

ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ

МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Носовое дыхание играет важную роль в респираторной функции, которая обеспечивает поступление в организм человека необходимого количества воздуха. При возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот, и все многочисленные функции носа нарушаются. Это приводит вначале к функциональным особенностям, а затем к морфологическим и структурным изменениям. Наиболее популярными препаратами для быстрой борьбы с назальной обструкцией являются топические деконгестанты, которые обладают наиболее сильным и быстрым эффектом. Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы – симпатомиметические амины: первичные алифатические фенольные и нефенольные соединения, а также имидазолиновые производные. Из современных сосудосуживающих препаратов хорошо себя зарекомендовал Отривин® комплекс. В состав препарата входит ксилометазолин и ипратропия бромид. Применение его строго по инструкции и не более 15 дней гарантирует отсутствие развития тяжелых местных и системных осложнений.

Ключевые слова: ринит, заложенность носа, деконгестанты, Отривин® комплекс.

N.A. MIROSHNICHENKO, A.Yu. OVCHINNIKOV
A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
TOPICAL DECONGESTANTS: MYTH AND REALITY

Nasal breathing plays an important role in the respiratory function, which ensures that a person consumes appropriate levels of air. Nasal obstruction causes a person to consume air mainly through the mouth, which impairs the numerous functions of the nose. This leads first to functional abnormalities, and then to morphological and structural changes. Topical decongestants that have the strongest and fastest effect are the most popular drugs to manage rapidly nasal obstruction. The main nasal decongestants can be divided into two groups: sympathomimetic amines: primary aliphatic, phenolic and non-phenolic compounds, as well as imidazoline derivatives. Among modern vasoconstrictive drugs, Otrivin® complex showed good results. The drug contains xylometazoline and ipratropium bromide. Application of this drug strictly according to the instructions and for no more than 15 days guarantees the absence of severe local and systemic complications.

Keywords: rhinitis, nasal congestion, decongestants, Otrivin® complex.

В последние годы принципиально изменяются подходы ко многим проблемам в медицине, происходит переосмысление привычных установок и рекомендаций. Ряд патологий волнует узкий круг специалистов, а некоторые представляют широкую заинтересованность. Проблема заложенности носа лидирует. Она интересует практически всех людей, а не только оториноларингологов, так как проблема насморка касается всех.

Носовое дыхание играет важную роль в респираторной функции, которая обеспечивает поступление в организм человека необходимого количества воздуха. Через полость носа воздух не только механически проходит, он нагревается, увлажняется, происходит фильтрация и задержка части вирусов, бактерий, аллергенов и т. д. Таким образом, при нормальном носовом дыхании воздух приходит в нижние носовые пути адаптированным к чувствительным альвеолярным структурам легких.

Многофункциональность слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух обусловлена сложной структурой всех слоев слизистой оболочки и подслизистого слоя, где расположено большое количество артериовенозных анастомозов, которые и помогают согреть, кондиционировать и очищать поступающий извне воздух.

За регуляцию потока воздуха в полости носа и наполнение кавернозной ткани артериальной кровью отвечают симпатическая и парасимпатическая нервная система.

Электронно-микроскопические исследования и исследования методом микрокоррозии показали, что микроциркуляция в носовых раковинах осуществляется в субэпителиальном капиллярном ложе, состоящем из агрегированных в большей или меньшей степени сосудов, втором промежуточном ложе, состоящем из прямолинейных сосудов, и более глубоком ложе, состоящем из венозных синусоид, артериол и артериовенозных анастомозов [1].

В последние годы общепризнанными являются термины «артериолы» и «артериовенозные анастомозы», их называют резистивными сосудами, а «венулы» и «венозные синусоиды» – емкостными сосудами. Переполнение и опорожнение этих сосудов регулирует вегетативная нервная система. Симпатическая нервная система воздействует на α -1, α -2 и β -рецепторы, высвобождая норадреналин, вызывающий сужение сосудов. Парасимпатическая нервная система, высвобождая ацетилхолин, стимулирует секрецию желез и вызывает вазодилатацию.

Вегетативная нервная система отвечает за тонус сосудов и секрецию, расширение сосудов вызывает парасимпатическая система, а симпатические волокна вызывают секрецию и сужение сосудов [1, 2].

Вдыхание холодного воздуха вызывает сужение артериол, тогда как при вдыхании теплого воздуха сосуды расширяются. Для того чтобы произошли эти принципиально важные изменения, поступивший при вдохе воздух

проходит по особому пути. После того как поступивший при вдохе воздух проникнет в обонятельную ямку, носовой клапан, нижняя носовая раковина и другие структуры боковой стенки носа совершают движение, которое переносит воздух вверх и назад в средний носовой ход и затем вниз к хоанам. Ламинарный поток обеспечивает перемещение воздуха по этому пути, уменьшает сопротивление и, таким образом, потерю тепла. При выдохе воздух выходит не по какому-то определенному пути и образует завихрения в среднем носовом ходе, вызывая конденсацию влаги и, таким образом, сберегая значительное количество энергии при образовании тепла.

Наряду с вентиляцией, мукоцилиарный клиренс играет важнейшую роль в поддержании чувствительного к воздействиям гомеостаза в носовой полости. Благодаря мукоцилиарному транспорту потенциально вредные частицы, поступившие при вдохе, переходят в слизь, которой покрыты внутренние назальные стенки. Из слизи эти частицы переносятся в глотку посредством мукоцилиарного транспорта. Необходимыми условиями нормальной цилиарной активности являются хорошая вентиляция и присутствие назального секрета надлежащего количества и качества [4].

Все вышесказанное объясняет, что при возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот, и все многочисленные функции носа нарушаются. Это приводит вначале к функциональным особенностям, а затем к морфологическим и структурным изменениям.

Проблемы с носовым дыханием – это одна из основных жалоб, с которыми обращаются и взрослые, и дети к отоларингологам ежедневно. Конечно, затруднение носового дыхания не является патологией, приводящей к летальному исходу. Однако данная проблема значительно снижает качество жизни, отрицательно влияет на социальную и профессиональную деятельность. Кроме того, важно помнить, что полость носа и околоносовые пазухи функционально взаимосвязаны с евстахиевой трубой и средним ухом. Помимо того, что назальная обструкция ограничивает количество воздуха, предназначенного для легочного дыхания, и тем самым уменьшает поступление кислорода в организм в целом, она нарушает нормальную аэрацию околоносовых пазух, структур среднего уха, вызывая избыточное накопление CO_2 . Это, в свою очередь, стимулирует снижение pH в околоносовых пазухах и повышенное образование слизи, отток которой затруднен из-за реактивного отека слизистой оболочки естественных соустьев околоносовых пазух, способствуя застою секрета и тем самым создавая благоприятную почву для размножения микроорганизмов.

Поэтому длительное нефизиологическое дыхание через рот, которое не в состоянии обеспечить поступление воздуха, удовлетворяющего все физические параметры нижних дыхательных путей, может приводить к воспалительным заболеваниям дыхательного дерева как нижних отделов, так и верхних. Таким образом, все нарушения, приводящие к длительной назальной обструкции, создают условия для возникновения других патологий,

при которых поражаются близкорасположенные и удаленные органы, вызывая различные изменения гемостаза во всем организме [3].

Даже не очень продолжительные эпизоды назальной обструкции при остром инфекционном рините имеют достаточно большое эпидемиологическое значение. Банальная и непродолжительная простуда может проявляться выраженным затруднением носового дыхания, которое обусловлено отеком и застойными явлениями в слизистой оболочке нижних носовых раковин. Также при нелеченом или неадекватно леченом остром вирусном рините могут развиваться серьезные бактериальные осложнения в виде острого бактериального риносинусита, среднего отита и др. Развитие данных осложнений связано с воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа и прилежащих структур, обусловленными прямым распространением микроорганизмов и затрудненным прохождением секрета околоносовых пазух через отечные естественные соустья.

Причинами длительного затруднения носового дыхания у детей младшего возраста чаще являются затяжные инфекционные риниты, специфическая и неспецифическая вазомоторная ринопатия и гипертрофия аденоидов. В подростковом возрасте, кроме вышеперечисленных факторов, важную роль может играть врожденное или приобретенное искривление перегородки носа. У взрослых, кроме всех уже названных, причинами назальной обструкции может быть аллергический или медикаментозный ринит, метаболические и эндокринные нарушения, хронический риносинусит, как гнойный, так и полипозный, а также антрохоанальный полип, субатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки полости носа и т. д.

И все-таки лидирующими причинами назальной обструкции во всех возрастных группах является острый или вазомоторный ринит.

Если у пациента отсутствует явное искривление перегородки носа, необратимая гипертрофия нижних носовых раковин, полипы или опухоль полости носа и околоносовых пазух, а также нет анатомических состояний, требующих исключительно хирургического вмешательства, то носовое дыхание можно улучшить посредством медикаментозного лечения, направленного на устранение отека слизистой оболочки и уменьшение объема носовых раковин.

Снятие отека слизистой оболочки полости носа и естественных соустьев околоносовых пазух является основой терапии для восстановления нормальной физиологии верхних дыхательных путей.

Наиболее популярными препаратами для быстрой борьбы с назальной обструкцией являются топические деконгестанты, которые обладают наиболее сильным и быстрым эффектом. К деконгестантам относится широкий спектр веществ, которые используются в основном местно или системно в форме монотерапии, а также в комбинации с другими веществами. Наиболее важной категорией, принадлежащей к данному классу лекарственных веществ, являются симпатомиметики как с точки зрения

широкой практики использования, так и, к сожалению, с точки зрения развития побочных эффектов, которые требуют значительных мер предосторожности для правильного и безопасного применения.

Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы:

- Симпатомиметические амины: первичные алифатические (например, туаминогептаны); фенольные (например, адреналин, гидроксиамфетамин и фенилэфрин) и нефенольные соединения (например, эфедрин и фенилпропаноламин).

- Имидазолиновые производные (например, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, трамазолин, ксилометазолин и клоназолин).

Способность деконгестантов для местного применения облегчать назальную обструкцию общеизвестна и была доказана почти сто лет тому назад. Выраженное симпатомиметическое действие вызывает сужение сосудов и уменьшает отечность слизистой оболочки за счет стимуляции альфа-адренергических рецепторов. Симпатомиметические назальные деконгестанты, посредством активации α -адренергических рецепторов усиливают высвобождение норадреналина в адренергических окончаниях, вызывают быстрое облегчение при симптомах обструкции благодаря сосудосуживающему воздействию на емкостные кровеносные сосуды, которыми изобилует слизистая оболочка носа и артериолы и артериовенозные анастомозы [4]

В действительности в этих сосудах, являющихся мишенями для сосудосуживающих веществ, механизм действия которых представляет собой функциональный антагонизм, расположены α -1- и α -2-рецепторы. Симпатомиметические амины являются агонистами, селективными в отношении α -1-рецепторов, и, следовательно, их активность направлена главным образом на емкостные сосуды. Производные имидазолина являются агонистами α -2-рецепторов и в качестве таковых, а также посредством воздействия на емкостные сосуды воздействуют также на резистивные сосуды, поскольку α -2-рецепторы присутствуют в обеих сосудистых структурах. Сужение сосудов приводит к уменьшению объема слизистой оболочки носа, благодаря чему увеличивается доступный объем носовой полости для прохождения и кондиционирования воздуха. Таким образом, сосудосуживающие средства широко применяются при специфических и неспецифических ринопатиях, при которых преобладает назальная обструкция, либо при риносинуситах и тубоотитах в качестве средства для улучшения вентиляции околоносовых пазух и среднего уха через евстахиеву трубу. Кроме того, сосудосуживающие средства улучшают диффузию топических кортикостероидов, антигистаминных или муколитических средств, которые назначаются местно в форме назальных спреев.

Между симпатомиметическими аминами и производными имидазолина существуют существенные различия с фармакологической точки зрения, а именно начала действия и продолжительности действия.

Время начала действия препаратов, принадлежащих к двум классам, практически перекрывается и составляет в среднем 10–20 мин. Продолжительность действия,

наоборот, существенно различается: симпатомиметические амины обладают непродолжительным действием (от 20 мин до 1,5 ч), тогда как действие производных имидазолина существенно больше (2–12 ч) [5].

Сосудосуживающий эффект производных имидазола (тетризолина, ксилометазолина, нафазолина, оксиметазолина и трамазолина) продолжается дольше, чем эффект производных адреналина. Такое более продолжительное действие можно отнести на счет сосудосуживающей активности производных имидазола в отношении емкостных сосудов, приводящей к существенному уменьшению кровотока и замедленному выведению лекарственного вещества [6].

Сужение сосудов носа уменьшает кровоток, оказывая воздействие на α -2-адренергические рецепторы, приводящее к выраженному сужению артериол и локальной ишемии слизистой оболочки носа. Это «ишемическое состояние», обусловленное резким уменьшением кровоснабжения, следует обязательно учитывать, поскольку оно может вызывать локальные побочные эффекты, приводящие к серьезным изменениям трофики слизистой оболочки. Помимо незначительных побочных эффектов, включающих зуд, покалывание, раздражение, отек и сухость слизистой оболочки, о которых периодически сообщают пациенты, использующие препараты для местного применения, значительно большее значение имеют эффект рикошета и тахифилаксия, которые вызывают изменения мукоцилиарного клиренса и тяжелые изменения трофики слизистой оболочки полости носа.

Один из эффектов, который обычно развивается через несколько часов после введения препарата, представляет собой эффект «рикошета» или гиперемии, обусловленный стимуляцией β -рецепторов, которая продолжается дольше, чем стимуляция α -рецепторов. В частности, после сужения сосудов, вызванного местными деконгестантами, может развиваться расширение сосудов или рикошетная гиперемия. Если пациенту неизвестно об этом явлении, он будет стремиться вводить возрастающие дозы и вводить их чаще, для того чтобы устранить вторичную обструкцию, не зная, что она вызвана самим лекарственным средством. Со временем уменьшение чувствительности α -адренергических рецепторов приведет к тахифилаксии. Пациент будет стремиться восстановить сниженную эффективность лекарственного препарата, используя более высокие дозы при более коротких интервалах между дозами.

Тахифилаксия, свойственная многим другим лекарственным препаратам, приводит к уменьшению эффективности дозировки лекарственного препарата после многократного применения, вероятно, вследствие снижения ответа специфических рецепторов. Рикошетная отечность и тахифилаксия вызывают чрезмерное использование вазоконстрикторов. Длительное сохранение этого явления при наличии вредных привычек приводит к заметным и длительно сохраняющимся изменениям слизистой оболочки полости носа и впоследствии к лекарственному риниту.

Причиной лекарственного ринита, по-видимому, являются изменения вазомоторного тонуса, которые приводят


к усилению парасимпатической активности вследствие «усталости» α-адренергического сосудосуживающего механизма, из-за которой повышается проницаемость сосудов и возможно образование внутрисосудистого отека. Другая теория утверждает, что длительное сужение сосудов вызывает гипоксемию ткани, сопровождающуюся гиперемией и вторичной отеком и вазодилатацией [4, 7].

Согласно данным исследования, проведенного Graf P. (1999 г.), риск развития лекарственного ринита связан также с антибактериальными консервантами, растворенными в растворе спрея, например, бензалкония хлоридом, четвертичным аммониевым соединением, обладающим бактерицидным эффектом, обусловленным разрушением клеточной стенки микроорганизмов. Помимо хорошо известных антисептических свойств, обусловленных четвертичной аммониевой структурой, бензалкония хлорид также обладает антихолинергической активностью. Таким образом, это вещество вызывает повреждение слизистой оболочки носа за счет изменения мерцательного эпителия. Перед тем как это случится, активность мерцательного эпителия снижается; авторы продемонстрировали, что это происходит уже после 10-дневного непрерывного лечения с последующим усилением парасимпатической активности и проницаемости сосудов, приводящим к опуханию. В слизистой оболочке происходят ультраструктурные изменения, характеризующиеся уменьшением численности вибрирующих ресничек и метаплазией покровного эпителия, который становится кубическим. Недавно проведенные исследования с использованием электронно-микроскопических методов выявили изменения слизистой оболочки, характеризующиеся уменьшением численности реснитчатых клеток, изменением ультраструктуры вибрирующих ресничек, разрывом базального слоя и увеличением численности эндотелиальных клеток, приводящим к повышенному риску интерстициального отека. Эти явления ухудшают вентиляцию назальной и параназальной полостей и дополнительно вызывают изменения способности к мукоцилиарному клиренсу, что может привести к застою секрета или длительному сохранению медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа, но главным образом к неспособности выведения вирусных, бактериальных и грибковых патогенов. Лекарственный ринит связан с использованием лекарственных средств, содержащих, в частности, эфедрин, тогда как для

современных сосудосуживающих средств этот эффект менее характерен и встречается реже [8, 9].

Из современных сосудосуживающих препаратов хотелось бы отметить Отривин® комплекс. В состав препарата входит ксилометазолин и ипратропия бромид. Ксилометазолин относится к группе местных сосудосуживающих средств (деконгестантов) с альфа-адреномиметическим действием, вызывает сужение кровеносных сосудов слизистой оболочки носа, устраняя, таким образом, отек и гиперемии слизистой оболочки носоглотки. Снимает заложенность, облегчая носовое дыхание при ринитах. Ипратропия бромид обладает антихолинергическим эффектом. При интраназальном применении снижает назальную секрецию, останавливая выделения из носа за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости. В терапевтических концентрациях не раздражает слизистую оболочку, не вызывает ее гиперемии. Препарат начинает действовать через 5–10 мин и оказывает стойкий эффект на протяжении 6–8 ч. При интраназальном применении ипратропия бромид и ксилометазолина гидрохлорид мало абсорбируются и присутствуют в плазме крови в незначительных количествах [10].

Безопасность применения назальных деконгестантов зависит в первую очередь от точного диагноза, информация о котором основывается на данных анамнеза и объективного обследования. По нашему мнению, использование веществ с коротким латентным периодом и большой продолжительностью действия и достаточная, но не чрезмерная дозировка гарантируют предотвращение местных побочных эффектов. Применение современного лекарственного средства Отривин® комплекс строго по инструкции и не более 15 дней гарантирует отсутствие развития тяжелых местных и системных осложнений.

Несмотря на то что некоторые назальные деконгестанты, особенно симпатомиметики, могут вызывать потенциально тяжелые системные нежелательные явления, широкие слои населения воспринимают их как безвредные препараты, поскольку они продаются без рецепта. Врачи и фармацевты должны проводить разъяснительные беседы и противодействовать самолечению пациентов. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Passali D, Buccellam G, Vetuschi A, Bellussi L. Nasal vascularization: experiences using the microcorrosion technique in human fetuses. *Rhinology*, 1992, 30(2): 81-88. The paper is the first and, to the authors' knowledge unique article describing in details the complex nasal vascularisation.
2. Kennedy DW, Passali D, Lund V. International conference on sinus disease terminology staging therapy *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1995, 104(Suppl.): 167-183.
3. Toggias A. Mechanism of nose-lung interaction. *Allergy*, 1999, 54(Suppl.57): 94-100.
4. Taveener D. Nasal decongestants for the common cold *Cochrane Database Syst. Rev.* (2000) 2: CD001953.
5. Passali D: *Terapia sintomatica*. In: *Rinopatia Vasomotoria Spedfica*. Pacini (Ed), Pisa, Italy (1999): 169-207.
6. Bellussi L, Becchini G, Marzetti A, Passali D: Comparative study of the effect of vasoconstrictive and balsamic agents in the decongestant nasal test. *Acta Otolaryngol. Ital.*, 1998, 18(6): 379-386.
7. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P: Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoefedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology* (2005) 43(3): 205-209. In this article the efficacy of decongestant
8. Graf P, Enderdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch. Otolaryngol. HNS*, 1999, 125: 1128-1132.
9. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4 week use of oxymetazoline. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 1994, 56: 131-134.
10. Инструкция по применению препарата Отривин® комплекс. / Patient Information Leaflet for Otivin® complex.