

Плюсы и минусы назальных деконгестантов

С.А.Карпищенко, О.М.Колесникова[✉]

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Системные и топические назальные деконгестанты широко используются в оториноларингологии для лечения острого риносинусита и в качестве вспомогательных средств при лечении определенных форм хронического риносинусита. Назальные деконгестанты способствуют быстрому улучшению носового дыхания, в продаже легко доступны, что может привести к их неадекватному использованию и развитию побочных эффектов. В статье представлены обзор литературы по назальным деконгестантам, их механизмам действия, побочным эффектам от данной терапии. Даны рекомендации по снижению рисков развития негативного влияния при системной и местной терапии сосудосуживающими средствами.

Ключевые слова: назальные деконгестанты, декспантенол, медикаментозный ринит, побочные эффекты.

[✉]olga_lozo@mail.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Плюсы и минусы назальных деконгестантов. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 3: 31–36.

Pros and cons of nasal decongestants

S.A.Karpishchenko, O.M.Kolesnikova[✉]

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Systemic and topical nasal decongestants are widely used in otorhinolaryngology for the treatment of acute rhinosinusitis and as aids in the treatment of certain forms of chronic rhinosinusitis. Nasal decongestants contribute to rapid improvement in nasal breathing, and commercially are readily available, – this availability can lead to an inappropriate use and development of side effects. The article presents an overview of the literature on nasal decongestants, their mechanisms of action, side effects of this therapy. The recommendations on the development of risk reduction in the negative impact of systemic and local therapy vasoconstrictor.

Key words: nasal decongestants, dexpanthenol, drug-induced rhinitis, side effects.

[✉]olga_lozo@mail.ru

For citation: Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Pros and cons of nasal decongestants. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 3: 31–36.

Назальные деконгестанты являются сосудосуживающими препаратами, обеспечивающими улучшение носового дыхания. Несомненными плюсами назальных деконгестантов является их эффективность в отношении сильной заложенности носа. Они используются при простуде, синуситах, острых или хронических ринитах, аллергии верхних дыхательных путей, искривлении перегородки носа, полипах полости носа [1]. Вне зависимости от происхождения заложенности носа данное состояние сильно ухудшает качество жизни, оказывая влияние на повседневную жизнь, сон, работу или учебу и общественную жизнь.

Назальные деконгестанты представляют собой группу препаратов, которую нередко используют для самолечения, и являются одними из самых часто продаваемых лекарств в России. Это происходит потому, что назальные деконгестанты демонстрируют высокую эффективность, удобны для использования и их можно купить без рецепта. Самолечение и отсутствие информации о назальных деконгестантах могут приводить к негативным последствиям данной терапии, несмотря на неоспоримую ее эффективность при определенной патологии.

Было доказано, что назначение деконгестантов при остром насморке сокращает продолжительность клинических проявлений с 6 до 4 дней [2]. Топические назальные деконгестанты оториноларингологами регулярно используются для диагностических целей: смазывание слизистой оболочки (СО) полости носа деконгестантами позволяет сократить набухшую СО и рассмотреть глубокие отделы полости носа. Добавление назальных деконгестантов в растворы, которые применяются для местной анестезии при хирургических вмешательствах в ринологии, необходимо, учитывая сосудистые анатомические особенности полости носа.

Для того чтобы отрицательные последствия применения назальных деконгестантов были минимизированы, необходимо представлять механизмы действия данной группы препаратов и тогда терапия назальными деконгестантами будет приносить только «плюсы».

Назальные деконгестанты можно классифицировать по химической структуре, влиянию на адrenoцепторы, типу действия, длительности действия.

Выделяют два класса назальных деконгестантов по химической структуре:

I класс – производные бензолметанола (псевдоэфедрин, фенилэфрин, эфедрин и фенилпропаноламин);

II класс – имидазолины (например, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин).

Практически все назальные деконгестанты являются адреномиметиками и различаются чувствительностью к определенным видам адrenoцепторов, производят вазоконстрикцию путем стимуляции через эндогенное высвобождение норадреналина, который действует на α -рецепторы.

В СО полости носа распространены α_1 - и α_2 -адrenoцепторы. Стимуляция α_1 -адrenoцепторов приводит к сужению венозных и в меньшей степени – артериальных сосудов, поэтому для α_1 -адrenomиметиков характерен умеренный сосудосуживающий эффект, что позволяет препараты этой группы использовать для перорального применения. Главным представителем α_1 -адrenomиметиков является фенилэфрин (см. таблицу). Действие на α_2 -адrenoцепторы, раздражение которых приводит к сужению в основном артериальных сосудов, обеспечивает более выраженный и длительный вазоконстрикторный эффект, в том числе и вследствие длительного сохранения препаратов в полости носа в результате вызванного ими уменьшения кровотока в СО. Оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин являются α_2 -адrenomиметиками [3].

По типу действия назальные деконгестанты можно разделить на:

- системные назальные деконгестанты (например, псевдоэфедрин, эфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин). Данные лекарственные средства входят в состав противопростудных препаратов и принимаются перорально;
- топические назальные деконгестанты (например, ксилометазолин, фенилэфрин, оксиметазолин, нафазолин).

Системные назальные деконгестанты оказывают мощное прямое действие, являясь α -адrenoергическим стимулятором со слабой β -адrenoергической активностью, вызывают вазоконстрикцию артериол СО носа и конъюнктивы и приводят к системному артериальному сужению сосудов. В 1976 г. Управление по

Влияние деконгестантов на адренергические рецепторы (по L.Malm и соавт., 1993) [3]	
Тип адренорецепторов	Препарат
α_1 -адренорецептор	фенилэфрин
α_2 -адренорецептор	оксиметазолин ксилометазолин нафазолин
α_1 - и α_2 -адренорецептор	эфедрин псевдоэфедрин фенилпропаноламин

контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) вынесло решение о безопасности фенилпропаноламина, фенилэфрина и псевдоэфедрина при приеме внутрь для лечения заложенности носа при простуде, аллергии и синусите [4]. В 2000 г. фенилпропаноламин был запрещен во многих странах, в том числе в России, так как выявлен высокий риск развития геморрагических инсультов после его использования [5]. В последнее время в ряде государств имеются ограничения на доступность препаратов, содержащих псевдоэфедрин, так как он используется для изготовления метамфетамина. В России препараты, содержащие псевдоэфедрин, продаются строго по предъявлению рецепта, так как относятся к группе лекарственных препаратов, которые в своем составе содержат «наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры...» Препаратов, содержащих эфедрин, которые бы использовались для лечения заложенности носа, в России не зарегистрировано, при этом эфедрин встречается в препаратах для лечения кашля и требует строгого учета. Фенилэфринсодержащие препараты для перорального применения рассмотрены FDA в дозе 10 мг и разрешены для лечения простуды и заложенности носа, могут продаваться без рецепта, так как не могут быть преобразованы в метамфетамин. На территории Российской Федерации фенилэфрин встречается в более 100 комплексных препаратах, которые используются перорально для лечения острых респираторных заболеваний и простуды, и в 20 препаратах для интраназального применения. В настоящее время FDA представляет псевдоэфедрин и фенилэфрин для системного применения как эффективные и безопасные препараты для лечения заложенности носа.

Фенилэфрин в качестве сосудосуживающего препарата для улучшения носового дыхания используется более 50 лет. В ряде исследований не было выявлено различий в эффективности 10 мг фенилэфрина и плацебо [6, 7], что, возможно, связано с низкой биодоступностью фенилэфрина. Известно, что при пероральном приеме только 38% от полученной дозы достигает системного кровотока [8]. L.Hendeles и соавт., сделав обзор по эффективности фенилэфрина при системном применении, нашли больше исследований, которые не демонстрируют различия между приемом 10 мг фенилэфрина и плацебо [9]. Вполне возможно, что плохая биодоступность может быть преодолена путем увеличения дозы фенилэфрина, но адекватно проведенных крупных исследований по действию дозы и оценки эффективности и безопасности препарата нет.

V.Coheп наблюдал за 16 пациентами в каждой группе, которая получала различные дозы фенилэфрина (10, 15, 25 мг) и плацебо. В трех группах, которые получали фенилэфрин, отмечено улучшение носового дыхания, однако различий от принимаемой дозы не наблюдалось [10]. C.Gelotte и соавт., сравнивая эффективность различных доз фенилэфрина (10, 20, 30 мг) у 28 пациентов, обнаружили хороший клинический эффект во всех группах. Однако максимальное улучшение носового дыхания и общая системная реакция трех доз фенилэфрина увеличивались несоразмерно с увеличением дозы. При наблюдении за 28 пациентами не было выявлено серьезных побочных эффектов, но в одном случае отмечена легкая сонливость [11].

Псевдоэфедрин является одним из самых старых соединений, применяемых для лечения заложенности носа. Псевдоэфедрин – алкалоид, выделяемый из побегов эфедры хвощевой, в которых содержится совместно с эфедрином. При приеме псевдоэфедрина в кровоток попадает 90% препарата [12]. Несколько исследований в разных фармацевтических лабораториях продемонстрировали эффективность псевдоэфедрина для перорального приема в отношении заложенности носа во время насморка [13, 14]. В 2004 г. I.Loose и соавт. обнаружили уменьшение заложенности носа после перорального приема псевдоэфедрина (30 или 60 мг), связанного либо с ацетилсалициловой кислотой, либо с парацетамолом у 643 больных, без побочных эффектов [13]. R.Eccles и соавт. оценили положительное влияние 60 мг псевдоэфедрина на уменьшение заложенности носа у 238 больных с простудой, у данной группы больных не наблюдалось побочных эффектов [14].

Несмотря на хорошую клиническую эффективность псевдоэфедрина в отношении заложенности носа, данная группа препаратов ограничена в продаже. Псевдоэфедрин принадлежит к семейству амфетамина. Его психотропный эффект известен еще со времен Второй мировой войны, препарат применялся для стимуляции повышенной агрессивности и более высокого порога усталости. Псевдоэфедрин представляет собой амина, отнесенные к категории наркотических средств, оказывает психотропное действие и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. В проведенном обзоре O.Lassougue и соавт. выяснили, что вазоконстрикторный эффект псевдоэфедрина оказывает при введении перорально или непосредственно на СО носа, значительно повышает артериальное давление, вызывая эпизоды гипертонии, инфаркт миокарда, инсульт и различные неврологические симптомы. Сердечно-сосудистые побочные эффекты могут возникнуть как при пероральном, так и при назальном введении; после однократной дозы или при длительном (5 дней) лечении, без дозозависимого эффекта, независимо от сосудистого статуса и возраста пациента [15]. Авторами проанализированы статьи, опубликованные с 2000 по 2015 г., в которых сообщались неблагоприятные эпизоды после приема псевдоэфедрина. Головная боль описывалась после приема псевдоэфедрина в 9 случаях, эпизоды гипертонии – 22 случаях, стенокардия – 1, инфаркт – 2, инсульт – 4, судороги и тремор – 16, психоз – 2, острая задержка мочи – 1, аритмия – 1, смерть детей – 20 случаев.

По данным B.Sutrisna и соавт., отравления деконгестантами составляют 23% от всех медикаментозных интоксикаций, наиболее часто наблюдаются в возрасте от 19 мес до 5 лет [16]. Одной из причин отравлений детей можно считать незрелость механизма возврата адреномиметиков в пресинаптическое окончание и недостаточную активность инактивирующих ферментов. Это приводит к увеличению концентрации деконгестантов в крови и появлению симптомов отравления. Полное созревание механизмов синтеза, захвата, депонирования и инактивации катехоламинов происходит только к 6–8-му году жизни [16], поэтому у старших детей и взрослых почти не бывает передозировки деконгестантами.

Псевдоэфедрин, несмотря на высокую эффективность в отношении заложенности носа, оказывает серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и неврологические эффекты. С учетом этих рисков распределение препаратов, содержащих псевдоэфедрин, должно строго регулироваться.

В России, согласно инструкциям к препаратам, лекарства, содержащие псевдоэфедрин, противопоказаны лицам до 12 лет. FDA фенилэфрин для системного действия рекомендован в дозе 10 мг для лечения заложенности носа. В России зарегистрированы препараты для лечения острых респираторных заболеваний и простуды, содержащие различные дозы фенилэфрина (10, 12,2 и 25 мг), все эти препараты незави-

симо от дозы фенилэфрина противопоказаны детям до 12 лет.

В большинстве случаев для улучшения носового дыхания используются **топические назальные деконгестанты** из-за быстро наступающего эффекта и низкого риска развития системных побочных реакций.

Топические назальные деконгестанты можно разделить по продолжительности действия:

- короткого (4–6 ч), например фенилэфрин и нафазолин;
- средней продолжительности (8–10 ч), например ксилометазолин;
- длительного (10–12 ч), например оксиметазолин.

При сравнении влияния псевдоэфедрина и ксилометазолина на отек СО полости носа методом риноманометрии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечено уменьшение сопротивления полости носа на 37,3% у больных и здоровых испытуемых под влиянием ксилометазолина. В группе больных, получавших псевдоэфедрин, не наблюдалось четкого и длительного уменьшения сопротивления полости носа при риноманометрии. МРТ показывало превосходство ксилометазолина над псевдоэфедрином в отношении отека СО полости носа, но не было отмечено никакого влияния на СО околоносовых пазух ни ксилометазолина, ни псевдоэфедрина [17]. В то же время, несмотря на эффективность интраназального применения препаратов имидазолинового ряда, нерациональное их использование не по показаниям и более 10 дней может привести к повреждению СО полости носа. Электронно-микроскопическое исследование СО полости носа пациентов, которые злоупотребляли местными сосудосуживающими средствами имидазолинового ряда, показало выраженные гиперпластические и метапластические изменения СО, с потерей реснитчатых клеток, разрывом базальной пластинки СО [18].

При длительном применении топических назальных деконгестантов возможно развитие местных побочных эффектов:

- Синдром «рикошета».
- Развитие медикаментозного ринита.
- Сухость, жжение и чувство раздражения в полости носа.
- Развитие атрофического ринита.

Патогенез развития побочных эффектов неясен, предположено несколько теорий, почему возникают данные состояния:

1. Назальные деконгестанты помимо стимуляции α -адренорецепторов стимулируют и β -адренорецепторы, которые отвечают за вазодилатацию. Но вазодилатационный эффект маскируется первоначально более сильной стимуляцией α -адренорецепторов и β -рецепторы стимулируются более длительное время, чем α -рецепторы, что и объясняет период вазодилатации при уже прекратившемся эффекте вазоконстрикции, и пациент жалуется на симптомы заложенности носа [19].
2. Длительное применение производных имидазола, как полагают, может сократить производство пресинаптического эндогенного норадреналина из-за отрицательного механизма обратной связи, что в свою очередь приводит к снижению симпатического тонуса и увеличению парасимпатической активности, вызывая увеличение выделений из носа и вазодилатацию [20].
3. Длительное применение топических назальных деконгестантов приводит к снижению чувствительности α -рецепторов, в результате чего развивается тахифилаксия, т.е. большая доза требуется в более короткие временные интервалы, чтобы получить тот же эффект [19, 21].

Таким образом, развивается порочный круг: пациенты используют избыточные дозы топических назальных деконгестантов, закрепляющие их побочные действия.

Развитие медикаментозного ринита после применения назальных деконгестантов связывают не только с непосредственным механизмом действия сосудосуживающего препарата, но и с добавлением консерванта

бензалкония хлорида, который широко используется в качестве вспомогательного вещества в назальных спреях. Ряд исследований отмечает более выраженный отек СО полости носа после использования топических назальных деконгестантов с использованием бензалкония хлорида по сравнению с теми же деконгестантами без консерванта [21–23].

Единственным препаратом для местного действия, не относящимся к группе имидазолинов, является фенилэфрин, который обладает мягким вазоконстрикторным эффектом. Фенилэфрин приводит к не столь выраженному улучшению носового дыхания по сравнению с другими топическими деконгестантами, но при этом не вызывает значительного снижения кровотока в СО носовой полости.

Применение производных имидазолинового ряда для улучшения носового дыхания, как правило, ассоциируются с возникновением местных побочных эффектов со стороны полости носа. Установлено, что среди всех назальных деконгестантов группы имидазолинов нафазолин оказывает наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия СО полости носа. Непродолжительный сосудосуживающий эффект нафазолина требует более частого его использования, до 4 раз в сутки. В ряде стран производные нафазолина не рекомендованы для использования в педиатрической практике. В России применение нафазолина в концентрации 0,05% разрешено у детей старше 1 года, хотя на практике данная концентрация препарата для ребенка очень высока и может способствовать развитию системных побочных эффектов. В литературе описано много негативных реакций от интраназального использования нафазолина у детей, повлекшие за собой развитие глубокого угнетения центральной нервной системы со ступором, гипотермией, гиповентиляцией и брадикардией [24–26]. FDA рекомендует назначать интраназально концентрацию 0,05% нафазолина только взрослым и детям старше 12 лет; препараты нафазолина в концентрации 0,025% – детям в возрасте от 6 до 12 лет. Официальные растворы нафазолина в России соответствуют 0,05 и 0,1% концентрации. Таким образом, использование нафазолина и его производных у детей раннего возраста и дошкольников нецелесообразно.

Известно, что частота применения назальных деконгестантов прямо пропорциональна усилению цитотоксического и цилиотоксического эффекта на СО полости носа. Поэтому топические сосудосуживающие средства с длительностью действия более 8 ч (ксилометазолин и оксиметазолин) предпочтительнее для лечения заложенности носа. При сравнении улучшения носового дыхания при применении оксиметазолина и ксилометазолина с помощью риноманометрии, не было выявлено статистически значимых различий [27].

Цитотоксическое и цилиотоксическое влияние топических назальных деконгестантов на СО полости носа широко изучено на животных, что не позволяет полностью экстраполировать полученные результаты на клиническую практику. Так в ряде исследований при применении топических назальных деконгестантов отмечены сокращение числа реснитчатых клеток, эпителиальная гипертрофия с развитием фиброза, метаплазия эпителия с сосудистым склерозом, утолщение базальной мембраны СО, повышение активности холинэстеразы, в некоторых случаях развивался острый гнойный риносинусит как следствие повреждения мерцательного эпителия и ухудшение мукоцилиарного транспорта [28–30]. Несмотря на существование большого количества работ о негативном влиянии длительного использования топических назальных деконгестантов на структуру СО полости носа у человека [18, 31–33], встречаются исследования, в которых не выявлены изменения СО полости носа при длительном воздействии топических назальных деконгестантов имидазолинового ряда [21, 34, 35]. Таким образом, результаты, полученные при изучении влия-

ния назальных деконгестантов на СО у человека, менее убедительны.

Тем не менее вопрос о снижении негативного воздействия топических назальных деконгестантов на СО полости носа актуален. Лечение поврежденной СО полости носа препаратами декспантенола хорошо себя зарекомендовало, в том числе и при атрофическом рините [36, 37] и после хирургических операций в полости носа, приводя к быстрой регенерации СО полости носа [38, 39].

Декспантенол – витамин группы В, производное пантотеновой кислоты. Декспантенол превращается в организме в пантотеновую кислоту, являющуюся составной частью коэнзима А, и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов, стимулирует восстановление кожи и СО, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Оказывает регенерирующее, метаболическое и слабое противовоспалительное действие.

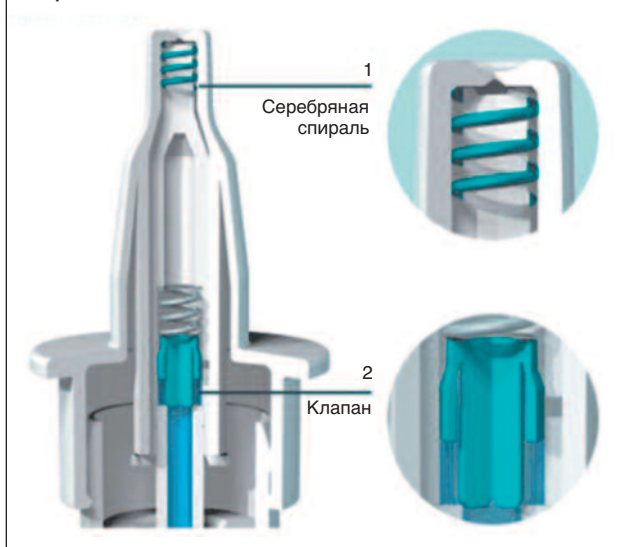
В 2004 г. была проведена экспериментальная работа – сравнительное плацебо-контролируемое исследование оценки влияния ксилометазолина и ксилометазолина в комбинациях с декспантенолом и/или бензалкония хлоридом на культуру клеток человеческого амниона *in vitro* и частоту биения ресничек в биоптатах СО пациентов. Обнаружено, что под действием ксилометазолина 0,1% происходило угнетение клеточного роста до 65% от исходных 100% в контрольной группе, а при сочетании ксилометазолина с консервантом бензалкония хлоридом до 30%, что подтверждает выраженное цитотоксическое действие бензалкония хлорида. При добавлении в указанные комбинации декспантенола достоверно ускорялся клеточный рост с 65 до 84% и с 30 до 38%. В этом же исследовании отмечено, что под действием ксилометазолина 0,1% происходило замедление биения ресничек СО полости носа до 90,36% от исходных 100% в контрольной группе, а при сочетании ксилометазолина с бензалконием хлоридом до 68,58%. При добавлении декспантенола происходило нивелирование цилиотоксического действия ксилометазолина и ксилометазолина с бензалконием хлоридом с 90,36 до 96,51% и с 68,58 до 81,37%. Таким образом, под действием декспантенола достоверно ($p < 0,001$) уменьшалась гибель клеток и угнетение мукоцилиарной функции [40].

Эффективность сочетания назальных деконгестантов с декспантенолом клинически подтверждена в ряде исследований [41, 42]. W.Kehrl и соавт. отметили, что при остром рините использование ксилометазолина с декспантенолом сокращает курс лечения, снижает риск развития синдрома «рикошета», улучшает комплаентность по сравнению с использованием ксилометазолина без добавления производных пантотеновой кислоты [41].

В исследовании V.Jagade Mahan и соавт. комбинация оксиметазолина с декспантенолом при аллергическом рините продемонстрировала уменьшение времени, необходимого для восстановления, улучшение переносимости лечения и снижение частоты синдрома «рикошета» [42]. Таким образом, добавление декспантенола позволяет нивелировать повреждающее действие назальных деконгестантов, что снижает риск развития синдрома «рикошета», медикаментозного и атрофического ринита.

В настоящее время на территории РФ зарегистрировано более 200 интраназальных препаратов, производных имидазолинового ряда, содержащих различные концентрации действующих веществ, в комбинациях и в виде монотерапии, с консервантами и без. Следует отметить, что интраназальные препараты в комбинации с декспантенолом в России зарегистрированы только в сочетании с ксилометазолином. Одним из представителей комбинации ксилометазолина и декспантенола для интраназального применения является препарат СептаНазал® компании КРКА (Слове-

СептаНазал®: инновационный вакуумный механизм с двойной защитой.



ния). Преимущество данного препарата не только в том, что в его составе содержится декспантенол, но и в том, что данный препарат не содержит консерванта бензалкония хлорида. Выпускается препарат в виде спрея с инновационным вакуумным механизмом, что позволяет сохранять стерильность после вскрытия флакона (см. рисунок). «СептаНазал® для детей» может применяться у детей старше 2 лет.

Таким образом, при терапии назальными деконгестантами для того, чтобы получить желаемый положительный эффект без развития системных и местных побочных эффектов, необходимо соблюдать ряд правил:

- При назначении назальных деконгестантов, как системных, так и местных, всегда уточнять наличие сопутствующих заболеваний, при которых терапия сосудосуживающими средствами должна осуществляться с осторожностью. Это артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома; атрофический ринит; гипертиреоз, порфирия, гиперплазия предстательной железы, хирургические вмешательства на мозговых оболочках (в анамнезе), одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы и трициклическими антидепрессантами; беременность, период грудного вскармливания.
- Выбор назальных деконгестантов в терапии заложенности носа должен быть основан на получении желаемого результата с учетом всех рисков и возможных побочных эффектов.
- При назначении топических назальных деконгестантов уточнять наличие сосудосуживающих средств (α -адреномиметиков) в сопутствующей терапии, во избежание передозировки.
- Не назначать системные назальные деконгестанты лицам младше 12 лет.
- Терапия топическими назальными деконгестантами должна назначаться длительностью 3–5 дней, не более 10 дней из-за высокого риска развития синдрома «рикошета».
- Для снижения цилиотоксического и цитотоксического действия топических назальных деконгестантов препараты этой группы не должны содержать в качестве консерванта бензалкония хлорид и/или иметь в своем составе декспантенол [18].

Литература/References

1. Карпищенко С.А., Колесникова О.М., Шумилова Н.А. Ирригационная терапия при ринитах. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил). 2015; 3: 42–5. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M., Shumilova N.A. Irrigatsionnaya terapiya pri rinitakh. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl). 2015; 3: 42–5. [in Russian]
2. Reinecke S, Tschalkin M. Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double blind study in patients with acute rhinitis. MMW Fortschr Med 2005; 6 (Iss. 147, Suppl. 3): 113–8.

3. Malm L, Anggard L. Vasoconstrictors. In: N.Mygind, R.M.Naclerio, eds. Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1993; p. 95–100.
4. Food and Drug Administration. Establishment of a monograph for OTC cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic drug products. Federal Register 1976; 41: 38399–400. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/Dockets/98fr/76-22710.PDF>. Accessed December 8, 2005.
5. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826–32.
6. Bickerman HA. Physiologic and pharmacologic studies on nasal airway resistance (RN). Presented at a conference sponsored by the Scientific Development Committee of the Proprietary Association. Washington, DC. December 8, 1971.
7. McLaurin JW, Shipman WF, Rosedale R Jr. Oral decongestants: a double blind comparison study of the effectiveness of four sympathomimetic drugs: objective and subjective. *Laryngoscope* 1961; 71: 54–67.
8. Hengstmann JH, Goronzy J. Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 335–41.
9. Hendeles L, Hatton RC. Oral phenylephrine: An ineffective replacement for pseudoephedrine? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (1): 279–80.
10. Cohen BM. Clinical and physiologic "significance" in drug-induced changes in nasal flow/resistance. *Eur J Clin Pharmacol* 1972; 5: 81–6.
11. Gelotte CK, Zimmerman BA. Pharmacokinetics, Safety, and Cardiovascular Tolerability of Phenylephrine HCl 10, 20, and 30 mg After a Single Oral Administration in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 547–58.
12. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 116S–28S.
13. Loose I, Winkel M. Clinical, double-blind, placebo-controlled study investigating the combination of acetylsalicylic acid and pseudoephedrine for the symptomatic treatment of nasal congestion associated with common cold. *Arzneimittelforschung* 2004; 54: 513–21.
14. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS et al. Efficacy and safety of single and multipledoses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *Am J Rhinol* 2005; 19: 25–31.
15. Laccourreye O, Werner B, Giroudet J-P et al. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol, Head Neck Dis* 2015; 132; 31–4.
16. Sutrisna B, Frerichs RR, Reingold AL. Randomised, controlled trial of effectiveness of ampicillin in mild acute respiratory infections in Indonesian children. *Lancet* 1991; 338 (8765): 471.
17. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology* 2005; 43 (3): 205–9.
18. Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M. Ultrastructural changes in human nasal mucosa in rhinitis medicamentosa. *HNO* 2006; 54 (10): 742–8.
19. Passali D, Salerni L, Passali G et al. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5 (6): 783–90. DOI:10.1517/14740338.5.6.783
20. Lacroix J. Adrenergic and nonadrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiol Scand Suppl*; 1989; 581: 1–63.
21. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005; 4 (1): 21–9. DOI:10.2165/00151829-200504010-00003
22. Richards R, Cavill R. Electron microscopic study of the effect of benzalkonium chloride and edeta disodium on the cell envelope of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pharm Sci* 1976; 65: 76–80. DOI:10.1002/jps.2600650115
23. Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996; 106 (1): 605–9.
24. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (11): 944–6.
25. Bucarechi F, Dragosavac S, Vieira RJ. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79 (6): 519–24.
26. Alvarez-Pitti J, Rodríguez-Varela A, Morales-Carpi C et al. Naphazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 2006; 165 (11): 815–621.
27. Eskiizmir G, HirHin Z, Ozyurt B, Unlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (1): 19–23. DOI: 10.1007/s00228-010-0941-z.
28. Ryan RE. Vasomotor rhinitis medicamentosa viewed histologically. *Mayo Clin Proc* 1947; 22: 113–7.
29. Talaat M, Belal A, Aziz T et al. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic study. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 125–31.
30. Suh SH, Chon KM, Min YG et al. Effects of topical nasal decongestants on histology of nasal respiratory mucosa in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 664–71.
31. Morris S, Eccles R, Martez SJ et al. An evaluation of nasal response following different treatment regimens of oxymetazoline with references to rebound congestion. *Am J Rhinol* 1997; 11: 109–15.
32. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K et al. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 19–24.
33. Завалий А.А., Кубышкин А.В. Патогенетическое значение исследования функционального состояния мукоцилиарной транспортной системы для совершенствования диагностики риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016. 22 (1): 38–47. / Zavaliy A.A., Kubyshkin A.V. Patogeneticheskoe znachenie issledovaniia funktsional'nogo sostoianiia mukotsiliarnoi transportnoi sistemy dlia sovershenstvovaniia diagnostiki rinosinusitov. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016. 22 (1): 38–47. [in Russian]
34. Petruson B, Hansson HA. Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks use of nose drops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1982; 94: 563–9.
35. Petruson B. Treatment with xylometazoline (Otrivin) nosedrops over a six-week period. *Rhinology* 1981; 19: 167–72.
36. Hahn C, Böhm M, Allekotte S et al. Tolerability and effects on quality of life of liposomal nasal spray treatment compared to nasal ointment containing dexpanthenol or isotonic NaCl spray in patients with rhinitis sicca. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270 (9): 2465–72.
37. Sonnemann U, Scherner O, WerkhKuser N. Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray. *J Allergy (Cairo)* 2014; 2014: 273219. DOI: 10.1155/2014/273219.
38. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharisri P et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpanthenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (1): 58–63.
39. Gouteva I, Shah-Hosseini K, Meiser P. Clinical efficacy of a spray containing hyaluronic Acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery) *J Allergy (Cairo)* 2014; 2014: 635490. DOI: 10.1155/2014/635490.
40. Klöcker N, Rudolph P, Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effects of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro. *Am J Rhinol* 2004; 18 (5): 315–20.
41. Kehl W et al. Advance in therapy of acute rhinitis – comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (4): 266–71.
42. Jagade Mahan V, Langade Deepak G, Pophale Rupesh R, Prabhu Arun. Oxymetazoline and dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 60: 393–7.

Сведения об авторах

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: olga_lozo@mail.ru