



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»,
кафедра детских
болезней

Возможности повышения эффективности и безопасности применения назальных деконгестантов у детей

И.А. Дронов, А.Б. Малахов

Адрес для переписки: Иван Анатольевич Дронов, dronow@mma.ru

На сегодняшний день в научной литературе представлено множество клинических исследований, доказывающих терапевтический эффект топического деконгестанта ксилометазолина. Исследований с участием детей немного, но результаты демонстрируют высокую эффективность препарата. Особый интерес вызывает препарат на основе ксилометазолина Тизин Ксило Био, который не только лишен консервантов, но и содержит в качестве вспомогательного компонента гиалуроновую кислоту, оказывающую благоприятное воздействие на слизистую оболочку полости носа.

Ключевые слова: ринит, назальные деконгестанты, ксилометазолин, гиалуроновая кислота

Введение

Назальные деконгестанты – группа лекарственных средств, используемых для купирования ринореи, заложенности носа и улучшения носового дыхания при рините, а также в ряде других клинических ситуаций. Механизм действия назальных деконгестантов связан со стимуляцией альфа-адренорецепторов, что способствует сужению сосудов слизистой оболочки носа, устранению отека и гиперемии. Поскольку отек и гиперемия – универсальные симптомы воспаления, данные препараты эффективны при рините различной этиологии – вирусном, бактериальном, аллергическом. Быстрое и эффективное устранение симптомов ри-

нита обуславливает популярность назальных деконгестантов [1–4]. Они классифицируются по следующим критериям [2, 3]:

- способ применения – системные и местные (топические) препараты;
- химическая структура – производные имидазолина, бензолметанола;
- аффинность к адренорецепторам – альфа-1-адреномиметики, альфа-2-адреномиметики, альфа/бета-адреномиметики;
- длительность действия – ультракороткого действия (до 2 часов), короткого (4–6 часов), средней продолжительности (6–8 часов) и длительного действия (более 8 часов).

В настоящее время в педиатрической практике используются, как правило, топические препараты из группы назальных деконгестантов [3]. Преимуществами местного применения препаратов являются [4]:

- непосредственное воздействие активного вещества на слизистую оболочку носа;
- возможность создавать высокую локальную концентрацию при использовании в низкой дозе;
- минимальное системное действие;
- простота введения.

Накопленная доказательная база клинических исследований позволяет рекомендовать назальные деконгестанты в составе комплексной терапии риносинусита у взрослых. Однако данных для окончательной оценки эффективности и безопасности препаратов этой группы в педиатрической практике пока недостаточно [1]. Безусловно, одна из причин, ограничивающих использование назальных деконгестантов у детей, – наличие нежелательных эффектов.

Вопросы безопасности назальных деконгестантов

Несмотря на очевидные преимущества топического применения лекарственных средств, использование назальных деконгестантов сопряжено с риском развития нежелательных эффектов.



Непосредственно после применения препарата может появиться ощущение жжения. После прекращения действия препарата нередко возникает синдром рикошета, который проявляется в увеличении отечности слизистой оболочки носа. При длительном использовании назальных деконгестантов (более 7 дней) часто наблюдается нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа, приводящее к развитию гиперреактивности слизистой оболочки и формированию медикаментозного ринита. Возможны нарушение микроциркуляции, угнетение секреторной функции желез полости носа и, как следствие, формирование атрофического ринита. В случае превышения рекомендуемой дозы топических деконгестантов (а иногда и при использовании обычных доз) могут развиваться симптомы системного адренергического действия – тахикардия, аритмия, повышение артериального давления, возбудимость, головная боль, бессонница и др. [2–4].

Особого внимания заслуживают прогнозируемые нежелательные реакции назальных деконгестантов, которые развиваются в большинстве случаев их использования, – снижение влажности слизистой оболочки полости носа и замедление биения ресничек мерцательного эпителия (цилиотоксичность) [2, 4].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что все топические деконгестанты оказывают негативное влияние на назальный мукоцилиарный транспорт. Однако степень выраженности и длительность цилиотоксического эффекта существенно различаются в зависимости от активного вещества [5–7]. В дальнейших исследованиях было установлено, что развитие нарушений назального мукоцилиарного транспорта связано не только с действием адреномиметиков, но и с токсическим эффектом вспомогательных веществ лекарственного средства [2, 8]. В частности, показано, что присутствие бензалкония хлорида, который используется в качестве

консерванта в составе многих препаратов, существенно повышает цилитоксический эффект назальных деконгестантов [9–11]. Установлено, что с действием вспомогательных веществ могут быть связаны и другие нежелательные реакции, возникающие при использовании назальных деконгестантов [2]. Например, ощущение жжения также может быть связано с введением в полость носа бензалкония хлорида [11–12]. В последние годы на фармацевтическом рынке появились лекарственные формы назальных деконгестантов без консервантов. Большой интерес вызывает препарат на основе адреномиметика ксилометазолина – Тизин Ксило Био, который не только лишен консервантов, но и содержит в качестве дополнительного компонента гиалуроновую кислоту (в виде натриевой соли), благоприятно влияющую на слизистую оболочку носа.

Ксилометазолин: вопросы эффективности и безопасности

Ксилометазолин – один из представителей группы топических назальных деконгестантов. Препарат является производным имидазолина и воздействует преимущественно на альфа-2-адренорецепторы [2–3]. Длительность его действия – до 10 часов [13].

Ксилометазолин используется в клинической практике около 50 лет. За эти годы были проведены десятки экспериментальных и клинических исследований препарата. В большинстве исследований оценивалась его эффективность при риносинуситах. Выраженный деконгестивный эффект ксилометазолина по сравнению с физиологическим раствором, который использовался в качестве плацебо, был установлен в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием взрослых пациентов с острой респираторной инфекцией. При этом частота нежелательных явлений в контрольной группе была даже несколько выше, чем в группе терапии [13]. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, включавшем взрослых и под-

ростков, было показано, что ксилометазолин благоприятно влияет на функцию евстахиевой трубы, если эта функция нарушена [14].

В ряде исследований ксилометазолин сравнивали с другими назальными деконгестантами. Установлено, что препарат превосходит по эффекту системный назальный деконгестант – псевдоэфедрин (выраженность эффекта оценивалась по данным риноманометрии и магнитно-резонансной томографии) [15]. Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, в котором участвовали взрослые пациенты, эффективность и безопасность ксилометазолина аналогичны таковым другого препарата этой группы – индоназолина [16]. В доказательном исследовании с участием здоровых взрослых людей, включавшем анализ более 6 тысяч результатов риноманометрии и акустической ринометрии, установлено, что ксилометазолин и оксиметазолин оказывают быстрое сильное действие, аналогичное по выраженности деконгестивного эффекта [17].

Ксилометазолин активно используют не только при заболеваниях носа, но и при трансназальных инвазивных манипуляциях. Большой интерес представляет доказательное исследование, включавшее более 100 детей, которым проводили операционные вмешательства под ингаляционным наркозом. Было показано, что добавление ксилометазолина к местному анестетику при обработке полости носа перед назотрахеальной интубацией достоверно снижает риск носового кровотечения [18]. Ранее аналогичные результаты были получены у взрослых пациентов [19]. Показано, что использование ксилометазолина существенно облегчает проведение трансназальных эндоскопических исследований у взрослых и подростков [20]. Результаты другого аналогичного исследования продемонстрировали, что препарат не уступает по эффективности комбинации фенилэфрина и лидокаина [21].

Таким образом, в научной литературе представлено большое число

клинических исследований, доказывающих терапевтический эффект ксилометазолина. При этом исследований, в которых участвовали дети, не так много, но все они подтверждают высокую эффективность препарата.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что производные имидазолина, в частности ксилометазолин, способны подавлять синтез медиатора воспаления – оксида азота [22–23]. Кроме того, оксиметазолин и ксилометазолин обладают антиоксидантным свойством [24]. Вполне вероятно, что противовоспалительный эффект ксилометазолина обусловлен не только сосудосуживающим, но и другими механизмами.

Много исследований посвящено безопасности ксилометазолина. Так, исследование, включавшее здоровых добровольцев, показало, что шестинедельное использование ксилометазолина не привело к выраженным функциональным и структурным нарушениям слизистой оболочки носа [25]. В ходе экспериментального исследования ксилометазолин не оказал выраженного влияния на влажность слизистой оболочки носа [26]. В доказательном исследовании с участием пациентов с инфекционным и аллергическим ринитом было показано, что ксилометазолин оказывает более слабое негативное влияние на мерцательный эпителий по сравнению с другими исследовавшимися топическими препаратами [27].

В целом имеющиеся в научной литературе данные характеризуют

ксилометазолин как лекарственное вещество с высоким профилем безопасности.

На российском фармацевтическом рынке представлено свыше 30 лекарственных препаратов, содержащих ксилометазолин, что существенно больше, чем других топических назальных деконгестантов. Несмотря на содержание одного активного вещества в стандартных концентрациях (0,05 и 0,1% для пациентов разного возраста), препараты отличаются содержанием вспомогательных веществ.

Роль гиалуроновой кислоты

В состав препарата Тизин Ксило Био входит гиалуроновая кислота. Данное полисахаридное вещество из группы гликозаминогликанов – важнейший компонент внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции сосудистого тонуса и секреции желез, а также в модуляции воспалительного процесса в дыхательных путях. Гиалуроновая кислота обладает выраженными протективными и репаративными свойствами в отношении слизистых оболочек прежде всего благодаря осмотической активности, определяющей физиологическую гидратацию тканей [28–29].

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании, включавшем детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, было показано, что длительный курс топического применения гиалуроновой кислоты ведет к достоверному улучшению назального мукоцилиарного

транспорта и значительно улучшает исходы заболеваний [29].

Таким образом, эффекты гиалуроновой кислоты могут способствовать уменьшению выраженности нежелательных реакций, которые развиваются при использовании назальных деконгестантов, – нарушение мукоцилиарного транспорта, снижение влажности слизистой оболочки, нарушение микроциркуляции и угнетение секреторной функции желез полости носа.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем взрослых пациентов, было показано, что препарат ксилометазолина, который лишен консервантов и содержит дополнительно гиалуроновую кислоту, оказывает существенно больший клинический эффект, чем препарат ксилометазолина, содержащий в качестве консерванта бензалкония хлорид [30].

Заключение

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что препарат Тизин Ксило Био обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Данное лекарственное средство выпускается в форме назального дозированного спрея с концентрацией ксилометазолина 0,05% – для детей в возрасте от 2 до 6 лет и 0,1% – для детей в возрасте старше 6 лет и взрослых. Показанием к применению препарата Тизин Ксило Био является ринит (включая аллергический), в том числе сопровождающийся синуситом и средним отитом. ☺

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. Vol. 23. № 3. P. 1–298.
2. Карнова Е.П., Тулунов Д.А. К вопросу о безопасности и эффективности назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике // *Вопросы практической педиатрии: научно-практический журнал для неонатологов и педиатров.* 2010. Т. 5. № 5. С. 65–69.
3. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность // *Педиатрия.* 2006. № 6. С. 69–75.
4. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов // *Российская оториноларингология.* 2005. № 6. С. 71–74.
5. Armengot M., Basterra J., Garcia-Bartual E. The influence of anesthetics and vasoconstrictors on nasal mucociliary transport // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 1989. Vol. 43. № 2. P. 149–156.
6. Hofmann T., Wolf G., Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa // *Laryngorhinootologie.* 1995. Vol. 74. № 9. P. 564–567.
7. Васина Л.А. Влияние местных сосудосуживающих препаратов на мукоцилиарный транспорт полости носа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.

8. Verse T., Sikora C., Rudolph P., Klocker N. The tolerability of nasal drugs with special regard to preservatives and physico-chemical parameters // Laryngorhinootologie. 2003. Vol. 82. № 11. P. 782–789.
9. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro // Rhinology. 1993. Vol. 31. № 4. P. 151–153.
10. Mickenhagen A., Siefer O., Neugebauer P., Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells // Laryngorhinootologie. 2008. Vol. 87. № 1. P. 30–38.
11. Riechelmann H., Deuschle T., Stuhlmiller A. et al. Nasal toxicity of benzalkonium chloride // Am. J. Rhinol. 2004. Vol. 18. № 5. P. 291–299.
12. Dorn M., Hofmann W., Knick E. Tolerance and effectiveness of oxymetazoline and xylometazoline in treatment of acute rhinitis // HNO. 2003. Vol. 51. № 10. P. 794–799.
13. Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold // Am. J. Rhinol. 2008. Vol. 22. № 5. P. 491–496.
14. Jensen J.H., Leth N., Bonding P. et al. Topical application of decongestant in dysfunction of the Eustachian tube: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. 1990. Vol. 15. № 3. P. 197–201.
15. Caenen M., Hamels K., Deron P., Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI // Rhinology. 2005. Vol. 43. № 3. P. 205–209.
16. Döderlein K. Clinical trial of nose drops which counteract swelling in rhinitis. Comparative double blind trial // Fortschr. Med. 1980. Vol. 98. № 33. P. 1265–1267.
17. Eskiizmir G., Hırçın Z., Ozyurt B., Unlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 67. № 1. P. 19–23.
18. El-Seify Z.A., Khattab A.M., Shaaban A.A. et al. Xylometazoline pretreatment reduces nasotracheal intubation-related epistaxis in paediatric dental surgery // Br. J. Anaesth. 2010. Vol. 105. № 4. P. 501–505.
19. O'Hanlon J., Harper K.W. Epistaxis and nasotracheal intubation – prevention with vasoconstrictor spray // Ir. J. Med. Sci. 1994. Vol. 163. № 2. P. 58–60.
20. Cheung J., Goodman K., Bailey R. et al. A randomized trial of topical anesthesia comparing lidocaine versus lidocaine plus xylometazoline for unsedated transnasal upper gastrointestinal endoscopy // Can. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 24. № 5. P. 317–321.
21. McCluney N.A., Eng C.Y., Lee M.S., McClymont L.G. A comparison of xylometazoline (Otrivine) and phenylephrine/lignocaine mixture (Cophenylcaine) for the purposes of rigid nasendoscopy: a prospective, double-blind, randomised trial // J. Laryngol. Otol. 2009. Vol. 123. № 6. P. 626–630.
22. Westerveld G.J., Voss H.P., van der Hee R.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. № 3. P. 437–444.
23. Serrano C., Valero A., Bartra J. et al. Effects on nasal nitric oxide production of 2 mechanisms of vasoconstriction // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2007. Vol. 17. № 5. P. 337–340.
24. Westerveld G.J., Scheeren R.A., Dekker I. et al. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 291. № 1. P. 27–31.
25. Petruson B., Hansson H.A. Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks' use of nose-drops // Acta Otolaryngol. 1982. Vol. 94. № 5–6. P. 563–569.
26. Keck T., Leiacker R., Schick M. et al. Temperature and humidity profile of the paranasal sinuses before and after mucosal decongestion by xylometazolin // Laryngorhinootologie. 2000. Vol. 79. № 12. P. 749–752.
27. Pradalier A. Pharmacological and clinical evaluation of nasal obstruction: application to xylometazoline // Therapie. 2006. Vol. 61. № 1. P. 3–11.
28. Laurent T.C. Biochemistry of hyaluronan // Acta Otolaryngol. 1987. Vol. 442. P. 7–24.
29. Macchi A., Castelnovo P., Terranova P., Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2013. Vol. 26. № 1. P. 127–135.
30. Castellano F., Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study // Drugs Exp. Clin. Res. 2002. Vol. 28. № 1. P. 27–35.

Opportunities of improving the efficacy and safety of use of nasal decongestants in children

I.A. Dronov, A.B. Malakhov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pediatric Department

Contact person: Ivan Anatolyevich Dronov, dronow@mma.ru

Therapeutic effects of topical decongestant xylometazoline have been established in the number of studies. There are only few studies of xylometazoline in children, however, they have invariably demonstrated high efficacy of the drug. Tizine Xylo Bio is a preservative-free xylometazoline preparation containing hyaluronic acid which produce favorable effects on nasal mucosa.

Key words: rhinitis, nasal decongestants, xylometazoline, hyaluronic acid