

Рациональное применение назальных сосудосуживающих средств у детей

А.Л. Заплатников

Rational use of nasal vasoconstrictors in children

A.L. Zaplatnikov

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Представлены данные о патогенезе ринита при острых респираторных инфекциях у детей. Описан механизм действия основных лекарственных средств, применяемых для купирования клинических проявлений ринита у детей. Дана детальная характеристика топических антиконгестантов, зарегистрированных в Российской Федерации и разрешенных для использования в педиатрической практике. Изложены основные показания и противопоказания для назначения местных сосудосуживающих препаратов в детском возрасте. Особое внимание уделено вопросам безопасности и переносимости антиконгестантов. Представлены принципы рационального применения местных сосудосуживающих средств у детей, переносящих острые респираторные вирусные инфекции.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, острый ринит, антиконгестанты топические, рациональная фармакотерапия.

The paper gives data on the pathogenesis of rhinitis in children with acute respiratory infections. The mechanism of action of essential drugs used to relieve the clinical manifestations of rhinitis in children is described. The topical anticongestants registered in the Russian Federation and permitted for pediatric application are characterized in detail. Basic indications for and contraindications to the use of topical vasoconstrictors in childhood are outlined. Particular emphasis is laid on the safety and tolerance of anticongestants. The principles in the rational use of topical vasoconstrictors in children with acute respiratory viral infections are presented.

Key words: children, acute respiratory viral infections, acute rhinitis, topical anticongestants, rational pharmacotherapy.

Одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрической практики является полипрагмазия [1, 2]. Показано, что лекарственные средства нередко назначаются без достаточных на то оснований, не всегда соблюдается режим их дозирования и длительность применения, зачастую недооценивается риск развития побочных явлений и др. [2]. При этом установлено, что в 70–80% случаев у детей используются препараты, не проходившие в педиатрии клинических испытаний. С учетом этого в настоящее время в России ведется активная работа по созданию национального педиатрического формуляра, в который будут включаться лишь те лекарственные средства, безопасность и клиническая эффективность которых оценена в соответствии с принципами доказательной медицины [2, 3].

Отмечено, что полипрагмазия в практике врача-педиатра имеет наиболее высокий уровень при лечении острых респираторных инфекций, особенно у так на-

зываемых часто болеющих детей. Анализ врачебных назначений свидетельствует о том, что в 47,8% случаев имеет место нерациональное использование таких лекарственных средств, как антипиретики, препараты от кашля и насморка [4]. Учитывая, что вопросам адекватного использования жаропонижающих и противокашлевых лекарственных средств в последние годы уделено достаточное внимание [5–7], настоящая публикация посвящена рациональному применению у детей назальных сосудосуживающих препаратов.

Лекарственные средства, терапевтический эффект которых направлен на купирование насморка и заложенности носа, называют назальными сосудосуживающими препаратами, или антиконгестантами (от англ. Congestion — закупорка, застой) [8–10]. Механизм действия антиконгестантов связан с вазоконстрикцией сосудов слизистой носа, благодаря чему уменьшаются отек и назальная гиперсекреция. В зависимости от способа применения различают системные и местные (топические) антиконгестанты [10–12]. Следует отметить, что у детей до 12-летнего возраста могут быть использованы сосудосуживающие препараты исключительно топического действия [8–10].

Основными областями клинического применения антиконгестантов являются острые воспалительные заболевания слизистой носа. Наиболее часто сосудо-

© А.Л. Заплатников, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:117–121

Адрес для корреспонденции: Андрей Леонидович Заплатников — д.м.н., проф., каф. педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, зампред. комитета по этике Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов
e-mail: zaplatnikov@mail.ru

суживающие препараты назначают в комплексной терапии ринита инфекционной (в основном вирусной) этиологии, а также при синуситах, аденоидитах и др. Особо следует подчеркнуть, что при аллергическом рините антиконгестанты могут быть использованы лишь ситуационно, исключительно для кратковременного купирования патологических проявлений.

Терапия насморка преследует не только купирование самого симптома. Ведь при рините, кроме неприятных субъективных ощущений (ринорея, чувство заложенности носа и др.), нарушается и носовое дыхание. Нарушение носового дыхания у детей раннего возраста, учитывая их анатомо-физиологические особенности, может в свою очередь стать причиной снижения аппетита и даже полного отказа от еды. Кроме этого, из-за затрудненного носового дыхания у детей первых месяцев и лет жизни нарушается сон, они становятся капризны, беспокойны. Понятно, что применение назальных сосудосуживающих средств при этом не только приносит субъективное облегчение ребенку, но и способствует нормализации его сна и аппетита.

Рациональное использование антиконгестантов при острых респираторных вирусных инфекциях предупреждает развитие таких осложнений, как синусит, аденоидит и острый средний отит. Это связано с тем, что благодаря назальным сосудосуживающим препаратам купируются гиперсекреция и отек слизистой носа, что способствует нормализации дренажа параназальных синусов. Уменьшение отека слизистой носа при этом препятствует обструкции слуховой трубы и снижает риск развития евстахиита, а также среднего отита. Таким образом, применение антиконгестантов при острых респираторных заболеваниях не только позволяет быстро купировать клинические проявления воспаления слизистой носоглотки, но и предупреждает развитие возможных осложнений [12].

Среди топических антиконгестантов, используемых в современной педиатрической практике (см. таблицу), наибольшее предпочтение отдают производным имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин и др.) и бензолметанола (фенилэфрин). При этом следует особо подчеркнуть, что препараты, содержащие адреналин и эфедрин, в качестве лекарственных средств «от насморка» в пос-

ледние годы у детей практически не применяют.

Механизм действия имидазолинов и бензолметанола связан с их симпатомиметическим эффектом, развивающимся в результате активации постсинаптических α -адренорецепторов сосудов слизистой носа. В целом и фенилэфрин, и имидазолины при интраназальном введении в рекомендуемых дозах рассматриваются как топические агонисты α -адренорецепторов. Тем самым подчеркивается незначительность их системного действия [8–12]. Установлено, что фенилэфрин в большей степени стимулирует α_1 -адренорецепторы, в то время как производные имидазолина взаимодействуют преимущественно с α_2 -адренорецепторами. В результате активации α -адренорецепторов пре- и посткапилляров развивается сосудосуживающий эффект, что приводит к уменьшению гиперемии, проницаемости сосудов и отека слизистой носа, снижению уровня назальной секреции и способствует восстановлению оттока слизи из параназальных синусов. При этом купируется насморк, улучшается носовое дыхание и исчезает чувство заложенности носа. Кроме того, уменьшение отека слизистой в области глоточного устья слуховой трубы способствует адекватной аэрации среднего уха [8, 9, 12].

Несмотря на сходный механизм действия, топические деконгестанты имеют существенные фармакокинетические особенности, которые определяют их различную клиническую эффективность и безопасность. Так, в зависимости от продолжительности сосудосуживающего эффекта выделяют препараты короткого, среднего и длительного действия (см. таблицу). Установлено, что уже через 4 ч после однократного применения таких антиконгестантов, как тетризолин и инданазолин, их сосудосуживающий эффект практически не определяется, а эффективность нафазолина снижается почти в 2 раза [13, 14]. Более того, через 8 ч после их использования был отмечен синдром рикошета — возвратный отек слизистой носа, который в ряде случаев (при использовании инданазолина, трамазолина и тетризолина) характеризовался большей выраженностью по сравнению с исходным состоянием. Особо следует подчеркнуть, что оксиметазолин 0,01% к этому периоду исследования (8 ч после применения) по-прежнему сохранял свою терапевтическую активность,

Таблица. Топические деконгестанты, зарегистрированные и разрешенные для применения в педиатрической практике [10]

Продолжительность действия	Производные имидазолина, активное вещество (торговое название)	Производные бензолметанола, активное вещество (торговое название)
До 4–6 ч	Нафазолин (нафтизин, санорин, нафазол и др.)	Фенилэфрин (назол-беби)
	Тетризолин (тизин и др.)	Фенилэфрин+трамазолин (адрианол)
	Инданазолин (фариал и др.)	Фенилэфрин+диметинден (виброцил)
До 6–8 ч	Ксилометазолин (ксимелин, галазолин, длянос, отривин и др.)	—
Более 8 ч	Оксиметазолин (називин и др.)	—

а дальнейшее наблюдение исключило развитие к нему тахифилаксии [13, 14].

К антиконгестантам короткого действия относятся производные нафазолина, тетризолина, трамазолина и инданазолина. Установлено, что производные бензолметанола (фенилэфрин) также характеризуются непродолжительным (не более 4 ч) сосудосуживающим эффектом [8]. Учитывая короткий период действия данных лекарственных средств, для достижения терапевтической эффективности требуется более частое их использование — до 4 раз в сутки [10, 11]. При этом показано, что среди всех назальных антиконгестантов короткодействующие имидазолины оказывают наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия слизистых носа [15]. Кроме того, развитие общих нежелательных эффектов также наиболее часто наблюдается при использовании сосудосуживающих средств короткого действия. Особо следует отметить, что в ряде стран производные нафазолина вообще не рекомендованы для использования в педиатрической практике [16]. В России применение нафазолина разрешено у детей старше 2 лет. Подчеркивается, что у детей в возрасте от 2 до 6 лет необходимо использовать 0,025% раствор нафазолина [10]. Однако на практике выполнение данных рекомендаций проблематично, так как официальные растворы нафазолина и его аналогов соответствуют 0,05% и 0,1% концентрации [11]. Попытки самостоятельного, особенно со стороны родителей, доведения препарата до нужной концентрации таит в себе потенциальную угрозу передозировки. Учитывая это, использование нафазолина и его производных у детей раннего возраста и дошкольников нецелесообразно.

К назальным деконгестантам средней продолжительности действия (до 6—8 ч) относятся производные ксилометазолина. Эти препараты не рекомендованы для применения у новорожденных, младенцев и у детей первых 2 лет жизни. У детей в возрасте от 2 до 12 лет может использоваться 0,05% раствор ксилометазолина, а у детей старше 12 лет — 0,1% раствор. Учитывая продолжительность действия препаратов, кратность их применения не должна превышать 3 раз в сутки [10].

Производные оксиметазолина (називин и др.) относятся к топическим сосудосуживающим препаратам, продолжительность действия которых сохраняется на протяжении 8 ч и более. Благодаря этому клинический эффект достигается при более редком введении — обычно бывает достаточным их использование не чаще, чем 2—3 раза в течение суток. Следует отметить, что препараты оксиметазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают значимых нарушений мукоцилиарного клиренса слизистой носа. Установлено, что терапевтическая эффективность оксиметазолина достигается в более низких концентрациях, чем у других сосудосуживающих средств. Благодаря этому были созданы лекарственные формы

оксиметазолина в концентрации 0,01%, которые безопасны и эффективны у новорожденных и детей грудного возраста. Результаты открытых многоцентровых исследований по изучению клинической эффективности и безопасности применения оксиметазолина (Називин 0,01%), проведенные у 638 детей первого года жизни, показали, что в 97% случаев использования препарата наблюдалось длительное восстановление носового дыхания. При этом более чем в 90% случаев отмечалась нормализация ночного сна [12, 15].

Высокая эффективность и хорошая переносимость низких концентраций оксиметазолина (називин 0,01%) позволили рекомендовать его для использования даже в неонатальном периоде. Следует подчеркнуть, что називин 0,01% в настоящее время является единственным топическим антиконгестантом, разрешенным в России к применению у новорожденных детей [10]. Особо следует отметить, что в серии контролируемых исследований была показана не только высокая эффективность оксиметазолина, но и его хорошая переносимость [13, 17—20], сопоставимая с физиологическим раствором NaCl, используемым в качестве плацебо. Нами при изучении клинической эффективности и безопасности називина при лечении 67 детей раннего возраста были получены аналогичные результаты. При этом хорошая и отличная переносимость препарата была отмечена в 100% случаев.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что местное применение оксиметазолина, помимо сосудосуживающего, сопровождается также противовирусным эффектом [21]. После позитивного воспроизведения опыта M. Schmidtke и соавт. (2005), в котором оценивалась способность називина подавлять цитопатическое действие вируса гриппа A(H3N2), мы провели пилотное исследование, целью которого явилось определение противовирусного эффекта називина у детей с гриппозной инфекцией [22]. Полученные данные свидетельствовали о том, что темпы элиминации вирусов гриппа со слизистой носа у детей, получавших називин, были выше, чем в группе сравнения. При этом было отмечено, что уменьшение вирусной контаминации сопровождалось и снижением культурального выделения вирусов из назальных смывов. Анализ особенностей течения гриппозной инфекции, проведенный нами одновременно с вирусологическим мониторингом, позволил отметить, что позитивная элиминация вирусов гриппа на фоне применения називина сопровождалась и четкой тенденцией к более быстрой регрессии клинических симптомов [22].

Среди возможных механизмов противовирусного эффекта називина обсуждается его ингибирующее влияние на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и, как следствие, снижение активности процессов внедрения вируса в клетку. B. Glatthaar и соавт. (2005) показали, что данный эффект может иг-

рать ключевую роль в противовирусном механизме оксиметазолина при риновирусной инфекции. Это связано с тем, что одним из обязательных условий для внутриклеточного проникновения риновируса является его взаимодействие с молекулами адгезии ICAM-1 клеток-мишеней.

В последние годы появились данные, свидетельствующие, что оксиметазолин, помимо сосудосуживающего, дает также противовоспалительный эффект [23]. Так, в экспериментальной работе I. Beck-Speier и соавт. (2006) было установлено, что оксиметазолин, ингибируя 5-липоксигеназу, препятствует синтезу некоторых провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриен В4) и снижает оксидантный взрыв. Можно предположить, что противовоспалительный эффект називина потенцирует его противовирусное действие, чем возможно объясняется большая терапевтическая эффективность препарата при лечении ринитов вирусной этиологии [23].

Анализируя показатели безопасности и эффективности назальных сосудосуживающих средств у детей, нельзя не отметить, что в ряде случаев они связаны с особенностями формы выпуска препаратов. Для практического применения наиболее удобны топические антиконгестанты, снабженные специальными пипетками (атравматичный край, градуировка с четким указанием дозы и т.д.) или выпускаемые в виде спреев. Показано, что использование назальных спреев более эффективно, благодаря равномерному распределению препарата на слизистой носа [12]. Однако до недавнего времени применение сосудосуживающих препаратов в виде спрея в педиатрической практике было ограничено из-за отсутствия лекарственных форм, разрешенных к применению у детей. Только в последние годы в России были зарегистрированы назальные спреи, которые могут применяться у детей раннего и дошкольного возраста (ксимелин спрей 0,05% и др.).

Назначая сосудосуживающие препараты, необходимо помнить, что при некоторых клинических состояниях указанные лекарственные средства могут привести к ухудшению основного заболевания. Так, с особой осторожностью антиконгестанты должны назначаться пациентам с артериальной гипертензией и тахикардиями. Следует также отметить недопустимость использования местных сосудосуживающих средств одновременно с приемом трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипромин и др.) или ингибиторов MAO (метролиндол и др.) в связи с высоким риском развития таких нежелательных явлений, как выраженная артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма. Особо следует подчеркнуть, что в целом, при строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования, способов применения (интраназальное введение в виде капель или спрея) и продолжительности использования (не более 3—5 дней) топические сосудосуживающие пре-

параты хорошо переносятся. Среди побочных и нежелательных явлений описаны индивидуальная непереносимость, медикаментозный ринит, а также общие реакции — головная боль, тошнота, повышенная возбудимость, сердцебиение и др. Последние чаще развиваются у пациентов с повышенной чувствительностью к адреномиметикам.

Нарушение режима дозирования (сокращение интервала между применением, увеличение частоты и/или разовых доз, длительное использование) может привести к развитию медикаментозного ринита. В качестве его основной причины обсуждается возникновение рефрактерности сосудов слизистой носа к адреномиметикам, что приводит к развитию вторичной назальной вазодилатации. Клинически медикаментозный ринит характеризуется повторным появлением гиперемии и отека слизистой носа с нарушением носового дыхания и заложенности, несмотря на проводимую терапию. При длительном и бесконтрольном использовании топических антиконгестантов возможно развитие атрофии слизистых носа. Поэтому применение данных препаратов не должно превышать 3—5 дней [5—9, 12].

Нарушения рекомендуемого режима дозирования местных антиконгестантов могут привести не только к местным нежелательным явлениям (атрофический ринит), но и к появлению таких общих симптомов передозировки, как беспокойство, тремор, бессонница, головная боль, тахикардия и артериальная гипертензия. При случайном оральном приеме антиконгестантов возможно тяжелое отравление с развитием серьезных патологических состояний — вплоть до угнетения ЦНС, гипотермии и комы. Поэтому местные сосудосуживающие препараты, как и все другие лекарственные средства, необходимо хранить в недоступном для детей месте, а их использование должно быть строго регламентированным.

Особо следует отметить, что использование антиконгестантов у детей раннего возраста, несмотря на местный способ применения, сопряжено с более высоким риском развития системных нежелательных эффектов. Это связано с тем, что у детей первых лет жизни отмечаются более высокие значения относительной резорбтивной поверхности слизистой носа. Повышенному поступлению сосудосуживающих препаратов в системный кровоток также может способствовать повышенная травматизация слизистой, нередко возникающая из-за дефектов проводимого родителями или медперсоналом туалета носовых ходов (повреждения при промывании и/или закапывании). В связи с этим вопросы безопасного применения антиконгестантов наиболее остро стоят у детей первых лет жизни [5, 10—20].

Для уменьшения риска развития побочных и нежелательных эффектов при использовании антиконгестантов у детей необходимо строго придерживаться

официальных рекомендаций по показаниям к применению, режиму дозирования и возрастным ограничениям. При этом должны использоваться только те на-

зальные сосудосуживающие препараты, действенная клиническая эффективность которых сопровождается высоким профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Фармакотерапия в педиатрии // Педиат. фармакол. 2006. № 1. С. 6—10.
2. Доскин В.А. Некоторые проблемы лекарственной терапии в педиатрии // Вестн. педиат. фармакол. и нутрициол. 2005. № 1. С. 4—6.
3. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова Л.С. и др. Российский национальный педиатрический формуляр и источники информации о лекарственных средствах // Педиат. фармакол. 2006. № 3. С. 6—9.
4. Иванов В.А. Состояние здоровья часто болеющих детей и дифференцированный выбор методов их оздоровления в условиях специализированного санатория. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
6. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей / Пособие для врачей. Под ред Л.С. Балевой, Н.А. Коровиной, В.К. Таточенко. М.: Агентство Медицинского Маркетинга, 2006. 56 с.
7. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 2005.
8. Тарасова Г.Д. Топические деконгестанты в комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей // Педиат. фармакол. 2006. № 3. С. 54—58.
9. Нурмухаметов Р.А. Сосудосуживающие средства (деконгестанты) // Cons. Med. 2001. № 1. С. 21—23.
10. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ. www/drugreg.ru (обновление 14.10. 2009).
11. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IX. М., 2009.
12. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте / Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 736 с.
13. Hochban W., Althoff H., Ziegler A. Nasal decongestion with imidazoline derivatives: acoustic rhinometry measurements // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 55. № 1. P. 7—12.
14. Dorn M., Hofmann W., Knick E. Tolerance and effectiveness of oxymetazoline and xylometazoline in treatment of acute rhinitis // HNO. 2003. № 10. P. 794—799.
15. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants in ciliary beat frequency in vitro // Rhinology. 1993. Vol. 31. P. 151—153.
16. The Merck Manual. 17th Ed. New-York, London, 1999.
17. Franke G., Muhle V., Tschiaikin M. Final report on Post-Marketing Surveillance (PMS) study: Use of Nasivin TM sanft 0,01% metered dropper for infants. Merck Produkte Vertriebsgesellschaft & Co, Darmstadt, 2000.
18. Rüggeberg F. Clinical trials of oxymetazoline hydrochloride nasal drops for babies (Nasivin TM 0,01%) // Z. Allg. Med. 1974. Vol. 11. P. 535—537.
19. Cannon N.L., Dalgleish J., Frank H. et al. Evaluation of oxymetazoline pediatric in the treatment of nasal congestion // J. Matern. Child. Health. 1976. № 1. P. 32—33.
20. Von Reinecke S., Tschiaikin M. Untersuchung der Wirksamkeit von Oxymetazolin auf die Rhinitisdauer // MMW-Fortschritte der Medizin Originalien. 2005. Vol. 147. P. 113—118.
21. Schmidtke M. Besitzen oxymetazoline-haltige nasen-sprays eine antivirale wirkung gegenüber inflenraviren // J. Chemother. 2005. Vol. 14. P. 207—211.
22. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Топическая противовирусная терапия гриппа и ОРВИ у детей // Педиатрия. 2008. № 1. С. 120—124.
23. Beck-Speier I., Dayal N., Karg E. et al. Oxymetazoline inhibits proinflammatory reactions: effect on arachidonic acid-derived metabolites // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006. Vol. 316. № 2. P. 843—851.

Поступила 14.12.09