

Мерцательный эпителий и топические деконгестанты: как минимизировать нежелательные явления?

Асп. Е.Л. ЛАБЕРКО*, клин. орд. Н.В. ЗЛОБИНА, д.м.н., проф. Е.Ю. РАДЦИГ,
д.м.н., член-корр. РАМН, проф. М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ

Кафедра оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Москва, Россия, 117997

Ciliary epithelium and topical decongestants: how to minimize the undesirable events?

E.L. LABERKO, N.V. ZLOBINA, E.Yu. RADTSIG, M.R. BOGOMIL'SKY

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 117997

Цель работы — оценка влияния комбинации ксилометазолина 0,1% и морской воды (Риномарис, «Ядран», Хорватия) на состояние и функциональную активность мерцательного эпителия полости носа. Полученные результаты подтверждают безопасность препарата и возможность использования его в клинической практике.

Ключевые слова: мукоцилиарный транспорт, цитологическое исследование биоптатов слизистой оболочки, функциональная оценка мукоцилиарного клиренса (сахариновый тест), Риномарис.

The objective of the present study was to evaluate the influence of the combination of 0.1% xylometazoline with seawater (Rinomar, «Jadran», Croatia) on the state and functional activity of the ciliary epithelium of the nasal cavity. The results of the study confirm the safety of this treatment and the possibility of its application in routine clinical practice.

Key words: mucociliary transport, cytological study of mucosal biopsies, functional assessment of mucociliary clearance (saccharine test), Rinomar.

Защитная функция слизистой оболочки (СО) дыхательных путей обеспечивается различными механизмами, ведущим из которых считается система мукоцилиарного клиренса [1]. Колебания (биение) ресничек мерцательного эпителия обеспечивают продвижение слизи (и осевших на ней аллергенов/патогенов/поллютантов) из околоносовых пазух, полости носа и среднего уха. Нарушение двигательной активности цилиарного аппарата (ЦА) или нарушение/изменение баланса в системе «ресничка—слизь» может привести к нарушению дренирования вышеупомянутых образований, прогрессированию инфекционно-воспалительных процессов и/или развитию осложнений [2].

Независимо от этиологии (вирусная, бактериальная, смешанная, аллергическая), в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха широко используются топические (для интраназального введения) препараты, относящиеся к различным фармацевтическим группам и выпускаемые в виде различных форм (капли/спрей).

В состав любого лекарственного средства (ЛС) входят действующие и вспомогательные вещества, которые помимо терапевтического могут оказывать и токсическое действие. Возможные последствия — уменьшение активности реснитчатых клеток и еще большее нарушение транспортной функции СО. Подобное влияние названо

«цилиотоксическим эффектом» (ЦТЭ) и впервые описано шведским исследователем Т. Dalhamn [3]. ЦТЭ может быть обратимым (нормальное функционирование МЦТ возобновляется через определенное время после окончания экспозиции препарата на слизистую оболочку дыхательных путей), или необратимым.

Влияние различных действующих компонентов топических деконгестантов (ТД) на мерцательный эпителий и его функциональную активность изучалось неоднократно с использованием двух методов — биопсии клеточного материала вне питательных сред и помещения участка СО в питательную среду [4, 5], где цитологический материал в целом способен сохранять жизнедеятельность до 30—40 мин, а отдельные клетки — в пределах 2—3 ч. Некоторые препараты не оказывают выраженного цициотоксического эффекта в течение этого малого времени, но угнетающее ЦА влияние может наступить при длительном воздействии. Поэтому проводятся многодневные исследования на заранее выращиваемых на питательных средах клеточных культурах СО полости носа. Непрерывное воздействие изучаемых веществ позволяет оценить влияние их на назальный эпителий при курсовом применении [4, 5].

Наиболее часто из ЛС, наносимых на СО полости носа, используются ТД (сосудосуживающие капли), самыми распространенными из которых являются производные ксилометазолина, оксиметазолина, фенилэфрина и

Таблица 1. Вспомогательные вещества, входящие в состав топических деконгестантов

Вещество	Фармакодинамика	Эффекты	
		+	–
Натрия гидрофосфат додекогидрат	Происходит увеличение осмотических процессов задержки воды	Солевое, слабительное действие	0
Na-дигидрофосфат	Кислая соль щелочного металла натрия и ортофосфорной кислоты. Хорошо растворим в воде	Используется в качестве буфера и как стабилизатор окраски	0
Магния хлорида дигидрат	Электролит	Поддерживает осмотический статус во внеклеточном и внутриклеточном пространстве	0
Дигидрофосфат калия		Противовоспалительное действие Устойчив к лазерному излучению и эффектам типа фоторефрактивности Устойчив на воздухе	0
Сорбитол	Некристаллизирующий водный раствор	Оказывает диуретическое, дезинтоксикационное и спазмолитическое действие, не вызывает повышение гликемии	Головокружение, слабость, тошнота
Лимонная кислота (моногидрат)	Синергист антиоксидантов, регулятор pH, консервант	Сухость слизистых оболочек, жжение, раздражение	Цилиотоксический эффект
Гиалуроновая кислота	Несульфированный гликозаминогликан, входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной ткани, является одним из компонентов внеклеточного матрикса	Оказывает увлажняющий эффект на слизистую оболочку Обладает антиоксидантным действием Способствует реэпителизации Препятствует проникновению микроорганизмов	Некоторые бактериальные патогены продуцируют гиалуронидазу и могут стать фактором вирулентности
Бензалкония гидрохлорид	Нарушает проницаемость клеточной мембраны микроорганизма и тормозит ферментативные процессы	Антисептическое, Противогрибковое, Бактерицидное действие Инактивация вируса простого герпеса	Аллергические реакции Усиливает медикаментозный ринит Повреждение эпителия слизистой оболочки Уменьшение количества бокаловидных клеток
Морская вода	Механическое удаление микрочастиц и аллергенов. Способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа	Ca и Mg восстанавливают работу мерцательного эпителия; Zn и Se укрепляют местный иммунитет; Na и Cl нормализуют выработку слизи в бокаловидных клетках, J обладает противовоспалительным действием	0

нафазолина. Результаты исследований [6–11] выявили изменение частоты биения ресничек (ЧБР) различной степени выраженности при использовании любого из вышеперечисленных веществ. Наибольшим токсическим воздействием на цилиарные клетки обладает нафазолин, а наименьшим — ксилометазолин: в терапевтической концентрации 0,1% он оказывает обратимый угнетающий эффект (для сравнения — 0,1% раствор оксиметазолина оказывает необратимый эффект) [5]. В доступной литературе практически отсутствует информация о воздействии вспомогательных веществ на СО полости носа, хотя она может быть полезна в выборе препарата с наименьшим побочным действием. В табл. 1 представлены некоторые из веществ, наиболее часто присутствующих в составе ТД.

Из представленных данных очевидно, что наиболее безопасным является морская вода.

Поэтому целью данной работы была оценка влияния на состояние и функциональную активность мерцательного эпителия комбинации наиболее безопасного действующего (ксилометазолин) и вспомогательного (морская вода) веществ путем оценки морфологических и

функциональных показателей СО полости носа до и после приема комбинации ксилометазолина 0,1% и морской воды (Риномарис, «Ядран», Хорватия).

Пациенты и методы

Исследование проводилось среди пациентов, соответствующих критериям включения—исключения (табл. 2), и состояло из 2 этапов:

1. Определение, к какой группе препаратов (по степени выраженности цилиодепрессивного эффекта) следует отнести комбинацию ксилометазолина и морской воды (Риномарис, «Ядран», Хорватия).

2. Оценка состояния мерцательного эпителия полости носа у пациентов после 7-дневного курса применения в качестве ТД производного нафазолина (0,05% раствор нафтизина, 1-я группа) и комбинации ксилометазолина 0,1% и морской воды (Риномарис, 2-я группа).

Курс приема ТД (независимо от основного действующего вещества) — 7 дней, кратность приема и разовая доза в соответствии с инструкцией.

Таблица 2. Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст от 6 до 18 лет	Возраст менее 6 и старше 18 лет
Отсутствие в анамнезе признаков атопии, сердечно-сосудистой и неврологической патологии	Наличие в анамнезе признаков атопии, сердечно-сосудистой и неврологической патологии
Отсутствие в течение месяца до начала исследования приема любых лекарственных средств, предназначенных для интраназального применения (за исключением изотонического физиологического раствора и растворов морской воды)	Прием в течение месяца до начала исследования любых лекарственных средств, предназначенных для интраназального применения (за исключением изотонического физиологического раствора и растворов морской воды)
Необходимость приема топического деконгестанта (производного ксилометазолина или нафазолина) в связи с основным заболеванием (риносинусит, средний отит)	Прием в качестве топического деконгестанта производных оксиметазолина или фенилэфрина в связи с основным заболеванием (риносинусит, средний отит)

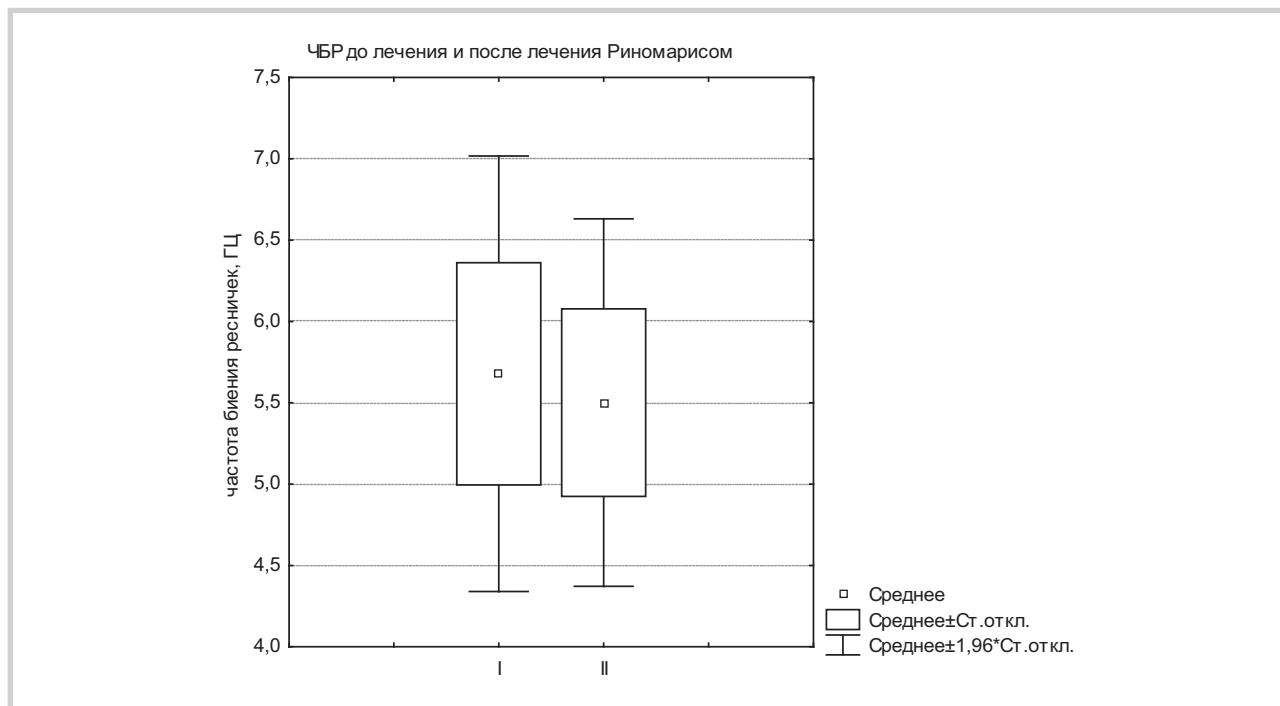


Рис. 1. Изменение частоты биения ресничек после различной временной экспозиции в 0,1% растворе Риномарис.

Всем пациентам помимо стандартного ЛОР-осмотра проводили:

1. Исследование транспортной функции слизистой оболочки носа (методом сахаринового теста — СТ).

2. Микроскопическое цитологическое исследование по авторской (Е.Л. Лаберко, А.Г. Талалаев, М.Р. Богомильский) методике. Для этого клеточный биоптат помещался в 2 разные пробирки с растворами (0,9% хлорида натрия и 0,1% Риномарис) комнатной температуры, из них микропипеткой переносился на предметное стекло и накрывался покровным. Оценка двигательной активности ресничек проводилась через 5 и 25 мин от начала экспозиции.

Время наблюдения за пациентами составило 7 дней, вышеперечисленные параметры оценивались до начала и после окончания приема ТД.

Результаты

Согласно полученным данным (рис. 1), снижение ЧБР после 5 мин экспозиции клеточного материала в ис-

следуемом препарате (0,1% Риномарис) составило 6,3%, а спустя 25 мин — 16%. Согласно классификации препаратов по степени выраженности цилиодепрессивного эффекта [11] Риномарис можно отнести к 1-й (наиболее безопасной) группе (снижение ЧБР до 50% спустя 25 мин экспозиции клеточного материала в исследуемом препарате).

Показатели функциональной активности мерцательного эпителия (ЧБР, СТ) до и после 7-дневного приема препаратов представлены на рис. 2. Статистически достоверной разницы в полученных результатах не выявлено.

По результатам СТ достоверной разницы между показателями до и после применения препарата Риномарис не выявлено ($p > 0,05$), что говорит о незначительном изменении транспортной функции мерцательного эпителия под воздействием этого препарата.

Замедление транспортной функции слизистой носа у детей после лечения при приеме препарата Риномарис было меньшим по сравнению с контрольной группой.

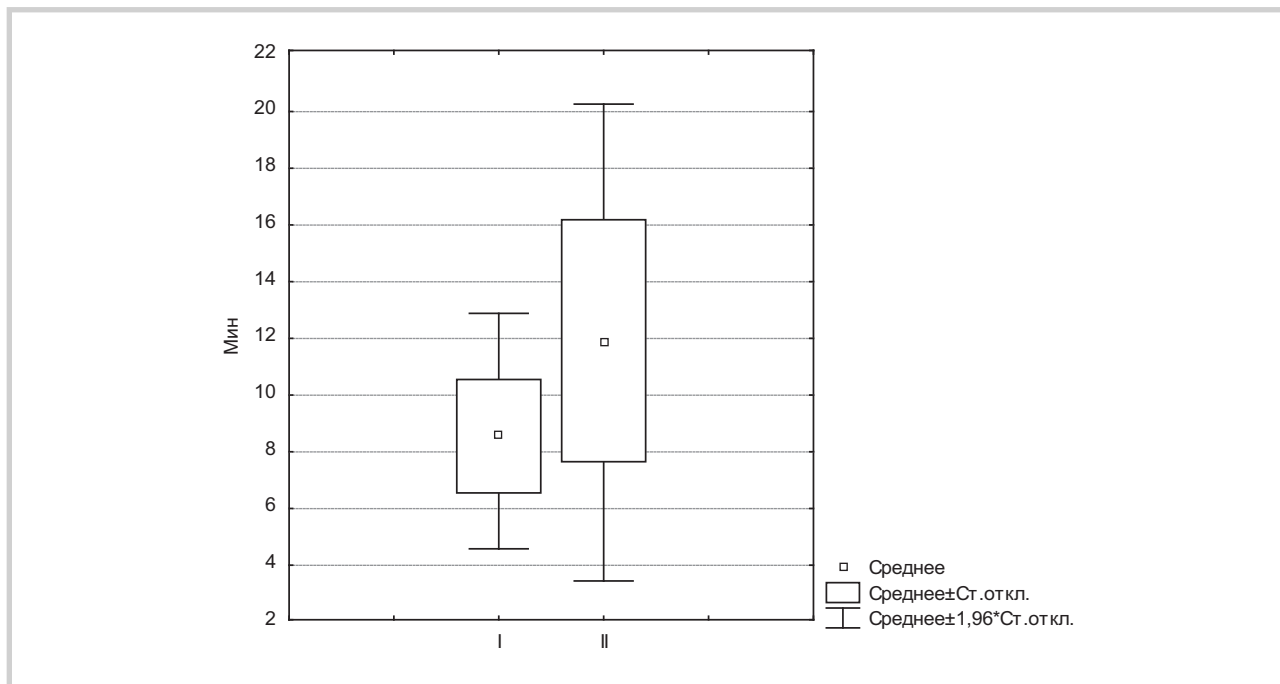


Рис. 2. Значения сахаринного теста (среднее значение в минутах) у пациентов, получавших Риномарис 0,1% и нафазолин 0,05%.

Выводы

1. Препарат Риномарис не влияет на ЧБР (отсутствие цилиодепрессивного эффекта) при приеме в течение 1 нед и незначительно влияет на транспортную функцию слизистой оболочки полости носа.

2. По степени выраженности цилиодепрессивного эффекта Риномарис можно отнести к наиболее безопасной группе препаратов.

3. Вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат Риномарис 0,1% для применения у пациентов в возрасте старше 6 лет курсом до 7 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shaari J., Palmer J.N., Chiu A.G., Judy K.D., Cohen A.S., Kennedy D.W., Cohen N.A. Regional analysis of sinonasal ciliary beat frequency. *Am J Rhinol* 2006; 20: 2: 150—154.
2. Cohen N.A. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006; 196: 20—26.
3. Dalhamm T. Mucous flow and ciliary activity in the trachea of rats and rats exposed to respiratory irritant gases. *Acta physiol scand* 1967; 36: Suppl 123: 432.
4. 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; 74: 9: 564—567.
5. Min Y.G., Yun Y.S., Rhee C.S., Sung M.W., Lee K.S., Ju M.S., Park K.S. Effects of phenylephrine on ciliary beat in human nasal respiratory epithelium: quantitative measurement by video-computerized analysis. *Laryngoscope* 1998; 108: 3: 418—421.
6. Inanli S., Ozturk O., Korkmaz M., Tutkun A., Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002; 112: 2: 320—325.
7. Armengot M., Basterra J., Garcia-Bartual E. The influence of anesthetics and vasoconstrictors on nasal mucociliary transport. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1989; 43: 2: 149—156.
8. Крамной А.И., Козлов В.С. Влияние назальных деконгестантов на двигательную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у пациентов с острым гнойным риносинуситом. *Вестн оторинолар* 2010; 1: 67—68.
9. 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; 87: 1: 30—38.
10. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность ресниччатых клеток. *Рос ринолог* 2008; 3: 14—16.
11. Васина Л.А. Оценка «цилиодепрессивного» эффекта топических деконгестантов. *Рос ринолог* 2009; 2: 26.