

Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь?

д.м.н. проф. С. В. Рязанцев, С. С. Павлова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, 190013, Санкт-Петербург, Россия (И. о. директора – докт. мед. наук, проф. С. А. Карпищенко)

Резюме: В статье рассматриваются наиболее частые причины заболеваний, вызывающие затруднение носового дыхания. Согласно анализу медицинской документации заболевания, сопровождающиеся назальной обструкцией и ринореей, являются наиболее распространёнными заболеваниями человека. Приоритетную роль в развитии клинической симптоматики ринита играет высвобождение медиаторов воспаления – гистамина и брадикинина. Гистамин при рините опосредует каскад патологических реакций, в результате которого развивается местная вазодилатация, сопровождающаяся отеком слизистых оболочек; заложенность полости носа; повышение проницаемости сосудистой стенки; экссудация плазмы крови; раздражение нервных окончаний; запуск рефлекторных механизмов путем стимуляции гистаминорецепторов тройничного нерва. Рассмотрены особенности течения интермиттирующей и персистирующей форм аллергического ринита, патогенез аллергического воспаления. Для надежного устранения обильной ринореи, в сочетании с заложенностью носа, авторы рекомендуют использование комбинированного назального спрея, в составе которого имеются фенилэфрин и цетиризин (Phenylephrine + Cetirizine). На основании анализа литературных данных, обоснована эффективность и безопасность применения топической формы цетиризина. Рассмотрены аспекты клинического применения комбинации фенилэфрина и цетиризина при воспалительных и аллергических заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, в патогенезе которых ключевую роль играет отек слизистой оболочки полости носа. Обосновывается, что новый комбинированный назальный спрей отечественного производства, является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с проявлениями различных форм ринита и назальной обструкцией.

Ключевые слова: *деконгестанты, комбинированные интраназальные препараты, острый ринит, аллергический ринит, застойные явления, назальная обструкция, фенилэфрин, цетиризин.*

Библиография: 25 источников.

Difficult nasal breathing in the ENT-practice: how to help?

S.V. Ryazantsev, S.S.Pavlova

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, 190013, Russia

Abstract: The article discusses the most common causes of diseases that cause difficulty in nasal breathing. According to the analysis of medical documentation, diseases accompanied by nasal obstruction and rhinorrhea are the most common human diseases. The priority role in the development of the clinical symptoms of rhinitis is played by the release of inflammatory mediators - histamine and bradykinin. Histamine in rhinitis mediates a cascade of pathological reactions, as a result of which local vasodilation develops, accompanied by swelling of the mucous membranes; nasal congestion; increased permeability of the vascular wall; exudation of blood plasma; irritation of nerve endings; triggering reflex mechanisms by stimulating trigeminal histamine receptors. Peculiarities of the course of intermittent and persistent forms of allergic rhinitis, the pathogenesis of allergic inflammation are considered. To reliably eliminate abundant rhinorrhea, combined with nasal congestion, the authors recommend the use of a combined nasal spray, which contains phenylephrine and cetirizine (Phenylephrine + Cetirizine). Based on the analysis of literature data, the effectiveness and safety of the use of the topical form of cetirizine are substantiated. Aspects of the clinical use of the combination of phenylephrine and cetirizine in inflammatory and allergic diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, in the pathogenesis of which the key role is played by swelling of the mucous membrane of the nasal cavity, are examined. It is proved that the new combined nasal spray of domestic production is an effective and safe method for treating patients with manifestations of various forms of rhinitis and nasal obstruction.

Keywords: *decongestants, combined intranasal drugs, acute rhinitis, allergic rhinitis, congestion, nasal obstruction, phenylephrine, cetirizine*

Bibliography: 25 sources.

Это заболевание или вариант нормы? Ответить на этот вопрос пациента далеко не всегда просто. Некоторые люди, из-за особенностей психики фиксируясь на своих ощущениях, могут агравировать такие симптомы, как периодическая заложенность одной половины носа или ощущение стекания назального секрета по задней стенке полости носа. Индивидуальный подход к каждому пациенту должен помочь ответить на поставленный вопрос в зависимости от того, насколько предъявляемые жалобы соответствуют объективным изменениям в полости носа.

Однако, согласно Книге рекордов Гиннеса, самым распространенным заболеванием в мире является ринит. Существуют множество причин, вызывающих воспаление слизистой оболочки полости носа и множество патогенетических механизмов, реализующих воздействие самых разнообразных факторов. Чаще всего диагностируют острые инфекционные риниты как специфические, так и неспецифические, хронические гипертрофические и атрофические риниты, эндокринные риниты, риниты, возникающие при беременности, медикаментозные риниты, неаллергические риниты с эозинофилией, риниты пожилого возраста, идиопатические риниты. Риниты могут сопутствовать искривлению носовой перегородки и полипам полости носа, катаральному и гнойному синуситу, острому респираторно-вирусному заболеванию [1] Анализ медицинской документации показывает, что наиболее частым диагнозом является инфекционный или аллергический ринит. В этиологии инфекционного ринита основное значение имеет снижение местной и общей резистентности организма и активация микрофлоры в полости носа. Обычно это происходит при общем или местном переохлаждении, которое нарушает защитные нервно-рефлекторные механизмы. Ослабление местного и общего иммунитета при переохлаждении всего тела или его частей ведёт к повышению болезнетворной активности сапрофитирующих в полости носа микроорганизмов, в частности стафилококков, стрептококков и некоторых других, особенно у людей, не закалённых к холоду и резким перепадам температуры. Воздействие переохлаждения быстрее проявляется у лиц со сниженной резистентностью, особенно на фоне хронических болезней, у пациентов, ослабленных острыми заболеваниями.

Нарушение носового дыхания при ринитах может носить как периодический, так и постоянный характер, быть односторонним или двусторонним и являться результатом обструкции носовых ходов, вызванной отеком или гиперплазией слизистой оболочки, полипами или патологическим секретом. [2] Отделяемое из полости носа может быть слизистым, слизисто-гнойным, гнойным и отходить при сморкании, либо стекать по задней стенке глотки. При выраженном остром процессе интенсивность указанных симптомов может возрастать, присоединяются признаки общей интоксикации.

Рост воспалительных поражений полости носа и околоносовых пазух в первую очередь связан с повышением аллергического фона населения, вызванного неблагоприятными факторами окружающей среды, снижением специфической и неспецифической резистентности организма, а также появлением резистентных штаммов в результате несвоевременного прекращения лечения, массового неконтролируемого применения антибиотиков. [3]

В соответствии с международной программой ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [4], разработанной в сотрудничестве со Всемирной организацией здравоохранения, в пересмотре 2016 года, аллергический ринит определяется как заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся развитием IgE-зависимого воспаления слизистой оболочки полости носа и, по своему течению, подразделяется на персистирующий и интермиттирующий на основании длительности сохранения симптомов.

Аллергический ринит проявляется классической триадой: ринореей, чиханьем, нарушением носового дыхания, зачастую также и обоняния. Пусковыми факторами развития аллергического ринита в основном выступают воздушные аллергены. Из наиболее распространённых "домашних" агентов следует назвать бытовые факторы развития аллергии, в частности клещей рода *Dermatophagoides*, наиболее значимых аллергических компонентов домашней пыли. Еще один из самых сильнодействующих бытовых аллергенов – шерсть домашних животных, кормом для аквариумных рыб, пищевые продукты и лекарственные препараты. К основным «внешним» аллергенам относят пыльцу растений и плесневые грибки. Аллергены, попадая вместе с воздухом в полость носа, частично оседают на мерцательном эпителии и, вступая в местный контакт, сенсibiliзируют организм. При их повторном попадании на сенсibiliзированную слизистую оболочку возникает IgE-зависимая аллергическая реакция. Для аллергического ринита характерна воспалительная инфильтрация слизистой оболочки полости носа различными клетками.

Интермиттирующий аллергический ринит характеризуется проявлением симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году. Течение заболевания лёгкое. При этом не нарушен сон, у пациента сохранена нормальная повседневная активность, он может заниматься спортом. Профессиональная деятельность или учёба в школе не страдают.

Персистирующий аллергический ринит характеризуется проявлением симптомов более 4 дней в неделю или более 4 недель в году. Для данной формы заболевания характерны постоянные симптомы ринореи и заложенности носа, но как правило, менее

выраженные, чем в период, например, сезонного весеннего обострения при интермиттирующей форме.

Аллергический ринит является результатом реакции гиперчувствительности I типа, при которой воздействие аллергенов на восприимчивые индивидуумы приводит к сенсibilизации путем производства конкретных IgE, направленных против внешних белков. Взаимодействие аллергена с IgE происходит на тучных клетках соединительной ткани и базофилах, что обуславливает высвобождение из тучных клеток и базофилов биохимических медиаторов, наиболее значимым среди которых является гистамин, который связывается с H1-рецепторами, расположенными на поверхности нервных волокон типа C, отвечающих за болевую чувствительность. Данных волокон очень много в слизистой оболочке и подслизистом слое полости носа. Связывание аллергена с аллергенспецифическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное вещество медиаторов воспаления: гистамина, триптазы, простагландина D2, лейкотриенов B4 и C4, кининов, которые действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы аллергического ринита. Именно действием медиаторов на нейрорецепторы и рецепторы сосудов можно объяснить возникновение симптомов ринита при аллергическом ответе.

Периодическими или многолетними выделениями из полости носа может сопровождаться вазомоторный ринит, в основе которого лежит нарушение нейровегетативной регуляции тонуса сосудов. Число M-холинорецепторов в слизистой оболочке полости носа у пациентов с вазомоторным ринитом увеличено и соотносится со степенью гиперсекреции и частотой заложенности носа. Увеличение $\alpha 1$ -адренорецепторов соотносится со степенью набухания слизистой полости носа. Кроме того, вазомоторный ринит может развиваться в результате грубого нарушения анатомии структур носа, в частности перегородки носа, гипертрофии носовых раковин. Еще одна из причин жалоб на выделения из полости носа - эндокринные заболевания, например, гипотиреоз, поэтому лица с длительной ринореей должны быть обследованы на предмет заболеваний щитовидной железы [5].

В понятие вазомоторный ринит включен ринит, возникший в результате профессиональной деятельности человека. Профессиональный вазомоторный ринит, как правило, характеризуется прерывистыми или стойкими симптомами, такими как заложенность носа, выделения из носа слизистого или водянистого характера, приступообразное чиханье, зуд в носу, и является вторичным по отношению к условиям рабочей среды. Несмотря на включение профессионального ринита в группу

вазомоторных ринитов, его происхождение может носить как аллергический, так и неаллергический характер [5].

Таким образом, по степени распространенности, медико-социальной значимости, влиянию на здоровье и качество жизни пациентов проблема ринитов считается одной из самых актуальных. Длительно протекающие в слизистой оболочке носа воспалительные процессы приводят к вторичным иммунодефицитным состояниям и угнетению местных защитных механизмов. Следовательно, повышается вероятность развития острого воспаления среднего уха, синусита, фарингита, трахеобронхита, пневмонии.

Кроме того, гипоксия, возникающая вследствие длительного нарушения носового дыхания, воздействует на церебральную гемодинамику, оксигенацию крови, способствуя развитию невротических состояний, головных болей, снижению памяти, концентрации внимания и нарушению сна [6].

В свете вышеизложенного понятен особый интерес практических врачей к проблеме рациональной терапии различных видов ринита.

Как правило топические сосудосуживающие препараты очень популярны как у большинства практикующих врачей, так и у пациентов, самостоятельно использующих деконгестанты. Это происходит потому, что назальные деконгестанты оказывают быстрый эффект, удобны для использования и их можно купить без рецепта. Самолечение и отсутствие информации о побочном действии назальных деконгестантов может приводить к негативным последствиям данной терапии, несмотря на неоспоримую её эффективность при определенной патологии. Опасность неконтрольного применения деконгестантов при рините заключается в том, что их применение может привести к развитию тахифилаксии. Больным требуется все большая доза лекарства для достижения эффекта. Многочисленные исследования показали, что применение некоторых деконгестантов курсом более 3–7 дней у пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом усугубляет отек слизистой носа и приводит к развитию медикаментозного ринита, развитию так называемого синдрома «рикошета» [7].

Вся сложность вопроса заключается в том, что группа сосудосуживающих препаратов местного действия неоднородна. Деконгестанты различаются по своим фармакодинамическим особенностям, выраженности и продолжительности действия, частоте возникновения побочных эффектов.

В свою очередь применение местных антигистаминных препаратов в виде эндоназального аэрозоля позволяет избежать большинства побочных эффектов, так или иначе присущих пероральным антигистаминным препаратам, и поэтому во многих

случаях делает эти средства препаратами выбора для немедленного и безопасного купирования симптомов аллергического ринита на начальных этапах лечения.

Перечень зарегистрированных и разрешенных к применению в России местных комбинированных средств антигистаминового ряда весьма ограничен. Широко применяется комбинация топического антигистаминного препарата диметиндена малеат и топического вазоконстрикторного препарата фенилэфрин (торговая марка «Вибрацил»).

В 2018 году появилась оригинальная, не имеющая аналогов, российская разработка: комбинация цетиризина и фенилэфрина в форме назального спрея (торговая марка «Фринозол»). Фринозол – уникальный комбинированный спрей цетиризина с фенилэфрином для лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. Спрей разработан отечественной фармацевтической компанией АО «ВЕРТЕКС» (Санкт-Петербург). Фринозол может быть рекомендован в качестве стартовой терапии у взрослых с 18 лет. Благодаря уникальному составу Фринозол оказывает двойное действие: противоаллергическое и сосудосуживающее.

Цетиризин – является конкурентным антагонистом гистамина. В 1995 году компанией Johnson & Johnson® был зарегистрирован под торговым названием Zyrtec в качестве новой молекулы. Механизм действия, фармакодинамика, эффективность и безопасность цетиризина хорошо изучены и не вызывают вопросов.

Блокада H₁-гистаминорецепторов является основным механизмом действия цетиризина. H₁-гистаминорецепторы представлены в плазматической мембране клеток гладких мышц, на сосудистых эндотелиальных клетках, в сердце и в центральной нервной системе, что характеризует разнообразие клинических проявлений аллергии.

Рецепторы H-1 неравномерно экспрессируются по всему организму. В носовой полости они обнаруживаются в:

- окончаниях тройничного нерва (при активации которых возникает зуд);
- окончаниях парасимпатических волокон (при активации которых возникает ринорея);
- в гладких мышцах сосудов полости носа (активация которых вызывает дилатацию сосудов и повышение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к экссудации и отеку слизистой полости носа [8-11]).

Действие молекулы цетиризина направлено на угнетение аллергической реакции на ранней стадии, снижению проницаемости капилляров, уменьшению миграции клеточного состава, тем самым ограничивается высвобождение медиаторов воспаления на поздней стадии. По литературным данным величина K_i, характеризующая сродство вещества к своей мишени, комплекса H₁ рецептор и цетиризин составляет от 5 до 14 нмоль/л, в то

время как в отношении рецепторов H-2, H-3, H-4 данный показатель выше 10 мкмоль/л, то есть связывание хуже в 1000 раз, что позволяет говорить о высокой H1-селективности молекулы цетиризина [12,13].

Фенилэфрин – агонист альфа-1-адренергических рецепторов потенцирует местное действие цетиризина, обладает более мягким вазоконстрикторным эффектом уменьшает отек слизистых оболочек и гиперемию тканей, застойные явления в слизистой оболочке полости носа, оказывает более мягкий эффект по сравнению с другими топическими деконгестантами, но при этом не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке. Также фенилэфрин мало влияет на β -рецепторы сердца.

Восстановление воздушной проходимости носоглотки улучшает самочувствие пациента и снижает опасность возможных осложнений, вызванных застоем слизистого секрета. Стоит отметить, что фенилэфрин в результате бережного воздействия на слизистую оболочку носа характеризуется меньшим риском возникновения привыкания по сравнению с имидазолинами и, как следствие, реже провоцирует развитие "синдрома рикошета" Таким образом, комбинация цетиризина и фенилэфрина в форме назального спрея (торговая марка «Фринозол») устраняет сразу несколько симптомов ринита: заложенность, отечность слизистой оболочки, а благодаря антигистаминному действию может предупреждать зуд и чихание. Поэтому препарат для интраназального использования, содержащий не только адреномиметик, но и антигистаминный компонент, идеален в данной ситуации.

В состав препарата входит вспомогательное увлажняющее вещество глицерол, способствующее удержанию влаги, что помогает обеспечить увлажнение при сухости и раздражении слизистой оболочки носа.

Глицерол имеет три гидроксильные гидрофильные группы, способен образовывать девять водородных связей, благодаря которым хорошо удерживает молекулы воды. [14] В исследовании, проводимом на 44 добровольцах, показано, что 10% раствор глицерола уменьшает показатель трансэпидермальной потери воды (TEWL) при назальном применении с 100% до 88.0 \pm 13.6%; ($p < 0.006$) [15]. Также на экспериментальной модели было установлено, что глицерол с концентрацией менее 5% не вызывает изменений активности мукоцилиарного транспорта. [16]. В проведенном группой авторов плацебо контролируемом исследовании установлено, что при использовании глицерола значительно повышается гидратация рогового слоя кожи, улучшается функция эпидермального барьера по сравнению с группой контроля, а также снижены значения TEWL. [11, 17]

Практика применения местных назальных форм цетиризина для лечения аллергического ринита не нашло широкого распространения в мировой практике. Однако существуют комбинированные назальные спреи с левоцетиризином и фенилэфрином производства индийских производителей. Интраназальное применение антигистаминных средств обосновано и доказано клинически на примере азеластина, и появляется в снижении симптомов аллергического ринита по сравнению с использованием пероральных форм [18].

В исследовании группы авторов из Швеции подробно описано местное применение цетиризина для лечения аллергического ринита. В двойном слепом, перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали здоровые добровольцы без анамнеза аллергических реакций и ЛОР патологии, определялась активность цетиризина в форме назального спрея. [19,20]. Моделирование аллергического ринита производилось повторным назальным введением гистамина, что приводило к выраженной экссудации. Гистамин действует непосредственно на эндотелиальные клетки посткапиллярных венул, увеличивая макромолекулярную проницаемость микроциркуляторного русла. Концентрации α 2-макроглобулина, как показатель экссудации слизистой, авторы исследования определяли при помощи изотопного иммунологического анализа. В соответствии с перекрестным дизайном исследования, в качестве активного компонента у пациентов применялся назальный спрей с цетиризином и плацебо-спрей с периодом вымывания между использованием составов- 1 неделя. Во время исследования лекарственного средства устройство для назального спрея доставляло композиции цетиризин-динитрата (11,1 мг / мл), в результате чего общая доза составляла 4,88 мг (2,44 мг на каждый носовой ход). Доза гистамина (100 μ g/mL) была выбрана на основе предыдущих данных о реакции на дозу, чтобы вызвать легкую или умеренную экссудацию плазмы [18,21]. Общий объем вводимой жидкости в полость носа составлял 14 мл.

Назальный спрей, содержащий цетиризин-динитрат, уменьшал вызванную гистамином экссудацию слизистой по сравнению с плацебо во все моменты времени. Через 5-10 минут после обработки наблюдался статистически значимый эффект, который сохранялся до 15-минутной точки наблюдения, но не после этого. Антиэкссудативный эффект назального цетиризин-динитрата не был статистически значимым через 25 и 55 минут после лечения (по сравнению с плацебо, в группе которого также отмечено физиологическое понижение уровня экссудации слизистой после нанесения гистамина). В данном исследовании провокация гистамином вызывала лишь ограниченные симптомы, и было невозможно использовать этот параметр для оценки эффектов лечения.

Позднее исследовательская команда опубликовала полученные данные по сравнению назального спрея с цетиризином в пероральной лекарственной форме [22]. Цель исследования фокусировалась на клинической эффективности, подавлении явлений эксудации плазмы, определении уровня системного распределения при повторной аллергенной провокации у пациентов с аллергическим ринитом. В исследование были включены пациенты с анамнезом сезонного аллергического ринита, без хронических аллергических реакций, признаков инфекций верхних дыхательных путей. Перед стартом проводилось обследование уха, горла и носа, кожный тест с панелью сезонных и персистирующих аллергенов.

Носовые симптомы и пик вдоха регистрировали утром, через 10 минут после введения аллергена и вечером. Фармакокинетика препарата контролировалась у 8 пациентов. Остальные 28 пациентов были десенсибилизированы местно гистамином через 12 и 24 часа после конечных топических и пероральных доз цетиризина соответственно. Носовой лаваж уровня $\alpha 2$ -макроглобулина определяли для оценки гистамин-индуцированной эксудации плазмы. В течение трех последних дней (из семи) создания модели аллергического ринита были получены стойкие симптомы. Оба способа лечения снижали симптомы через 10 минут после введения аллергена ($P < 0.001$ против плацебо). Топический цетиризин, в отличие от перорального, уменьшал вызванную гистамином плазменную эксудацию ($P < 0.01$ по сравнению с плацебо), в то время, когда системные уровни лекарственного вещества были схожи в обеих схемах лечения.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с аллергическим ринитом сравнивались эффекты новой местной композиции цетиризина дважды в день с пероральной формой (10 мг один раз в день) в течение 12 дней. Важными точками в оценке клинической эффективности служили субъективные данные разрешения назальной симптоматики (заложенность, выделения, чихание/зуд) у испытуемых и пиковый инспираторный поток (peak inspiratory flow- PIF). Носовые симптомы и PIF регистрировали утром, через 10 минут после каждого введения аллергена и вечером. Симптомы оценивались следующим образом:

- 0 - для отсутствия симптомов;
- 1 для слабых симптомов;
- 2 для умеренных симптомов;
- 3 для тяжелых симптомов.

Баллы по отдельным симптомам суммировались для получения общего балла по носовым симптомам (total nasal symptom score- TNSS) (диапазон 0–9) в каждой из точек наблюдения. Носовой PIF измеряли с использованием назального инспираторного

расходомера (Clement-Clark, Harlow, England), с адекватной чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью[23]. Как и в первом исследовании уровни α 2-макроглобулина в назальном лаваже использовались как показатель гистаминовой экссудации в плазме.

Исследователи пришли к выводу, что цетиризина - динитрат уменьшает симптомы аллергического ринита, вызванного острым воздействием аллергена в модели повторного заражения, используемой в этом исследовании, и что этот эффект имеет тот же профиль и величину, что и клиническая доза (10 мг один раз в день) перорального цетиризина. Кроме того, поскольку фармакокинетические свойства были сопоставимы между двумя схемами лечения цетиризином, ингибирующее действие местного цетиризина на вызванную гистамином плазменную экссудацию может в значительной степени быть связано с локальной эффективностью лекарственного средства, а не с системными уровнями лекарственного средства.

Обратимся к другим данным, опубликованным по результатам исследований назального спрея, содержащего цетиризин, у взрослых с хроническим аллергическим ринитом. Группа из 360 пациентов с хроническим аллергическим ринитом была включена в исследование, за основной критерий эффективности которого был принят процент дней без симптомов ринита или с легкими симптомами. Разница (26,2%) между плацебо и группами с интраназальным применением цетиризина была клинически и статистически значимой ($P = 0,011$). Эти результаты показывают, что лечение интраназальным цетиризином превосходит плацебо и имеет место при лечении аллергического ринита [24].

Комбинация цетиризина и фенилэфрина, разработанная отечественным производителем, в форме назального спрея «Фринозол» предназначена для местного интраназального применения. Её активность не зависит от концентрации активных веществ в плазме крови.

Схема применения: по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в сутки (при необходимости 3 раза в сутки). Спрей разрешен к применению в течение 7 дней. Флакон следует держать вертикально, распылителем кверху. При использовании наклонить голову, вставить наконечник флакона в носовой ход, 1 раз коротким резким движением нажать на распылитель. Во время впрыскивания рекомендуется сделать легкий вдох через нос. Перед введением препарата следует тщательно очистить носовые ходы. Данный препарат, в отличие от гормональных спреев, снимает заложенность сразу после использования.

Показания к применению:

- острый ринит (в т.ч. при простудных заболеваниях);
- аллергический ринит (в т.ч. при сенной лихорадке);
- вазомоторный ринит;
- хронический ринит;
- острый и хронический синусит;
- острый средний отит (в качестве вспомогательного метода лечения);
- подготовка к хирургическим вмешательствам в области носа и устранение отека слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух после хирургических вмешательств в этой области.

Согласно открытому многоцентрового, рандомизированному клиническому исследованию, проведенному на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, проведенного в двух параллельных группах, была оценена эффективность препарата «Фринозол» и другого аналогичного препарата. Длительность участия пациента в исследовании составила 14 дней, включая скрининг, период терапии, период наблюдения и заключительного обследования. Непосредственно длительность терапии исследуемыми препаратами составляла 7 дней.[25]

Первая группа получала спрей назальный «Виброцил» по 2 впрыскивания в каждый носовой ход трижды в день в течение 7 дней, вторая группа спрей назальный «Фринозол» в той же дозировке и режиме терапии. Концентрация фенилэфрина в препаратах Фринозол и Виброцил одинакова и составляет 2,5мг на 1мл. Содержат различные антигистаминные компоненты: диметинден в препарате «Виброцил» и цетиризин в препарате «Фринозол»

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была оценка динамики таких симптомов как заложенность носа, ринорея, зуд в носу и гипосмия по 10 см ВАШ через 1 день после начала лечения по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки включали оценку динамики назальных симптомов по ВАШ через 7 дней терапии, изменения значений показателей опросника CQ-5 и оценку эффективности исследователем (оценке «0» соответствовало выраженное ухудшение, оценке «7» – выраженное улучшение).

По параметрам безопасности статистически значимой разницы между группами не выявлено. Ни одно из возникших нежелательных явлений не было серьезным и не повлекло преждевременного исключения пациентов из исследования. Не было обнаружено отрицательной динамики жизненных показателей, параметров электрокардиографии и физикального осмотра.

По результатам проведенного исследования и сравнительного анализа первичной и вторичных конечных точек, а также проведенного комплексного анализа безопасности, был сделан вывод о том, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения. Хорошо переносится пациентом и не вызывает нежелательных явлений в течение терапии. [25]

Выводы:

1. Включение препарата «Фринозол» в комплексную терапию различных видов инфекционных ринитов способствует быстрому и выраженному ослаблению симптомов заболевания.

2. Применение препарата «Фринозол» позволяет уменьшить продолжительность применения системных антигистаминных препаратов второго поколения, предупредить обострение аллергического ринита и, соответственно, уменьшить фармакологическую нагрузку на пациента.

3. Опыт применения препарата «Фринозол» показал не только его клиническую эффективность, но и продемонстрировал отсутствие серьезных побочных эффектов, аллергических реакций.

4. Данные анализа проведенных исследований целесообразно представлять к всестороннему обсуждению оториноларингологов и врачей смежных специальностей в рамках программ повышения квалификации.

Все это подтверждает целесообразность использования данного комбинированного препарата для местного интраназального применения в комплексной патогенетической и симптоматической терапии, и может быть рекомендовано к широкому применению.

Литература

1. Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фарма - котерапии: методические рекомендации // Составители: С. В. Рязанцев, С. А. Артюшкин. – СПб.: Полифорум Групп, 2018. – 40 с
2. Шиленкова В. В., Федосеева О. В. Носовой цикл и риносинусит: новый взгляд на проблему // Российская оториноларингология. 2019;18(2):70–76. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-2-70-76
3. Карпова Е.П., Соколова М.В. Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов у детей с алергоанамнезом // Лечащий врач. – 2011. – № 4. <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435179/>

4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
5. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Ринорея – симптом многих заболеваний! // *Медицинский совет*. 2017;(20):68-71. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-20-68-71>
6. Будковая М. А., Артемьева Е. С. Объективная оценка функции носового дыхания у пациентов после ринохирургических вмешательств // *Российская оториноларингология № 1 (92) 2018*, С 25-33 eLIBRARY ID: 32296346
7. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. *Российская оториноларингология*, 2005, 6: 71-74..
8. Hideaki Shirasaki, Etsuko Kanaizumi, Nobuhiko Seki, Tetsuo Himi; Localization and Upregulation of the Nasal Histamine H1 Receptor in Perennial Allergic Rhinitis, *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 951316 doi: 10.1155/2012/951316
9. Watts AM, Cripps AW, West NP Cox AJ Modulation of Allergic Inflammation in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Sufferers With Topical Pharmaceutical Agents. *Front. Front Pharmacol*. 2019 Mar 29;10:294. doi: 10.3389/fphar.2019.00294
10. Taylor-Clark T, Foreman J ; Histamine-mediated mechanisms in the human nasal airway; *Current Opinion in Pharmacology* 2005, 5:214–220. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.12.004>
11. Robert M Naclerio, Claus Bachert, James N Baraniuk; Pathophysiology of nasal congestion; *Int J Gen Med*. 2010; 3: 47–57. doi:10.2147/ijgm.s8088
12. Timothy A Lewis, Lynn Bayless, Joseph B Eckman, James L Ellis, Donna M Wypij, 5-Lipoxygenase inhibitors with histamine H1 receptor antagonist activity, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 14; 9; (2004); p. 2265 – 2268 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.005>
13. Timothy A. Lewis, Lynn Bayless, Alan J. DiPesa, Joseph B. Eckman, Michelle A. Young 5-Lipoxygenase inhibition by N-hydroxycarbamates in dual-function compounds, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 15; 4; (2005); p. 1083 – 1085 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.023>
14. Fluhr JW, Darlenski R, Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):23-34. PMID: 18510666
15. Miwa M, Nakajima N, Matsunaga M, Watanabe K. Measurement of water loss in human nasal mucosa. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):453-5. DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2938
16. Нехороший А.А., Буриков А.А., Кутенко М.А. Активность мукоцилиарного транспорта под влиянием глицерола // *Современные проблемы науки и образования*. –

2012. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7192> (дата обращения: 17.01.2020).

17. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW., Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):39-45. Epub 2007 Nov 19 DOI: 10.1159/000111134

18 Greiff L, Andersson M, Svensson C, Persson CG. Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of α_2 -macroglobulin into human nasal airways. *Clin Exp Allergy.* 1997 Apr;27(4):438-44. PMID: 9146938

19. Korsgren M, Andersson M, Larsson L, Aldén-Raboisson M, Greiff L. Onset of action of a topical antihistamine as assessed by histamine challenge–induced plasma exudation responses // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61246-X

20. Svensson C, Baumgarten CR, Pipkorn U, Alkner U, Persson CG.. Reversibility and reproducibility of histamine induced plasma leakage in nasal airways. *Thorax.* 1989] PMID: 2648641

21. Greiff L, Pipkorn U, Alkner U, Persson C.G.A. The “Nasal Pool-device” applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. *Clinical & Experimental Allergy,* 2006, 20(3):253 - 259 ·DOI: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02680.x

22. Korsgren M, Andersson M, Borgå O, Larsson L, Aldén-Raboisson M, Malmqvist U, Greiff L.. Clinical efficacy and pharmacokinetic profiles of intranasal and oral cetirizine in a repeated allergen challenge model of allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60876-9

23. Starling-Schwanz R., Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis, *Allergy.* 2005 Jun;60(6):795-800. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00779.x

24. Clement P, Roovers MH, Francillon C, Dodion P. Dose - ranging, placebo - controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis, *Allergy* 49.8 (1994): 668-672. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00138.x

25. Карпищенко С.А., Ушакова С.Е., Фридман И.Л., Гринев И.А., Писарев В.В., Меркулов М.Е. Результаты открытого рандомизированного активно-контролируемого исследования эффективности и безопасности нового лекарственного препарата Фринозол спрей назальный (Фенилэфрин + Цетиризин) у пациентов с острой респираторной инфекцией. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(5):61-67.

<https://doi.org/10.17116/otorino20198405161>

References

1. Allergicheskij rinit: etiologiya, patogenez, osobennosti farma - koterapii: metodicheskie rekomendacii // Sostaviteli: S. V. Ryazancev, S. A. Artyushkin. – SPb.: Poliforum Grupp, 2018. – 40 s [In Russ]
2. SHilenkova V. V., Fedoseeva O. V. Nosovoj cikl i rinosinusit: novyj vzglyad na problemu // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2019;18(2):70–76. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-2-70-76 [In Russ]
3. Karpova E.P., Sokolova M.V. Vybor racional'nyh metodov terapii ostryh infekcionnyh rinitov u detej s allergoanamnezom // Lechashchij vrach. – 2011. – № 4. <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435179/> [In Russ]
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
5. Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Rinoreya – simptom mnogih zabolevanij! // Medicinskij sovet. 2017;(20):68-71. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-20-68-71> [In Russ]
6. Budkovaya M. A., Artem'eva E. S. Ob"ektivnaya ocenka funkcii nosovogo dyhaniya u pacientov posle rinohirurgicheskikh vmeshatel'stv // Rossijskaya otorinolaringologiya № 1 (92) 2018, S 25-33 eLIBRARY ID: 32296346 [In Russ]
7. Ryazancev S.V. Sovremennye dekonjestanty v kompleksnoj terapii ostryh i hronicheskikh zabolevanij LOR-organov. Rossijskaya otorinolaringologiya, 2005, 6: 71-74. [In Russ]
8. Hideaki Shirasaki, Etsuko Kanaizumi, Nobuhiko Seki, Tetsuo Himi; Localization and Upregulation of the Nasal Histamine H1 Receptor in Perennial Allergic Rhinitis, Mediators Inflamm. 2012; 2012: 951316 doi: 10.1155/2012/951316
9. Watts AM, Cripps AW, West NP Cox AJ Modulation of Allergic Inflammation in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Sufferers With Topical Pharmaceutical Agents. Front. Front Pharmacol. 2019 Mar 29;10:294. doi: 10.3389/fphar.2019.00294
10. Taylor-Clark T, Foreman J ; Histamine-mediated mechanisms in the human nasal airway; Current Opinion in Pharmacology 2005, 5:214–220. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.12.004>
11. Robert M Naclerio, Claus Bachert, James N Baraniuk; Pathophysiology of nasal congestion; Int J Gen Med. 2010; 3: 47–57. doi:10.2147/ijgm.s8088

12. Timothy A Lewis, Lynn Bayless, Joseph B Eckman, James L Ellis, Donna M Wypij, 5-Lipoxygenase inhibitors with histamine H1 receptor antagonist activity, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 14; 9; (2004); p. 2265 – 2268
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.005>
13. Timothy A. Lewis, Lynn Bayless, Alan J. DiPesa, Joseph B. Eckman, Michelle A. Young 5-Lipoxygenase inhibition by N-hydroxycarbamates in dual-function compounds, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 15; 4; (2005); p. 1083 – 1085
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.023>
14. Fluhr JW, Darlenski R, Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):23-34. PMID: 18510666
15. Miwa M, Nakajima N, Matsunaga M, Watanabe K. Measurement of water loss in human nasal mucosa. *Am J Rhinol.* 2006 Sep-Oct;20(5):453-5. DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2938
16. Nekhoroshij A.A., Burikov A.A., Kutenko M.A. Aktivnost' mukociliarnogo transporta pod vliyaniem glicerola // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* – 2012. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7192> (date of the application: 17.01.2020). [In Russ]
17. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW., Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):39-45. Epub 2007 Nov 19 DOI: 10.1159/000111134
- 18 Greiff L, Andersson M, Svensson C, Persson CG. Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of α_2 -macroglobulin into human nasal airways. *Clin Exp Allergy.* 1997 Apr;27(4):438-44. PMID: 9146938
19. Korsgren M, Andersson M, Larsson L, Aldén-Raboisson M, Greiff L. Onset of action of a topical antihistamine as assessed by histamine challenge–induced plasma exudation responses // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61246-X
20. Svensson C, Baumgarten CR, Pipkorn U, Alkner U, Persson CG.. Reversibility and reproducibility of histamine induced plasma leakage in nasal airways. *Thorax.* 1989] PMID: 2648641
21. Greiff L, Pipkorn U, Alkner U, Persson C.G.A. The “Nasal Pool-device” applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. *Clinical & Experimental Allergy,* 2006, 20(3):253 - 259 ·DOI: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02680.x

22. Korsgren M, Andersson M, Borgå O, Larsson L, Aldén-Raboisson M, Malmqvist U, Greiff L. Clinical efficacy and pharmacokinetic profiles of intranasal and oral cetirizine in a repeated allergen challenge model of allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007
DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60876-9
23. Starling-Schwanz R., Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis, *Allergy.* 2005 Jun;60(6):795-800. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00779.x
24. Clement P, Roovers MH, Francillon C, Dodion P. Dose - ranging, placebo - controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis, *Allergy* 49.8 (1994): 668-672. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00138.x
25. Karpishchenko S.A., Ushakova S.E., Fridman I.L., Grinev I.A., Pisarev V.V., Merkulov M.E. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo aktivno-kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti novogo lekarstvennogo preparata Frinozol sprej nazal'nyj (Fenilefrin + Cetirizin) u pacientov s ostroj respiratornoj infekciej. *Vestnik otorinolaringologii.* 2019;84(5):61-67. <https://doi.org/10.17116/otorino20198405161> [In Russ]

Информация об авторах:

1. Рязанцев Сергей Валентинович - д.м.н. профессор, заместитель директора по научно-координационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи" МЗ РФ, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9, тел. (812) 316-28-52, professor.ryazantsev@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>

Sergei V. Ryazantsev – MD, Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaia str.); tel.: +7(812) 316-28-52, e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>

2. Павлова Светлана Сергеевна - младший научный сотрудник организационно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи" МЗ РФ, врач-оториноларинголог, 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9, тел (812) 316-54-29, s-ultraviolet@mail.ru - <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>

Pavlova Svetlana Sergeevna - otorhinolaryngologist, junior researcher of the organizational and methodical department, research associate of Federal State Budgetary Institution Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia. Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaia str., 8-812-316-54-29, s-ultraviolet@mail.ru, - <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>