слизистой оболочки. Считают, что первый механизм присутствует у здоровых людей, и он носит обратимый характер. Развитие второго механизма тахифилаксии возможно у предрасположенных лиц с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности (вазомоторного ринита, вегетососудистой дистонии) и ведет к формированию стойкой медикаментозной зависимости [1, 14].

Считается, что в полости носа α_1 -адренорецепторы расположены преимущественно в стенках артериол слизистой оболочки, в то время как возбуждение α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению кавернозных тел, расположенных под слизистой оболочкой нижних носовых раковин

Основным клиническим проявлением системного побочного эффекта, связанного с применением деконгестантов, является кардиотоксическое действие, которое возникает при попадании сосудосуживающего пре-

парата в системный кровоток и воздействию на α -адренорецепторы сосудов сердца, что, в свою очередь, приводит к развитию у ребенка выраженной брадиаритмии, а при парадоксальной реакции у подростков с проявлениями вегетососудистой дистонии – тахикардии. Таким образом, наивысшим риском развития системного токсического действия обладают пероральные формы сосудосуживающих препаратов, запрещенные к применению в России у детей младше 12 лет. Однако в Северной Америке до настоящего времени одним из самых часто назначаемых препаратов при простуде у детей остаются пероральные формы фенилэфрина и псевдоэфедрина [10, 15, 16].

Большинство е современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большинства деконгестантов

Риск развития кардиотоксического действия, связанного с применением назальных сосудосуживающих препаратов, напрямую зависит от степени системной биодоступности (проникновения в системный кровоток) основного действующего вещества. Это, в свою очередь, определяется двумя факторами: формой выпуска препарата и резорбтивной способностью действующего вещества. Форма, в которой выпускается назальный препарат, определяет не только его эффективность и удобство применения, но и безопасность. Так, использование сосудосуживающих препаратов в виде капель является самой нерациональной формой выпуска. Выпуск препарата в виде капель дает меньше возможностей четко рассчитывать дозу препарата, повышая риск передозировки. Кроме того, капля раствора лекарственного средства в большинстве своем стекает по нижней стенке общего носового хода, попадает в носоглотку, проглатывается и попадает в желудок, где действующее вещество всасывается в системный кровоток. Наиболее эффективной формой выпуска назальных препаратов, содержащих активное действующее вещество, является назальный спрей с дозирующей помпой, которая обеспечивает равномерное распределение лекарства по слизистой полости носа [1, 10].

Резорбтивная способность селективных α -адреномиметиков имеет существенную разницу. Так, максимальную резорбтивную способность имеет нафазолин (системная биодоступность более 50%), а минимальную – ксилометазолин (около 1%) [4, 10, 17]. Это обуславливает тот факт, что отравления препаратами нафазолина являются одной из самых частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения [5, 17, 18]. Сходные результаты были получены и по данным наших исследований: к примеру, доля пациентов, госпитализированных в токсикологическое отделение ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами, в среднем составляет 20–25%. Это являлось самой частой причиной, требующей госпитализации ребенка в отделение токсикологии. Наибольший риск развития системных побочных эффектов от применения назальных сосудосуживающих препаратов отмечается у детей первых 3 лет жизни. А наиболее токсичным адреномиметиком является нафазолин, препараты которого составляют в среднем более 90% от всех эпизодов отравления сосудосуживающими препаратами. Основной причиной развития системного токсического эффекта от применения назальных сосудосуживающих препаратов явилось повышение разовой дозы и кратности использования деконгестанта, что является причиной отравления более чем в 50% случаев [5].

Вышеизложенные проблемы с безопасностью применения назальных сосудосуживающих препаратов во многом определили современные показания к применению данной группы лекарственных средств. Так, согласно основным международным позиционным документам по лечению ринологической патологии, применение сосудосуживающих препаратов в качестве симптоматической терапии вирусного ринита актуально у пациентов старше 12 лет. При этом рекомендуется не курсовое лечение, а разовое использование деконгестантов при крайней необходимости (выраженной назальной обструкции со значительным снижением качества жизни пациента) в терапевтической дозе с интервалом, не меньшим средней продолжительности действия препарата. Накопленный десятилетиями отрицательный опыт применения старых форм назальных сосудосуживающих препаратов (в основном недозированных форм нафазолина и форм для приема внутрь на основе псевдоэфедрина и фенилпропаноламина) обуславливает на сегодняшний день настороженное отношение к деконгестантам в педиатрической ринологии [19–23].

Согласно основным международным позиционным документам по лечению ринологической патологии, применение сосудосуживающих препаратов в качестве симптоматической терапии вирусного ринита актуально у пациентов старше 12 лет

При этом существующие в России клинические рекомендации по ведению пациентов с острым риносинуситом рассматривают назальные сосудосуживающие препараты в качестве так называемой разгрузочной терапии, проведение которой обеспечивает восстановление нормальной аэрации пазух и позволяет компенсировать неблагоприятное патогенетическое действие гипоксии и улучшить дренажную функцию околоносовых пазух через естественные соустья [24].

Назальным сосудосуживающим препаратам при аллергическом рините также отводится роль препаратов симптоматической терапии. Кратковременное (не более

116 | МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №2, 2018

7–10 дней) применение деконгестантов для временного облегчения носового дыхания на фоне обострения аллергического ринита или при явлении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом допускается как у детей, так и взрослых [21, 23, 25].

Использование деконгестантов значительно ограничено у пациентов с хроническим риносинуситом и вазомоторным ринитом. В патогенезе данных патологий лежит сформированное стойкое нарушение вегетативной регуляции тонуса посткапиллярных венул носовых раковин, поэтому применение селективных α_2 -адреномиметиков в данной ситуации не приведет или приведет к незначительной вазоконстрикции при высоком риске развития медикаментозного ринита [10, 22].

Необходимо помнить, что глоточная миндалина практически не имеет адренорецепторов, так что применение назальных сосудосуживающих препаратов у детей с выраженной гипертрофией аденоидных вегетаций имеет незначительный клинический эффект или не имеет его вовсе. Нет данных об эффективности применения деконгестантов при воспалительных изменениях глоточной миндалины (аденоидитах) [26].

Большую проблему составляет применение назальных сосудосуживающих препаратов у пациентов при субатрофическом и атрофическом рините. Консерванты, содержащиеся в составе большинства деконгестантов,

будут усиливать уже существующую цилиарную дисфункцию, что обычно выражается в виде жалоб пациентов на жжение или сухость в полости носа после применения данных препаратов. Возможным решением данной проблемы может стать применение назальных препаратов, не содержащих антисептиков, консервантов, или использование комбинированных лекарственных средств с декспантенолом [11, 12].

Кратковременное (не более 7–10 дней) применение деконгестантов для временного облегчения носового дыхания на фоне обострения аллергического ринита или при явлении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом допускается как у детей, так и взрослых

Учитывая все вышесказанное, можно вывести формулу оптимального назального сосудосуживающего препарата – это должен быть назальный спрей с дозирующей помпой на основе растворов современных имидазолинов (предпочтительнее ксилометазолина), не содержащий антисептиков-консервантов и/или содержащий вещества, обладающие протективным действием на слизистую оболочку полости носа (например, декспантенол).



ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология*, 2007, 1: 43–49.
2. Corboz MR, Varty LM, Rizzo CA, Mutter JC, Rivelli MA, Wan Y, Umland S, Qiu H, Jakway J, McCormick KD, Berlin M, Hey JA. Pharmacological characterization of alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2003, 23(4): 208–219.
3. Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiol. Scand*, 1989, 136(suppl.581): 1–63.
4. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. *Педиатрия*, 2006, 6: 69–75.
5. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. *Российская ринология*, 2014, 1: 12–14.
6. Hofmann T, Koidl B, Wolf G. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*, 1995, 74(9): 564–567.
7. Boek WM, Graamans K, Natziyl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope*, 2002, 112(3): 570–573.
8. Deitmer T, Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestant on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology*, 1993, 31(4): 151–153.
9. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Российская ринология*, 2008, 3: 14–17.
10. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Сосудосуживающие препараты в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2012, 1: 18–24.
11. Verse T, Klöcker N, Riedel F, Pirsig W, Scheithauer MO. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *HNO*, 2004, 52(7): 611–615.
12. Jagade MV, Langade DG, Pophale RR, Prabhu A. Oxymetazoline plus dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 60(4): 393–397.
13. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Ирригационная терапия в лечении и профилактике инфекций в детской оториноларингологии. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 29: 40–45.
14. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 148–155.
15. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Canadian Family Physician*, 2009, 55(11): 1081–1083.
16. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999–2006: Results From the Stone Survey. *Pediatrics*, 2008, 122(2): e323–e329.
17. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazole intoxication in children. *Eur J Pediatr*, 1993, 152(11): 944–946.
18. Wenzel S, Sagowski C, Laux G. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68(7): 979–83.
19. Taverner D, Latte GJ. WITHDRAWN: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Apr 15, 2: CD001953.
20. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Dec 8, 12: CD007909.
21. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ, Global Allergy and Asthma European Network, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466–476.
22. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Albid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*, 2012, 50(23): 1–299.
23. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroti G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, 68(9): 1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
24. <http://нмаоры.рф/documents.html>.
25. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf.
26. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоиды у детей. Пособие для врачей. М.: Петруруш, 2012.